

République Algérienne Démocratique Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة ابن خلدون - تيارت
Université Ibn Khaldoun – Tiaret



Faculté des Sciences de la Matière
كلية علوم المادة
Département de Chimie
قسم الكيمياء

Mémoire

Présenté par :

M^{elle} HECHLEF khadidja

M^{elle} KADDARI soumia

Pour obtenir le diplôme de

Master II

Filière : Chimie

Spécialité: Chimie des matériaux

Sujet :

**Etudes des propriétés optique non linéaire de la
quinazolinone par DFT et des paramètres physicochimiques
par (QSAR)**

Soutenu le : 24/06/2019

Devant le jury:

➤ M ^r . BADAOUI Mohamed	Président	UNIV .Tiaret
➤ M ^{me} . DRISSI Mokhtaria	Examinatrice	UNIV .Tiaret
➤ M ^{me} . SOUALMI Saida	Encadreur	UNIV .Tiaret

Année Universitaire : 2018/2019

Remerciements

*On remercie tout d'abord **ALLAH** qui nous a données la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.*

*En second lieu, on remercie l'encadreuse Madame **SOUALMI SAIDA** maître de conférence 'MCA' à l'université de Tiaret pour sa disponibilité, sa patience, ses précieux conseils et son aide qui ont contribué à orienter et à réaliser notre recherche et notre réflexion durant toute la période du travail.*

*On remercie sincèrement Monsieur **BADAOUI MOHAMED** maître de conférence 'MCB' à l'université de Tiaret, qui a accepté la présidence du jury.*

*On remercie Madame **DRISSI MOKHTARIA**, maître de conférence 'MCA' à l'université de Tiaret d'avoir accepté d'examiner ce travail.*

On remercie toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail et qui ont toujours cru en nous.

*M^{lle} **HECHELEF Khadidja***

*M^{lle} **KADDARI Soumia***

Dédicace

Je dédie ce travail à :

*A l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, que dieu le garde ; **Mon Père.***

*A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur ; **Ma mère.***

*Aux personnes qui m'ont énormément aidée et pour leur soutien moral et leurs sacrifices le long de ma formation ; Mes très chers frères
(Djamel, Hamid, Bahaa)*

*A celles qui m'ont toujours aidée, écoutée, soutenue et encouragée tout au long de mon parcours ; celles qui ont toujours été présentes pour moi, **Ma grande sœur Rabia** et ma jumelle **Fatiha** et leurs maris, à mon chère **Malika***

*A mon chère amie et mon binôme à 5 années d'étude **Soumia.***

*A mes nièces et mes neveux (**Soumia, Ratil, Marwa, Basma, Rodaina.**)*

*A mes très chères amies et toutes ses familles (**Nadjet, Ikram, Khadija, Fatima, Hayet, Afaf, Djemilla, Hanane, Khadija**)*

*À toute la promotion **CM***

*A toute la famille **Hechelef.***

Khadija

Dédicace

Je dédie ce travail à :

Ma mère : pour m'avoir donnée la vie et la joie de vivre. Ta bonne éducation, tes conseils et tes bénédictions n'ont jamais fait défaut. Que Dieu le tout puissant soit à vos côtés et vous accorde une meilleure santé.

Mon père : En signe de reconnaissance de l'immense bien que vous avez fait pour moi concernant mon éducation qui aboutit aujourd'hui à la réalisation de cette étude. Toute ma gratitude et mes profonds sentiments. Que Dieu le tout puissant soit à vos côtés et vous accorde une meilleure santé.

Ma sœur : FATIMA le bijou de ma vie

Mes frères : ABDOU et ABDELGHANI Que Dieu les garde pour moi Il m'est bien évidemment impossible de ne pas citer l'homme qui a été toujours présent pour moi : Mon fiancé ABDELKADER pour avoir accepté tant de sacrifices durant ces dernières années. Merci de tout mon cœur pour ton amour et ton appui moral.

Mon binôme : KHADIDJA, Mon âme sœur.

À mes amis : NADJET, AFFAF, DJEMILA, FATIMA ; qui ont toujours été à mes côtés et avec eux j'ai partagé les meilleurs moments de ma vie

Toute La famille KADDARI et BOUDEHRI

A toutes la promotion sortantes CM

Soumia

Listes des abréviations

Listes des abréviations

MQ	La mécanique quantiques
MM	La mécanique moléculaire
DM	La dynamique moléculaire
OA	Orbitale atomique
IR	Infrarouge
DFT	Théorie de la fonctionnelle de densité
2D	2-Dimensional
3D	3-Dimensional
HF	Hartree Fock
OM	Orbitales Moléculaires
CR	Doublets de cœur
LP	Doublets non-liants
BD	doublets de liaison
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
RQSA	Relations Quantitatives Structure-Activité
BV	Bande de valence
HO	Highest Occupied
R	Rayon
V	Volume
MW	Masse moléculaire
MR	réfractivité molaire



Listes des abréviations

d	Densité
HE	Energie d'Hydratation
Log P	Coefficient de partage 1-octanol/eau
P_{RX}	Coefficient de partage de molécule RX dans un système n-octanol/eau.
P_{RH}	Coefficient de partage de molécule RH dans un système n-octanol/eau.
Π_X	Paramètre lipophile du substituant X .
Π_{CORR}	Paramètre lipophile de correctif
P(e)	Coefficient de polarisabilité
ε₀	Constante diélectrique
C.S.D.S	Cambridge Structural Database System
C.C.D.C	Cambridge Crystallographic Data Center
MP2	Calcul de Møller-Plesset au second ordre de perturbation
AM1	Austin Model 1
6-31G d ou (6-31G*)	6 primitives gaussiennes, par un base triplezéta, l'une des orbitales découle de la contraction de trois gaussiennes.
B3LYP	Becke, three-parameter, Lee-Yang-Parr
D	debye
eV	Électronvolt
CNDO	Complete Neglect of Differential Overlap
INDO	Intermediate Neglect of Differential Overlap

Listes des abréviations

NAO	Les orbitales atomiques naturelles non liées
NBO	Naturel Bond Orbital
NPA	Natural Population Analysis
DMSO	Diméthylsulfoxyde
STO	Slater Type Orbital
E_{gap}	Energie de gap χ
χ	Electronégativité
η	La douceur
P	Coefficient de partition
ω	Indice d'électrophilicité
E_A	Affinité électronique
E_{Aa}	Affinité électronique adiabatique
E_{Av}	Affinité électronique verticale
IP	Potentiel d'ionisation
IP_a	Potentiel d'ionisation adiabatique
IP_v	Potentiel d'ionisation verticale
UHF	Unrestricted Hartree-Fock
RHF	Restricted Hartree-Fock
MP3	Calcul de Møller-Plesset au troisième ordre de perturbation
μ_0	La perméabilité du vide
P	La polarisation électrique
ONL	Optique non linéaire

Listes des abréviations

E	Champ électrique (Volt/m)
B	Densité de flux magnétique (Webber/m ²)
H	Excitation (ou champ) magnétique (Ampère/m)
D	La densité de flux électrique (Coulomb/m ²)
n_o	l'indice ordinaire
n_e	l'indice extraordinaire
μ	Potentiel chimique
α	Moment électrique dipolaire induit
β	l'hyperpolarisabilité du premier ordre
γ	l'hyperpolarisabilité du deuxième ordre
GSH	Génération de second harmonique
GTH	Génération de troisième harmonique
UV	ultra-violet
MESP	Le potentiel électrostatique moléculaire
E_{HOMO}	Energie de « Highest Occupied Molecular Orbital »
E_{LUMO}	Energie de « Lowest Unoccupied Molecular Orbital »
λ_a	longueurs d'onde d'absorption
MEP	Molecular Electrostatic Potential

Listes des tableaux

Listes des tableaux

Tableau IV.1 : Paramètres des positions atomiques de la molécule quinazolinone par DFT B3LYP/6-31G d.....	62
Tableau IV.2 : Les longueurs de liaison de la molécule quinazolinone déterminée par Gaussian et hyperchem.....	63
Tableau IV.3 : Les angles de valence de la molécule quinazolinone déterminée par Gaussian et hyperchem.....	64
Tableau IV.4: Les angles de torsion de la molécule quinazolinone déterminée par Gaussian et hyperchem.....	65
Tableau IV.5: Répartition des charges calculée par Mulliken et l'orbitale de liaison naturelle (NBO).....	68
Tableau IV.6: Analyse de la théorie des perturbations du second ordre de la matrice Fock en base NBO dans la quinazolinone.....	70
Tableau IV.7: Energie HOMO (E_{HOMO}), Energie LUMO (E_{LUMO}) et HOMO – LUMO Energie Gap (E_{GAP}) en eV, longueurs d'onde d'absorption (λ_a) * en nm de composés étudiés.....	75
Tableau IV.8: Les descripteurs de réactivité calculés, le potentiel d'ionisation (IP) et l'affinité électronique (EA) B3LYP/6-31G * niveau de la théorie.....	76
Tableau IV.9: La surface, le log P et l'énergie d'hydratation au niveau DFT.....	77
Tableau IV.10 : Les premières hyperpolarizabilités calculées (β) des composés étudiés en e^{-31} ESU.....	79
Tableau IV.11 : Les moments dipolaires électriques calculés (Debye), la polarisation (en a.u.), et la valeur β_{tot} de quinazolinone.....	81

Listes des figures

Liste des figures

Figure II.1 : Longueurs de liaison.....	20
Figure II.2 : Angles de valence.....	20
Figure II.3 : Représentation de l'angle de torsion.....	21
Figure II.4 : Diagramme énergétique des orbitales moléculaires frontières.....	25
Figure II.5 : Atome entouré par une grille.....	28
Figure II.6 : Atomes A, B et la zone de recouvrement X.....	28
Figure II.7 : Polarité des différents milieux cellulaires.....	31
Figure II.8 : Variation de l'énergie (E) du système en fonction du nombre total d'électrons (N).....	36
Figure III.1 : Quinazolinone	45
Figure III.2 : Méthode de l'étude de l'activité bactérienne.....	45
Figure III.3 : Chloramphénicol (référence).....	46
Figure III.4 : Moment dipolaire électrique de deux charges unitaires distantes de 1 Å.....	50
Figure III.5 : Principe de la génération de second harmonique.....	52
Figure III.6 : Principe de la génération de troisième harmonique.....	52
Figure III.7 : Représentation schématique d'une molécule « push-pull » constituée d'un groupement donneur d'électrons relié par un système π conjugué à un groupement accepteur d'électrons.....	54
Figure III.8 : Exemples typiques de systèmes π conjugués pour les molécules «push-pull»	54
Figure III.9 : Exemple de quelques groupements donneurs et accepteurs d'électrons intervenant dans les molécules « push-pull ».....	55
Figure IV.1 : Structure de la molécule quinazolinone optimisée par DFT B3LYP/6-31Gd... 60	
Figure IV.2 : Energie minimale globale de la quinazolinone obtenue par DFT B3LYP/6-31Gd.....	60
Figure IV.3 : Représentation des distances interatomiques.....	61

Listes des figures

- Figure IV.4 :** Charges atomiques de Mulliken de la quinazolinone obtenues par DFT B3LYP / 6-31G d.....**66**
- Figure IV.5 :** Charges atomiques de NBO de la quinazolinone obtenues par DFT B3LYP / 6-31G d.....**67**
- Figure IV.6 :** Potentiel électrostatique moléculaire cartographié sur la surface d'isodensité de la molécule quinazolinone calculée au niveau de la théorie B3LYP / 6-311 + G (d, p).....**73**
- Figure IV.7 :** Schéma de distribution de l'HOMO et du LUMO de quinazolinone à B3LYP/6-31G * niveau de la théorie.....**74**
- Figure IV.8 :** Variation du moment dipolaire de quinazolinone obtenue par les méthodes DFT/B3LYP/6-31G, DFT/CAM-B3LYP/6-31G *et HF/6-31G*.....**79**
- Figure IV.9 :** Variation de polarisabilité de quinazolinone obtenue par les méthodes DFT/B3LYP/6-31G, DFT/CAM-B3LYP/6-31G *et HF/6-31G*.....**80**
- Figure IV.10 :** Variation de l'hyperpolarisabilité de quinazolinone obtenue par les méthodes DFT/B3LYP/6-31G, DFT/CAM-B3LYP/6-31G *et HF/6-31G*.....**80**



Table des matières

Table des matières

Table de matière

Listes des abréviations	I
Listes des tableaux	III
Listes des figures	IV
Introduction générale	1
Reference bibliographique	3

Chapitre I :

Etude bibliographique sur les méthodes de modélisation moléculaire et sur gaussian09 et GaussView.

I.1. Introduction.....	4
I.2. Modélisation moléculaire	4
I.3. Etude structurale par les calculs de la chimie quantique	5
I.3.1. Schrödinger, la fameuse équation.....	5
I.3.2. Fonction d'onde et orbitales moléculaires.....	9
I.4.1. Méthodes de modélisation	10
I.4.1.1. Méthodes semi-empiriques.....	10
I.4.1.2. Méthodes ab initio	11
I.4.1.3. Méthode Hartree Fock	11
I.4.1.4. Théorie de la fonctionnelle de densité (DFT)	12
I.4.2. Bases de calculs	12
I.5. Logiciel Gaussian 0.9	13
I.5.1 Description du logiciel.....	13
I.5.2. Méthodes de calculs accessibles sur Gaussian09	13
I.5.3. Ce qui distingue Gaussian 09 mis à part d'autres programmes	14

Table des matières

I.6. Le logiciel GaussView05.....	14
Reference bibliographique	16

Chapitre II :

Analyse structurel d'une molécule et modèle QSAR

II.1. Introduction.....	18
II.2. Analyse structurale d'une molécule	18
II.2.1. Optimisation géométrique.....	18
II.2.1.1. Paramètre des positions atomiques	19
II.2.1.2. Longueurs des liaisons chimiques.....	19
II.2.1.3. Angles de valence	20
II.2.1.4. Angles de torsion.....	20
II.3. Analyse de la population.....	21
II.3.1. Analyse de population de Mulliken	21
II.3.2. Analyse des liaisons naturelles (NBO)	23
II.4. Théorie des orbitales moléculaires frontières	25
II.4.1. Energie des orbitales frontières	26
II.5. Relations quantitatives structure-activité (RQSA).....	26
II.5.1. Définition	26
II.5.2. Les descripteurs physico-chimiques	27
II.5.2.1. Volume et surface moléculaire.....	27
II.5.2.2. Energie d'hydratation	29
II.5.2.3. Paramètre de lipophile	30
II.5.2.4. Polarisabilité.....	32

Table des matières

II.5.2.5. Réfractivité molaire	33
II.6. Les descripteurs quantiques/électroniques	33
II.6.1. Le moment dipolaire	34
II.6.2. Energie HOMO	34
II.6.3. Energie LUMO.....	34
II.6.4. Gap énergétique	35
II.6.5. Electronégativité	35
II.6.6. Dureté et Douceur	35
II.6.7. Indice D'électrophilicité	35
II.6.8. Potentiel chimique électronique	36
II.6.8.1. Affinité électronique E_A	36
II.6.8.2. Potentiel d'ionisation IP	37
II.7. Logiciel Hyperchem	37
II.7.1. Conception générale du logiciel.....	37
II.7.1.1. Base de données	37
II.7.1.2. Système d'unité	38
II.7.1.3. Système de calcul.....	38
II.7.1.4. Système d'affichage des résultats	39
II.7.1.5. Etapes de modélisation	39
Reference bibliographique	41

Chapitre III :

L'étude bibliographique sur les dérivés de quinazolinone et sur les propriétés optique non linéaire.

III.1. L'étude bibliographique sur les dérivés de quinazolinone	44
---	----

Table des matières

III.1.1. Généralité.....	44
III.1.2. Importance biologique des dérivés de quinazolinone	44
III.1.3. Méthodes de l'étude de l'activité antibactérienne	45
III.2. Etude bibliographique des propriétés optique non linéaire	46
III.2.1. Optique non-linéaire	47
III.2.1.1. Propriétés électromagnétique du milieu	47
III.2.1.2. Equation de maxwell	47
III.2.1.3. Equation de propagation d'une onde électromagnétique	48
III.2.1.4. Vitesse de phase	48
III.2.1.5. Indice de réfraction	49
III.2.1.6. Polarisation et susceptibilité	49
III.2.2.7 Origine physique du non linéarité optique	49
III.3. Moment dipolaire	50
III.4. Polarisation et hyperpolarisabilité de la matière.....	50
III.5. Mécanisme de polarisation	51
III.6. Exemples des phénomènes optiques non linéaires	52
III.6.1. Génération de second harmonique (GSH)	52
III.6.2. Génération de troisième harmonique (GTH)	52
III.7. Matériaux pour l'optique non linéaire.....	53
III.7.1. Propriétés recherchées pour les matériaux ONL	53
III.7.2. Quelques exemples des matériaux ONL	53
III.7.2.1. Matériaux organiques	53
III.7.2.2. Matériaux inorganiques	55

Table des matières

Reference bibliographique	56
Chapitre IV :	
Résultats et discussion	
IV.1. Introduction.....	58
IV.2. Optimisation géométrique de la quinazolinone	59
IV.2.1. Méthode de recherche des minima	59
IV.2.2. Paramètres positionnelles.....	61
IV.3. Analyse de population	66
IV.3.1. Charges de Mulliken et NBO.....	66
IV.3.2. Analyse NBO (Orbitales naturelles atomiques)	69
IV.4. Potentiel électrostatique moléculaire	72
IV.5. Orbitales moléculaires de frontière (FMOS)	73
IV.6. Étude de relation quantitative structure-activité QSAR	77
IV.7. Effets optiques non linéaires (ONL)	78
IV.8. Conclusion	82
Reference bibliographique	83
Conclusion Général	85
Annexe 1: La suite de (Tableau IV.6)	86
Annexe 2: Optimisation Semi amperique par logiciel hyperchem	90
Annexe 3 : Analyse NBO (Natural Bond Orbital)	93
Annexe 4 : Méthode de calcul de la polarisabilité et hyperpolarisabilité.....	94
Annexe 5 : Les spectres d'absorptions	96

Introduction générale

Introduction générale

La recherche et la synthèse de nouveaux composés chimiques sont aujourd'hui souvent basées sur l'utilisation de l'informatique associée à une étude par la chimie computationnelle qui est devenue indispensable pour le développement de nouveaux composés, matériaux et processus. Ainsi un nouvel outil est apparu permettant à tout chimiste de mieux appréhender les problèmes liés au domaine moléculaire : la modélisation moléculaire [1-2].

Les méthodes théoriques utilisées pour l'obtention de modèles permettant de comprendre les propriétés physico-chimiques et les interactions moléculaires sont connues sous le nom de « Modélisation Moléculaire » [3].

Les méthodes théoriques qui permettent de calculer les données relatives à la structure et aux propriétés d'une molécule peuvent être subdivisées en deux catégories : la mécanique moléculaire et la mécanique quantique (semi-empirique, ab initio et DFT) [4].

La comparaison de l'activité biologique de certaines molécules et de leurs structures a permis d'établir dans de nombreux cas des corrélations entre les paramètres structuraux et les propriétés d'une molécule. L'association des variations de l'activité biologique aux paramètres structuraux permet d'obtenir un système d'équations qui donne, pour une série chimique donnée et pour une activité définie, une équation de corrélation. L'intérêt essentiel de cette équation est qu'elle doit permettre de déterminer les valeurs des paramètres qui correspondent à une activité biologique maximale et de prédire l'activité des molécules qui n'ont pas encore été synthétisées [5].

La validité d'un modèle QSAR (*Quantitative Structure-Activity Relationships*) dépendra donc du choix que l'on aura fait sur les paramètres. Il est ainsi judicieux d'identifier et d'évaluer quantitativement les paramètres les plus pertinents à utiliser en fonction de l'activité et des molécules sélectionnées [6].

Le présent travail comporte quatre chapitres. Une étude bibliographique des différentes méthodes utilisées en modélisation moléculaire y compris celle relatives à la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), la méthode Hartree-Fock (HF), les méthodes semi-empiriques et une description des bases d'orbitales atomiques font l'objet du premier

Introduction générale

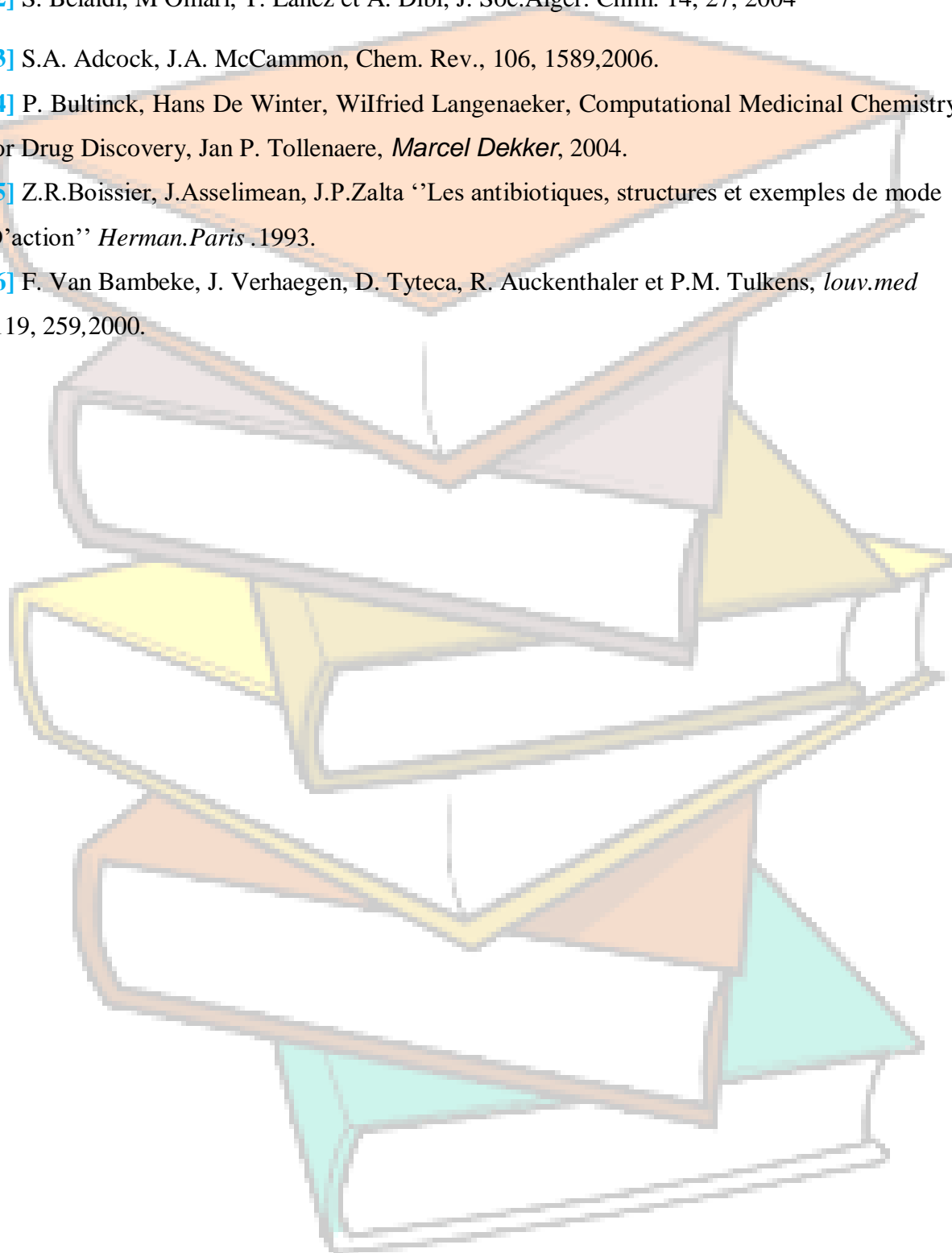
chapitre. Le deuxième chapitre comporte une Analyse structurel d'une molécule, analyse de population et modèle QSAR.

Le troisième chapitre concerne l'étude bibliographique sur les dérivés de quinazolinone et sur les propriétés optique non linéaire (ONL).

Le dernier chapitre rassemble les résultats et discussions de ; l'analyse structurel, l'analyse de population et l'étude théorique des propriétés électrostatiques : les charges nettes; moment dipolaire et la densité électronique, potentiel électrostatique ; analyse des orbitales moléculaires frontières et les orbitales naturelles de liaison...). Dans ce chapitre nous trouvons résultats qu'ont été obtenus par les calculs théoriques sur les propriétés d'optique non linéaire (la polarisabilité et l'hyper- polarisabilité). En fin terminons par une conclusion générale.

Références bibliographiques

- [1] E. Derety, J. Mol. Structr.Theochem, 459, 273 ,1999.
- [2] S. Belaidi, M Omari, T. Lanez et A. Dibi, J. Soc.Alger. Chim. 14, 27, 2004
- [3] S.A. Adcock, J.A. McCammon, Chem. Rev., 106, 1589,2006.
- [4] P. Bultinck, Hans De Winter, Wilfried Langenaeker, Computational Medicinal Chemistry for Drug Discovery, Jan P. Tollenaere, *Marcel Dekker*, 2004.
- [5] Z.R.Boissier, J.Asselimean, J.P.Zalta ‘‘Les antibiotiques, structures et exemples de mode D’action’’ *Herman.Paris* .1993.
- [6] F. Van Bambeke, J. Verhaegen, D. Tyteca, R. Auckenthaler et P.M. Tulkens, *louv.med* ,119, 259,2000.



Chapitre 1

*Etude bibliographique des
méthodes de modélisation
moléculaire*

I. 1. Introduction

La modélisation moléculaire est devenue un domaine de recherche bien établi au cours de la dernière décennie en raison des progrès du matériel informatique et des logiciels qui ont permis à la plupart des laboratoires académiques et industriels d'accéder à l'informatique haute performance et aux graphiques. ^[1]

La modélisation ou la chimie théorique qui assiste par ordinateur c'est une discipline qui permet de prévoir la structure et la réactivité des molécules ou des systèmes de molécules aux moyens de programmes informatique et elle donne des informations à l'échelle nanométrique.

L'évolution des outils informatiques a permis de mettre au point des techniques de calculs de plus en plus poussées, rendant ainsi possible l'étude des systèmes de plus en plus complexe. ^[2-3] Actuellement la chimie computationnelle couvre toutes les branches de la chimie. Son but est l'obtention, par le calcul, de résultats appropriés aux problèmes rencontrés en chimie tels les propriétés thermodynamiques, les grandeurs géométriques, les fréquences de vibration, les constantes de couplage, les chemins réactionnels et d'autres grandeurs qui ne sont pas accessibles par l'expérience comme par exemple les propriétés de l'état de transition. Ces circonstances favorisent une utilisation plus courante de ces outils dans différents domaines de la chimie pour la comparaison de résultats expérimentaux et calculé. ^[3]

I.2.Modélisation moléculaire

La modélisation moléculaire est l'investigation des structures et des propriétés moléculaires ; c'est un terme général qui englobe des différentes techniques de graphisme moléculaire et de chimie calculatoire sur ordinateur permettant de dessiner, afficher, simuler, analyser, calculer les propriétés des molécules. ^[4]

La modélisation par ordinateur d'une molécule implique généralement une présentation graphique de la géométrie ou de la configuration des atomes de la molécule, suivie de l'application d'une méthode théorique. ^[5]

De nos jours la modélisation et la simulation moléculaire est appliquée dans différents domaines telle que

- ❖ L'industrie : utilise de plus en plus la simulation numérique pour raccourcir le cycle de développement de ses nouveaux produits.
- ❖ Actualiser ; elle est reconnue comme une partie intégrante du processus de découverte de nouveaux médicaments, et le développement biomédical (prothèses, valves...)
- ❖ Clinique et diagnostic : La compréhension de phénomènes biologiques, et l'amélioration du diagnostic d'une pathologie (infarctus cardiaque...), et aussi aide à la prévision de son évolution (tumeur...), optimisation du traitement thérapeutique.
- ❖ Elles constituent un outil précieux pour prédire l'évolution des caractéristiques moléculaires, et permettent ainsi d'optimiser le choix des molécules, avant de les synthétiser.

La modélisation moléculaire a pour but de prévoir la structure et la réactivité des molécules ou des systèmes de molécules. Les méthodes de la modélisation moléculaire peuvent être rangées en trois catégories. ^[6]

- ❖ Les méthodes quantiques. **(MQ)**
- ❖ La mécanique moléculaire. **(MM)**
- ❖ La dynamique moléculaire. **(DM)**

I.3. Etude structurale par les calculs de la chimie quantique

I.3.1 Schrödinger, la fameuse équation

Dans l'interprétation standard de la mécanique quantique, l'état quantique, encore appelé fonction d'onde, est la description la plus complète d'un système physique. L'équation de Schrödinger est une équation qui décrit l'évolution de l'état quantique d'un système physique dans le temps. Cette équation porte le nom de son père, Erwin Schrödinger, qui l'a découverte en 1926. ^[7]

Pour une seule particule, un électron par exemple, elle s'écrit de la façon suivante :

$$\hat{H}\Psi(\vec{r},t) = i\hbar \frac{\partial}{\partial t} \Psi(\vec{r},t) \quad (\text{I.1})$$

Où

$$\hat{H} = -\frac{\hbar^2}{2m} \nabla^2 + V(\vec{r},t) \quad (\text{I.2})$$

Où

$\Psi(\vec{r},t)$: est la fonction d'onde de la particule à la position \vec{r} et au temps t , m sa masse.

\hat{H} : est l'opérateur Hamiltonien.

V : est l'énergie potentiel dans lequel la particule à la position r^{\rightarrow} et au temps t .

i : est l'unité imaginaire.

\hbar : est la constante de Planck réduite ($\hbar = \frac{h}{2\pi}$)

∇^2 : est l'opérateur Laplacien , $\nabla = \frac{\partial}{\partial x^2} + \frac{\partial}{\partial y^2} + \frac{\partial}{\partial z^2}$.

Dans le cas de plusieurs particules, comme dans un atome ou une molécule, Ψ sera fonction de leurs positions ($r^{\rightarrow}_1, r^{\rightarrow}_2, r^{\rightarrow}_3, \dots$) et du temps t . Si V ne dépend pas du temps, l'équation de Schrödinger peut être simplifiée en séparant la variable de position de la variable de temps. Il sera alors possible d'écrire la fonction d'onde comme étant le produit d'une fonction d'espace et d'une fonction temporelle.

$$\Psi(\vec{r},t) = (\vec{r})(t) \quad (\text{I.3})$$

En remplaçant cette écriture dans l'équation (I.1) après avoir négligé la fonction temporelle, on aboutit à la très familière équation de Schrödinger indépendante du temps

$$\hat{H}\Psi(\vec{r}) = E\Psi(\vec{r}) \quad (\text{I.4})$$

Où E est un scalaire, appelé valeur **propre** ^[8] de \hat{H} . C'est l'énergie totale du système. Cette forme est souvent suffisante en chimie théorique et elle sera utilisée dans le cadre de notre étude. La résolution de cette équation, également appelée équation aux valeurs propres, permet d'obtenir l'énergie d'un système mais aussi beaucoup d'autres propriétés. En théorie, résoudre cette équation permet de tout connaître du système.

Rappelons maintenant succinctement quelques notions sur les opérateurs en chimie quantique. A chaque observable physique O correspond un opérateur (\hat{O}), l'opérateur Hamiltonien \hat{H} par exemple est l'opérateur énergie. La seule valeur possible qui peut correspondre aux mesures physiques de l'observable H sera la valeur propre E (eq. (I.4). Mais pour l'obtenir numériquement, la connaissance de la fonction d'onde (appelée fonction propre) Ψ sera requise. En général, pour retrouver un opérateur, il suffit simplement d'écrire l'expression de l'observable sous la forme "mécanique classique" et de remplacer la coordonnée position x par l'opérateur position et chaque moment linéaire par l'opérateur $-i\hbar \frac{\partial}{\partial x}$. C'est ce qu'on retrouve par exemple dans le premier terme de l'Hamiltonien de l'équation (I.2) correspondant à l'énergie cinétique.

L'approximation de Born-Oppenheimer [9], permet de séparer le mouvement des électrons de celui des noyaux en se basant sur le fait que les électrons sont beaucoup plus légers et qu'ils bougent donc beaucoup plus rapidement que les noyaux. Les électrons sont ainsi considérés comme se déplaçant dans un champ moyen créé par des noyaux immobiles, et sont donc sujets à un potentiel nucléaire statique.

L'équation de Schrödinger à n électrons de positions \vec{r} et à N noyaux de positions \vec{R} peut ainsi être séparée en une partie nucléaire et une partie électronique. Puisque la fonction d'onde nucléaire dépend uniquement des coordonnées des noyaux, la fonction d'onde électronique sera alors calculée pour une position donnée des noyaux et dépendra de paramètres liés aux coordonnées nucléaires. L'expression de l'Hamiltonien électronique en unités atomiques sera alors la suivante :

$$\hat{H} = -\sum_{i=1}^n \frac{1}{2} \nabla^2_i - \sum_{i=1}^n \sum_{K=1}^N \frac{Z_K}{|r_i - R_K|} + \sum_{i=1}^n \sum_{j=1+i}^n \frac{1}{|r_i - r_j|} \quad (\text{I.5})$$

Avec

$$\hat{T}(\vec{r}) = -\sum_{i=1}^n \frac{1}{2} \nabla^2_i \quad ; \quad \hat{V}_{e-n} = -\sum_{i=1}^n \sum_{K=1}^N \frac{Z_K}{|r_i - \vec{R}_K|}$$

et
$$\hat{V}_{e-e} = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1+i}^n \frac{1}{|r_i - r_j|}$$

Le premier terme correspond à l'opérateur énergie cinétique des électrons $\hat{T}(\vec{r})$, le deuxième à l'opérateur énergie (potentielle) d'interaction électron-noyau \hat{V}_{e-n} et le troisième à l'opérateur répulsion électronique \hat{V}_{e-e} .

Si on souhaite obtenir l'énergie totale (électrons + noyaux), on ajoutera à l'Hamiltonien électronique le terme :

$$\sum_{I=1}^N \sum_{J=I+1}^N \frac{Z_i Z_j}{|R_i R_j|}$$

Cette double sommation correspond à l'opérateur énergie de répulsion noyau-noyau. Il n'est cependant possible de résoudre l'équation de Schrödinger (sauf pour des systèmes mono-électroniques, dits hydrogénoïdes) que de façon approchée. Il est nécessaire d'introduire des approximations principalement à deux niveaux : la fonction d'onde et l'Hamiltonien.

La résolution exacte de l'équation (I.5) n'est possible que pour l'atome d'hydrogène et les systèmes hydrogénoïdes. Pour les systèmes poly-électroniques, il est nécessaire de faire appel aux méthodes d'approximation pour résoudre l'équation de Schrödinger d'une manière approchée. Les propriétés moléculaires qui peuvent être calculées par la résolution de l'équation de Schrödinger sont multiples. On peut citer entre autres :

- ❖ Structures et énergies moléculaires.
- ❖ Fréquences de vibration.
- ❖ Energies de liaison.
- ❖ Chemins réactionnels.
- ❖ Orbitales moléculaires.
- ❖ Charges atomiques.
- ❖ Moments multipolaires.
- ❖ Affinités électroniques et potentiels d'ionisation.
- ❖ Polarisabilités et hyperpolarisabilités.
- ❖ Potentiels électrostatiques et densités électroniques.

I.3.2. Fonction d'onde et orbitales moléculaires

La fonction d'onde d'un système d'électrons dans un champ de noyaux est utile pour la valeur de l'énergie du système qu'elle nous permet de connaître. En elle-même, elle n'a aucune signification physique. Par contre, son carré est directement lié à la distribution de la densité électronique. Ainsi

$$\iiint |(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_n)|^2 d\vec{r}_1 d\vec{r}_2 \dots d\vec{r}_n = 1 \quad (\text{I.6})$$

Une fonction d'onde qui satisfait cette équation est dite normalisée. Nous avons défini précédemment la fonction d'onde comme n'étant dépendante que des coordonnées spatiales \vec{r} . En fait, elle comprend également une coordonnée de spin. Cette grandeur quantique est associée au mouvement de rotation inhérent à l'électron. Pour un seul électron, l'opérateur de spin \hat{s} n'accepte que deux valeurs propres : $\frac{+1}{2}$ et $\frac{-1}{2}$. Les fonctions propres de spin associées sont appelées respectivement α et β . Nous allons donc introduire la coordonnée x qui comprendra à la fois des coordonnées spatiales \vec{r} et le spin.

La fonction d'onde d'un système multi-électronique doit être antisymétrique par rapport à l'échange des coordonnées d'espace et de spin de deux électrons :

$$\Psi(x_1, x_2, \dots, x_i, x_j, \dots, x_n) = -\Psi(x_1, x_2, \dots, x_j, x_i, \dots, x_n) \quad (\text{I.7})$$

Cette propriété découle du principe d'indiscernabilité des électrons. La probabilité de trouver le système électronique dans une configurations donnée reste inchangée si on intervertit les coordonnées spatiales et de spin de deux électrons :

$$|\Psi(x_1, x_2, \dots, x_i, x_j, \dots, x_n)|^2 = |\Psi(x_1, x_2, \dots, x_j, x_i, \dots, x_n)|^2 \quad (\text{I.8})$$

Le principe d'antisymétrie de la fonction d'onde poly-électronique respecte en même temps le principe d'exclusion de Pauli ^[10]. Celui-ci interdit à deux électrons d'occuper le même espace quand ils ont le même spin.

L'écriture la plus simple et la plus utilisée de la fonction d'onde qui tient compte de cette propriété est celle du déterminant de Slater ^[11]. Celui-ci utilise l'approximation orbitale dont le principe est d'écrire la fonction d'onde poly-électronique à l'aide de ce que l'on appelle « orbitale moléculaire 'OM' » :

$$\Psi(x) = \frac{1}{\sqrt{n!}} \begin{vmatrix} \Psi_1(x_1) & \Psi_2(x_1) & \Psi_n(x_1) \\ \Psi_1(x_2) & \Psi_2(x_2) & \Psi_n(x_2) \\ \Psi_1(x_n) & \Psi_2(x_n) & \Psi_n(x_n) \end{vmatrix} \quad (\text{I.9})$$

Les orbitales Ψ_i sont en fait des fonctions d'ondes mono-électroniques (appelées spin-orbitales) qui décrivent les états stationnaires des électrons. Dans un atome, on parle d'orbitales atomiques « OA ».

Lorsque les orbitales atomiques de plusieurs atomes interagissent, on parle d'orbitales moléculaires. Donc, tout comme la fonction d'onde, une orbitale atomique indique la probabilité de présence d'un électron autour du noyau d'un atome isolé.

I.4.1. Méthodes de modélisation

En 1926 le physicien Schrödinger a proposé une équation, c'est la base de chimie quantique. Cette équation est cependant trop compliquée à résoudre pour des systèmes comportant plus de deux électrons, D'où l'utilisation de méthodes approchées. Dans le domaine de chimie-physique quantique, deux grandes familles de méthodes se dégagent (les méthodes semi-empiriques et les méthodes ab initio). ^[12]

I.4.1.1. Méthodes semi-empiriques

Une méthode semi empirique est une méthode dans laquelle une partie des calculs nécessaires aux calculs Hartree-Fock, des paramètres sont ajustés sur des valeurs expérimentales. En général toutes ces méthodes sont très précises pour des familles de produits donnés voisines de celles utilisées pour la paramétrisation. Les méthodes semi empiriques ^[13] ne considèrent que les électrons de valence ; les électrons des couches internes soient inclus dans le cœur nucléaire.

a) Méthode CNDO/2 (complete Neglecting of Differential Overlap/Version 2)

Cette méthode a été proposée par Pople Santry et Segal en 1965-1966. Elle est basée sur l'approximation valentielle et ZDO (Zero-differential Overlap).

b) Méthode INDO (Intermediate Neglecting of Differential Overlap)

Elle permet de distinguer entre les états singulets et les états triples d'un système en conservant les intégrales d'échanges.

c) Méthode NDDO (Neglect of Diatomic Differential Overlap)

Proposé Par Pople en 1965. toutes les intégrales bi électroniques bi centrées sont retenues.

d) Méthode MINDO/3 (Modified INDO, version 3)

Elle est paramétrée pour reproduire les données expérimentales et elle utilise un algorithme Davidon-Fletcher qui est plus sophistiqué. 2-e-Méthode MNDO (Modified Neglect of Diatomic Differential Overlap): proposée par Dewar en 1977.

e) Méthode AM1 (Austin Model 1)

Proposée par Dewar en 1985. Elle corrige le terme de répulsion : coeur-coeur.

f) Méthode PM3 (Parametric Méthode 3)

Proposée par Stewart en 1989. Elle utilise une procédure de paramétrisation automatique aux cours des calculs.

I.4.1.2. Méthodes ab initio

Elles ne font appel à aucun paramètre ajusté à l'expérience. Les calculs sont généralement plus complexes mais cette complexité ne signifie pas que les résultats soient exacts et non critiquables. En effet, ces méthodes utilisent toutes des approximations. Les calculs ab initio proviennent soit des méthodes d'Hartree Fock (et post Hartree Fock) soit de celles de la théorie de la fonctionnelle de la densité. Ces deux approches diffèrent dans la résolution de l'équation de Schrödinger. Contrairement à la méthode d'HF, la description du système quantique dans le cadre de la théorie de l'afonctionnelle de la densité est basée non pas sur la fonction d'onde mais sur la densité électronique $\tilde{n}(\mathbf{r})$. ^[12]

I.4.1.3. Méthode Hartree Fock

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

La méthode de Hartree-Fock est une approximation de champ moyen à particules indépendantes. L'opérateur de Fock dépend explicitement de ses solutions. La méthode de résolution la plus utilisée est la méthode du champ auto cohérent. Il s'agit d'une méthode itérative où l'opérateur de Fock est mis à jour à chaque itération avec les spin-

orbitales calculées à l'itération précédente. Le calcul est arrêté lorsqu'une convergence satisfaisante (sur l'énergie, la fonction d'onde... etc.) est obtenue. ^[14]

I.4.1.4. Théorie de la fonctionnelle de densité (DFT)

La théorie de la fonctionnelle de la densité est basée sur le postulat proposé par Thomas et Fermi qui dit que les propriétés électroniques peuvent être décrites en terme de fonctionnelles de la densité électronique, en appliquant localement des relations appropriées à un système électronique homogène ^[15]. Thomas et Fermi ont utilisé leur théorie pour la description d'atomes, mais le manque de précision, ainsi que l'impossibilité de traiter des systèmes moléculaires en ont fait un modèle trop simpliste lorsqu'il a été proposé. Hohenberg et Kohn, en 1964^[16], ont repris la théorie de Thomas-Fermi et ont montré qu'il existe une fonctionnelle de l'énergie $E[\rho(r)]$ associée à un principe variationnel, ce qui a permis de jeter les bases de la théorie de la fonctionnelle de la densité. Des applications pratiques ont ensuite été possibles grâce aux travaux de Kohn et Sham (KS) ^[17] qui ont proposé, en 1965, un set d'équations monoélectroniques analogues aux équations de Hartree-Fock à partir desquelles il est en principe possible d'obtenir la densité électronique d'un système et donc son énergie totale.

I.4.2. Bases de calculs

Quel que soit la méthode, on a besoin de base pour résoudre les équations, Parmi ces bases qui nous utilisons

La base 6-31 G*

Décrit une orbitale atomique par la combinaison de six fonctions gaussiennes par orbitale de cœur, de trois autres pour la description des électrons de valence et d'une dernière pour description des électrons de valence les plus éloignés du noyau (externe). L'astérisque signifie l'utilisation d'orbitales de polarisation pour les atomes lourds c'est à dire d pour les orbitales p, f pour les orbitales d, etc. ^[12]

La base STO-3G

La plus simple base et encore appelée base minimale. Ceci signifie que les orbitales de type Slater sont représentées par trois fonctions gaussiennes. Pour approcher chacune des orbitales de type Slater. ^[18]

**AM1**

(*Austrin Model 1*) Proposée par Dewar en 1985. Ce modèle était la prochaine théorie semi-empirique produite par le groupe de Dewar. Elle corrige le terme de répulsion cœur- cœur ^[19].

I.5. Logiciel Gaussian 0.9**I.5.1 Description du logiciel**

Gaussien 09 est la dernière version de la série gaussienne de programmes de structure électronique, utilisée par les chimistes, biochimistes, physiciens et autres scientifiques à travers le monde.

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

Les modèles **Gaussiens de 09** peuvent être appliqués à des espèces et des composés qui sont difficiles ou impossibles à observer expérimentalement (par exemple, des intermédiaires de courte durée et les structures de transition).

Le **Gaussien 09** offre des fonctionnalités de modélisation les plus avancées disponibles aujourd'hui, et elle comprend de nombreuses nouvelles fonctionnalités et améliorations qui étendent considérablement le champ des problèmes et des systèmes qui peuvent être étudiés. Avec **Gaussien 09**, vous pouvez modéliser des systèmes plus importants et des problèmes plus complexes que jamais, même sur du matériel informatique modeste.

I.5.2. Méthodes de calculs accessibles sur Gaussian09

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

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

Le logiciel **Gaussian 09** à travers son interface Gausview05 offre une palette de méthodes desolvation à savoir, que toutes les abréviations sont des modèles et des équations de chimie quantique appliquée.

I.5.3. Ce qui distingue Gaussian 09 mis à part d'autres programmes

- **Gaussian 09** produit des modèles précis, fiables et complètes sans couper les coins.
- Une grande variété de méthodes de Gauss fait 09 applicable à l'ensemble des conditions chimiques et tailles du problème et sur l'ensemble du tableau périodique.
- **Gaussian 09** offre des performances state-of-the-art en seul processeur, multiprocesseur/multicœur et les environnements cluster / réseau informatique.
- Mise en place des calculs est simple et directe, et même des techniques complexes sont entièrement automatisés. Les flexibles, des options faciles à utiliser vous donnent un contrôle total sur les détails du calcul en cas de besoin.
- Les résultats de tous les types de calcul sont présentés sous forme graphique naturelle et intuitive par **Gaussview 05**.^[20]

I.6.Le logiciel GaussView05

Le logiciel GaussView est une interface graphique complète pour rendre l'utilisation de Gaussian plus intuitive et visualiser les résultats. Avec GaussView on peut construire les systèmes moléculaires qui nous concernent rapidement et efficacement, en utilisant la fonction de construction des molécules. On peut également l'utiliser pour mettre en place et lancer vos calculs Gaussian, et pour visualiser vos divers résultats.

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

- ✚ Construction de molécules par atomes, cycle, groupe et acide aminé.
- ✚ Importation de molécules d'autres sources, en les ouvrant tout simplement.
- ✚ Vous pouvez également ajouter automatiquement des hydrogènes aux structures, avec une excellente fiabilité.
- ✚ Rotation en 3 dimensions même pour de très grosses molécules.
- ✚ GaussView peut visualiser un large panneau de résultats de Gaussian, y compris
 - ✚ Structures optimisées.
 - ✚ Orbitales moléculaires, avec la possibilité de manipuler.
 - ✚ Densités électroniques, potentiels électrostatiques et autres surfaces.
 - ✚ Spectres IR et Raman, avec des modes normaux associés. ^[21]

Références bibliographiques

- [1] J.C.Cohen, J.M.Blaney, C.Humblet, P.Gund, D.C.Barry, *Molecular Modeling Software and Methods for Medicinal Chemistry*, American Chemical Society, 33,3,1990.
- [2] J. L. Rivail, "Eléments de chimie quantique à l'usage des chimistes", CNRS Edition, Paris, 1999.
- [3] D. A. Mc Quarrie, J. D. Simon, "Chimie Physique Approche Moléculaire", Dunod, Paris, 2000.
- [4] S. Belaidi, Thèse de doctorat, Université de Batna, 2002.
- [5] T. Clark, "Handbook of Computational Chemistry", Edition, Wiley, London, 1985.
- [6] J. Introduction à la modélisation moléculaire, pp.37-41, 2004.
- [7] E. Schrödinger, *Ann. Physik* 84, 361, 1926
- [8] P. W. Atkins, *Physical Chemistry*, Oxford university press, 4^{ème} édition, 1990.
- [9] M. Born et J. R. Oppenheimer, *Ann. Physik* 84, 1927.
- [10] W. Pauli, *Z. Physik.* 31, 765, 1925.
- [11] J. C. Slater, *Phys. Rev.* 34, 1293, 1929.
- [12] F. Méchachti, étude théorique de molécules polymérisables par ouverture de cycle, mémoire de magister, Université BATNA, 2010.
- [13] I.N. Levine, *Quantum Chemistry*, 5th Edition, Prentice Hall, 2000.
- [14] F. Méchachti, étude théorique de molécules polymérisables par ouverture de cycle, mémoire de magister, Université BATNA, 2010.
- [15] Delphine Picot, Modélisation de la réaction d'alkylation du motif Zinc-Thiolate. Thèse de Doctorat. Département de chimie de l'école polytechnique France, p230, 2008.
- [16] (a) R. G. Parr and W. Yang *Density Functional Theory*, Oxford University Press, 1989. L. J. Bartolotti and K. Flurchick, *Rev. Comput. Chem.*, 7, 187, 1996.
- (b) St-Amant. *Rev. Comput. Chem.* 1996, 7, 217 T. Ziegler. *Chem. Rev.* 1991, 91,

Références bibliographiques

651. (c) E. J. Baerends and O. V. Gritsenko. J. Phys. Chem.101, 5383,1997.

[17] P. Hohenberg et W. Kohn, Phys. Rev., B 136, 846, 1964.

[18] W. Kohn et L. J. Sham, Phys. Rev., A 140, 1133,1965.

[19] F.Méchachti,étude théorique de molécules polymérisables par ouverture de cycle, mémoire de magister,Université BATNA,2010.

[20] Livre " Eléments de Chimie quantique a l'usage des chimistes" .Jean-Louis Rivail, Deuxième édition, 15, rue Malebranche, 75005 Paris; 1999.

[21] N. L. Allinger, Q. C. P. E, 3, 32, 1983.

[22] H.Fekih,modélisation de la molécule Abamectine et effet de cettesubstance active sur le contrôle de certains ravageurs descultures maraichères,mémoire de magister,Université Oran,2016.

[23] S.Mebtouche.S.Chikhi, Etudes des propriétés de la relation structure-activité dans des nouvelles molécules à propriétés antibiotiques par la modélisation moléculaires, mémoire de master, Universités Tiaret, 2017.

Chapitre 2

Synthèse bibliographique

d'une molécule et modèle

QSAR

II.1. Introduction

Dans les dernières années, le recours à des technologies permettant de synthétiser un très grand nombre de molécules simultanément et de tester leurs actions sur des cibles thérapeutiques a donné des résultats très attirants. C'est l'objectif principal des études des relations quantitatives structure-activité QSAR, cette étude se base essentiellement sur la recherche de similitudes entre molécules dans de grandes bases de données de molécules existantes dont les activités ou les propriétés sont connues. Les relations entre les structures des molécules et leurs activités ou propriétés sont généralement établies à l'aide de méthodes de modélisation moléculaire et des méthodes statistiques. Les techniques usuelles reposent sur la caractérisation des molécules par un ensemble de descripteurs, nombres réels mesurés ou calculés à partir des structures moléculaires. Il est alors possible d'établir une relation entre ces descripteurs et la grandeur modélisée. ^[1]

Le chimiste même s'il n'est pas spécialiste peut prévoir les structures et les réactivités moléculaires en utilisant le logiciel commercial de chimie quantique comme : HyperChem ^[2]

II.2. Analyse structurale d'une molécule

II.2.1. Optimisation géométrique

La géométrie moléculaire ou structure moléculaire désigne l'arrangement des atomes dans une molécule. Les principales méthodes qui permettent de déterminer la géométrie d'une molécule sont les méthodes de diffractions et les méthodes spectroscopiques. Les informations que ces méthodes peuvent apporter concernant la structure moléculaire sont de deux sortes : qualitatives (forme générale et symétrie d'une molécule) et quantitatives (positions relatives de tous les atomes dans une molécule, angles et longueurs des liaisons et angles de torsion). ^[3]

Les différents chemins de calcul qui sont utilisés dans le logiciel « *Gaussian* », sont proposés selon les besoins de l'étude en cours par les chercheurs. Dans notre travail, nous avons choisi le schéma suivant pour accomplir nos calculs :

1- Calcul par méthode "Ab initio" « HF ».

2- Calcul par méthode DFT

Le but de notre étude est de traiter les caractéristiques structurales et électroniques de la molécule quinazolinone et sa stabilité géométrique. Notre étude vise les caractéristiques suivantes :

- ❖ Les paramètres des positions atomiques
- ❖ Les longueurs des liaisons chimiques
- ❖ Les angles de valence.
- ❖ Angle de torsion. ^[4]

II.2.1.1. Paramètre des positions atomiques

La résolution de la structure conduit aux coordonnées des positions atomiques x_i , y_i , z_i , mais le plus intéressant pour nous les chimistes sont la disposition des atomes les uns par rapport aux autres. A cet effet, nous décrivons la structure par ses longueurs des liaisons, angles de valence et aussi les angles de torsion. Le calcul de tous les paramètres précédents a été effectué par logiciel de Gaussain09. ^[3]

II.2.1.2. Longueurs des liaisons chimiques

La longueur de liaison est la distance moyenne entre les noyaux de deux atomes liés par une liaison chimique, et ce dernier correspond au minimum de l'énergie potentielle. On l'appelle aussi distance d'équilibre de la liaison.

La formation d'une liaison s'accompagne d'une redistribution des électrons externes (électrons de valence) entre les deux atomes. Chaque électron se trouve placé dans le champ électrostatique des deux noyaux. Les répartitions spatiales les plus probables sont modifiées. Il y a formation d'une liaison ou d'une structure stable lorsque l'énergie des nouvelles répartitions électroniques est inférieure aux précédentes dans les atomes isolés. ^[5]

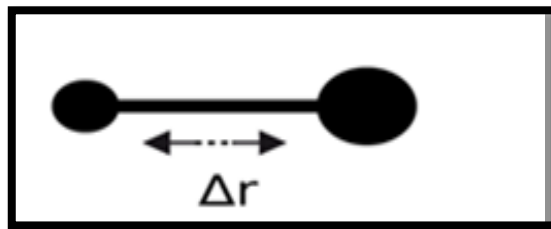


Figure II.1 : Longueurs de liaison.

II.2.1.3. Angles de valence

Une variation de quelques degrés d'angles ne va pas non plus modifier notablement la forme moléculaire.

La fluctuation des atomes autour leur position d'équilibre engendre une déformation des angles de valence.

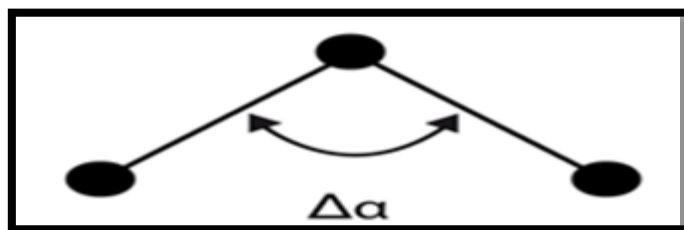


Figure II.2 : Angles de valence.

II.2.1.4. Angles de torsion

L'angle de torsion est l'angle dièdre entre le plan contenant les atomes A-B-C et celui contenant les atomes B-C-D. L'angle de torsion est généralement utilisé pour décrire la conformation d'une molécule ou d'une partie de celle-ci. Les différents conformères résultant de la variation d'un angle de torsion sont appelés rotamères.

L'angle de torsion est couramment représenté sous forme de projection de Newman. Cette représentation en deux dimensions facilite l'analyse d'une conformation donnée d'une molécule, en particulier des effets stériques influant l'angle de torsion. ^[4]

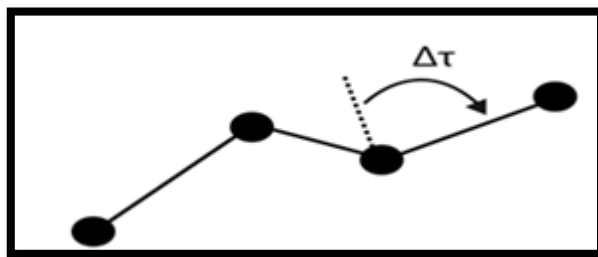


Figure II.3 : Représentation de l'angle de torsion.

II.3. Analyse de la population

L'analyse de la population est l'étude de la distribution des charges dans les molécules. L'intention est de modéliser avec précision l'amplitude de charge partielle et l'emplacement au sein d'une molécule. Cela peut être considéré comme une interprétation rigoureuse de la simulation des charges partielles sur les atomes comme les chimistes le font souvent dans des structures de points de Lewis. Les charges atomiques partielles ne sont pas des caractéristiques observables et par conséquent, l'idée même de la modélisation de la population d'électrons n'est pas unique. Pour assigner des charges aux atomes, il faut définir la région spatiale de ces atomes, puis additionner toute la charge dans cette région (intégrer la densité de charge sur le volume). Cela peut paraître banal, mais où finit le nuage d'électrons d'un atome et où commence le suivant ? À quel noyau appartient une région spécifique du nuage d'électrons ? Le processus est arbitraire, mais les résultats sont utiles.

II.3.1. Analyse de population de Mulliken

L'analyse de population de Mulliken est par défaut toujours effectuée en Gaussien. Il est basé sur la combinaison linéaire des orbitales atomiques et donc sur la fonction d'onde de la molécule. Les électrons sont partitionnés aux atomes basés sur la nature de la contribution des orbitales atomiques à la fonction d'onde moléculaire

Les électrons sont partitionnés aux atomes selon la nature de la contribution des orbitales atomiques à la fonction des ondes moléculaires. Généralement, le nombre total d'électrons dans la molécule N peut être exprimé comme suit :

$$N = \sum_j^{electron} \int \Psi_j(r_j) \Psi_j(r_j) dr_j \quad (\text{II.1})$$

$$N = \sum_j^{electron} \sum_{rs} \int C_{jr} \Psi_r(r_j) C_{js} \Psi_s(r_s) dr_j \quad (\text{II.2})$$

$$N = \sum_j^{electron} (\sum_r C_{jr}^2 + \sum_{r \neq s} C_{jr} C_{js} C_{rs}) \quad (\text{II.3})$$

Où

r et s indexent les fonctions de base AO

φ C_{jr} Sont des coefficients de la fonction de base r dans OM j et S est la matrice de chevauchement définie précédemment.

Ceci montre que le nombre total d'électrons peut être divisé en deux sommes : la première incluant seulement les carrés de la fonction de base AO (r), et l'autre les produits de deux fonctions AO différentes (r et s). Clairement, le premier terme peut être considéré comme des électrons appartenant à l'atome particulier. C'est le second terme qui cause des problèmes – il n'y a pas de meilleure façon de diviser les électrons partagés entre les deux atomes. Mulliken a suggéré de diviser la densité partagée 50 :50. Alors les électrons associés à l'atome k sont donnés par :

$$N_K = \sum_j^{electron} (\sum_{r \in k} C_{jr}^2 + \sum_{r,s \in k, r \neq s} C_{jr} C_{js} S_{rs} + \sum_{r \in k, s \notin k} C_{rj} C_{js} S_{rs}) \quad (\text{II.4})$$

Où les deux premiers termes viennent des fonctions de base sur le k ième atome et le dernier terme est la partie partagée avec tous les autres atomes. La charge partielle sur l'atome k est alors :

$$q_K = Z_K - N_K \quad (\text{II.5})$$

Où Z_k est son numéro atomique.

Cette théorie est disponible pour une utilisation dans presque tous les logiciels pour la modélisation moléculaire, et est peu coûteuse. Pour les ensembles de base de valence fractionnée minimale et faible, cette méthode donne rapidement un signe de charge chimiquement intuitif sur les atomes et des amplitudes de charge généralement raisonnables. Elle fonctionne bien pour comparer les changements d'affectation de charge partielle entre deux géométries différentes lorsque le même ensemble de base de taille est utilisé.

Les charges partielles attribuées aux atomes en utilisant l'analyse de population de Mulliken varient significativement pour le même système lorsque des ensembles de bases de taille différente sont utilisés, de sorte que les calculs utilisant des ensembles de bases différents ne peuvent pas être comparés.

II.3.2. Analyse des liaisons naturelles (NBO)

L'idée originale de la NBO est de proposer un découpage de la densité électronique d'un système moléculaire pour décrire la structure électronique de la molécule dans un schéma de type Lewis. ^[6] Ainsi la densité est décrite sur et entre les atomes avec des doublets de cœur (CR), des doublets non-liants (LP), des doublets de liaison (BD) résultant de la mise en commun par deux atomes de deux électrons dans des orbitales hybrides. Le processus pour construire ces orbitaux est complexe, nous n'en donnerons qu'un aperçu. Le site du programme NBO possède une section détaillée de la construction de la NBO. ^[7]

Pour utiliser NBO pour l'analyse des populations d'électrons en gaussien, on inclue l'analyse de population naturelle NPA (Natural Population Analysis) dans le fichier d'entrée et est basé sur le schéma NBO (Natural Bond Orbital).

L'analyse des liaisons naturelles NBO classe et localise les orbitales en trois groupes distincts :

- Les orbitales atomiques naturelles non liées (NAO)
- Les orbitales impliquées dans les liaisons et les liaisons anti liantes (NBO)
- Les orbitales de type Rydberg.

Les orbitales de type Rydberg et les NAO sont constitués d'ensembles de base d'atomes uniques et les NBO sont une combinaison d'orbitales atomiques de base de deux atomes. Ceci est similaire à notre notion d'électrons de noyau, de paires d'électrons et d'électrons de valence, et fonctionne sous l'hypothèse que seules les orbitales de liaison devraient être faites par des combinaisons d'ensembles de bases de deux atomes. Sur la base de ce modèle de partitionnement des électrons, l'analyse de population naturelle NPA (Natural Population Analysis) traite ensuite les NBO car la méthode de Mulliken traite toutes les orbitales.

Cette méthode différencie les orbitales qui se chevauchent pour former une liaison et celles qui sont trop proches du noyau d'un atome pour être impliquées dans la liaison. Il en résulte une convergence de la charge partielle atomique vers une valeur stable lorsque la taille de l'ensemble de base est augmentée.

Plus coûteuse en calculs que la méthodologie de Mulliken. La NPA a également tendance à prédire des charges plus importantes que plusieurs autres méthodes d'analyse de population, de sorte que les charges de Mulliken NPA sont mieux utilisées pour comparer des différences plutôt que de déterminer des charges atomiques absolues.

Un aspect utile de la méthode NBO est qu'elle donne des informations sur les interactions des espaces orbitaux remplis et virtuels qui pourraient améliorer l'analyse des interactions intra et intermoléculaires. La matrice de Fock (La matrice de Fock est définie par l'opérateur de Fock. Pour le cas restreint postulant des orbitales peu étendues et des fonctions d'ondes à un seul déterminant, l'opérateur de Fock pour le premier électron est donné par l'équation (II.6)) de second ordre a été réalisée pour évaluer les interactions donneur-accepteur sur la base de NBO. Les interactions entraînent une perte d'occupation du NBO localisé de la structure de Lewis idéalisée dans un vide orbital non-Lewis. Pour chaque donneur (i) et accepteur (j) l'énergie de stabilisation (E_2) associée au la délocalisation $i \rightarrow j$ est déterminée par. [8]

$$\hat{F}(1) = \hat{H}^{core}(1) + \sum_{j=1}^n [2\hat{J}_j(1) - \hat{k}_j(1)] \quad (\text{II.6})$$

$\hat{F}(i)$: est l'opérateur de Fock pour le i -ème électron du système,

$\hat{H}^{core}(i)$: est le hamiltonien de coeur pour le i -ème électron .

n le nombre total d'orbitales dans le système (égal à la moitié du nombre d'électrons),

$\hat{J}(i)$: est l'opérateur de Coulomb, définissant la force répulsive entre les j -ème et le i -ème électrons dans le système,

$\hat{k}_j(i)$ est l'opérateur d'échange, définissant les effets de l'échange entre deux électrons.

$$E^{(2)} = \Delta E_{ij} = q_i \frac{(F_{ij})^2}{E_j - E_i} \quad (\text{II.7})$$

Où :

$q_i \rightarrow$ occupation orbitale donneur.

$E_i, E_j \rightarrow$ éléments diagonaux.

$F_{ij} \rightarrow$ la matrice hors-champ NBO Fock élément.

Dans l'analyse NBO, une valeur $E(2)$ élevée montre l'interaction intense entre donneur d'électrons et accepteurs d'électrons, et plus grande est l'étendue de la conjugaison de l'ensemble du système.

II.4. Théorie des orbitales moléculaires frontières

En 1952, K. Fukui ^[9] a montré l'existence d'une corrélation entre la densité électronique des orbitales moléculaires frontières et la réactivité chimique des hydrocarbures aromatiques. Ce résultat conduit un groupe de théoriciens à formuler une théorie de la réactivité, l'étendant progressivement à des composés très variés et développant ainsi le concept d'orbitale frontière. A partir de 1970, Fukui s'intéressait au déroulement des réactions chimiques, il visualise le rôle des orbitales frontières en décrivant les diagrammes de leur transformation. D'après Fukui, lorsqu'on étudie une réaction chimique à contrôle frontalier, seules deux orbitales moléculaires présentent un réel intérêt : la plus haute occupée (HOMO) et la plus basse vacante (LUMO). Les orbitales frontières sont désignées par :

- HOMO : Highest Occupied Molecular Orbital
- LUMO : Lowest Unoccupied Molecular Orbital

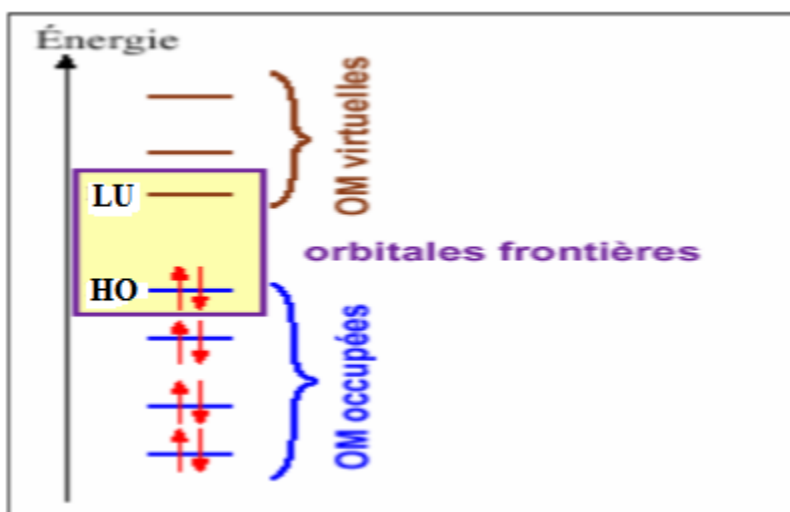


Figure II.4 Diagramme énergétique des orbitales moléculaires frontières

Ces deux orbitales, qualifiées de "frontières", jouent le même rôle que les orbitales de valence chimique. Ainsi l'HOMO qui renferme les électrons de plus haute énergie, donc les

plus faciles à céder, est en rapport avec le caractère donneur d'électrons de la molécule ; la LUMO au contraire renseigne sur le caractère accepteur d'électrons de la molécule. Comme une réaction chimique n'est rien d'autre qu'un échange d'électrons entre les réactifs, on conçoit l'importance de l'hypothèse de Fukui, qui permet d'avoir un aperçu de la réactivité moléculaire. L'approximation des orbitales frontières a permis d'interpréter les règles de Woodward-Hoffmann ^[10] établies en 1965. Ces règles sont une extension de la description quantique de la liaison au déroulement des réactions chimiques.

II.4.1. Energie des orbitales frontières

D'après la classification de Pearson. ^[11] des acides et des bases de Lewis en espèces dures et molles, il ressort que les espèces dures sont fortement chargées, et ont des orbitales très contractées, à l'inverse des espèces molles qui sont faiblement chargées et ont des orbitales peu contractées. De plus les acides durs ont une BV très haute en énergie et les bases dures une HO très basse.

II.5. Relations quantitatives structure-activité (QSAR)

II.5.1. Définition

Les relations quantitatives structure-activité (QSAR) sont des tentatives de corrélation entre la structure moléculaire et l'activité chimique ou biochimique. ^[12]

La méthode QSAR (en anglais QSAR : Quantitative Structure-Activity Relationships) est basée sur l'hypothèse que l'activité d'un composé chimique est liée à sa structure, plus précisément cette approche affirme que l'activité et la structure d'un composé chimique sont liées d'un certain algorithme mathématique, cela est basé sur le postulat de base « les composés chimiques similaires ont des activités similaires ». ^[1]

La validité d'un modèle QSAR dépendra donc du choix que l'on aura fait sur les paramètres. Il est ainsi judicieux d'identifier et d'évaluer quantitativement les paramètres les plus pertinents à utiliser en fonction de l'activité et des molécules sélectionnées.

II.6. Les descripteurs physico-chimiques

Les descripteurs physicochimiques, (ou indices physicochimiques) certains d'entre eux reflètent la composition moléculaire du composé (le nombre et le type d'atomes et de liaisons présents dans la molécule, le nombre de cycle, les propriétés donneur/accepteur de liaison H, cation, anion, etc....) ^[13]

II.6.1. Volume et surface moléculaire

Le volume moléculaire et la surface moléculaire sont défini par détermination du volume (ou la surface) occupé par l'enveloppe de *Van der Waals* de la molécule considérée.

Le volume est défini par la relation

$$V = \frac{MW}{d} \quad (\text{II.8})$$

Où :

MW : est la masse moléculaire.

d : est la densité.

Le volume moléculaire est souvent calculé par la méthode des grilles ^[14]. Le volume d'un atome est déterminé à partir de rayon de Van der Waals (R) donné par :

$$\frac{4}{3}\pi R^3 \quad (\text{II.9})$$

La (**figure II.5**) donne une représentation d'un atome dont le rayon de Van der Waals est R, entouré d'une grille tridimensionnelle avec même distance entre les points. Le centre de cette grille est le centre de l'atome et les bords de la grille correspondent au rayon de Van der Waals

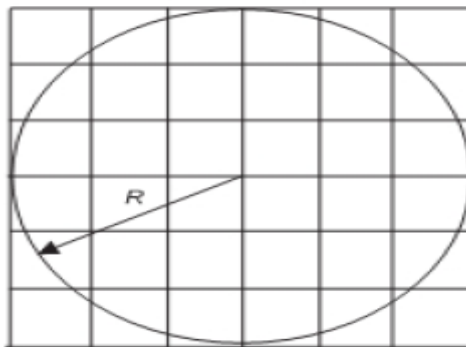


Figure II.5 : Atome entouré par une grille.

Pour chaque point de la grille, on calcul sa distance par rapport au centre et on détermine si le point de la grille se trouve à l'intérieur ou à l'extérieur de l'atome. Si n est le nombre total de points de grille et n_a le nombre de points qui se trouvent à l'intérieur de l'atome, le volume est donné par :

$$\frac{V}{8R^3} = \frac{n_a}{n} \quad (\text{II.10})$$

Pour un système polyatomique, nous devons donner une attention particulière aux points de la grille qui se trouvent dans la zone de recouvrement. (La figure II.6) présente deux atomes A et B, avec des rayons R_A et R_B . La zone de recouvrement est marquée par X.

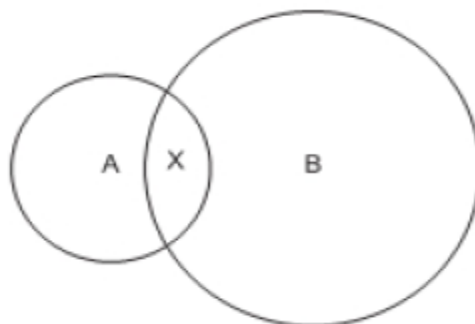


Figure II.6 : Atomes A, B et la zone de recouvrement X.

Nous savons que le volume de l'atome A est donné par $4/3\pi R^3$, nous entourons maintenant l'atome B par une grille comme décrit ci-dessus, et nous testons chaque point de la

grille à son tour. Si le point de la grille se trouve dans la sphère B, nous testons pour voir si elle se trouve dans la région X et donc déjà a été considérées comme faisant partie du volume d'atome A. L'algorithme se produit jusqu'à ce que tous les atomes aient été testés. Le volume moléculaire est obtenu en additionnant toutes les contributions atomiques ^[3].

II.6.2. Energie d'hydratation

L'énergie d'hydratation est le facteur clé, déterminant la stabilité des différentes conformations moléculaires.

Les liaisons hydrogènes constituent un cas particulier d'une interaction dipôle – dipôle. Les groupements donneurs sont : F-H, O-H, N-H, Cl-H, P-H. Les groupements accepteurs doivent obligatoirement porter un doublet disponible : F, O, N, mais aussi Cl, S et P et les entités chargées telles que l'anion carboxylate, par exemple.

L'énergie de liaison hydrogène est généralement de 2 à 10 Kcal/mol et les longueurs des liaisons hydrogène sont intermédiaires, elles sont plus longues que les liaisons covalentes mais plus courtes que les liaisons de Van der Waals.

L'union de deux moléculaires par une liaison hydrogène constitue un cas particulier, de ce que l'on nomme les complexes donneurs-accepteurs qui sont établis par attraction électrostatique entre une molécule riche en électrons et une molécule accepteuse d'électrons. ^[15]

En effet dans les milieux biologiques les molécules polaires, s'entourent de molécules d'eau. Il s'établit des liaisons hydrogène entre une molécule d'eau et ces molécules. Les sites donneurs de proton interagissent avec l'atome d'oxygène de l'eau et les sites accepteurs de proton avec l'atome d'hydrogène.

Les premiers correspondent au complexe avec la plus forte liaison hydrogène. Ces molécules hydratées se déshydratent au moins partiellement avant et lors de leur interaction.

Ces interactions de faible énergie, que l'on observe notamment entre messagers et récepteurs, sont généralement réversibles. ^[16]

II.6.3. Paramètre de lipophile

Le caractère lipophile d'une molécule traduit souvent des propriétés biologiques comme le métabolisme, la distribution dans les tissus, la liaison avec le site récepteur... Une variation de la lipophilie entraîne ainsi une modification de la concentration de la molécule sur le site récepteur

La lipophilie est par conséquent une variable importante dans les équations de corrélation utilisées pour prédire l'activité biologique (QSAR).

Pour évaluer les effets imputables à la lipophilie, on détermine le coefficient de partage appelé également coefficient de partition P.

Le partage d'une molécule entre une phase aqueuse et une phase lipidique conditionne en partie ses propriétés biologiques telles que le transport, le passage à travers les membranes, la biodisponibilité (distribution et accumulation), l'affinité pour un récepteur et la fixation par une protéine, l'activité pharmacologique ou encore la toxicité. S'agissant de contaminants, ce même partage conditionne leur devenir dans notre environnement en particulier leur accumulation dans les organismes aquatiques le partage est donc une propriété physico-chimique importante qui peut être utilisée pour représenter la nature lipophile ou hydrophile d'une molécule.

Le coefficient de partage P d'une molécule dans un système biphasique constitué de deux solvants non-miscibles (le plus souvent le système n-octanol/eau), est reconnu pour sa faculté à mimer le passage de cette molécule à travers les membranes biologiques. Pour des solutions diluées, ce coefficient de partage n-octanol/eau est le rapport de la concentration d'une molécule de soluté dans le n-octanol sur sa concentration dans l'eau lorsque le système biphasique est en équilibre.

Un médicament doit être caractérisé par une balance correcte entre ses propriétés hydrophiles et hydrophobes. Pendant leur parcours à travers du corps, les molécules médicamenteuses doivent se dissoudre dans les milieux aqueux de cytoplasme et des liquides extracellulaires ainsi que dans le milieu apolaire de la membrane cellulaire (**figure II.7**).

Ainsi, la solubilité dans des milieux à la fois polaires et apolaires joue un rôle important dans la disponibilité et de la distribution des médicaments.

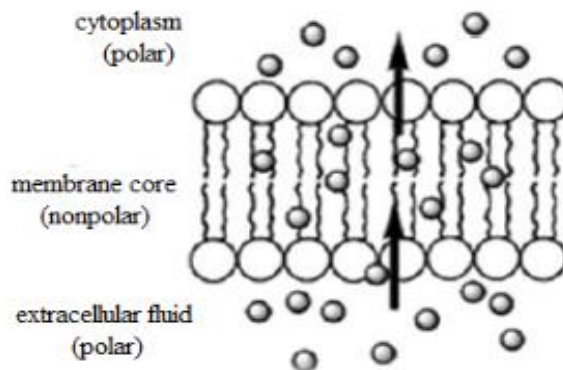


Figure II.7 : Polarité des différents milieux cellulaires

Le solvant organique couramment utilisés pour mesurer expérimentalement le coefficient de partage des molécules médicamenteuses est le 1-octanol. Depuis les travaux de Collander à la fin des années 1950, puis ceux du groupe de Hansch quelques années plus tard, le coefficient de partage P d'une molécule dans un système biphasique constitué de deux solvants non-miscibles (le plus souvent le système n-octanol/ eau), est reconnu pour sa faculté à mimer le passage de cette molécule à travers les membranes biologiques. Pour des solutions diluées, ce coefficient de partage n-octanol/eau est le rapport de la concentration d'une molécule de soluté dans le n-octanol sur sa concentration dans l'eau lorsque le système biphasique est en équilibre. [17]

Le coefficient de partage P se calcule de la manière suivante :

$$\text{Log } P = \frac{\text{concentration du composé en solution dans l'octanol}}{\text{concentration du composé en solution dans l'eau}} \quad (\text{II.11})$$

La phase aqueuse est habituellement tamponnée à pH 7,4. Log P, est souvent appelée «la constante de lipophilie d'une molécule ».

- Une valeur positive pour log P, ($P > 1$), indique que le composé est lipophile.
- Une valeur négative pour log P, ($P < 1$) indique que le composé est hydrophile.

La plupart des méthodes expérimentales de détermination de log P souffrent du même inconvénient, à savoir que leur domaine d'application est relativement étroit.

D'autre part, du fait de la nature intrinsèque de certaines molécules, leurs Log P sont inaccessibles à l'expérience. C'est le cas en particulier des surfactants qui ont tendance à s'accumuler à l'interface du système biphasique au lieu de se disperser dans les deux phases.

Enfin, dans le domaine de la conception assistée par ordinateur ou dans le domaine de la chimie combinatoire, les chercheurs travaillent sur des modèles moléculaires avant même que les molécules aient été synthétisées. Ceci explique le succès des nombreuses méthodes d'estimation de log P qui ont été décrites dans la littérature depuis plus de trente ans. Les plus anciennes sont des méthodes fragmentâtes dans lesquelles une molécule est divisée en fragments prédéfinis et les contributions correspondantes sont sommées pour conduire à une valeur estimée du log P. ^[18]

Parmi les méthodes utilisées dans l'estimation de log P, on trouve la méthode Hansch. Cette méthode repose sur l'utilisation de paramètre d'hydrophobicité d'un substituant qui mesure l'intensité hydrophobe du substituant en question par rapport à celle de l'hydrogène.

Plus communément le logarithme du coefficient de partage, Log P, dans un mélange 1-octanol/eau, en utilisant l'une des méthodes suivantes :

Méthode de Hansch (méthode semi-empirique)

$$\log P_{RX} = \log P_{RH} + \Pi_X + \Pi_{CORR} \quad (\text{II.12})$$

Où

P_{RX} et P_{RH} : représentent respectivement les coefficients de partage des molécules RH et RX dans un système n-octanol/eau.

Π_X : est le paramètre lipophile du substituant X.

Π_{CORR} : est un terme correctif tenant compte de l'effet entraîné par les ramifications, les doubles liaisons, les fermetures de cycle, les liaisons intramoléculaires, les repliements de molécule. ^[19]

II.6.4. Polarisabilité

On appelle polarisabilité, la facilité avec laquelle un nuage électronique se déforme sous l'influence d'un champ électrique. La molécule subit une certaine déformation et acquiert un moment électrique dipolaire induit proportionnel au champ E. ^[20]

$$P_{(e)} = \epsilon_0 \alpha E \quad (\text{II.13})$$

Où

$P_{(e)}$: Coefficient de polarisabilité.

ϵ_0 : Constante diélectrique.

α : Moment électrique dipolaire induit.

II.6.5. Réfractivité molaire

La réfractivité molaire (MR) est un critère important dans la mesure des facteurs stériques. Elle est généralement désignée comme une simple mesure du volume occupé soit par un atome individuel ou par un groupe d'atomes [21].

La réfractivité molaire est particulièrement importante dans une situation où le substituant possède les électrons π ou les doublets électroniques libres, la réfractivité molaire est donnée par la relation suivante

$$MR = \frac{(n^2-1)}{(n^2+2)} \cdot \frac{MW}{d} \quad (\text{II.14})$$

Où

n : indice de réfraction.

MW : masse moléculaire.

d : densité.

MW/ d : volume.

$(n^2 - 1) / (n^2 + 2)$: facteur correctif.

II.7. Les descripteurs quantiques/électroniques

Ces descripteurs caractérisent la distribution de charge des molécules (polarité des molécules) mais aussi les paramètres de la chimie quantique qui, pour être calculés de manière fiable, nécessitent des calculs plus sophistiqués.

Les approches de la chimie quantique nous donnent accès à des informations supplémentaires telles que des données structurales, énergétiques, électroniques et spectroscopiques des systèmes étudiés. [22]

Les structures étudiées dans ce travail ont été optimisées en utilisant la base 6-31G(d) de la fonctionnelle B3LYP qui est une sorte de la méthode de théorie de la fonctionnelle de la densité DFT. Le calcul des descripteurs commence par le dessin des molécules dans le logiciel GaussView 5.0 ^[23] puis l'ouverture de ces structures dans le programme Gaussian 09 et ensuite l'exécution de l'optimisation (les calculs). A la fin de ces calculs, des propriétés électroniques seront obtenues.

Parmi ces propriétés, que nous avons utilisé dans nos travaux, on trouve :

II.7.1. Le moment dipolaire

Le moment dipolaire noté μ , mesuré en debye (D), mesure la polarité nette moléculaire, et décrit la séparation de charge dans une molécule où la densité d'électrons est partagée inégalement entre les atomes. L'existence d'un moment dipolaire dans une molécule a son origine dans la différence d'électronégativité entre les atomes. La densité électronique est plus élevée au voisinage de l'atome le plus électronégatif. Ceci entraîne une dissymétrie dans la répartition des électrons de liaison. Ainsi, plus le moment dipolaire d'une molécule est élevé, plus la dissymétrie dans la molécule est importante. ^[1]

II.7.2. Energie HOMO

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

II.7.3. Energie LUMO

L'énergie LUMO notée E_{LUMO} , mesurée en eV, est le niveau d'énergie le plus bas dans la molécule qui ne contient pas d'électrons, il est directement lié à l'affinité d'électron. Lorsqu'une molécule agit comme un acide de Lewis (un doublet d'électrons accepteur) dans la formation de liaisons, des doublets d'électrons entrants sont reçus dans cette orbite. Il mesure l'électrophilicité d'une molécule et caractérise la susceptibilité de la molécule à l'attaque par les nucléophiles. ^[24]

II.7.4. Gap énergétique

Le Gap énergétique, ou l'écart HOMO-LUMO, noté E_{gap} , mesuré en eV, traduit l'énergie comprise entre l'orbitale moléculaire la plus haute occupée et la plus basse vacante, C'est un indice de stabilité important. Cette différence d'énergie sert de mesure de l'excitabilité d'une molécule. Ainsi, plus l'intervalle d'énergie sera faible et plus la molécule pourra interagir avec l'environnement.

Un grand écart HOMO-LUMO implique une grande stabilité pour la molécule dans le sens de sa faible réactivité dans les réactions chimiques, et de même, un faible écart implique une grande réactivité de la molécule [25-26]. L'écart HOMO-LUMO a également été utilisé comme une approximation de la plus faible énergie d'excitation de la molécule. [27]

II.7.5. Electronegativité

L'électronégativité, notée χ , mesurée en eV, est l'opposé du potentiel chimique qui mesure la tendance du nuage électronique à s'échapper de la molécule, c'est un paramètre global du système moléculaire définie par Parr et Mulliken [28-29]

$$\chi = -\frac{[E_{\text{LUMO}}+E_{\text{HOMO}}]}{2} \quad (\text{II.15})$$

II.7.6. Dureté et Douceur

La dureté notée η , et son inverse la douceur, notée S

$$\eta = \frac{1}{S} = \frac{[E_{\text{LUMO}}-E_{\text{HOMO}}]}{2} \quad (\text{II.16})$$

La définition qualitative de la dureté est étroitement liée à la polarisabilité, car une diminution de l'écart d'énergie conduit généralement à faciliter la polarisation de la molécule. Ce descripteur conduit à une distinction entre les vitesses de réaction à différents sites dans la molécule [26-32].

II.7.7. Indice D'électrophilicité

L'indice d'électrophilicité, notée ω , utilisée pour caractériser la capacité d'une molécule à engendrer un transfert d'électron, elle est calculée selon la formule suivante [33]

$$\omega = \frac{\chi^2}{2\eta} \quad (\text{II.17})$$

II.7.8. Potentiel chimique électronique

La (figure II.8) montre la variation de l'énergie totale d'une espèce chimique en fonction du nombre d'électrons. Le système peut être un atome, un ion ou un radical. Les énergies sont toutes négatives. Expérimentalement, on ne peut connaître les points sur la courbe correspondant à des valeurs entières de N (nombre d'électrons). Cependant, il est plus commode de considérer une courbe de lissage liant les points.

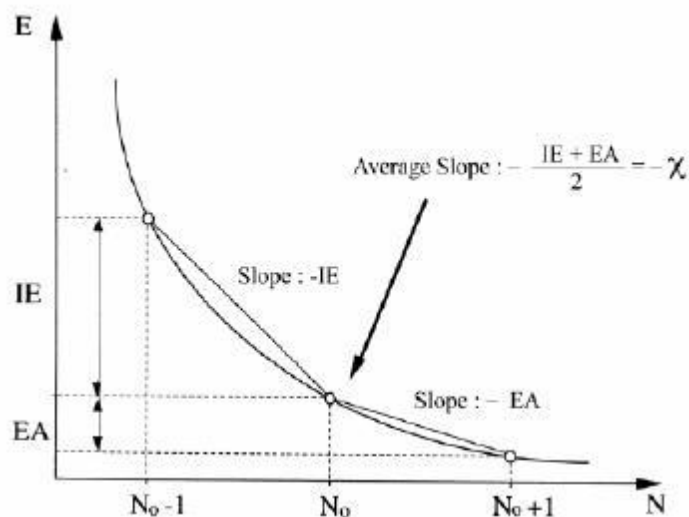


Figure II.8 : Variation de l'énergie (E) du système en fonction du nombre total d'électrons (N)

II.7.8.1. Affinité électronique E_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 ^[34]



$$E_A = E(N) - E(N+1) \quad (\text{II.18})$$

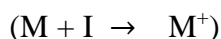
Les énergies de l'état fondamental des états neutres et chargés (cation) représentés par E⁰(N) et E⁰(N)⁺, respectivement, et E¹(N)⁺ est l'énergie de l'état chargé (cation) à l'état optimisé géométrie de la molécule neutre. L'affinité adiabatique / verticale des électrons (E_{Aa})/(E_{Av}) de tous les molécules ont été calculées comme suis

$$E_{Aa} = E^0(N) - E^0(N)^- \quad \text{et} \quad E_{Av} = E^0(N) - E^1(N)^- \quad (\text{II.19})$$

Ici, $E^0(N)$ correspond aux énergies de l'état fondamental du neutre et $E^0(N)^-$ est l'énergie de états chargés (anion). Le terme $E^1(N)^-$ représente l'énergie de l'état chargé (anion) à la géométrie optimisée de la molécule neutre. Tous ces calculs ont été effectués par Logiciel Gaussian09 [35]

II.7.8.2. Potentiel d'ionisation IP

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) [34]



$$PI = E(N-1) - E(N) \quad (\text{II.20})$$

Le potentiel d'ionisation adiabatique (IPa) et le potentiel d'ionisation verticale (IPv) ont été calculé comme [36]

$$IPa = E^0(X)^+ - E^0(X) \quad \text{et} \quad IPv = E^1(X)^+ - E^0(X) \quad (\text{II.21})$$

II.8. Logiciel Hyperchem

Hyperchem est un logiciel de modélisation moléculaire, ce logiciel offre la possibilité de plusieurs types de calculs de modélisation moléculaire, et a été conçu afin de permettre des extensions importantes.

II.8.1. Conception générale du logiciel

Le logiciel hyperchem, regroupe des icônes usuelles que l'on retrouve dans tous les logiciels tels que : File et Edit. De plus ce logiciel contient des icônes spécifiques, citons par exemple :

Display, Select et compte, chaque icône a pour objectif bien défini. Ainsi qu'on retrouve des icônes qui nous permettent de créer, de sélectionner, ou de tourner les molécules.

Les composantes principales sont comme indiquées ci-dessous :

II.8.1.1 Base de données

La partie la plus importante du système et sans doute la base de données, qui sert de référence pour plusieurs corps chimiques.

En effet, on peut employer les commandes de bases de données pour créer des polypeptides et des polynucleotides d'une bibliothèque des acides aminés (20 acides aminés existent dans cette base standard) et des acides nucléiques. La base de données offre la possibilité de relier ces molécules, afin de préparer des macromolécules.

Soulignons, quand peut également lire dedans, des structures dans les dossiers des bases de données standards, comme la banque de données de protéine de Brookhaven et celle cristallographique de Cambridge.

La base de données cristallographique Cambridge (C.S.D.S : Cambridge Structural Database System) mise en place et maintenue par le C.C.D.C (Cambridge Cristallographic Data Center) est la plus importante des bases de données concernant les structures cristallines moléculaires en trois dimensions, obtenus par la technique de diffraction des rayons X. Son avantage principal est sa mise à disposition sous une forme programme permettant la détermination des données géométriques associées aux structures cristallines.

II.8.1.2. Système d'unité

Il est évident que les unités font partie du programme de ce logiciel. En effet, le système d'unité employée est un système standard, à titre d'exemple, quelques grandeurs de ces unités prédéfinies dans ce logiciel sont citées dans ce qui suit :

- La température T en K
- L'énergie E en kcal / mol
- Le temps t en ps (pico-seconde)
- La distance en Å

II.8.1.3 Système de calcul

Le logiciel Hyperchem est capable de simuler n'importe quel module (poly) moléculaire (respectant les contraintes de logiciel et la capacité de l'ordinateur). Bien que, le choix d'un type de calcul adapté au système étudié est très important, car il conditionne en grande partie la fiabilité des calculs effectués. Les différentes méthodes de calculs prédéfinis dans ce logiciel sont les suivantes :

• Méthodes quantiques pures

HyperChem renferme un certain nombre des méthodes quantique par voie ab initio à savoir : STO-3G, 3-21G, 6-31G d et 6-31G dd, et dont les options : charges, UHF / RHF et MP2. En plus il comporte les méthodes dites DFT

• Méthodes semi-empiriques

Le logiciel dont on dispose, incluse un certain nombre des méthodes de calcul quantique de type semi-empirique, qui sont : La méthode de Hückel étendue, et les méthodes AM1, PM3, INDO, CNDO...etc.

• Méthodes empiriques

Mécanique moléculaire et dynamique moléculaire

II.8.1.4 Système d'affichage des résultats

Le logiciel dont on dispose, est doté d'un système automatique d'affichage des résultats, ces derniers sont listés au bas gauche de l'écran, à la fin de l'exécution de l'opération de simulation précédemment choisi.

Il est à noter que, dans le cas de calcul par le dynamique moléculaire ou le dynamique de Langevin, on plus des résultats de bas gauche de l'écran, un graphique spécial de résultats va s'ouvrir automatiquement, dans ce cas on obtient un spectre représentatif de calcul effectué. Cependant, il y a la commande Start log (sous file), qui sert au stockage de l'information numérique lors de calculs, il faut donc activer cette fonction avant la soumission d'un travail, et en donne le même nom de fichier, il se crée un fichier.log que l'on peut examiner avec un traitement de texte.

II.8.1.5 Etapes de modélisation

Pour la modélisation d'une structure moléculaire par le logiciel hyperChem, il est impératif de suivre des étapes bien définis, tous dépendent de divers facteurs, notamment : la nature chimique de molécule ou plus précisément des atomes, les propriétés à calculées, le type de calcul à utiliser et les options choisies.

De manière générale, il est préférable de suivre les étapes indiquées dans ce qui suit :

- 1-**Activer la commande Start log (menu file) avant la soumission d'un calcul, sous le même nom de fichier ;
- 2-**Dessiner la molécule, en choisissant les atomes d'après la commande Default Élément (menu build) ou crée la molécule d'après la base de données (Database)
- 3-**Choisissez la méthode de calcul à utiliser
- 4-**Choisissez les options
- 5-**Introduire les conditions si c'est nécessaire
- 6-**Enregistrement des données précédentes
- 7-**Lancement de la modélisation
- 8-**Impression des résultats. [\[37\]](#)

Références bibliographiques

- [1] S.Chtita, Modélisation de molécules organiques hétérocycliques biologiquement actives par des méthodes QSAR/QSPR Recherche de nouveaux médicaments, Thèse de doctorat, université de Maroc Meknès, 2017.
- [2] H.Chemouri, étude théorique des réactions diels-alder : régiosélectivité, stéréosélectivité, effet de solvant et de catalyseur, Thèse de doctorat, Université Tlemcen, 2011.
- [3] S.Mebtouche.S.Chikhi, Etude des propriétés de la relation structure-activité dans des nouvelles molécules à propriétés antibiotiques par la modélisation moléculaire, mémoire de master, université de tiaret, 2017.
- [4] L.Belgherbi, A.Bentria, Optimisation structurale et étude de l'effet optique non linéaire de 4-Bromo-2-methoxyanisole par modélisation moléculaire, mémoire de master, université de tiaret, 2018.
- [5] Stéphane Bach. François Buet. Capes de Sciences physiques, tome 2 – Chimie cours et exercices. Gisèle Volet b e l i n 8, rue Férou 75278 Paris cedex 06.
- [6] G. Lewis. J. Am. Chem. Soc, 38, 762, 1916.
- [7] [<http://www.chem.wisc.edu/nbo5/>].
- [8] ED Glendening; JK Badenhoop; AD Reed; JE Carpenter; FF. Weinhold. Institut de chimie théorique, Université du Wisconsin, Madison, WI, 1996.
- [9] K. Fukui, Theory of Orientation and Stereoselection, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 1975.
- [10] R. Hoffmann et R. B. Woodward, J. Chem. Am. Soc, 87, 395-397; 2046 ; 2511; 4389 (1965) ; Angewandte Chemie International Edition in English, 8, 781, 1969.
- [11] Fukui.K.; Yonezawa.T.; Nagata.C.; Shingu.H. J. Chem. Phys, 22 : 1433, 1954].
- [12] A. Hinchliffe, Molecular Modeling for Beginners, John Wiley & Sons Ltd, England, 2003.
- [13] R. Bosque, J. Sales, E. Bosch, M. Rosès, M.C. Garcia-Alvarez-Coque, and J.R. Torres-Lapasio, —A QSPR study of the p-solute polarity parameter to estimate retention in HPLC||, *Journal of Chemical Information and Modeling*, 43, 1240–1247, 2003.
- [14] A. Hinchliffe, Molecular Modeling for Beginners, John Wiley & Sons Ltd, United Kingdom, 2008.
- [15] Y. Cohen, “Pharmacologie moléculaire”, Masson, Paris, 1978.
- [16] S. Belaidi, M. Omari, T. Lanez et A. Dibi, J. Soc. Alger. Chim., 14, 27, 2004.

Références bibliographiques

- [17] A. Carpy, *Analusis*, **27**, 3 (1999).
- [18] R. Mannhold, H. Kubinyi, H. Timmerman, *Methods and Principles in Medicinal Chemistry*, VCH Publishers, New-York, 1996.
- [19] A. Carpy, *ANALUSIS* © EDP Sciences, Wiley-VCH, 1 3, 27, 1999.
- [20] B. Yavorski et A. Detlaf, "Aide-mémoire de physique", p 376, Editions Mir, Moscou, 1980.
- [21] G.L. Patrick, H.D. Winter, W. Langenaeker, J.P. Tollenaere, *Computational Medicinal Chemistry for Drug Discovery*, Marcel Dekker, New York, 1995.
- [22] F. Neese, A critical evaluation of DFT, including time-dependent DFT, applied to bioinorganic chemistry, *Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 11(6), 702–711, 2006.
- [23] I.I.R. Denning, T. Keith, J. Millam, K. Eppinnett, W.L. Hovell, R. Gilliland, GaussView Version 3.09, *Semichem Shawnee Mission, KS, USA*, 2003.
- [24] P.W. Atkins and J. de Paula, —*Atkins' Physical Chemistry*, 7th ed., *Oxford University Press, Oxford*, 2002.
- [25] D.F.V. Lewis, C. Ioannides, and D.V. Parke, Interaction of a series of nitriles with the alcohol-inducible isoform of P450: Computer analysis of structure-activity relationships, *Xenobiotica*, 24(5), 401–408, 1994.
- [26] Z. Zhou and R.G. Parr, Activation hardness: new index for describing the orientation of electrophilic aromatic substitution, *Journal of the American Chemical Society*, 112(15), 5720–5724, 1990.
- [27] O. Kikuchi, —Systematic QSAR Procedures with Quantum Chemical Descriptors, *Molecular Informatics*, 6(4), 179–184, 1987.
- [28] R.G. Parr, R.A. Donnelly, M. Levy, and W.E. Palke, —Electronegativity: The density functional viewpoint, *The Journal of Chemical Physics*, 68(8), 3801–3807, 1978.
- [29] R.S. Mulliken, —A new electroaffinity scale; Together with data on valence states and on valence ionization potentials and electron affinities, *The Journal of Chemical Physics*, 2, 782–793, 1934.
- [30] R.G. Parr and R.G. Pearson, —Absolute hardness: companion parameter to absolute electronegativity, *Journal of the American Chemical Society*, 105(26), 7512–7516, 1983.
- [31] W. Yang and R.G. Parr, —Hardness, softness, and the Fukui function in the electronic theory of metals and catalysis, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 82(20), 6723–6726, 1985.

Références bibliographiques

- [32] R.G. Pearson, —Absolute electronegativity and hardness: applications to organic chemistry, *The Journal of Organic Chemistry*, 54(6), 1423–1430, 1989.
- [33] R.G. Parr, L.V. Szentpaly, and S. Liu, —Electrophilicity Index, *Journal of the American Chemical Society*, 121(9), 1922–1924, 1999.
- [34] F.Méchachti, étude théorique de molécules polymérisables par ouverture de cycle, mémoire de magister, Université BATNA, 2010.
- [35] Frisch, M.J.; Trucks, G.W.; Schlegel, H.B.; Scuseria, G.E.; Robb, M.A.; Cheeseman, J.R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G.A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H.P.; Izmaylov, A.F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J.L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J.A., Jr.; Peralta, J.E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J.J.; Brothers, E.; Kudin, K.N.; Staroverov, V.N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J.C.; Iyengar, S.S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J.M.; Klene, M.; Knox, J.E.; Cross, J.B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R.E.; Yazyev, O.; Austin, A.J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J.W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V.G.; Voth, G.A.; Salvador, P.; Dannenberg, J.J.; Dapprich, S.; Daniels, A.D.; Farkas, Ö.; Foresman, J.B.; Ortiz, J.V.; Cioslowski, J.; Fox, D.J. *Gaussian 09, Revision A. 01*, Gaussian Inc.: Wallingford, CT, 2009.
- [36] Chaudhry, A.R.; Ahmed, R.; Irfan, A.; Shaari, A.; Al-Sehemi, A.G. *Mater. Chem. Phys.* 138, 468, 2013.
- [37] R.Mazri, approche des relations structure-activités dans des nouveaux macrodiolides antibiotiques basées sur la mécanique moléculaire, mémoire de magister, Université Biskra, 2009.

Chapitre III

Étude bibliographique sur
les dérivés de quinazolinone
et sur les propriétés
optique non linéaire

III.1. Etude bibliographique des dérivés de quinazolinone

III.1.1 Généralités

Les composés hétérocycliques sont très largement répandus dans la nature, et sont très essentiels pour les organismes vivants. Ils jouent un rôle essentiel dans le métabolisme de toutes les cellules vivantes. Parmi le grand nombre d'hétérocycles trouvés dans la nature, hétérocycles azotés sont les plus abondants, spécialement ceux contenant de l'oxygène ou du soufre ^[1] en raison de leur large diffusion dans l'illustration de l'acide nucléique, et de leur implication dans presque tous les processus physiologiques des plantes et des animaux. Les composés hétérocycliques possèdent une grande applicabilité dans l'industrie ainsi que dans notre vie de diverses façons ^[2].

Parmi les différentes classes de ces composés, les composés hétérocycliques à six chaînons sont plus attractifs, ils constituent la base de nombreux produits pharmaceutiques, agrochimiques et vétérinaires ^[3], en particulier les dérivés de quinazolinone les composés de départ de notre travail.

Les benzodiazines (**quinazoline**, **quinoxaline**, **phtalazine**, et **Cinnoline**) sont des composés hétérocycliques diazotés, issu de la fusion d'un cycle de benzène et d'un cycle de diazine. Ces composés ont une grande importance dans le domaine pharmacologique et biologique. En effet, le noyau quinazoline est présent dans la structure de nombreux composés naturels et synthétiques ^[4-5].

III.1.2. Importance biologique des dérivés de quinazolinone

Les dérivés de quinazolinone sont de bons composés qui ont été intensivement utilisés en tant que composés biologiquement actifs, par ex. anticancéreux, antibactérien, anticonvulsivant, anti-inflammatoire, antiulcéreux et analgésique ^[6-7]. Les dérivés de quinazolines ont été synthétisés et caractérisés en tant que candidats actifs ^[8].

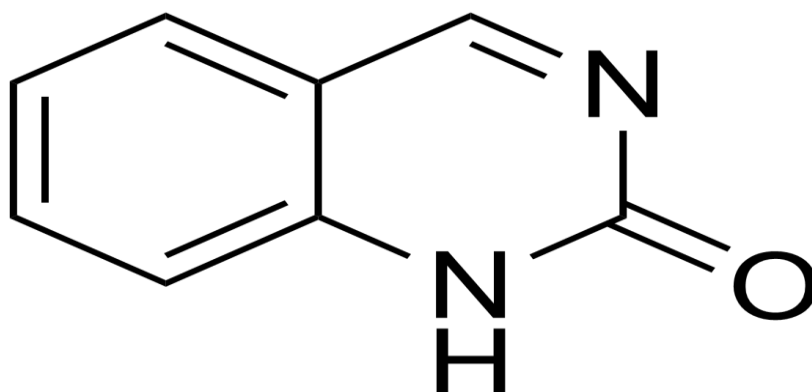


Figure III.1 : Quinazolinone

III.1.3. Méthode de l'étude de l'activité antibactérienne

Les composés de quinazolinone ont été examinés pour leurs activités antibactériennes dans vitro contre les bactéries à Gram positif (*Staphylococcus aureus*) et à Gram négatif (*Klebsiella pneumonia*, *Proteus bacilli* et *Shigella flexneri*). Comparés à l'antibiotique de référence, le chloramphénicol, ces composés ont montré une activité antibactérienne élevée contre les souches étudiées avec observation des zones d'inhibition ^[9].

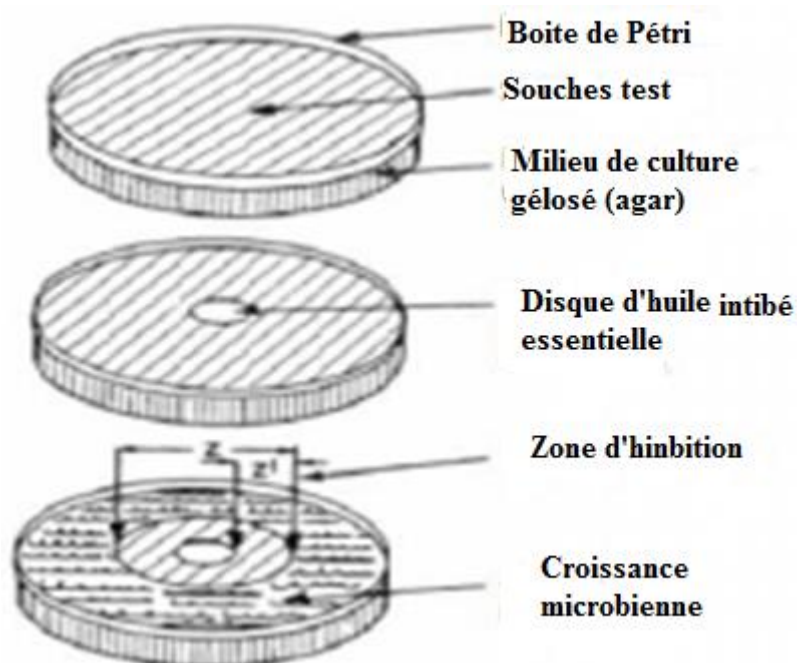


Figure III.2 : Méthode de l'étude de l'activité bactérienne

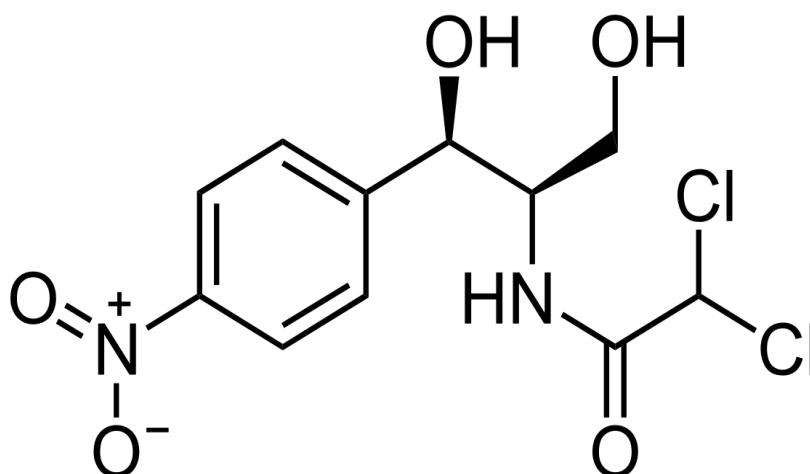


Figure III.3 : Chloramphénicol (molécule de référence)

III.2. Etude bibliographique des propriétés optiques non linéaires

Les évolutions de la science imposent de nouveaux choix et de nouvelles méthodes qui sont très différents de ceux employés dans le passé, comme l'utilisation de nouveaux systèmes ou de nouvelles techniques. Durant les dernières années, un grand effort a été porté sur la miniaturisation des dispositifs en vue d'applications photoniques en se basant sur les études de l'interaction lumière-matière. La fabrication de micro et nanostructures est ainsi devenue un élément important à la plupart des sciences modernes et nouvelles technologies, infiltrant la société à travers son rôle prédominant en micro et optoélectronique. Les matériaux organiques sont apparus assez rapidement comme très prometteurs dans ce domaine. Ils sont intéressants en raison principalement de leur facilité de mise en œuvre et de la possibilité de concevoir des matériaux multifonctionnels. Pour qu'une molécule soit active en optique non linéaire (ONL), elle doit avoir une polarisabilité élevée. Ses électrons doivent être fortement délocalisés (par exemple les électrons π dans une molécule organique conjuguée). L'effet est encore plus important pour les molécules à fort transfert de charge intramoléculaire dans lesquelles il y a un groupement électro donneur et un groupement électroattracteur interagissant à travers un système π conjugué. [9]

III.2.1. Optique non linéaire

L'optique non-linéaire concerne les processus intervenant lorsqu'un milieu matériel est soumis à un faisceau lumineux suffisamment intense pour modifier la réponse du milieu au champ électromagnétique [10] (dépend de l'intensité de l'illumination) [11]. A l'inverse de l'optique linéaire, il sera donc impossible de caractériser la réponse du milieu par des coefficients indépendants de l'excitation comme l'indice de réfraction ou le coefficient d'absorption [12] (ne dépend pas de l'intensité de l'illumination) [13].

III.2.1.1. Propriétés électromagnétiques du milieu

Une onde électromagnétique et un milieu interagissent par l'intermédiaire de trois paramètres (la conductivité σ , la permittivité électrique ϵ et la perméabilité magnétique), Ces trois paramètres apparaissent clairement dans les équations de Maxwell et peuvent :

- prendre la forme de tenseur afin de modéliser l'anisotropie du milieu.
- disposer d'une partie complexe afin de participer à l'atténuation globale de l'onde électromagnétique.
- dépendre de la fréquence (caractère dispersif du milieu).

III.2.1.2. Equations de maxwell

Afin d'étudier la propagation d'une onde électromagnétique dans un milieu matériel, on doit prendre en compte les interactions entre le champ électromagnétique et le milieu. L'approche classique que nous considérons s'appuie sur les équations de Maxwell en présence du milieu matériel.

Maxwell regroupa toutes ces idées sur les ondes électromagnétiques, leur description et leurs interactions dans ses quatre célèbres équations constitutives dont voici l'expression dans un milieu dépourvu de charges (absence de charges électriques et de courant électrique) [14]

$$\nabla D(r, t) = 0 \quad (\text{III.1})$$

$$\nabla B(r, t) = 0 \quad (\text{III.2})$$

$$\nabla \cdot E(r, t) = \frac{\partial B(r,t)}{\partial t} \quad (\text{III.3})$$

$$\nabla \cdot H(r, t) = \frac{\partial D(r,t)}{\partial t} \quad (\text{III.4})$$

$E(r, t)$ est le champ électrique, $D(r, t)$ le déplacement (ou induction) électrique, $B(r, t)$ le champ (ou induction) magnétique, $H(r, t)$ l'excitation (ou champ) magnétique. Dans un milieu diélectrique, la réponse du milieu aux excitations $E(r, t)$ et $H(r, t)$ est donné par

$$D(r, t) = \epsilon_0 E(r, t) + P(r, t) \quad \text{(III.5)}$$

$$B(r, t) = \mu_0 H(r, t) \quad \text{(III.6)}$$

Où μ_0 est la perméabilité du vide et P est la polarisation électrique.

- Le champ électrique E (Volt/m)
- Le champ magnétique H (Ampère/m)
- La densité de flux électrique D (Coulomb/m²)
- La densité de flux magnétique B (Webber/m²)

III.2.1.3. Equations de propagation d'une onde électromagnétique

En rassemblant ces six dernières équations, on pourra remonter à l'expression de l'équation de propagation du champ électromagnétique qui se représente sous la forme suivante [15] :

$$\nabla \times \nabla \times E(r, t) + 1/C^2 \frac{\partial^2 E(r, t)}{\partial t^2} \quad \text{(III.7)}$$

qui est l'équation de propagation pour le champ électrique. En examinant cette équation, nous remarquons que le membre de droite est relatif à la réponse du milieu par rapport au champ électrique. En prenant le second membre nul, nous retombons bien sur l'équation d'Helmholtz qui prédit l'existence d'ondes électromagnétiques dans le vide à savoir un milieu de réponse nulle.

III.2.1.4. Vitesse de phase

Les équations de propagation permettent d'introduire une vitesse de phase qui peut s'exprimer sous la forme suivante :

$$v\phi = \frac{1}{\sqrt{\epsilon\mu}} = \frac{c}{\sqrt{\epsilon_r\mu_r}} \quad \text{(III.8)}$$

Dans les milieux non magnétiques, $\mu_r = 1$ et

$$v\phi = \frac{c}{\sqrt{\epsilon}} = \frac{c}{n} \quad \text{(III.9)}$$

On appelle n l'indice de réfraction. Ce dernier sera détaillé dans le paragraphe qui suit.

III.2.1.5. Indice de réfraction

L'indice de réfraction d'un milieu est défini, comme le rapport de la vitesse de la lumière dans le vide sur la vitesse de la lumière dans ce milieu. C'est un nombre qui caractérise le pouvoir qu'a cette matière, à ralentir et à dévier la lumière. L'indice de réfraction n'a pas d'unité car c'est le rapport de deux vitesses et dépend de la longueur d'onde, de la température, de la pression, de la composition du milieu. Plus la lumière est ralentie, plus la matière a un indice de réfraction élevé.

Il peut également être relié à la susceptibilité linéaire χ (1) du matériau par la relation suivante :

$$2n = 1 + \chi \quad (1) \quad \text{(III.10)}$$

Un matériau uniaxe est caractérisé par deux indices de réfraction : l'**indice ordinaire** n_o correspondant à une propagation suivant l'axe optique (oz) et l'**indice extraordinaire** n_e pour une onde polarisée suivant (oz).

L'indice de réfraction est un nombre complexe : sa partie réelle correspond à l'indice de réfraction usuel, et gouverne la propagation de la lumière dans les milieux transparents. La partie imaginaire χ'' n'est à prendre en compte que dans les milieux absorbants, elle correspond au coefficient d'absorption du matériau

III.2.1.6. Polarisation et susceptibilité

Le champ électrique macroscopique dans lequel est plongé le matériau est souvent différent du champ électrique local qui agit réellement sur les constituants microscopiques et donc crée la polarisation. Il est donc important de différencier la polarisation macroscopique de celle microscopique, ou autrement dit, distinguer la susceptibilité (grandeur macroscopique) de la polarisabilité (grandeur microscopique).

III.2.1.7. Origine physique du non linéarité optique

Un matériau peut être essentiellement considéré comme un ensemble de particules chargées (noyaux et électrons, ions éventuellement). Soumises à un champ électrique, les charges tendent à se déplacer : les charges positives dans le sens du champ électrique, les charges négatives dans le sens opposé. Lorsqu'une onde lumineuse traverse un milieu transparent, elle agit par l'intermédiaire de ses champs électriques et magnétiques sur les charges se trouvant dans ce milieu. C'est le phénomène polarisation qui résulte de la déformation et de l'orientation des nuages électroniques qui peut être d'origine microscopique

ou macroscopique. En effet, la relation entre P et E est linéaire quand le champ électromagnétique est faible mais non linéaire lorsque celui-ci devient élevé au point de modifier la force de rappel exercée par l'électron sur le noyau. L'effet du champ magnétique de l'onde électromagnétique est quant à lui beaucoup plus faible et peut être négligé [16].

III.3. Moment dipolaire

Le moment dipolaire électrique d'un système avec une répartition spatiale de charge $\rho(\vec{r})$ est donné par :

$$\vec{\mu} = \int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} \vec{r} \rho(\vec{r}) dv \quad (\text{III.11})$$

On distingue le moment dipolaire permanent de la molécule et les termes induits par le champ électrique. Deux charges $+e$ et $-e$ distantes de 1\AA comme indiqué sur la figure III.4, forment un dipôle de $4.8 D$. L'ordre de grandeur d'un Debye est donc adapté à la description du dipôle permanent des molécules.

Le dipôle permanent μ_0 est le dipôle de la molécule en l'absence de champ électrique. Il est nul pour une particule non polaire. En particulier, c'est le cas de toutes les molécules qui possèdent plus d'un axe de symétrie. Le dipôle dépend des transferts de charge intramoléculaires et de la géométrie de la molécule.

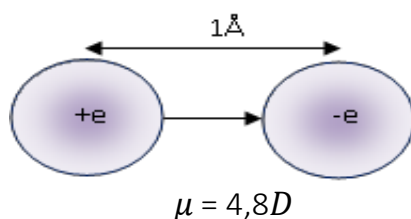


Figure. III.4: Moment dipolaire électrique de deux charges unitaires distantes de 1\AA

III.4. Polarisation et hyperpolarisabilité de la matière

L'interaction du champ électrique E d'une onde lumineuse et d'un milieu diélectrique (supposé non magnétique) est gouvernée par la polarisation P. Cette polarisation représente la densité de moment dipolaire électrique par unité de volume et traduit le déplacement des charges faiblement liées du milieu sous l'influence du champ électrique. Lorsque ce champ est

suffisamment intense, la réponse du milieu (donc la polarisation) est une fonction non-linéaire de l'excitation « *La redistribution spatiale du nuage électronique induit un dipôle qui se superpose au dipôle permanent* ». On a alors

$$\mu = \mu^0 + \alpha \times E + \frac{1}{2} \beta E^2 + \frac{1}{6} \gamma E^3 + \dots \quad (\text{III.12})$$

Où le tenseur de polarisabilité α caractérise le premier ordre du dipôle induit. β et γ sont l'hyperpolarisabilité du premier ordre et du deuxième ordre.

III.5. Mécanisme de polarisation

Quand un matériau est soumis à un champ électrique, les nuages électroniques des atomes constituant la matière se déforment, si bien que les noyaux ne se trouvent plus confondus avec le centre de charge des électrons ; **le matériau est dit polarisé**.

Tant que le rapport E/E_{at} (E : champ électrique incident et E_{at} champ intra-atomique) est très faible, on peut négliger les phénomènes non linéaires. ^[17]

Dans le cas d'un champ électrique de forte intensité généré par un Laser. Le mécanisme conduisant à la polarisation du milieu est le suivant : Le rayonnement électromagnétique incident induit dans le milieu, un dipôle électrique oscillant qui conduit à l'émission d'un rayonnement électromagnétique secondaire (négligeable en champ faible). Il se combine avec l'onde incidente pour donner naissance à des nouveaux champs modifiés en fréquence, ces champs contribuent également à la polarisation de la matière ^[18].

Le phénomène de polarisation induite qui apparaît lors de l'interaction d'un rayonnement laser, avec un matériau ONL, s'exprime suivant le modèle du **Bloembergen** ^[19] par la relation III.13

$$P_i = \sum_j \chi_j^{(1)} \xi_j + \sum_{jk} \chi_{ijk}^{(2)} \xi_j \xi_k + \sum_{jkl} \chi_{ijkl}^{(3)} \xi_j \xi_k \xi_l \quad (\text{III.13})$$

Où P_i est la polarisation induite sur le long de l'axe i par le champ électrique ξ de composantes ξ_j , ξ_k et ξ_l , $\chi^{(1)}$, $\chi^{(2)}$ et $\chi^{(3)}$ sont respectivement les éléments des tenseurs des susceptibilités électriques d'ordre 1, 2, et 3. L'expression macroscopique du dipôle moléculaire induit qui, développé en série de Taylor, s'écrit :

$$\mu_i - \mu_i^0 = \sum_j \alpha_{ij} \xi_j + \frac{1}{2!} \sum_{jk} \beta_{ijk} \xi_j \xi_k + \sum_{jkl} \gamma_{ijkl} \xi_j \xi_k \xi_l + \dots \quad (\text{III.14})$$

Où β_{ijk} et γ_{ijkl} qui sont respectivement les éléments des tenseurs des hyper-polarisabilités de premier ordre β et du deuxième ordre γ décrivent l'écart à la linéarité de la loi de la polarisation linéaire. [20-21]

III.6. Exemples des phénomènes optiques non linéaires

III.6.1. Génération de second harmonique (GSH)

La génération de second harmonique (GSH), permet le doublage de fréquence ω de l'onde incidente se propageant dans le matériau non linéaire considéré [22]. La GSH ne peut avoir lieu que dans des matériaux non centrosymétriques. Dans le cas contraire, pour des raisons de symétrie, le tenseur $\chi^{(2)}$ est nul [23].

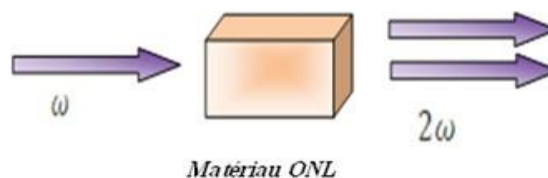


Figure.III.5 : Principe de la génération de second harmonique.

III.6.2. Génération de troisième harmonique (GTH)

Une illustration générale du phénomène de Génération de Troisième Harmonique (GTH) est donnée dans la figure suivante. L'onde incidente de fréquence ω induit une source dépolarisation non linéaire qui irradie à trois fois la fréquence fondamentale dans les directions de réflexion et de transmission 3ω .



Figure.III.6 : Principe de la génération de troisième harmonique.

III.7. Matériaux pour l'optique non linéaire

III.7.1. Propriétés recherchées pour les matériaux ONL

- Les propriétés requises des matériaux pour l'application envisagée sont les suivantes :
- Coefficients ONL élevés pour obtenir des taux de conversion importants.
- Large domaine de transparence pour les longueurs d'onde concernées, en l'occurrence dans l'UV.
- Bonne stabilité chimique.
- Bonne stabilité mécanique.
- Simplicité de la croissance, pour favoriser la production industrielle.
- Faible coût pour une large utilisation ^[24]

III.7.2. Quelques exemples des matériaux ONL

III.7.2.1. Matériaux organiques

Un matériau organique est un matériau qui **contient du carbone**. Le bois, les végétaux, le charbon, le pétrole, les êtres vivants possèdent tous cet élément chimique. Ces exemples sont dits **d'origine naturelle** car ils ont tous été créés dans la nature. ^[25]

Les molécules organiques utilisées pour l'optique non linéaire contiennent généralement une combinaison donneur-accepteur connectée par un pont conjugué. Ce système d'électrons π délocalisés reliant les cycles aromatiques utilisés comme donneurs ou accepteurs, autorise un transfert de charge important entre les groupes à ses extrémités, et par conséquent des moments dipolaires élevés d'états fondamentaux et excités sont possibles. Les moments dipolaires conduisent encore à une hyper polarisabilité élevée du deuxième ordre qui est la condition pour l'utilisation en ONL. Ces molécules, aussi appelées chromophores, sont souvent noyées dans une matrice polymérique ou même attachée au squelette du polymère pour fixer leur position et par conséquent assurer la non-Centro symétrie du matériau ^[26]. Donc ce type de molécules présente généralement un fort moment dipolaire et est appelé « push-pull ». Elles sont des molécules avec des électrons facilement polarisables c'est-à-dire des électrons π . Elles se composent généralement de groupe donneur, de pont conjugué et de groupe accepteur (**Figure III.7**).

« push-pull »

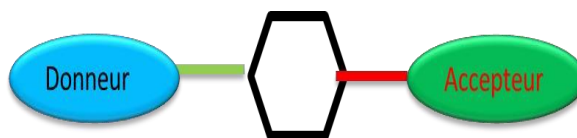


Figure III.7: Représentation schématique d'une molécule « push-pull » constituée d'un groupement donneur d'électrons relié par un système π conjugué à un groupement accepteur d'électrons.

Les (figure III.8) et (figure III.9) donnent quelque exemple de groupements donneurs d'électrons et accepteurs d'électrons usuels ainsi que quelques systèmes π conjugués pouvant servir lors de la conception de molécules pour l'optique non linéaire.

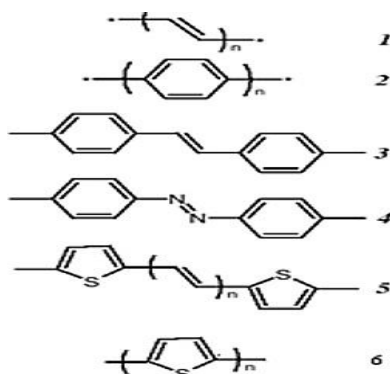


Figure III.8: Exemples typiques de systèmes π conjugués pour les molécules « push-pull ».

(1) polyènes, (2) polyphényles, (3) stilbène, (4) azobenzène, (5) polyène- α,ω -dithiophènes, (6) polythiophènes.

Chapitre III Étude bibliographique des dérivés de quinazolinone et des propriétés optiques non linéaires

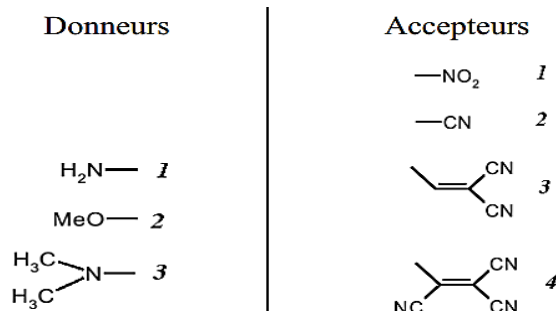


Figure III.9 : Exemple de quelques groupements donneurs et accepteurs d'électrons intervenant dans les molécules « push-pull ». Pour les donneurs : (1) Amino, (2) methoxy, (3) dimethylamino. Pour les accepteurs : (1) nitro, (2) cyano, (3) dicyanoéthényle, (4) tricyanoéthényle

III.7.2.2. Matériaux inorganiques

Les **composés inorganiques** sont les composés étudiés en chimie inorganique. Très généralement, ce sont des composés qui intègrent d'une manière ou d'une autre, un ou plusieurs atomes métalliques dans leur structure [27].

Les composants ONL utilisés actuellement sont essentiellement réalisés à partir de cristaux inorganiques tels que ceux de la famille des borates, phosphates, séléniures, etc....

On connaît un petit nombre de matériaux inorganiques non isotropes, et en particulier non-Centro symétriques, qui possèdent des propriétés non linéaires en optique. La mise en œuvre de ces matériaux inorganiques est souvent difficile, c'est pourquoi on s'est intéressé à des matériaux organiques à propriétés non linéaires, en particulier quand il s'agit de matériaux polymériques, thermoplastiques ou filmogènes.

Références bibliographiques

- [1] Eicher.T. ; Hauptmann.S. The Chemistry of Heterocycles: Structure, Reactions, Synthesis, and Applications. Wiley-VCH, 2nd ed edition, 2003.
- [2] Vitamin c-risk assessment. Technical Report 20-19, UK Food Standards Agency, Retrieved on 2007.
- [3] M.Akssira, A. Alhakmaoui, Synthèse de dérivés de quinazoline, B.P.146Yasmina, Mohammedia, Maroc, Mars-Avril 2008
- [4] Brown, H.C., et al., in Baude, E.A. and Nachod, F.C., Determination of Organic Structures by Physical Methods, Academic Press, New York, 1955
- [5] Raymond N. Castle, *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Condensed Pyridazines Including...*, John Wiley & Sons, p. 234, 2009.
- [6] Desai, N.C.; Dodiya, A.; Shihory, N. *J. Saudi. Chem. Soc*, 17, 259,2013.
- [7] Mohamed, M.A.; Ayyad, R.R.; Shawer, T.Z.; Abdel-Aziz, A.A.M.; El-Azab, A.S. *Eur. J. Med. Chem*, 112, 106,2016.
- [8] Al-Sehemi, A.G. *JKAU: Sci*, 18, 47,2006.
- [9] H. Quazani, Propriétés optiques non linéaire du deuxième et troisième ordre de nouveaux systèmes d'organiques conjugués de type Push-pull, Angers. France, 1236,2012.
- [10] J. Manuel, Optique non-linéaire, DEA. Ce cours est enseigné de DEA de Physique Quantique, 2006.
- [11] H. Quazani, Propriétés optiques non linéaire du deuxième et troisième ordre de nouveaux systèmes d'organiques conjugués de type Push-pull, Angers. France, 1236,2012.
- [12] J. Manuel, Optique non-linéaire, DEA. Ce cours est enseigné de DEA de Physique Quantique, 2006.
- [13] H. Quazani, Propriétés optiques non linéaire du deuxième et troisième ordre de nouveaux systèmes d'organiques conjugués de type Push-pull, Angers. France, 1236,2012.
- [14] D.A. Kleinman, *Phys. Rev.* 26 (1962) 1977
- [15] N.Bloembergen, *Nonlinear Optics*, W.A.Benjamin Inc,1965.
- [16] R. W. BOYD, *Nonlinear Optics*, Academic Press, San Diego, 2 ed., 2003.
- [17] Boulanger B. Zyss J, Chapter 1.7: Nonlinear optical properties, in *International table for*

Références bibliographiques

crystallography,2003

- [18] Perez J.P, Carles R, Fleckinger R, Electromagnétisme. 2ed .1996, Paris Masson, 1996
- [19] N.Bloembergen, Prac.IEEE,51,124,1963, "Nonlinear optical" , Benjamin, New York,1996
- [20] A.D.Buckingham.J.Chem.Phys,30,1580,1959
- [21] A.D.Buckingham et B.J.Orr, Ouant.Rev.21,195,1967
- [22] B.E.A.Saleh et Teich M.C.Fundamentals of photonic, Wiley-Interscience, New York,1991
- [23] Boyd W .Nonlinear Optics, Academic Press,1992
- [24] F.Atia, Contribution à l'étude de la distribution de charge par DRX et calcul Ab initio dans le composé(E)-3-(3-chlorophényl) -1-(4-méthoxyphényl) prop-2-en-1-one,mémoire de master, université tiaret,2017.
- [25] G. Maroulis, J. Mol. Struct. (Theochem) 633,177,2003.
- [26] C. Samyn, T. Verbiest, and A. Persoons. Second-order nonlinear optical polymers. Macromolecular Rapid Communications, 21:1 – 15, 2000 C. Samyn, T. Verbiest, and A. Persoons. Second-order nonlinear optical polymers. Macromolecular Rapid Communications,21:1 – 15, 2000.

Chapitre IV

Résultats et discussions

IV.1. Introduction

Actuellement la chimie computationnelle couvre toutes les branches de la chimie. Son but est l'obtention, par le calcul, de résultats appropriés aux problèmes rencontrés en chimie tels les grandeurs géométriques, les propriétés thermodynamiques, les fréquences de vibration, les constantes de couplage, les chemins réactionnels et d'autres grandeurs qui ne sont pas accessibles par l'expérience comme par exemple les propriétés de l'état de transition.^[1]

La relation quantitative structure-activité (QSAR) fait partie des domaines de la chimie informatique. On peut utiliser QSAR pour étudier la relation entre la structure moléculaire et son activité biologique exprimée quantitativement. La méthode QSAR est appropriée pour prédire les composés médicamenteux pouvant agir en tant qu'antioxydants.

Dans le présent travail, notre objectif est d'étudier l'activité antibactérienne du dérivé de la quinazolinone, les propriétés structurales et électroniques par la théorie de la densité fonctionnelle (DFT), semi empirique AM1, ab initio et hyperchem.

Les propriétés photo physiques ont été étudiées par DFT dépendant du temps (TDDFT).

L'effet des fonctions de B3LYP, MPW1PW91 et PBE1PBE a été étudié sur les longueurs d'onde d'absorption ^[2-5]. Les propriétés chimiques ont été obtenues sur la base des descripteurs calculés, à savoir le potentiel d'ionisation (IP), l'affinité électronique (EA), le gap d'énergie (E_{gap}), l'électronégativité (χ), la dureté (η), l'électrophilicité (ω), la douceur (S) et l'indice d'électrophilicité (ω_i).

Les propriétés ONL ont été calculées à l'aide de méthodes ab initio Hartree Fock (HF) et DFT (B3LYP et CAM-B3LYP) afin d'étudier les effets théoriques tant que fonctionnelles. De plus, les résultats calculés ont été comparés au composé de référence (chloramphénicol).

Enfin, cette étude se focalise sur l'importance de la quinazolinone comme composé actif pour une activité antibactérienne, les descripteurs chimiques et les paramètres physico-chimiques tels que les coefficients de réfractivité et coefficient de partage ^[6]

IV.2. Optimisation géométrique de la quinazolinone

IV.2.1. Méthode de recherche des minimas

La minimisation donne parfois des hydrogènes et des doublets disposés autour de l'atome dans des positions structurales impossibles. Ceci est souvent dû à un mouvement initial inapproprié de ces atomes légers quand une structure fortement distordue est introduite. Cela peut également se produire si on démarre avec une structure planaire. C'est pourquoi le programme effectue une "seconde passe" de minimisation après avoir repositionné les atomes légers. Une autre difficulté de la minimisation concerne le problème du minimum local. Les routines d'optimisation sous contrainte, ont en effet la fâcheuse tendance de trouver un minimum d'énergie le plus proche de la structure d'entrée ^[7].

En général, les distances et les angles de liaison sont correctement minimisés, si bien que le problème du minimum local peut se résumer à l'optimisation des angles dièdres (il faut beaucoup plus d'énergie pour déformer une liaison ou un angle de valence par rapport à un angle dièdre).

Pour une molécule comprenant N atomes, la fonction à minimiser comprend donc 3N variables. Une telle fonction comprend en général un minimum global et des minima locaux. A partir de la géométrie initiale, on recherche le jeu de coordonnées cartésiennes qui réduit à son minimum la somme de toutes les contributions énergétiques.

L'optimisation de la quinazolinone (**figure IV.1**) a été faite en premier lieu par la méthode semi empirique AM1, DFT (B3LYP/6-31G d) et ab-initio STO pour déterminer les paramètres de positions (**tableau IV.1**), les longueurs de liaison (**tableau IV.2**), et les angles de valence (**tableau IV.3**) et de torsion (**tableau IV.4**).

L'énergie minimale globale de la quinazolinone a été calculée par la méthode DFT est de -723.256 Hartree.

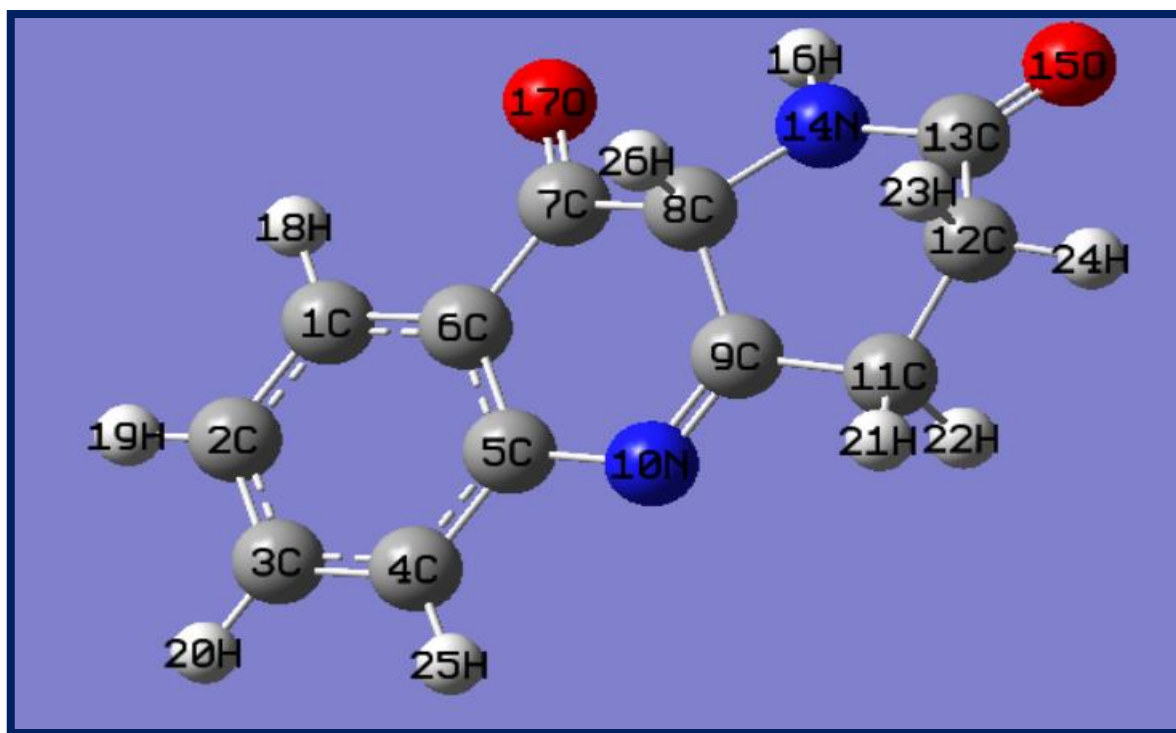


Figure IV.1 : Structure de la molécule quinazolinone optimisée par DFT B3LYP/6-31Gd

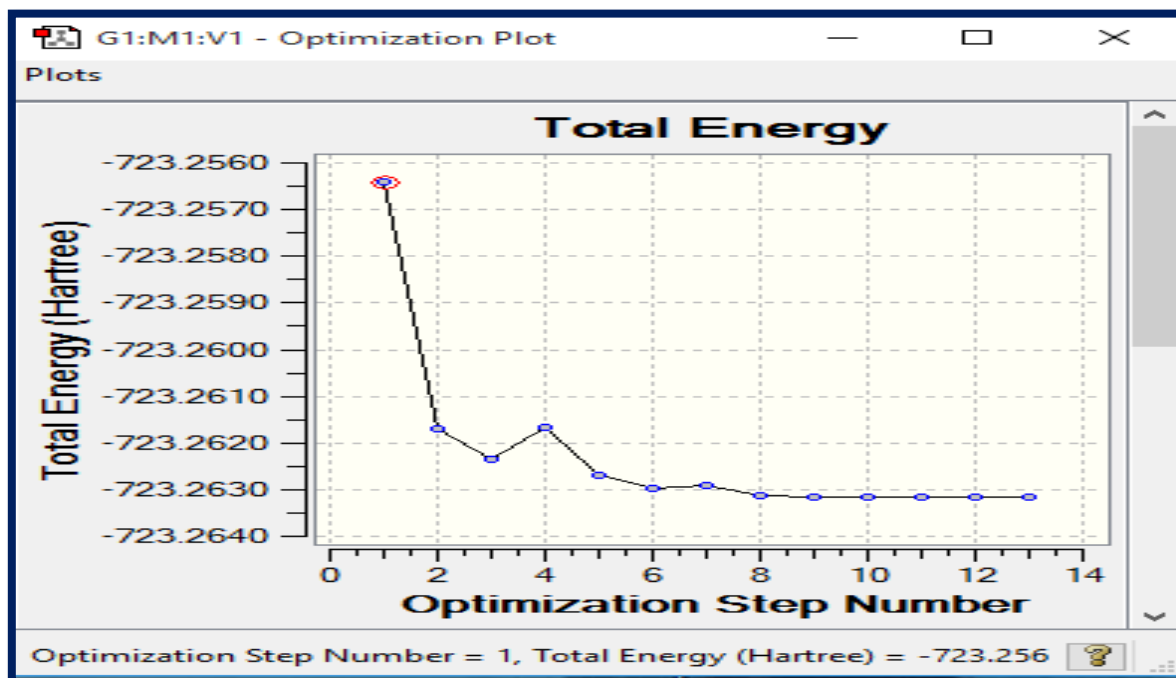


Figure IV.2 : Energie minimale globale de la quinazolinone obtenue par DFT B3LYP/6-31Gd

IV.2.2. Paramètres positionnelles

La résolution de la structure conduit aux coordonnées des positions atomiques x_i, y_i, z_i , mais le plus intéressant pour nous les chimistes est la disposition des atomes les uns par rapport aux autres. A cet effet, nous décrivons la structure par ses longueurs des liaisons, angles de valence et aussi les angles de torsion.

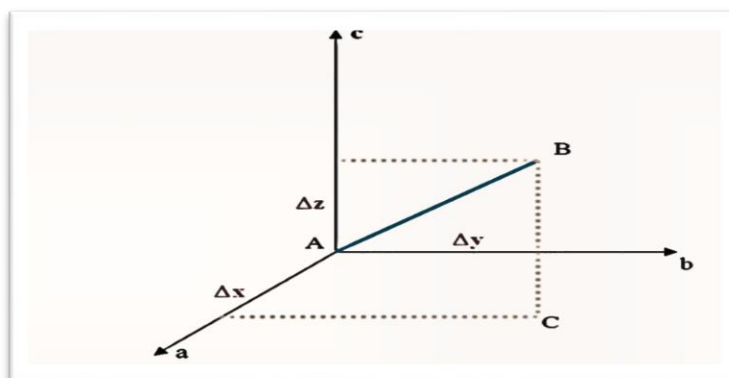


Figure IV.3 : Représentation des distances interatomiques.

Nous remarquons une bonne corrélation entre les méthodes utilisées : DFT, semi empirique et Ab initio que ce soit par le logiciel Gaussian ou bien hyperchem pour toutes les longueurs de liaisons ainsi que pour les angles de valence et de torsion.

La numérotation des différents atomes de la molécule de quinazolinone est donnée dans la (**figure VI.1**). Les paramètres géométriques de la structure la plus stable (les longueurs de liaison et les angles de valence et de torsion voir les (**tableaux VI.2, 3, 4**), de cette molécule déterminée théoriquement par Gaussian et hyperchem à l'aide des méthodes DFT B3LYP/6-31G d, Semi empirique AM1 et HF STO-3G sont reportés dans les tableaux ci-dessous. Les positions des atomes dans la molécule la quinazolinone sont rassemblées dans le (**tableau VI.1**).

Tableau IV.1 : Paramètres des positions atomiques de la molécule quinazolinone par DFT B3LYP/6-31G d

Atome	X(Å)	Y(Å)	Z(Å)
C1	-2.8308410	1.2737950	0.0340740
C2	-4.0394550	0.5821520	-0.0650400
C3	-4.0439310	-0.8163060	-0.1550010
C4	-2.8470370	-1.5352930	-0.1520040
C5	-1.6296530	-0.8432650	-0.0500930
C6	-1.6177690	0.5691090	0.0565700
C7	-0.3382330	1.2970240	0.1594960
C8	0.8906470	0.4263450	0.5183160
C9	0.7248280	-1.0361450	0.1021640
N10	-0.4233360	-1.6047720	-0.1026280
C11	1.9777210	-1.8550990	-0.0535780
C12	3.2419750	-1.1251900	0.3924020
C13	3.3016130	0.2948060	-0.1362640
N14	2.1080560	1.0172440	-0.569400
O15	4.2965060	0.8232610	-0.5941110
H16	2.0492830	1.9858580	-0.3828940
O17	-0.2121050	2.4919410	0.0279920
H18	-2.8153050	2.3645390	0.0965860
H19	-4.9786820	1.1299600	-0.0758380
H20	-4.9925980	-1.3503610	-0.2326430
H21	1.8787820	-2.8175590	0.4964560
H22	2.0654680	-2.1556180	-1.1245170
H23	3.3218020	-1.1026500	1.5009460
H24	4.1459550	-1.6714120	0.0459760
H25	-2.8438930	-2.6238340	-0.2338300
H26	0.9617510	0.4405560	1.6494380

Tableau IV.2 : Les longueurs de liaison de la molécule quinazolinone déterminée par Gaussian et hyperchem

	Paramètres	DFT B3LYP/6- 31G d	Semi empirique AM1		Ab initio STO-3G	
		Gaussian	Gaussian	Hyperchem	Gaussian	Hyperchem
Longueur de liaison (Å)	C1-C2	1.3960449	1.3970841	1.3923	1.3960449	1.38339
	C2-C3	1.4013557	1.3965938	1.39615	1.4013557	1.39021
	C3-C4	1.3962473	1.3971734	1.39166	1.3962473	1.38521
	C4-C5	1.4040343	1.3988657	1.41184	1.4040343	1.39352
	C1-C6	1.4030795	1.3985175	1.40084	1.4030795	1.3934
	C6-C7	1.4756918	1.5001122	1.47009	1.4756918	1.51204
	C7-C8	1.5482183	1.5224644	1.53672	1.5482183	1.54981
	C8-C9	1.5295605	1.4944853	1.53115	1.5295605	1.53924
	C9-N10	1.2975196	1.2892778	1.29693	1.2975196	1.28157
	C9-C11	1.5048861	1.4945919	1.50762	1.5048861	1.53699
	C11-C12	1.5264349	1.5322921	1.51048	1.5264349	1.54189
	C12-C13	1.5163882	1.5085902	1.51211	1.5163882	1.54737
	C13-N14	1.3974217	1.3576441	1.38049	1.3974217	1.44064
	C13-O15	1.2160184	1.2208355	1.24442	1.2160184	1.21796
	N14-H16	1.0236764	1.0317721	0.996895	1.0236764	1.02661
	C7-O17	1.2087300	1.3952985	1.23618	1.2087300	1.22093
	C1-H18	1.0926443	1.8800000	1.10276	1.0926443	1.08382
	C2-H19	1.0873627	1.8800000	1.10055	1.0873627	1.08371
	C3-H20	1.0914266	1.8500000	1.10158	1.0914266	1.08267
	C11-H21	1.1129490	1.8900000	1.12402	1.1129490	1.08743
	C11-H22	1.1157605	1.8700000	1.12631	1.1157605	1.09034
	C12-H23	1.1116430	1.8600000	1.12274	1.1116430	1.0896
	C12-H24	1.1115526	1.7300000	1.12232	1.1115526	1.08831
	C4-H25	1.0916166	1.0496826	1.10168	1.0916166	1.08269
	C8-H26	1.1334437	1.1014706	1.14249	1.1334437	1.10194
	C8	1.1152012	1.2335281		1.1152012	

Tableau IV.3 : Les angles de valence de la molécule quinazolinone déterminée par Gaussian et hyperchem

	Paramètres	DFT	Semi empirique AM1		Ab initio STO-3G	
		B3LYP/6-31G d	Gaussian	Hyperchem	Gaussian	Hyperchem
Angle de valence (°)	C1-C2-C3	120.1144404	120.0657711	119.896	120.1144404	119.67
	C2-C3-C4	120.7305856	120.0752479	120.766	120.7305856	120.32
	C3-C4-C5	119.3151074	120.3657731	120.094	119.3151074	120.35
	C2-C1-C6	120.0538309	120.3196192	120.254	120.0538309	120.454
	C1-C6-C7	120.2007647	118.7208960	120.167	120.2007647	121.058
	C6-C7-C8	115.2768756	111.9888641	116.496	115.2768756	114.499
	C7-C8-C9	112.8680158	121.5993140	112.613	112.8680158	111.305
	C8-C9-N10	123.9105399	120.2006923	124.312	123.9105399	126.073
	C8-C9-C11	117.2732463	120.7421465	116.418	117.2732463	114.343
	C9-C11-C12	113.5213404	116.3376799	113.616	113.5213404	112.107
	C11-C12-C13	112.2405116	118.3651642	112.059	112.2405116	111.568
	C12-C13-N14	115.5142098	122.5321915	116.781	115.5142098	113.246
	C12-C13-O15	124.7778643	118.1988141	122.694	124.7778643	124.567
	C13-N14-H16	121.3412823	119.1258978	120.916	121.3412823	113.15
	C6-C7-O17	124.7866596	122.3052818	122.838	124.7866596	123.859
	C2-C1-H18	120.7264787	119.6736660	120.777	120.7264787	120.798
	C1-C2-H19	119.9277657	123.8751869	120.06	119.9277657	120.281
	C2-C3-H20	119.7125880	118.3554091	119.749	119.7125880	119.936
	C9-C11-H21	110.2094931	111.0130687	109.983	110.2094931	109.076
	C9-C11-H22	108.1425305	159.0506157	107.599	108.1425305	108.391
	C11-C12-H23	111.1326265	108.2631809	110.651	111.1326265	110.02
	C11-C12-H24	110.3366851	149.1351177	109.826	110.3366851	110.527
	C3-C4-H25	121.0509168	121.1907103	120.021	121.0509168	120.822
C7-C8-H26	105.9042645	53.6005799	104.41	105.9042645	106.563	
C7-C8	58.2217769	170.9415114		58.2217769		

Tableau IV.4: Les angles de torsion de la molécule quinazolinone déterminée par Gaussian et hyperchem

	Paramètres	DFT	Semi empirique AM1		Ab initio STO-3G	
		B3LYP/6-31G d	Gaussian	Hyperchem	Gaussian	Hyperchem
Angle de torsion (°)	C1-C2-C3-C4	-0.2401893	0.0008927	0.0318839	-0.2401893	-0.736396
	C2-C3-C4-C5	0.3494938	-0.0008530	0.459522	0.3494938	1.03677
	C3-C2-C1-C6	-0.6021307	-0.0004979	-0.658595	-0.6021307	-0.607878
	C2-C1-C6-C7	179.9208556	-180.0000000	-179.989	179.9208556	-178.761
	C1-C6-C7-C8	165.7948107	180.0000000	168.21	165.7948107	162.061
	C6-C7-C8-C9	25.7335821	0.0000000	22.1742	25.7335821	30.9754
	C7-C8-C9-N10	-21.9397389	-0.0002634	-19.6048	-21.9397389	-26.0415
	C7-C8-C9-C11	159.0457159	179.9991515	161.557	159.0457159	154.387
	C8-C9-C11-C12	6.7269475	0.0000000	8.19582	6.7269475	22.6241
	C9-C11-C12-C13	-45.7856452	-0.0004041	-45.2037	-45.7856452	-55.0404
	C11-C12-C13-N14	43.4285589	0.0007470	43.0783	43.4285589	29.9963
	C11-C12-C13-O15	-137.3899923	-179.9997388	-137.684	-137.3899923	-147.438
	C12-C13-N14-H16	179.6212155	-180.0000000	178.204	179.6212155	161.344
	C1-C6-C7-O17	-11.7153999	-1.8677943	-8.99335	-11.7153999	-15.5717
	C3-C2-C1-H18	179.5013489	178.5274441	179.584	179.5013489	-179.927
	C6-C1-C2-H19	179.6059878	179.9168245	179.413	179.6059878	179.341
	C1-C2-C3-H20	-179.9751698	178.1582686	179.955	-179.9751698	180
	C8-C9-C11-H21	130.6834406	178.4394434	130.799	130.6834406	145.238
	C8-C9-C11-H22	-115.7884364	176.7913300	-112.913	-115.7884364	-98.0203
	C9-C11-C12-H23	76.5908545	1795741913	75.4758	76.5908545	65.5632
C9-C11-C12-H24	-167.0990721	-179.6914351	-165.696	-167.0990721	-175.873	
C2-C3-C4-H25	-179.2624082	-166.7188526	-179.289	-179.2624082	-178.591	
C6-C7-C8-H26	-90.8680008	-171.9849419	-90.9884	-90.8680008	-85.4989	
C6-C7-C8	26.3872345	171.9415114		26.3872345		

IV.3. Analyse de population

IV.3.1. Charges de Mulliken et NBO

Le calcul des charges atomiques de Mulliken a un rôle important dans l'application du calcul quantique chimique au système moléculaire parce que les charges atomiques, affecte le moment dipolaire, la polarisabilité moléculaire, la structure électronique, et plusieurs propriétés des systèmes moléculaires [8]. Les distributions de charges calculées par Mulliken [9] et les méthodes NBO pour la géométrie d'équilibre du composé étudié sont listées dans le (tableau IV.5). La distribution des charges sur les atomes suggère la formation des paires de donneurs et accepteurs impliquant le transfert de charge dans la molécule. La charge atomique a été utilisée pour décrire les processus d'égalisation d'électronégativité et de transfert de charge dans les réactions chimiques [10-11].

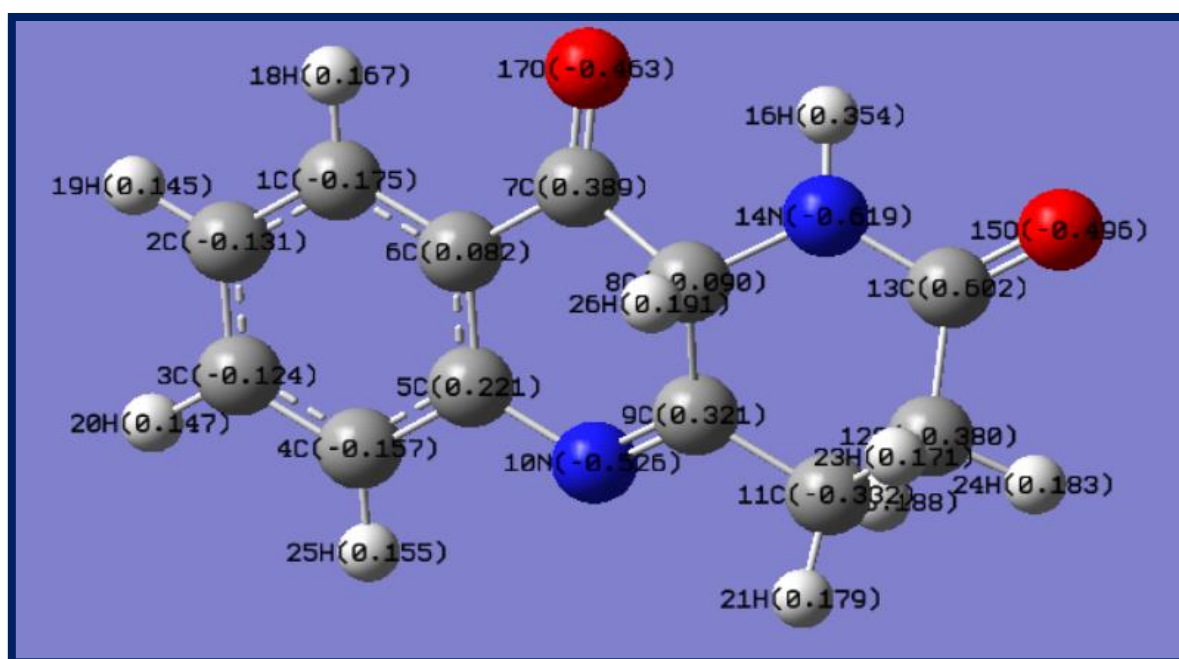


Figure IV.4: Charges atomiques de Mulliken de la quinazolinone obtenues par DFT

B3LYP / 6-31G d

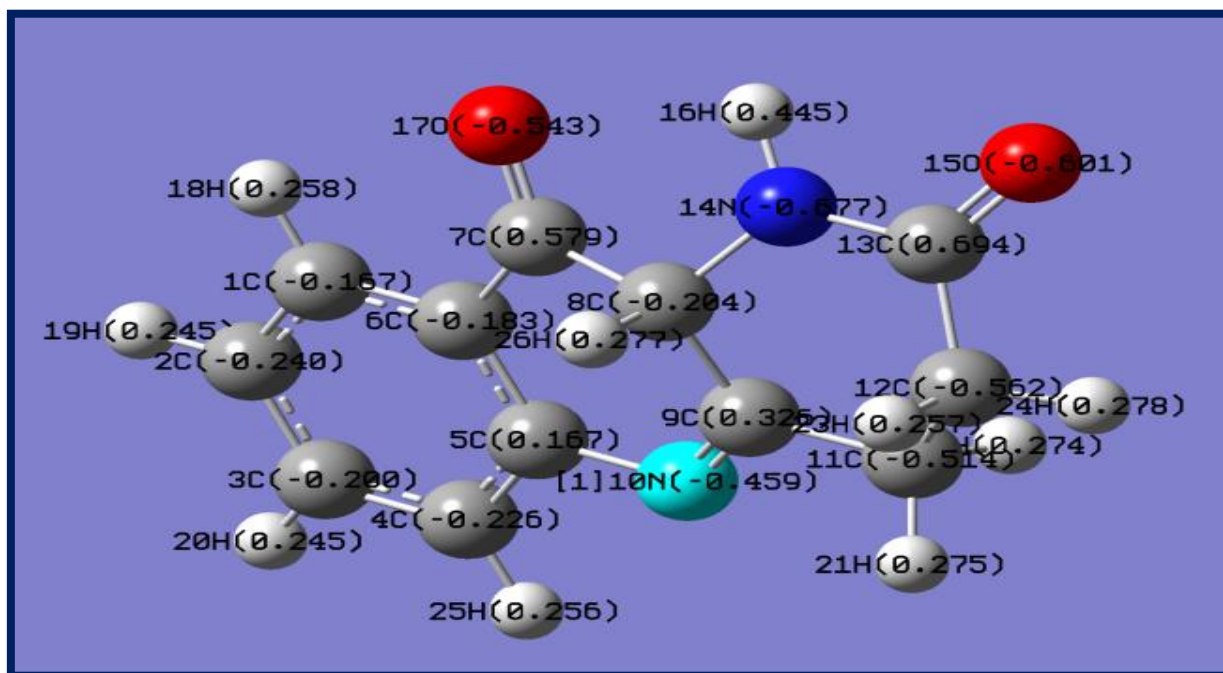


Figure IV.5: Charges atomiques de NBO de la quinazolinone obtenues par DFT B3LYP / 6-31G d

Les charges atomiques de Mulliken et NBO calculées par des méthodes les procédés DFT les bases B3LYP / 6-31G d sont représentés dans le (tableau IV.5). Il est intéressant de mentionner que C5, C6, C7, C9 et C13 de la molécule de la quinazolinone présentent des charges positives tandis que les atomes C1, C2, C3, C4, C8, C11 et C12 montrent des charges négatives.

Les charges négative maximales de Mulliken se localisent sur les atomes de : l'azote N14 (-0.619) dans le groupe NH, l'oxygène O15 (-0.495) dans le groupe CO. La valeur positive maximale est obtenue pour C13 qui est un carbone présent dans le groupe fonctionnel CO. La même chose pour les charges NBO : N14 et O15 ont des charges négatives maximales (-0.619) et (-0.601) respectivement, C13 a une valeur positive maximale (0.602). La présence d'une charge négative importante sur les atomes O17 et N14 et positive sur l'atome H16 peut suggérer la formation d'interaction intermoléculaire dans les formes solides [12].

Tableau IV.5: Répartition des charges calculée par Mulliken et l'orbitale de liaison naturelle (NBO).

	Atomes	Charges atomiques de Mulliken	Charges Naturelles(NBO)
DFT B3LYP/6-31G	C1	-0.175	-0.167
	C2	-0.130	-0.240
	C3	-0.124	-0.220
	C4	-0.156	-0.225
	C5	0.220	0.167
	C6	0.082	-0.183
	C7	0.389	0.579
	C8	-0.089	-0.204
	C9	0.320	0.325
	N10	-0.526	-0.459
	C11	-0.332	-0.514
	C12	-0.380	-0.562
	C13	0.601	0.602
	N14	-0.619	-0.619
	O15	-0.495	-0.601
	H16	0.353	0.445
	O17	-0.462	-0.543
	H18	0.167	0.258
	H19	0.144	0.245
	H20	0.146	0.245
	H21	0.179	0.275
	H22	0.188	0.274
	H23	0.170	0.257
	H24	0.182	0.278
	H25	0.154	0.256
	H26	0.191	0.277

IV.3.2. Analyse NBO (Orbitales naturelles atomiques)

L'analyse NBO est une méthode efficace pour étudier la liaison intra et intermoléculaire. Il est également une base pratique pour l'étude du transfert de charge ou des interactions conjuguales dans le système moléculaire [13]. L'analyse NBO explique l'interaction conjuguative dans les systèmes moléculaires.

Quelque orbitale donneur, ou accepteur d'électrons et l'énergie d'interaction de stabilisation en résultant de la théorie de la micro-perturbation du second ordre sont rapportés [14-15]. L'énergie de stabilisation $E^{(2)}$ est associée à la délocalisation électronique entre les orbitales donneurs et accepteurs. Une valeur élevée de $E^{(2)}$ indique que les interactions entre ces orbitales sont fortes et stables.

Une analyse NBO a été réalisée sur la molécule titre au niveau DFT /B3LYP/6-31 G d, afin d'élucider les transferts de charges ou l'interaction conjuguative, la réhybridation intramoléculaire et la délocalisation de la densité électronique au sein de la molécule.

Les résultats obtenus pour les énergies de stabilisation sont représentés dans le (tableau IV.6). Les interactions intéressantes dans la molécule étudiée ayant LP_1N_{14} et LP_2O_{15} avec celle de l'anti-liaison $C_{13}-O_{15}$ et $C_{13}-N_{14}$, aboutissent à la stabilisation de 57.26 et 27.81 kcal / mol, respectivement. Cette interaction élevée autour de l'anneau peut induire une grande bioactivité dans la molécule.

Du (tableau IV.6) on constate que les occupations maximales 1.99148, 1.99502, 1.99502 sont obtenues pour $C_{13}-N_{14}$.

L'interaction intramoléculaire est formée entre le recouvrement d'orbital de la liaison π (C_3-C_4) et π^* (C_5-C_6), ce qui entraîne un transfert de charge intramoléculaire provoquant la stabilisation du système. L'interaction π (C_3-C_4) et π^* (C_5-C_6), donne l'énergie de stabilisation élevée de 94.074 kJ / mol (22.50 kcal / mol).

L'interaction forte hyper conjuguative intramoléculaire des électrons σ et π de la liaison C-C à l'anti liaison C-C dans l'anneau conduisent à la stabilisation d'une partie de l'anneau comme le montre le (tableau IV.6).

Tableau IV.6: Analyse de la théorie des perturbations du second ordre de la matrice Fock en base NBO dans la quinazolinone

Donneur I	Type	ED (e)	Accepteur j	Type	ED (e)	$E^{(2)a}$ [Kcal/mo l]	$E(j)-E(i)^b$ [a.u.]	F_{ij}^c [a.u.]
C3– C4	σ	1.98007	C2–C3	σ^*	1.98176	2,33	1,26	0,048
	σ	1.98007	C2–H19	σ^*	1.98281	2,15	1,17	0,045
	σ	1.98007	C3–H20	σ^*	1.98286	1,01	1,16	0,031
	σ	1.98007	C4–C5	σ^*	1.97742	2,38	1,26	0,049
	σ	1.98007	C4–H25	σ^*	1.98073	1,10	1,16	0,033
	σ	1.98007	C5–N10	σ^*	1,97990	3,73	1,12	0,058
	π	1.98007	C1–C2	π^*	1.98091	17,40	0,28	0,064
	π	1.98007	C5–C6	π^*	1.64564	22,50	0,28	0,072
C3– H20	σ	1.98286	C1–C2	σ^*	1.98091	3,58	1,10	0,056
	σ	1.98286	C2–C3	σ^*	1.98176	0,78	1,09	0,024
	σ	1.98286	C3–C4	σ^*	1.64421	0,63	1,10	0,025
	σ	1.98286	C4–C5	σ^*	1.97742	3,65	1,09	0,056
C4– C5	σ	1.97742	C3–C4	σ^*	1.64421	2,19	1,27	0,047
	σ	1.97742	C3–H20	σ^*	1.98286	2,22	1,16	0,045
	σ	1.97742	C4–H25	σ^*	1.98073	1,11	1,16	0,032
	σ	1.97742	C5–C6	σ^*	1.64564	3,61	1,25	0,060
	σ	1.97742	C5–N10	σ^*	1,97990	1,13	1,12	0,032
	σ	1.97742	C6–C7	σ^*	1.97800	2,80	1,16	0,051
	σ	1.97742	C9–N10	σ^*	1.98757	1,96	1,30	0,045
C4– H25	σ	1.98073	C2–C3	σ^*	1.98176	3,56	1,09	0,056
	σ	1.98073	C3–C4	σ^*	1.64421	0,86	1,09	0,027
	σ	1.98073	C4–C5	σ^*	1.97742	0,93	1,08	0,028
	σ	1.98073	C5–C6	σ^*	1.64564	4,43	1,07	0,062
	σ	1.98073	C5–N10	σ^*	1,97990	0,52	0,94	0,020
	σ	1.60347	C6–C7	σ^*	1.97800	1,76	1,16	0,041
	σ	1.60347	C7–O17	σ^*	1.99572	2,26	1,30	0,049
	π	1.97382	C1–C2	π^*	1.98091	20,46	0,28	0,070

Chapitre IV : Résultats et discussions

	π	1.97382	C3-C4	π^*	1.64421	15,96	0,28	0,062
	π	1.97382	C7-O17	π	1.99572	21,71	0,27	0,072
C12-C13	σ	1.96130	C12-H23	σ^*	1.96646	2.84	0.91	0.046
	σ	1.98279	C11-C12	σ^*	1.97869	0.63	1.02	0.023
	σ	1.98279	C11-H21	σ^*	1.96782	1.74	1.06	0.038
	σ	1.98279	C13-O15	σ^*	1.99502	0.74	1.26	0.027
	σ	1.98279	N14-H16	σ^*	1.98617	2.76	1.09	0.049
C12-H23	σ	1.96646	C11-H22	σ^*	1.96130	2.65	0.91	0.044
	σ	1.96646	C13-O15	σ^*	1.99502	1.01	1.13	0.030
	π	1.96646	C13O15	π^*	1.99104	5.87	0.54	0.053
C12-H24	σ	1.97737	C9-C11	σ^*	1.97854	3.34	0.90	0.049
	σ	1.97737	C11-C12	σ^*	1.97869	0.52	0.88	0.019
	σ	1.97737	C13-N14	σ^*	1.99148	4.46	0.94	0.059
C13-N14	σ	1.99148	C7-C8	σ^*	1.97538	0.87	1.14	0.029
	σ	1.99148	C8-N14	σ^*	1.98167	0.87	1.13	0.028
N10	σ	1.99148	C12-H24	σ^*	1.97737	0.75	1.22	0.027
N14	σ	1.99148	N14-H16	σ^*	1.98617	0.54	1.25	0.023
O15	σ	1.99502	C8-N14	σ^*	1.98167	1.79	1.39	0.045
O15	σ	1.99502	C12-C13	σ^*	1.98279	1.15	1.44	0.037
	LP1	1.91354	C8-C9	σ^*	1.97854	14.33	0.72	0.091
	LP1	1.73226	O13-O15	σ^*	1.97538	57.26	0.028	1.112
	LP1	1.97628	C12-C13	σ^*	1.98279	2.65	1.04 0.67	0.047
	LP2	1.86158	C13-N14	σ^*	1.99148	27.81	1.22	0.124

E (2) a signifié énergie d'interaction hyper-conjugative (énergie de stabilisation).

E(j)-E(i) b : Différence d'énergie entre les orbitales NBO donneur et accepteur i et j.

F (i, j) c : est l'élément matriciel de Fock entre les orbitales NBO i et j.

IV.4. Potentiel électrostatique moléculaire

Le potentiel électrostatique moléculaire (MESP) en un point dans l'espace autour d'une molécule donne une indication de l'effet électrostatique net produit à ce point par la distribution de charge totale (électron + noyaux) de la molécule et corrèle avec les moments dipolaires, l'électronégativité, la charge la réactivité chimique de la molécule. Il fournit une méthode visuelle pour comprendre la polarité relative de la molécule. Ainsi, MESP sert de quantité utile pour expliquer la liaison hydrogène, la réactivité et la relation structure-activité de la molécule, y compris les biomolécules et les médicaments [16, 17].

Les différentes valeurs du potentiel électrostatique à la surface sont représentées par des couleurs différentes ; le rouge représente les régions du potentiel électrostatique le plus négatif, ce qui correspond à une attraction du proton par la densité électronique concentrée dans la molécule ; le bleu représente les régions de potentiel électrostatique le plus positif et le vert représente les régions de potentiel zéro. Les régions négatives révèlent que ces sites seraient propices aux attaques d'électrophiles tandis que les régions positives seraient favorables à l'attaque des nucléophiles. De telles surfaces potentielles électrostatiques ont été tracées pour quinazolinone par DFT B3LYP /6-31G d. Les projections de ces surfaces le long du plan moléculaire sont représentées sur la (**figure IV.6**).

Selon les résultats obtenus, la carte MEP (**figure IV.6**) montre que les sites potentiels négatifs sont situés sur les atomes d'oxygène et l'atome d'azote par contre les sites de potentiels positifs sont localisés autour des atomes d'hydrogènes ce qui favorise l'attaque électrophile dans ces sites. Cependant, les atomes d'hydrogène indiquent la région positive maximale rendant le site favorable pour une attaque nucléophile.

La présence d'un donneur et d'un accepteur dans la molécule aboutit à une contribution additionnelle due au transfert de charge intramoléculaire.

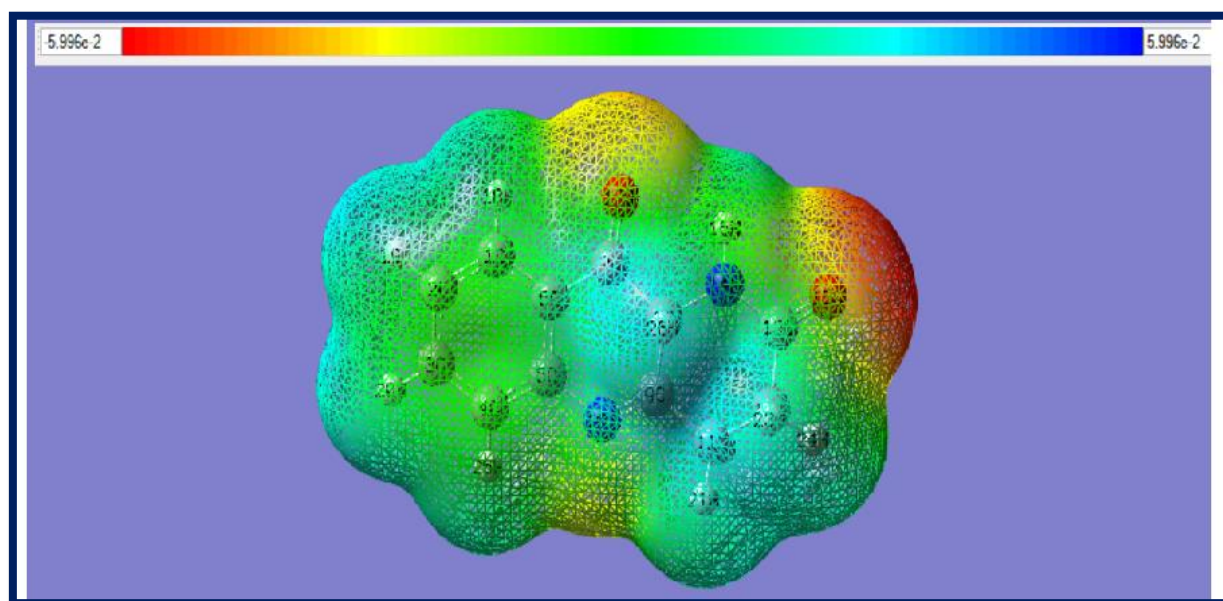


Figure. IV.6: Potentiel électrostatique moléculaire cartographié sur la surface d'isodensité de la molécule quinazolinone calculée au niveau de la théorie B3LYP / 6-31G d

IV.5. Orbitales moléculaires de frontière (FMOS)

La (figure IV.7) illustre le schéma de distribution des orbitales moléculaires occupées les plus élevées (HOMOs) et les plus faibles orbitales moléculaires inoccupées (LUMOs). L'HOMO est délocalisé tout au long du système tandis que le LUMO est localisé sur le cycle Nitro-phényle dans le chloramphénicol. La distribution pattern a révélé le transfert de charge intra-moléculaire de l'HOMO au LUMO dans le chloramphénicol. En quinazolinone, l'HOMO est distribué sur le côté gauche du composé tandis que le LUMO est réparti sur la partie droite de la quinazolinone. Le transfert de charge intra-moléculaire a également été observé de l'HOMO au LUMO. Les énergies HOMO (E_{HOMO}), les énergies LUMO (E_{LUMO}) et les écarts d'énergie HOMO – LUMO (E_{GAP}) à B3LYP/6-31G d le niveau de la théorie a été tabulé dans le (tableau IV.7). Un grand E_{GAP} implique une forte la stabilité cinétique et la faible réactivité chimique, car il est énergiquement défavorable d'ajouter des électrons à un LUMO de haute couche ou d'extraire des électrons à partir de faible couche d'un HOMO. L' E_{HOMO} et E_{LUMO} augmente dans la séquence : chloramphénicol < quinazolinone et chloramphénicol < quinazolinone, respectivement. La tendance à l'augmentation de l'écart d'énergie est de quinazolinone < chloramphénicol. Expérimentalement [18], l'écart d'énergie de composé étudié, c'est-à-dire 4,3 eV pour la quinazolinone. Les E_{GAP} calculés sont en

accord raisonnable avec les données expérimentales. La petite différence entre l'écart d'énergie calculé et expérimental [18] est due à les données calculées sont en phase gazeuse.

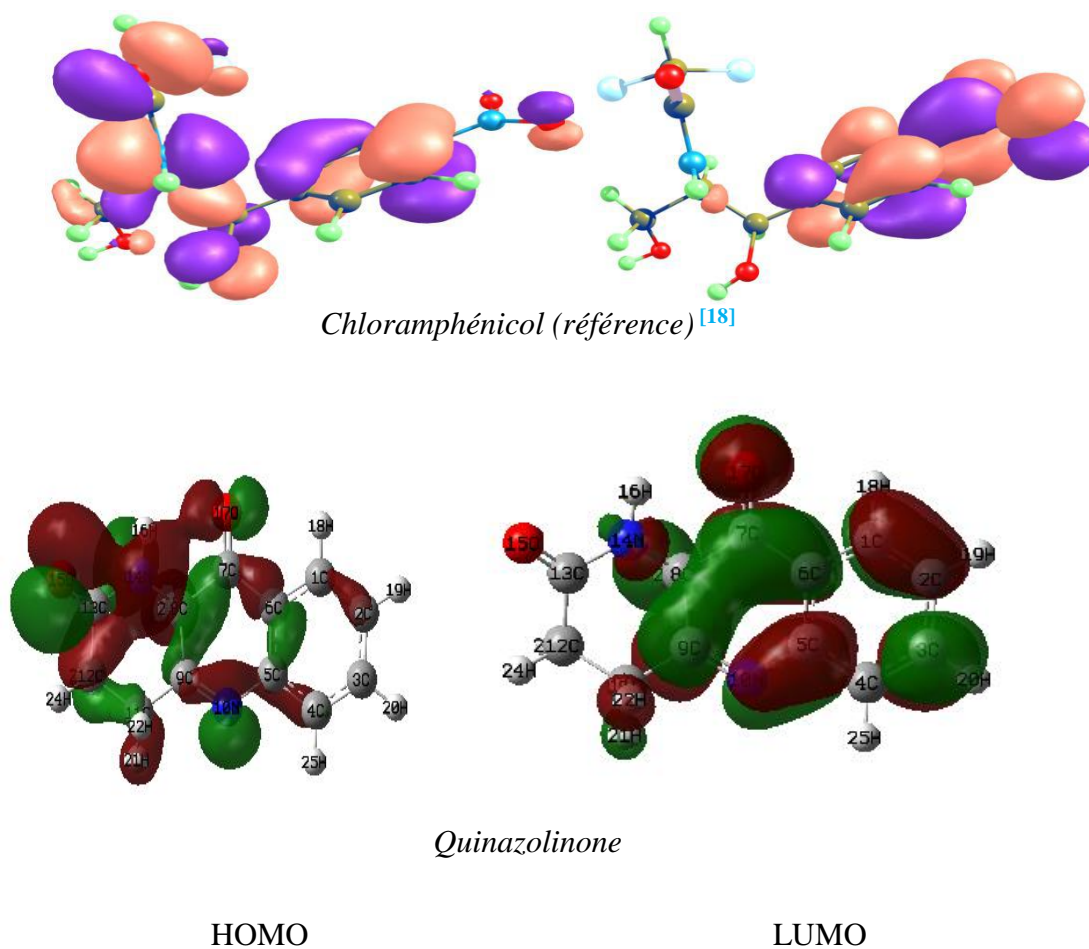


Figure IV.7: Schéma de distribution de l'HOMO et du LUMO de quinazolinone et de chloramphénicol à B3LYP/6-31G d niveau de la théorie.

Tableau IV.7: Energie HOMO (E_{HOMO}), Energie LUMO (E_{LUMO}) et HOMO – LUMO Energie Gap (E_{GAP}) en eV, longueurs d'onde d'absorption (λ_a) en nm de composé étudié.

Système	E_{HOMO}	E_{LUMO}	E_{gap}	E_{gap}	λ_a^a	λ_a^b	λ_a^c	λ_a^d	λ_a^e
Quinazolinone	-6.643462479	-2.3111	4.33	4.30	359.75	344.49	347.95	335.04	463.18
					347.57	343.13	341.08	330.31	445.1
					321.62	307.13	310.08	299.44	396.86
Chloramphénicol ^[18]	-7.27	-2.34	4.93	-	-	318	325	312	313
						310	320	294	294
						294	307	281	280

- (a) Les longueurs d'onde d'absorption calculées en phase gazeuse au niveau théorique TD-B3LYP /6-31G d.
- (b) Le calcul longueurs d'onde d'absorption dans DMSO au niveau théorique TD-B3LYP /6-31 d.
- (c) Les longueurs d'onde d'absorption calculées dans DMSO au niveau théorique TD-B3LYP /6-31+G d.
- (d) Les longueurs d'onde d'absorption calculées dans DMSO au niveau théorique TDMPW1PW91 / 6-31G d.
- (e) Les longueurs d'onde d'absorption calculées dans DMSO au niveau théorique TD-PBE1PBE/6-31G d.

La longueur d'onde d'absorption maximale expérimentale ^[18] dans le DMSO est de 311 nm.

Les trois longueurs d'onde d'absorption proéminentes, c.-à-d., 337, 311 et 250 nm ont été observés pour quinazolinone sans solvant au niveau TD-B3LYP/6-31G d de la théorie. Au même niveau de théorie, le spectre d'absorption a été calculé dans le DMSO et aucune n'importe quel effet a été observé sur les longueurs d'onde d'absorption. Dans l'étape suivante, l'absorption des longueurs d'onde ont été calculées dans le DMSO au niveau de la théorie TD-B3LYP/6-31 + G d. Nous avons constaté que en changeant le jeu de base, la longueur d'onde étant déplacé révélant que le jeu de base n'a pas effet significatif. À partir du (**tableau IV.7**), on peut trouver que TD-B3LYP /6-31 d et TDMPW1PW91 / 6-31G d reproduisent presque les mêmes longueurs d'onde d'absorption pour quinazolinone. Le calcul du les longueurs d'onde d'absorption sont en bon accord avec les évidences expérimentales.

Ces résultats ont montré que l'ensemble fonctionnel et de base a un effet négligeable sur les longueurs d'onde d'absorption. Nous avons comparé les résultats expérimentaux [18] avec nos résultats de calculés.

La dureté chimique est une mesure de résistance au transfert de charge alors que l'électronégativité est une mesure de la tendance à attirer des électrons par un atome dans une liaison chimique qui est définie comme le négatif du potentiel chimique en DFT. L'indice d'électrophilicité représente le l'énergie de stabilisation du système et détermine l'affinité pour les électrons. La petite valeur de dureté de quinazolinone est révélatrice qu'il serait une bonne molécule réactive que Chloramphénicol. Le chloramphénicol montrant que la quinazolinone serait plus vulnérable aux attaques nucléophiles. Le moment dipolaire total imite la capacité de l'interaction des composés avec le milieu environnant. Le moment dipôle de quinazolinone est supérieur à 1 révélant qu'il aurait une plus grande capacité d'interaction avec le milieu environnant. Elle a également a montré que la quinazolinone ont une capacité plus contraignante qui améliore les effets biologiques. L'évaluation environnementale et la propriété intellectuelle ont été calculés au niveau de la théorie B3LYP/6-31G d qui ont été tabulés dans le (tableau IV.8).

Tableau IV.8: Les descripteurs de réactivité calculés, le potentiel d'ionisation (IP) et l'affinité électronique (EA) B3LYP/6-31G d niveau de la théorie.

Paramètres	quinazolinone	Chloramphénicol ^[18]
χ	4.47	4.80
η	2.16	2.46
ω	4.64	4.69
S	0.23	0.20
ω_i	5.74	14.71
μ	4.9807	8.10
IP	8.35	8.07
EA	0.58	2.00

IV.6. Étude de relation quantitative structure-activité QSAR

Le développement de nouveaux médicaments antibactériens est actuellement basé sur la relation structure-activité (QSAR), structure – relation propriété – activité (SPAR) et structure quantitative – activité (QSAR) [19]. Les QSAR a souvent été utilisé pour déterminer les corrélations entre les activités biologiques et les propriétés physicochimiques de divers composés [20, 21]. Les méthodes QSAR sont bien connues pour identifier les agglomérats structurels responsables de l'activité biologique élevée [22]. Les résultats du model QSAR du composé titre et chloramphénicol sont présentées dans le (tableau IV.9). La force des attractions ion-dipôle dépend de la taille de la charge d'ions et l'amplitude du dipôle alors qu'à l'inverse de la distance entre eux. La distance entre le centre de la charge positive et le côté négatif du dipôle d'eau dépend de la taille. L'énergie d'hydratation varie dans l'ordre inverse, c'est-à-dire que la valeur négative augmente en diminuant la taille. La valeur d'énergie d'hydratation négative de quinazolinone est de -6.06 kcal / mol [23].

Tableau IV.9: La surface, le log P et l'énergie d'hydratation au niveau DFT.

	quinazolinone		Chloramphénicol ^[18]	
	AM1	HF-STO	AM1	B3LYP/6-31G d
Surface	296.27	298.41	421.29	428.22
Volume	616.71	614.91	779.59	783.68
Energie d'hydratation	-6.33	-6.06	-14.67	-14.67
Log P	0.82	0.82	1.26	1.26
Réfractivité	57.72	57.72	72.31	72.31
Polarisabilité	22.35	22.35	28.14	28.14
Masse	214.22	214.22	214.22	323.13

Lipinski [24-26] a déclaré que tout composé ayant un coefficient de partage (log P) < 5 avec le poids moléculaire < 500, la réfraction molaire de 40-130 ayant un donneur de liaison hydrogène et les sites accepteurs < 5 et < 10, respectivement, avec pas plus d'une violation serait mieux que médicament actif par voie orale. On s'attend à ce que la convienne mieux car il a log P 0,82, poids moléculaire < 500, réfractivité molaire 58, la liaison d'hydrogène site

donneur 1 et la liaison d'hydrogène accepteur site 3. La valeur de log P et la réfractivité montre que la quinazolinone est un médicament actif.

IV.7. Effets optiques non linéaires (ONL)

Les premières hyperpolarizabilités (β_{tot}) des composés étudiés ont été calculées aux trois niveaux DFT/B3LYP/6-31G d, DFT/CAM-B3LYP/6-31G d et HF/6-31G d. Les valeurs β_{tot} calculées au niveau de la théorie HF/6-31G d ont été par rapport aux niveaux de théories DFT/B3LYP/6-31G d et DFT/CAM-B3LYP/6-31G d. Le β_{tot} est troisième tenseur de rang qui peut être décrit par $3 \times 3 \times 3$ matrice. Les 27 composantes de la matrice 3D peut être réduite à 10 composants en raison de la symétrie Kleinman ^[27]. Le β_{tot} peut être évalués en utilisant des composants x, y, z comme :

$$\beta_{\text{tot}} = (\beta_{2x} + \beta_{2y} + \beta_{2z})^{1/2} \quad \text{(IV.1)}$$

On a

$$\beta_x = \beta_{xxx} + \beta_{xyy} + \beta_{xzz} \quad \text{(IV.2)}$$

$$\beta_y = \beta_{yyy} + \beta_{xxy} + \beta_{yzz} \quad \text{(IV.3)}$$

$$\beta_z = \beta_{zzz} + \beta_{xxz} + \beta_{yyz} \quad \text{(IV.4)}$$

Les valeurs de β_{tot} calculées à tous les niveaux de théories ont été présentées dans le **(tableau IV.10)**. La valeur β_{tot} de chloramphénicol au niveau 6-31G d de la théorie HF est de moitié supérieur à celui du calcul à DFT. À HF/6-31G d, le β_{tot} de quinazolinone est presque huit fois plus élevé que β_{tot} de l'urée ($3,728 \times 10^{-31}$ ESU). En outre, à ce niveau de la théorie calculée la valeur de β_{tot} de quinazolinone est supérieure à celle du chloramphénicol. Au niveau de la théorie DFT/B3LYP/6-31G d, le β_{tot} calculé est six fois plus élevé pour la quinazolinone que celle de l'urée. Au niveau de la théorie DFT/CAM-B3LYP/6-31G d, le β_{tot} de quinazolinone est également approximativement six fois supérieurs à l'urée.

Tableau IV.10 : Les premières hyperpolarizabilités calculées (β) des composés étudiés en $e-31$ ESU

<i>HF/6-31G d</i>		<i>B3LYP/6-31G d</i>		<i>CAM-B3LYP/6-31G d</i>	
quinazolinone	Chloramphénicol [18]	quinazolinone	Chloramphénicol [18]	quinazolinone	Chloramphénicol [18]
28.2	24.2	19.14	58.3	21,41	41.8

La (**figure IV.8**) montre des histogrammes des moments dipolaires qui ont été obtenus par les trois méthodes : DFT/B3LYP/6-31G d, DFT/CAM-B3LYP/6-31G d et HF. La méthode de HF, permet d’avoir la plus grande valeur du moment dipolaire en contrepartie la valeur minimale a été obtenue par DFT/CAM-B3LYP/6-31G d.

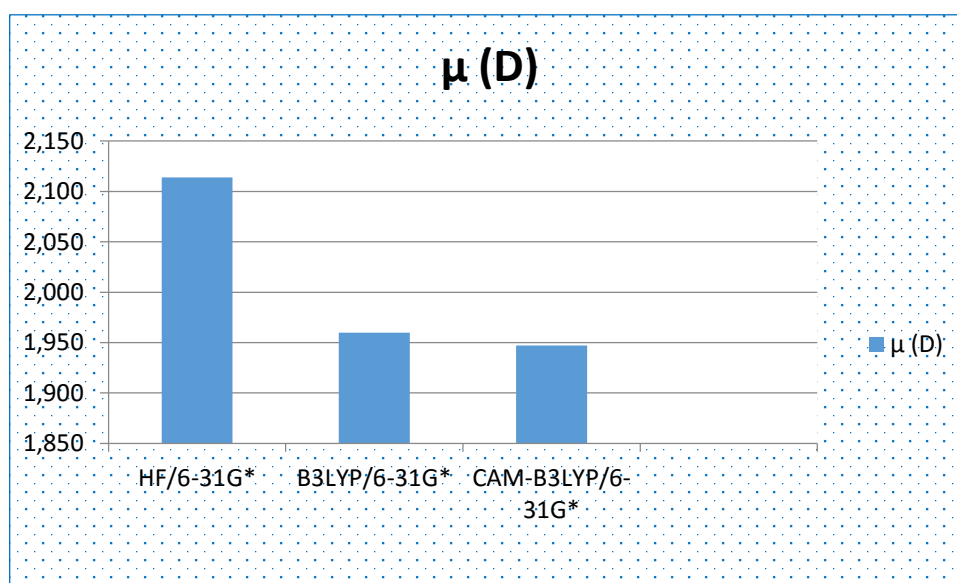


Figure IV.8: Variation du moment dipolaire de quinazolinone obtenue par les méthodes DFT/B3LYP/6-31G d, DFT/CAM-B3LYP/6-31G d et HF/6-31G d.

La grande valeur de polarisabilité α de quinazolinone est de 142,614 a.u donnée par DFT B3LYP/6-31G d. Par contre la méthode HF a donné la valeur de la polarisabilité la plus petite qui est de 133,85 au (**figure IV.9**).

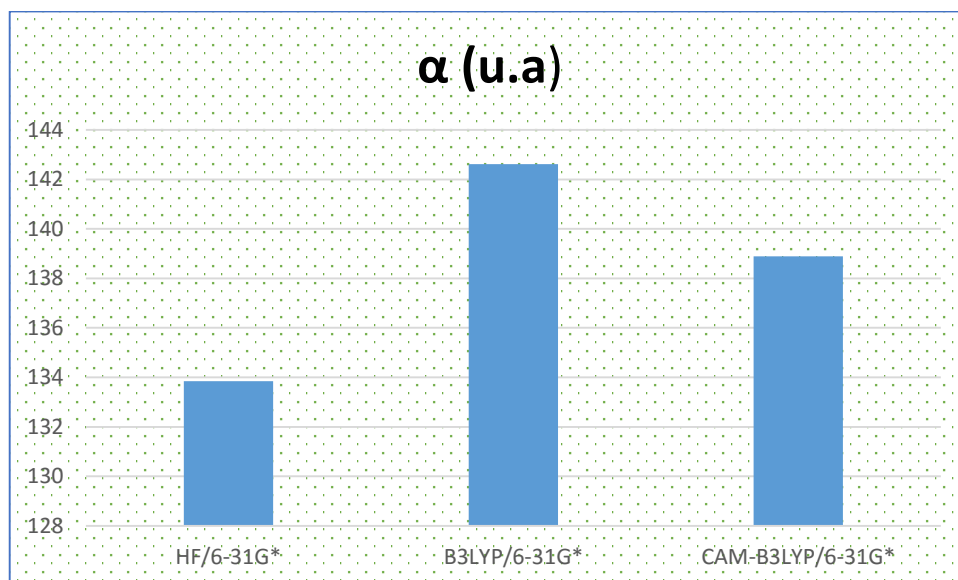


Figure IV.9 : Variation de polarisabilité de quinazolinone obtenue par les méthodes DFT/B3LYP/6-31G d, DFT/CAM-B3LYP/6-31G d et HF/6-31G d.

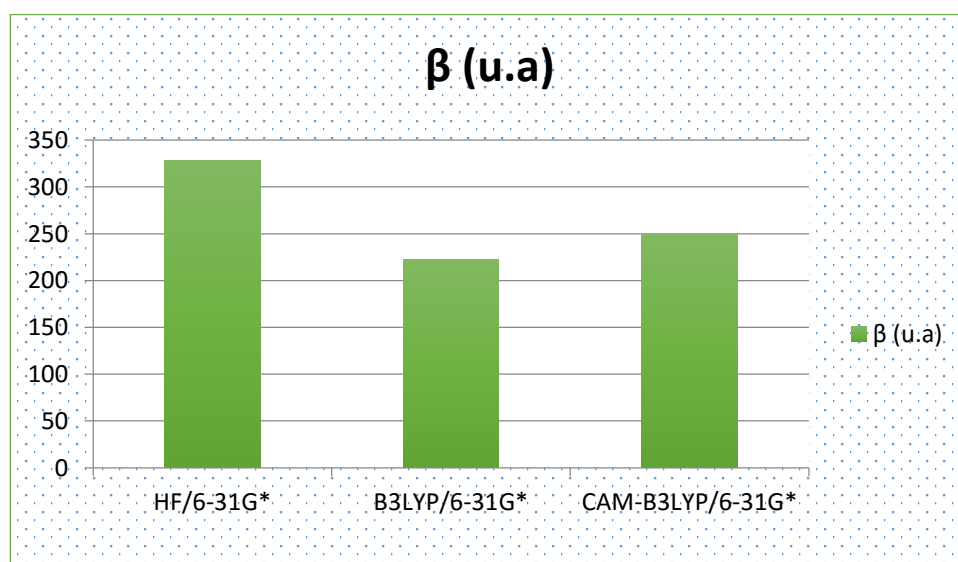


Figure IV.10: Variation de l'hyperpolarisabilité de quinazolinone obtenue par les méthodes DFT/B3LYP/6-31G d, DFT/CAM-B3LYP/6-31G d et HF/6-31G d.

Le moment total dipolaire moléculaire (μ) est donné ici directement, il est de 2,114 debye 1, 96 debye et 1,947 obtenus par les méthodes HF/6-31G d, DFT/B3LYP/6-31G d et DFT/CAM-B3LYP/6-31G d respectivement et la première hyperpolarisabilité moyenne (β) est de $1,914 \cdot 10^{-30}$ esu.

Tableau IV.11 : Les moments dipolaires électriques calculés (Debye), la polarisation (en a.u.), et la valeur β_{tot} de quinazolinone.

	HF/6-31G d	B3LYP/6-31G d	CAM-B3LYP/6-31G d
μ_x	-1,5106176	-1,52515	-1,492
μ_y	-1,2474434	-1,022303	-1,033
μ_z	0,793	0,685	0,704
μ (D)	2,114	1,960	1,947
α_{xx}	198,278	218,834	210,234
α_{xy}	1,784	-0,663	0,068
α_{yy}	133,080	140,266	137,578
α_{xz}	1,520	1,365	1,292
α_{yz}	0,697	0,663	0,644
α_{zz}	66,192	67,377	66,853
α (u.a)	133,850	142,614	138,890
$\alpha \times 10^{-23}$ (esu)	1,981	2,111	2,056
β_{xxx}	299,638	192,837	222,698
β_{xxy}	49,922	70,424	71,610
β_{xyy}	-1,523	-7,347	-4,806
B_{yyy}	-54,423	-19,596	-16,463
B_{xxz}	37,012	38,981	30,834
B_{xyz}	15,130	10,247	10,698
β_{yyz}	1,973	-0,702	-0,855
β_{xzz}	16,136	14,442	14,743
β_{yzz}	-23,497	-23,598	-22,385
β_{zzz}	50,567	55,605	52,317
β (u.a)	327,958	222,550	248,927
$\beta \times 10^{-30}$ (esu)	2,820	1,914	2,141

IV.8. Conclusion

A l'issue de ce travail de recherche, la structure stable du composé organique quinazolinone a été déterminée en utilisant, les calculs théoriques de la chimie quantique. Ainsi, la structure du composé de formule chimique $C_{12}O_2N_2H_{10}$, a été déterminée par une analyse structurale détaillée notamment par la méthode DFT-B3LYP les résultats d'optimisation ont été utilisés pour déterminer les paramètres physico-chimiques par la relation quantitative structure-activité QSAR.

Les propriétés physico-chimiques calculées du composé étudié ont été comparées à celles du chloramphénicol ce qui montre que la quinazolinone est mieux réactive que le chloramphénicol.

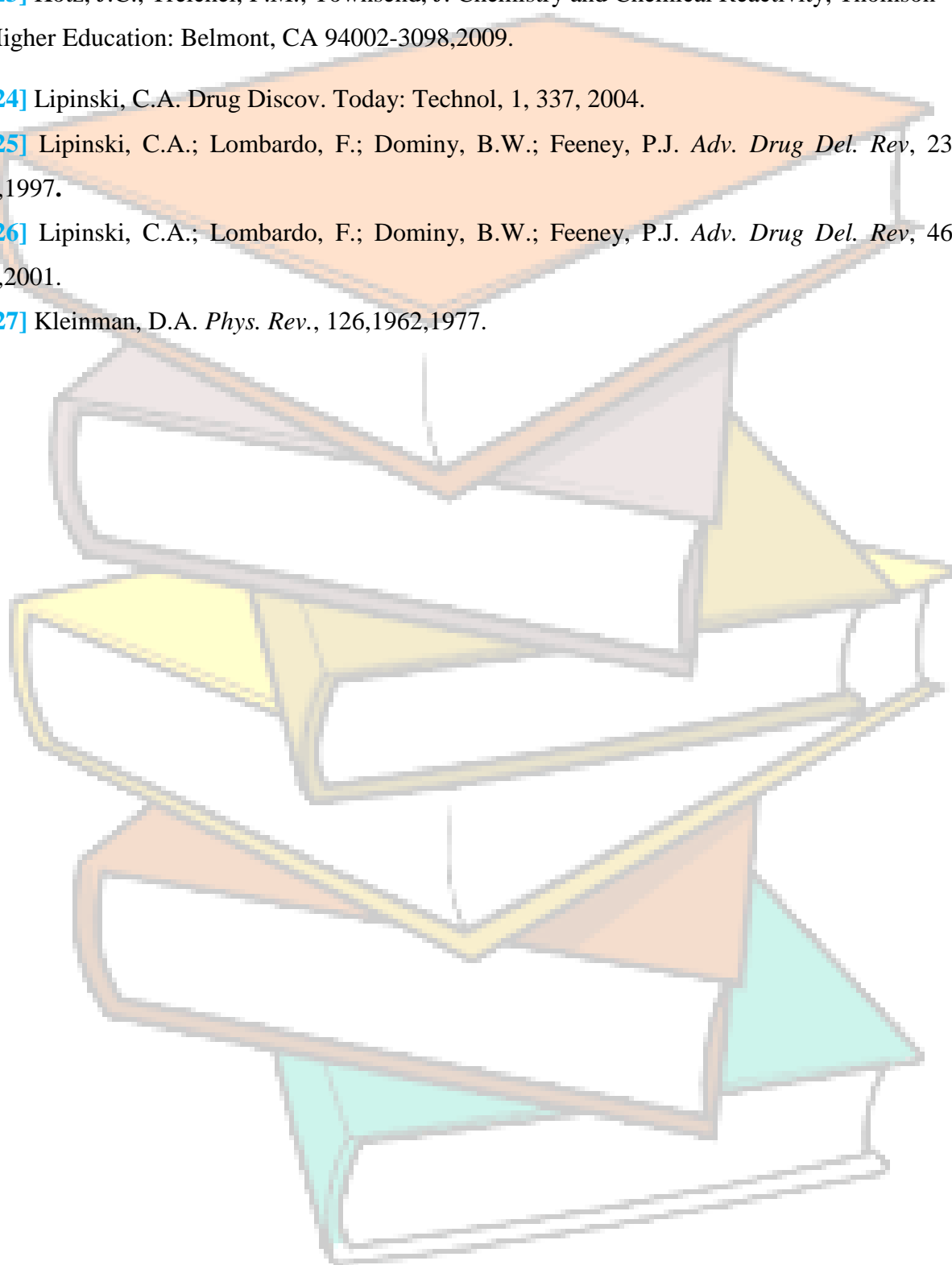
Le moment dipolaire total de nos résultats de calcul par DFT au B3LYP/6-31G d est légèrement inférieur à celui de l'urée et l'hyperpolarisabilité de la molécule étudié est environ six fois supérieure à celle l'urée. Ce résultat indique la non-linéarité de la molécule.

Références bibliographiques

- [1] D. A. Mc Quarrie, J. D. Simon, "Chimie Physique Approche Moléculaire", Dunod, Paris, 2000.
- [2] Mohamed, M.A.; Ayyad, R.R.; Shower, T.Z.; Abdel-Aziz, A.A.M.; El-Azab, A.S. *Eur. J. Med. Chem*, 112, 106. 2016.
- [3] Al-Sehemi, A.G. *JKAU: Sci*, 18, 47. 2006.
- [4] Al-Sehemi, A.G.; Al-Melfi, M.A.M.; Irfan, A. *Struct. Chem*, 24, 499. 2013.
- [5] Irfan, A.; Nadeem, M.; Athar, M.; Kanwal, F.; Zhang, J. *Comp. Theor. Chem*, 968, 8. 2011
- [6] Irfan, A.; Al-Sehemi, A.G.; Asiri, A.M.; Nadeem, M.; Alamry, K.A. *Comp. Theor. Chem*. 977, 9, 2011.
- [7] V. Brenner, thèse de doctorat, Université de Paris-Sud, octobre, 1993.
- [8] I. Sidir, Y.G. Sidir, M. Kumalar, E. Tasal, *J. Mol. Struct.* 134, 964, 2010.
- [9] Mulliken R S, *J Chem Phys*, 23 1833, 1995.
- [10] K. Jug, Z.B. Maksic, in: *Theoretical Model of Chemical Bonding*, Ed. Z.B. Maksic, Part 3, Springer, p. 29, p. 233, Berlin 1991.
- [11] S. Fliszar, *Charge Distributions and Chemical Effects*, Springer, New York 1983.
- [12] L.X. Hong, L.X. Ru, Z.X. Zhou, *Comput. Theor. Chem*. 969, 27, 2011.
- [13] M. Snehalatha, C. Ravikumar, I. Hubert Joe, N. Sekar, V.S. Jayakumar, *Spectrochim. Acta* 72A, 654, 2009.
- [14] C. James, A. Amal Raj, R. Reghunathan, I.H. Joe, V.S. Jayakumar, *J. Raman Spectrosc.* 37, 138N, 2006.
- [15] J. Liu, Z. Chen, S. Yuan, *J. Zhejiang, Univ. Sci. B* 6, 584, 2005.
- [16] Chidangil S, Shukla M K & Mishra P C, *J Mol Model*, 4, 250, 1998.
- [17] Anubha Srivastava, Poonam Tandon, Ayala AP & Sudha Jain, *Vib Spec*, 56, 82, 2011.
- [18] Abdullah G. Al-Sehemi, A. Irfan, Sulaiman A. Alrumman, A. Hesham, antibacterial activities, dft and qsar studies of quinazolinone compounds, *Chemical Society of Ethiopia*, February 25, 2016.
- [19] Narasimhan, B.; Belsare, D.; Pharande, D.; Mourya, V.; Dhake, A. *Eur. J. Med. Chem* , 39, 827, 2004.
- [20] Chang, Y.-S.; Wang, B.-C.; Yang, L.-L. *J. Chin. Chem. Soc*, 57, 916, 2010.
- [21] Liao, H.-R.; Chang, Y.-S.; Yang, L.-L.; Lin, Y.-C.; Chou, Y.-M.; Wang, B.-C. *J. Chin. Chem. Soc*, 53, 1251, 2006.

Références bibliographiques

- [22] Zahradnik, P.; Foltinova, P.; Halgas, J. SAR QSAR Environ. Res, 5, 51,1996.
- [23] Kotz, J.C.; Treichel, P.M.; Townsend, J. Chemistry and Chemical Reactivity, Thomson Higher Education: Belmont, CA 94002-3098,2009.
- [24] Lipinski, C.A. Drug Discov. Today: Technol, 1, 337, 2004.
- [25] Lipinski, C.A.; Lombardo, F.; Dominy, B.W.; Feeney, P.J. *Adv. Drug Del. Rev.*, 23, 3,1997.
- [26] Lipinski, C.A.; Lombardo, F.; Dominy, B.W.; Feeney, P.J. *Adv. Drug Del. Rev.*, 46, 3,2001.
- [27] Kleinman, D.A. *Phys. Rev.*, 126,1962,1977.



Conclusion générale

Conclusion générale

En conclusion à ce travail dans ses différentes étapes de réalisation, nous allons tenter de mettre en exergue l'essentiel d'entre elles dans les points suivants, à savoir :

- Cette étude nous a permis de noter que le transfert de charge intra-moléculaire a été observé d'HOMO à LUMO dans ce composé étudié.
- En comparant minutieusement les résultats obtenus, il s'est montré que, les longueurs d'onde d'absorption et les écarts d'énergie calculés par le modèle théorique TD-B3LYP /6-31G d sont en bon accord avec les données expérimentales ^[18]. L'ensemble fonctionnel et de base n'a pas d'effet significatif sur les longueurs d'onde d'absorption.
- La plus petite dureté du composé titre révèle que ce serait une molécule mieux réactive que le chloramphénicol.
- L'électrophilicité de la quinazolinone est supérieure à celle de chloramphénicol présentant le composé étudié serait plus susceptible d'attaque nucléophile. Cependant le composé de chloramphénicol serait plus susceptible d'attaque nucléophile.
- Le moment dipolaire plus élevé du composé étudié montre qu'il aurait une capacité d'interaction plus élevée avec le milieu environnant, ce qui augmenterait les effets biologiques.
- L'étude QSAR a révélé que la quinazolinone serait un médicament actif par voie orale.
- De plus, à ce niveau de théorie, la valeur de l'hyperpolarisabilité calculée du composé titre est supérieure à celle du chloramphénicol. Elle est également six fois supérieure à celle de l'urée ce qui indique la non-linéarité de la molécule.

Annexe

Annexe

Annexe 1

Tableau 2 : La suite de (Tableau IV.6) d'analyse de la théorie des perturbations du second ordre de la matrice Fock en base NBO dans la molécule de quinazolinone.

	Type	ED (e)	Accepteur j	Type	ED (e)	$E^{(2)a}$ [Kcal/mol]	E(j)- E(i) ^b [a.u.]	$F_{i,j}^c$ [a.u.]
<u>C1 – C2</u>	σ	1.98091	C1 – C6	σ^*	1.97253	2.72	1.26	0.052
	σ	1.98091	C1 – H18	σ^*	1.98121	1.15	1.17	0.033
	σ	1.98091	C2 – C3	σ^*	1.98176	2.30	1.26	0.048
	σ	1.98091	C2 – H19	σ^*	1.98281	1.11	1.17	0.032
	σ	1.98091	C3–H20	σ^*	1.98286	2.18	1.16	0.045
	σ	1.98091	C6 – C7	σ^*	1.97800	3.25	1.16	0.055
	π	1.64564	C3–C4	π^*	1.64421	21.23	0.28	0.070
	π	1.64564	C5–C6	π^*	1.64564	18.08	0.28	0.064
<u>C1 – C6</u>	σ	1,97253	C1–C2	σ^*	1.98091	2,24	1,27	0,048
	σ	1,97253	C1–H18	σ^*	1.98281	0,99	1,16	0,030
	σ	1,97253	C2–H19	σ^*	1.64564	2,20	1,17	0,045
	σ	1,97253	C5–C6	σ^*	1,97990	4,01	1,24	0,063
	σ	1,97253	C5–N10	σ^*	1.97800	3,41	1,11	0,055
	σ	1,97253	C6–C7	σ^*	1.97538	2,33	1,15	0,047
	σ	1,97253	C7–C8	σ^*	1.98091	1,82	1,05	0,039
<u>C1 – H18</u>	σ	1,98121	C1–C2	σ^*	1,97253	0,80	1,10	0,026
	σ	1,98121	C1–C6	σ^*	1.98176	0,97	1,09	0,029
	σ	1,98121	C2–C3	σ^*	1.64564	3,57	1,08	0,056
	σ	1,98121	C5–C6	σ^*	1.98091	4,47	1,07	0,062
	σ	1,98121	C1–C2	σ^*	1,97253	0,80	1,10	0,026
<u>C2 – C3</u>	σ	1.98176	C1–C2	σ^*	1,97253	2,36	1,27	0,049
	σ	1.98176	C1–H18	σ^*	1.98281	2,28	1,16	0,046
	σ	1.98176	C2–H19	σ^*	1.64421	1,08	1,17	0,032
	σ	1.98176	C3–C4	σ^*	1.98286	2,34	1,27	0,049
	σ	1.98176	C3–H20	σ^*	1.98073	1,03	1,16	0,031

Annexe

	σ	1.98176	C4-H25	σ^*	1.98091	2,29	1,16	0,046
<u>C2 – H19</u>	σ	1.98281	C1-C2	σ^*	1.97253	0,82	1,10	0,027
	σ	1.98281	C1-C6	σ^*	1.98176	3,66	1,09	0,056
	σ	1.98281	C2-C3	σ^*	1.64421	0,75	1,09	0,025
	σ	1.98281	C3-C4	σ^*	1.98286	3,55	1,10	0,056
	π	1.97382	C9-N10	π^*	1.98757	8,34	0,28	0,046
<u>C5– C6</u>	σ	1.97382	C1-C6	σ^*	1.97253	1,92	1,31	0,045
	σ	1.97382	C3-C4	σ^*	1.64421	1,64	1,32	0,042
	σ	1.97382	C4-C5	σ^*	1.97742	1,08	1,31	0,034
	σ	1.97382	C5-C6	σ^*	1.64564	1,22	1,30	0,036
	σ	1.97382	C9-N10	σ^*	1.98757	0,96	1,34	0,032
	σ	1.97382	C9-C11	σ^*	1.97854	4,25	1,16	0,063
<u>C6-C7</u>	σ	1.97800	C1-C2	σ^*	1.98091	2,07	1,25	0,046
	σ	1.97800	C1-C6	σ^*	1.97253	2,29	1,24	0,048
	σ	1.97800	C4-C5	σ^*	1.97742	2,53	1,24	0,050
	σ	1.97800	C5-C6	σ^*	1.64564	2,30	1,22	0,048
	σ	1.97800	C7-O17	σ^*	1.99572	1,07	1,28	0,033
	σ	1.97800	C8-N14	σ^*	1.98167	1,26	1,02	0,032
<u>C7-C8</u>	σ	1.97538	C1-C6	σ^*	1.97253	2,60	1,20	0,050
	σ	1.97538	C8-C9	σ^*	1.97737	1,03	1,01	0,029
	σ	1.97538	C9-C11	σ^*	1.97854	2,18	1,04	0,043
	σ	1.97538	C13-N14	σ^*	1.99148	2,39	1,08	0,046
<u>C7-O17</u>	σ	1.99572	C5-C6	σ^*	1.64564	1,02	1,65	0,037
	σ	1.99572	C6-C7	σ^*	1.97800	1,52	1,56	0,044
	σ	1.99572	C7-C8	σ^*	1.97538	0,74	1,46	0,030
	σ	1.99572	C8-C9	σ^*	1.97737	0,55	1,48	0,026
	π	1.97696	C5-C6	π^*	1.64564	4,37	0,41	0,042
	σ	1.99572	C8-H26	σ^*	1.93706	1,39	0,76	0,029
<u>C8-C9</u>	σ	1.97737	C7-C8	σ^*	1.97538	0,53	1,00	0,021
	σ	1.97737	C7-O17	σ^*	1.99572	2,12	1,25	0,046
	σ	1.97737	C9-N10	σ^*	1.98757	1,10	1,25	0,033
	σ	1.97737	C9-C11	σ^*	1.97854	0,57	1,06	0,022

Annexe

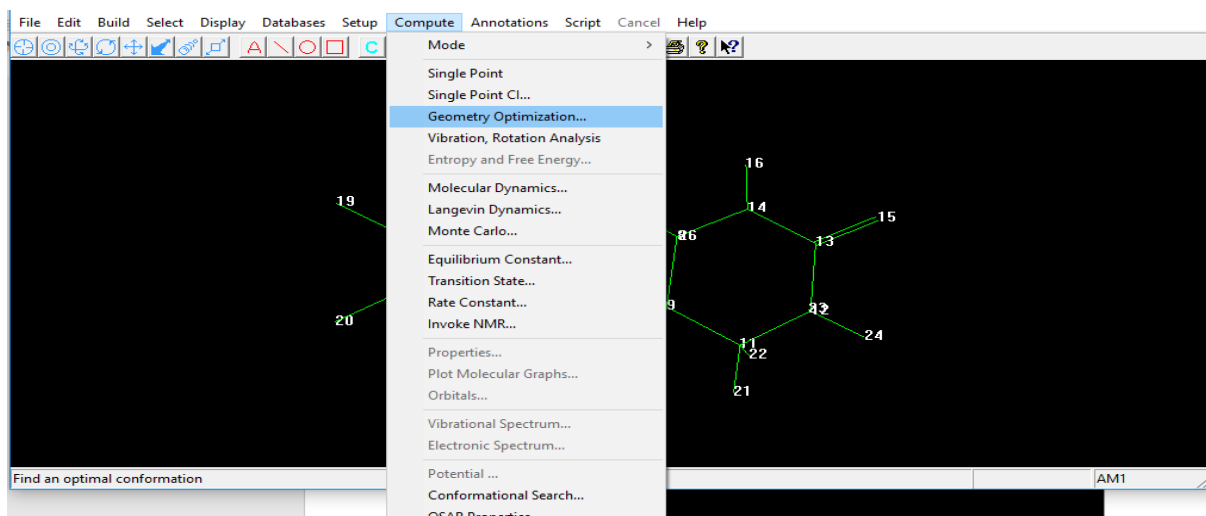
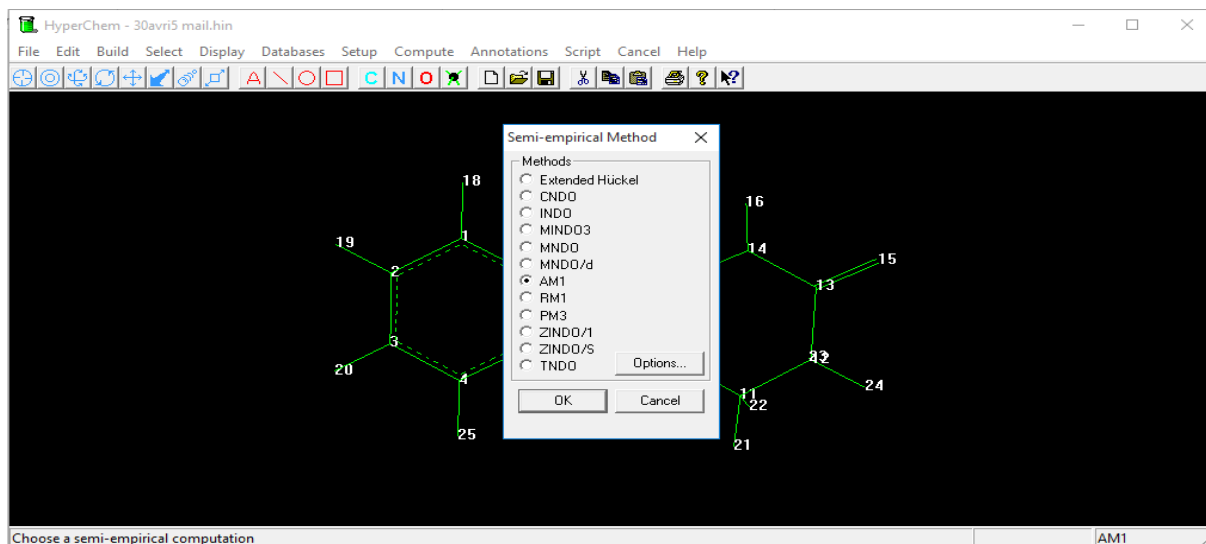
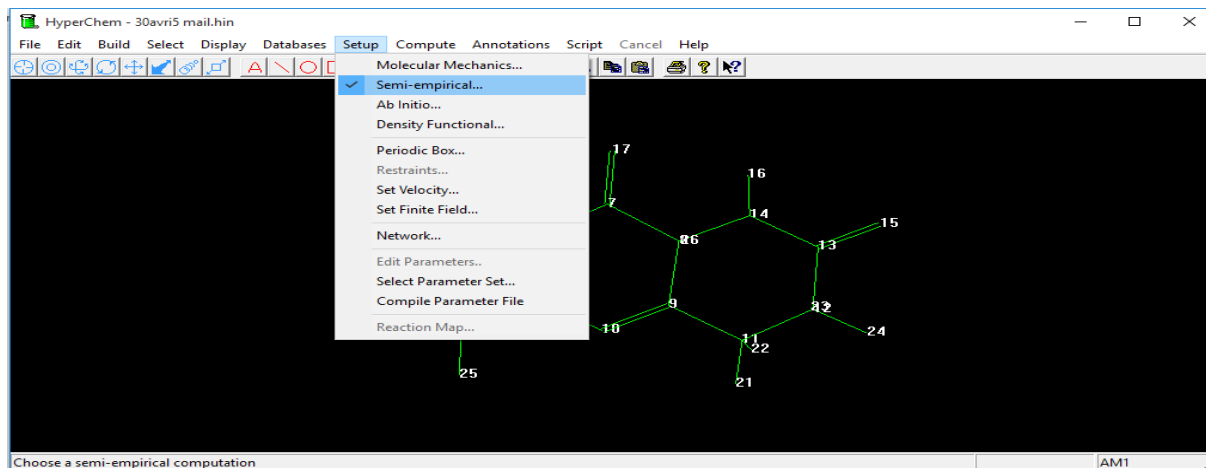
	σ	1.97737	C11–H21	σ^*	1.96782	0.69	1.07	0.024
	σ	1.98167	N14–H16	σ^*	1.98617	1.59	1.10	0.037
	σ	1.97737	C7–C8	σ^*	1.97538	0.53	1.00	0.021
<u>C8–N14</u>	σ	1.98167	C6–C7	σ^*	1.97800	1.25	1.19	0.035
	σ	1.98167	C9–N10	σ^*	1.98757	1.80	1.33	0.044
	π	1.90685	C9–N10	π^*	1.90685	0.60	0.75	0.020
	σ	1.98167	C13–O15	σ^*	1.99104	2.55	1.36	0.053
<u>C8–H26</u>	π	1.93706	C7–O17	π^*	1.97696	6.44	0.52	0.053
	σ	1.93706	C9–N10	σ^*	1.98757	0.75	1.11	0.026
	π	1.93706	C9–N10	π^*	1.90685	6.05	0.53	0.051
	σ	1.93706	C14–H16	σ^*	1.98617	0.64	0.97	0.022
<u>C9–N10</u>	σ	1.98757	C4–C5	σ^*	1.97742	1.74	1.44	0.045
	σ	1.98757	C5–N10	σ^*	1.97990	1.12	1.30	0.034
	σ	1.98757	C8–C9	σ^*	1.97737	1.19	1.26	0.035
	σ	1.98757	C8–N14	σ^*	1.98167	0.55	1.22	0.023
	σ	1.98757	C9–C11	σ^*	1.97854	1.46	1.29	0.039
	σ	1.98757	C11–C12	σ^*	1.97869	0.94	1.27	0.031
	π	1.90685	C5–C6	π^*	1.60347	13.56	0.35	0.067
	π	1.90685	C8–N14	π^*	1.98167	1.47	0.66	0.028
	π	1.90685	C8–H26	π^*	1.93706	2.04	0.69	0.034
	π	1.90685	C11–H21	π^*	1.96782	1.07	0.74	0.026
	π	1.90685	C11–H22	π^*	1.96130	1.65	0.73	0.032
<u>C9–C11</u>	σ	1.97854	C5–N10	σ^*	1.97990	4.55	1.06	0.062
	σ	1.97854	C7–C8	σ^*	1.97538	1.23	1.00	0.032
	σ	1.97854	C9–N10	σ^*	1.98757	1.76	1.24	0.042
	σ	1.97854	C11–C12	σ^*	1.97869	0.56	1.03	0.021
	σ	1.97854	C11–H21	σ^*	1.96782	0.65	1.06	0.023
	σ	1.97854	C11–H22	σ^*	1.96130	0.51	1.06	0.021
<u>C11–C12</u>	σ	1.97869	C9–N10	σ^*	1.98757	2.87	1.21	0.053
	σ	1.97869	C9–C11	σ^*	1.97854	0.68	1.03	0.024
	σ	1.97869	C11–H21	σ^*	1.96782	0.56	1.04	0.022
	σ	1.97869	C12–H23	σ^*	1.96646	0.52	1.03	0.021

Annexe

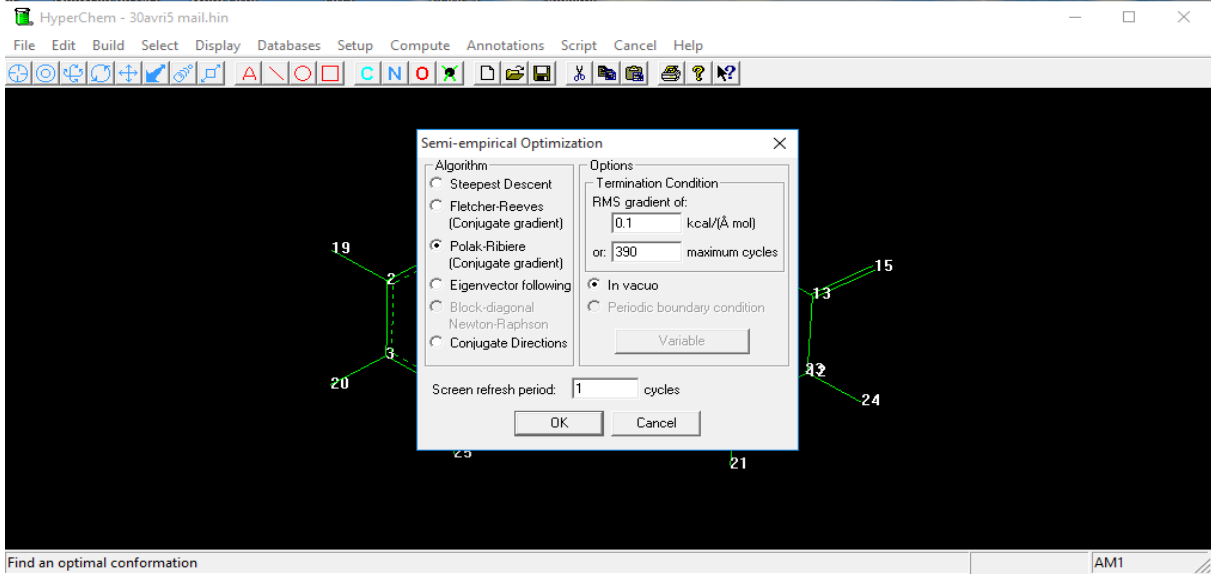
	σ	1.97869	C12-H24	σ^*	1.97737	0.58	1.05	0.022
	σ	1.97869	C13-O15	σ^*	1.99502	2.55	1.24	0.050
	π	1.97869	C13-O15	π^*	1.99104	1.32	0.65	0.028
<u>C11-H21</u>	σ	1.96782	C8-C9	σ^*	1.97737	2.36	0.87	0.041
	σ	1.96782	C9-N10	σ^*	1.98757	3.10	0.52	0.037
	σ	1.96782	C12-H13	σ^*	1.98279	3.12	0.89	0.047
<u>C11-H22</u>	σ	1.96130	C8-C9	σ^*	1.97737	1.54	0.87	0.033
	σ	1.96130	C9-N10	σ^*	1.98757	5.31	0.51	0.048

Annexe 2

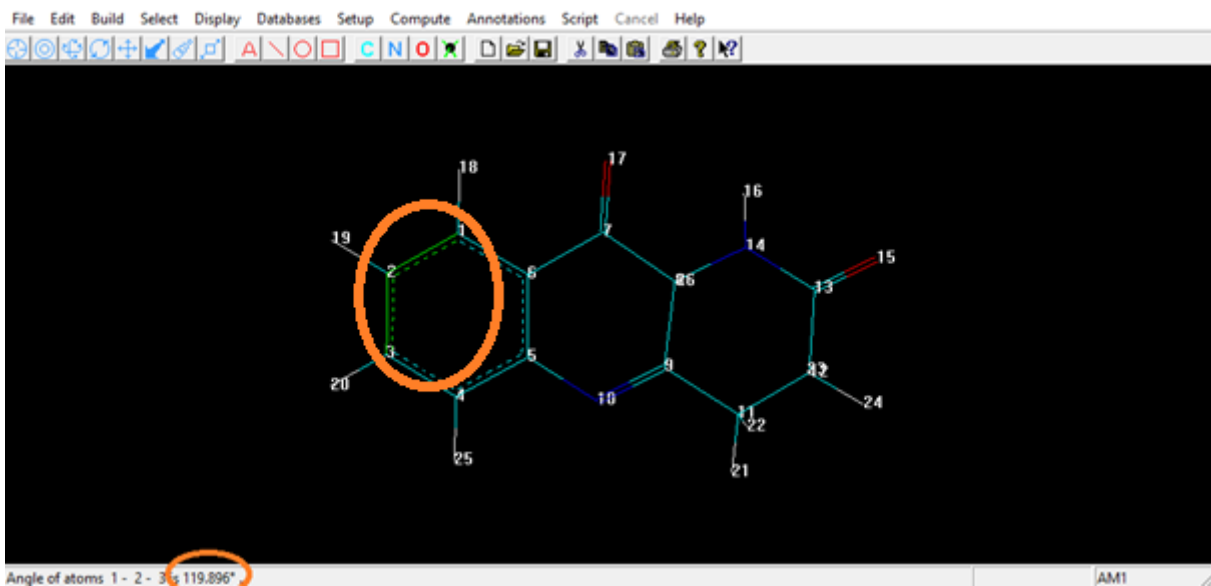
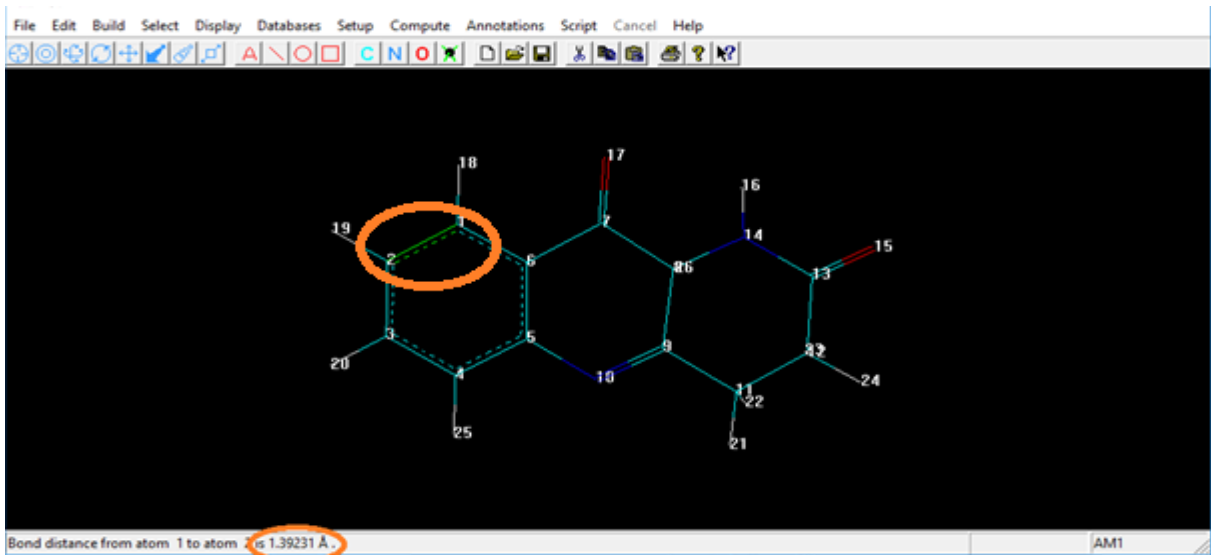
1. Optimisation Semi amperique par logiciel hyperchem, la même chose avec DFT



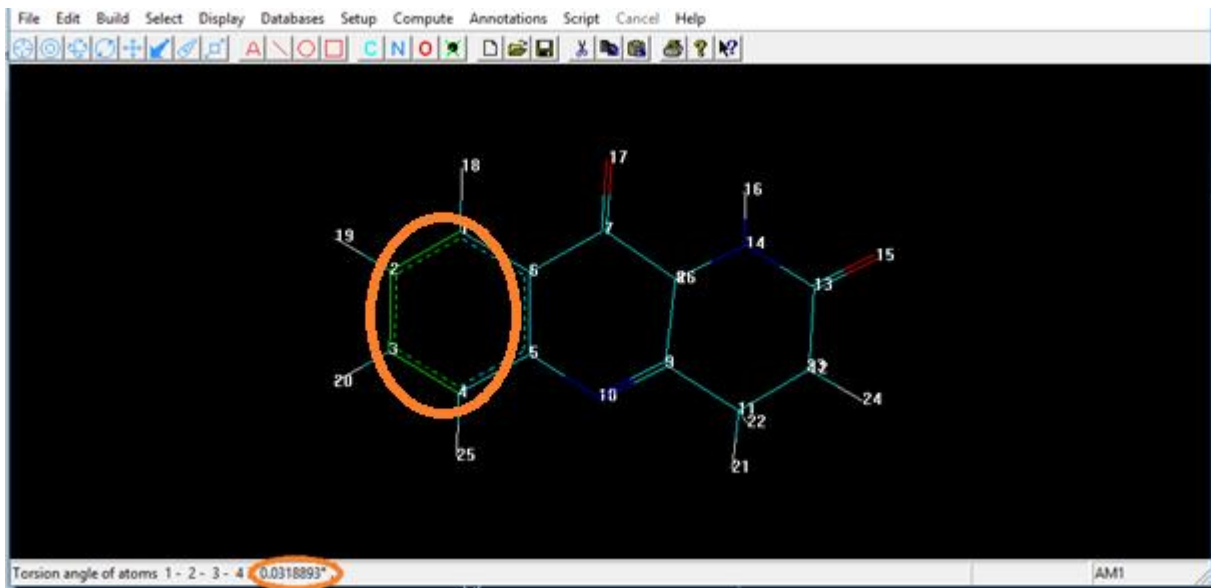
Annexe



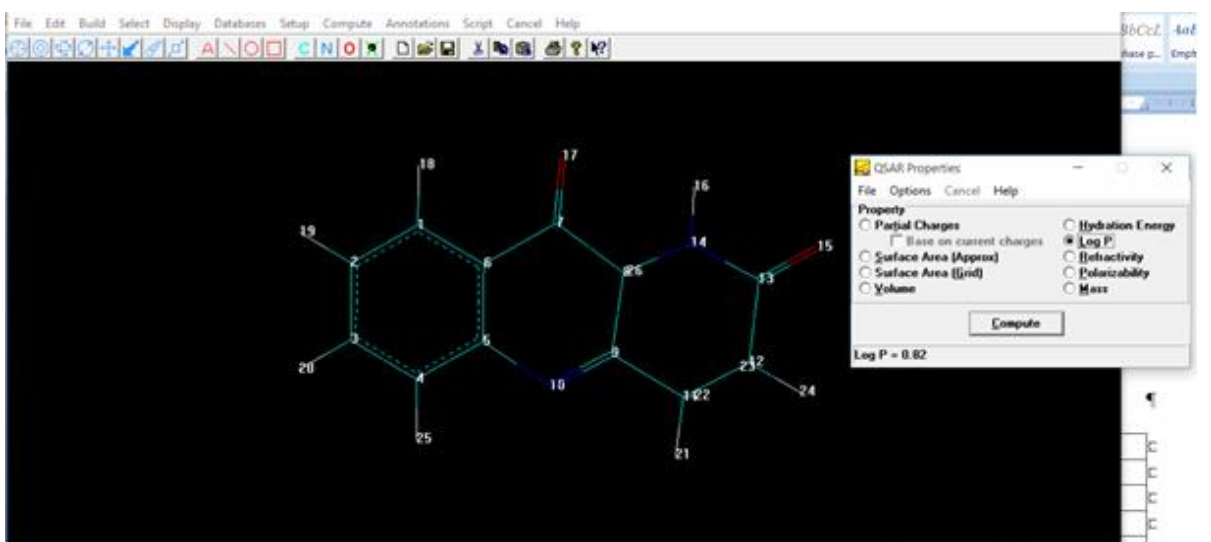
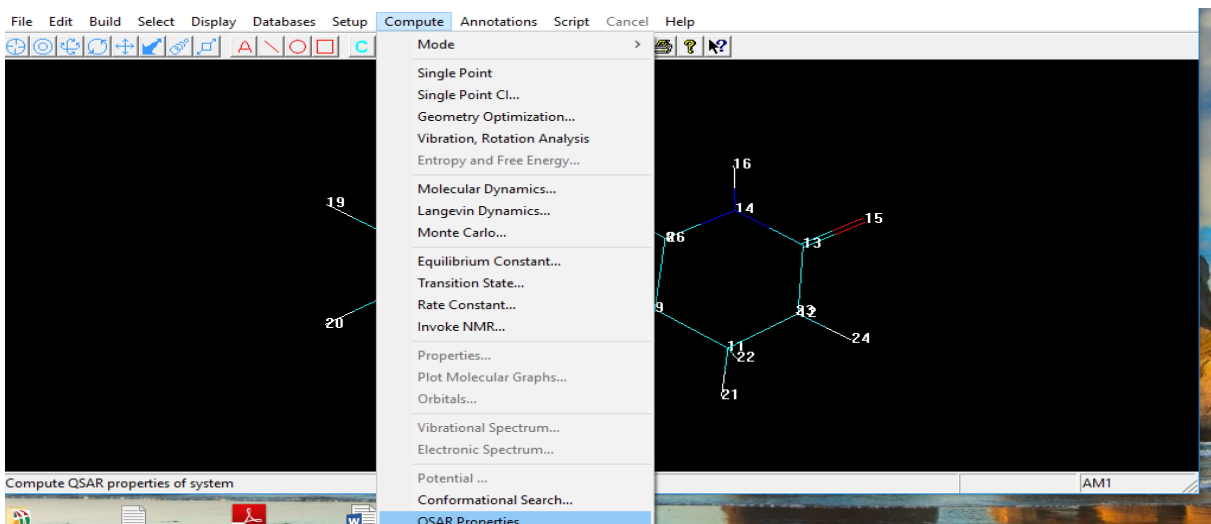
2. Les longueurs des liaisons, les angle de valence et les angle de torsion par hyperchem



Annexe



3. les descripteurs physico-chimiques par modèle QSAR



Annexe 3

1. Analyse NBO (Natural Bond Orbital)

Des hybrides de quinazolinone calculé par la méthode B3LYP avec 6-31G d

Threshold for printing: 0.50 kcal/mol

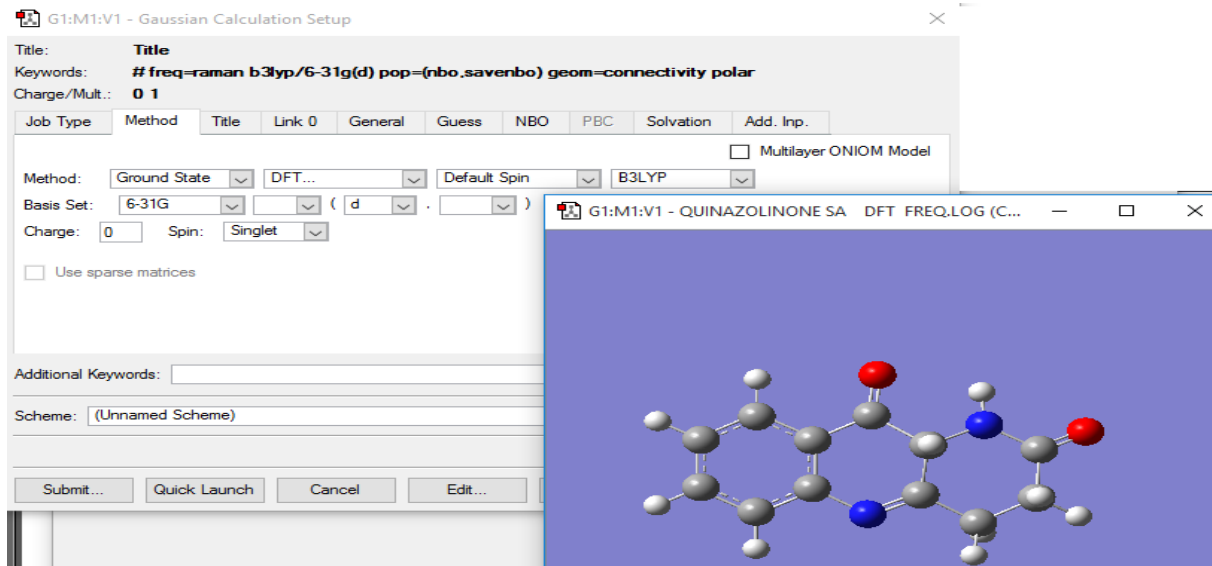
Donor NBO (i)	Acceptor NBO (j)	E(2) kcal/mol	E(j)-E(i) a.u.	F(i,j) a.u.
:shin unit 1				
1. BD (1) C 1 - C 2	/ 77. RY*(1) C 3	0.64	1.97	0.032
1. BD (1) C 1 - C 2	/ 78. RY*(2) C 3	1.46	1.40	0.040
1. BD (1) C 1 - C 2	/107. RY*(1) C 6	2.45	2.03	0.063
1. BD (1) C 1 - C 2	/229. BD*(1) C 1 - C 6	2.72	1.26	0.052
1. BD (1) C 1 - C 2	/230. BD*(1) C 1 - H 18	1.13	1.17	0.033
1. BD (1) C 1 - C 2	/231. BD*(1) C 2 - C 3	2.30	1.26	0.048
1. BD (1) C 1 - C 2	/232. BD*(1) C 2 - H 19	1.11	1.17	0.032
1. BD (1) C 1 - C 2	/235. BD*(1) C 3 - H 20	2.18	1.16	0.045
1. BD (1) C 1 - C 2	/241. BD*(1) C 6 - C 7	3.25	1.16	0.055
2. BD (2) C 1 - C 2	/ 80. RY*(4) C 3	1.14	0.98	0.033
2. BD (2) C 1 - C 2	/111. RY*(5) C 6	0.57	1.97	0.033
2. BD (2) C 1 - C 2	/234. BD*(2) C 3 - C 4	21.23	0.28	0.070
2. BD (2) C 1 - C 2	/239. BD*(2) C 5 - C 6	18.08	0.28	0.064
3. BD (1) C 1 - C 6	/ 67. RY*(1) C 2	0.71	1.97	0.034
3. BD (1) C 1 - C 6	/ 68. RY*(2) C 2	1.48	1.40	0.041

E(2)

σ π

Annexe 4

Méthode de calcul de la polarisabilité et hyperpolarisabilité par le logiciel Gaussian B3LYP /6-31G d la même chose pour HF/6-31G d et CAM-B3LYP/6-31G d



This screenshot shows the same Gaussian Calculation Setup window, but with the "NBO" tab selected. The "Type" is set to "Full NBO" and "Checkpoint Save" is set to "Save NBOs". The "Update" button is visible next to the "Additional Keywords" field.

1.Moment dipolaire

```

178782,-2.817559,0.496456|H,2.065468,-2.155618,-1.124517|H,3.321802,-1
10265,1.500946|H,4.145955,-1.671412,0.045976|H,-2.843893,-2.623834,-0
23383|H,0.961751,0.440556,1.649438||Version=IA32W-G09RevA.02|State=1-
1|HF=-723.2564088|RMSD=9.902e-009|RMSF=7.988e-003|ZeroPoint=0.2008485|
Thermal=0.2127247|Dipole=-1.5251503,-1.0223031,0.6846515|DipoleDeriv=-
1.0083618,0.2515606,0.0086061,-0.1305157,0.1102765,0.007166,0.0156299,
1.0306917,-0.0624558,0.0619464,-0.2136278,-0.0029934,-0.0216085,-0.220
155,-0.0022301,0.0166425,-0.0169716,-0.1231349,0.2809585,0.0177043,0.
195623,-0.0126891,0.1395254,0.0101619,0.0022212,0.016951,-0.075843,-0
4921682,0.0605146,-0.0168069,0.0440449,0.1464904,0.0247798,0.0059008,
1.018437,-0.1134034,0.7817594,-0.1957371,0.0159547,0.1143171,0.1899941
0.0104647,0.006699,-0.0144979,0.0933756,-0.7280164,-0.3888097,-0.0476

```

2. polarisation

5171, -0.0087338, -0.013238, -0.0072096, 0.1098158, -0.0586893, -0.0245533, 0.0050369, -0.0126383, -0.07127, 0.0588602, -0.0280387, 0.0773898, 0.0396709, -0.0945352, 0.0359094, -0.007359, 0.003012, 0.0547047, -0.0265518, -0.0172058, -0.0514965, -0.0702036, 0.0605624, -0.0290376, 0.0183279, -0.0314343, 0.0177558, -0.0202926, -0.043383, -0.0065803, -0.1070454, -0.0847548, 0.0512133, 0.0190587, 0.0381461, 0.0187065, -0.0149916, 0.0393396, -0.0319909, 0.0624006, 0.0849864, 0.021255, 0.0012807, -0.0110252, -0.0443176, -0.0121184, 0.0068874, -0.0141259, 0.1160231, -0.0652525, -0.0001108, 0.0003867, -0.1110258, 0.0287231, 0.0240006, 0.1123109, 0.0103954, -0.1045389|Polar=218.834186, -0.6631139, 140.2658413, 1.3652917, 0.6628564, 67.3767034|PolarDeriv=10.0966509, -6.132521, -3.5703554, 0.3218423, -0.4603586, -0.008894, 0.6754429, -0.573697, 0.909951, -0.0196784, -0.1237623, 0.2550677, 0.1593792, -0.5292116, -0.8850863, -0.7987892, 2.2437865, 0.2262311, -9.3669956, 1.452834, 1.5971332, -0.1427123, -0.0069589, -0.1101369, -0.7366463, 0.7961588, 4.0443398, 0.1315947, 0.1083724, 0.0050116, -0.0380524, 0.2404906, 0.0654852, -4.6032336, 1.8290817, -0.1610003, -4.1015486, -4.1559162, 0.1374658, -0.3638531, -0.1385058, -0.1399185, -0.8356884, 5.4932606, -4.8077891, 0.6517044, 0.2028386, 0.0477595, 0.0552354, 0.590287, -0.1902634, -3.6407279, -1.9333952, -0.5334851, -3.33

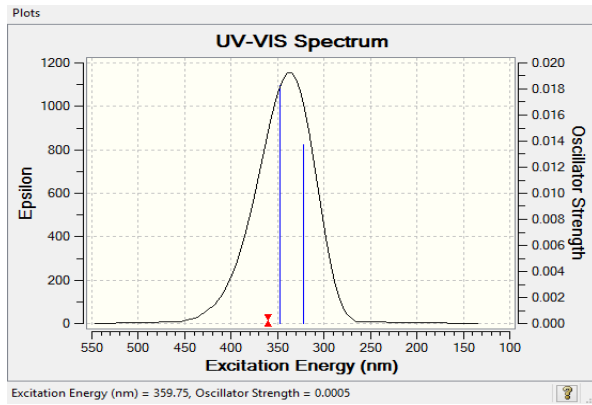
3. hyperpolarisabilité

0302204, -1.1440306, -2.1386968, -10.1541817, -0.1440754, -0.6601395, -0.4064285, -0.1763503, -0.2724175, -0.504414, -0.2961367, -1.7755122, -0.3012615, 2.6186656, 0.7249178, -0.0500795, 2.3778638, 0.211019, -0.2498717, 2.3296251, -0.0645769, -0.1927255, 0.467127, 1.6461439, 0.1715223, 3.1181915, 0.5137181, 0.5088548, 1.1340142, 0.4423768, 9.7133487|HyperPolar=192.8372051, 70.4240097, -7.3466105, -19.5955079, 38.9812745, 10.2468879, -0.702489, 14.4420025, -23.5975426, 55.6047466|PG=C01 [X(C12H10N2O2)]|NImag=0||0.66237281, 0.01235592, 0.72562993, 0.02542975, 0.03476586, 0.14404456, -0.28645670, -0.12163094, -0.01708745, 0.72265678, -0.05468371, -0.18074543, -0.00870484, -0.03711353, 0.67401110, -0.01318286, -0.01350125, -0.06253310, 0.02537379, 0.03255517, 0.13171272, 0.03399125, -0.02962270, 0.00002057, -0.13136299, -0.03424990, -0.00574453, 0.71772853, -0.07654051, -0.02680519, -0.00668764, 0.03513474, -0.32678589, -0.01524967, 0.02415520, 0.67527243, -0.00426772, -0.00347538, 0.00563119, -0.00066684, -0.01810832, -0.06103636, 0.02720911, 0.03606548, 0.14106937, -0.06260610, 0.00020967, -0.00355976, 0.03592278, 0.07436838, 0.00642738, -0.28562294, 0.05841330, -0.00664609, 0.66192728, -0.0009273

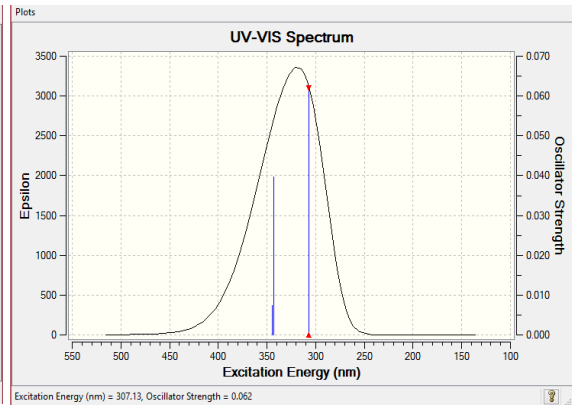
Annexe

Annexe 5

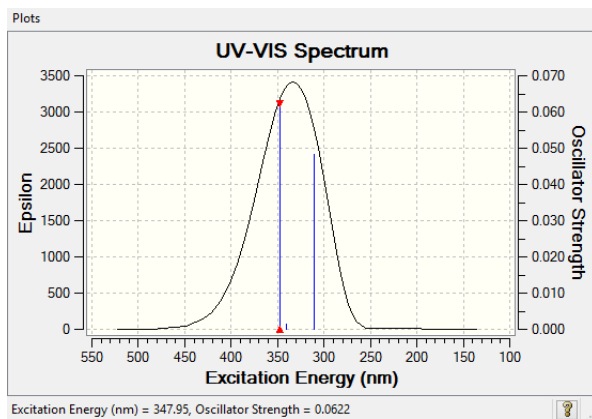
Les spectres d'absorption calculés par la théorie fonctionnelle de la densité en fonction du temps (TDDFT) avec et sans solvant



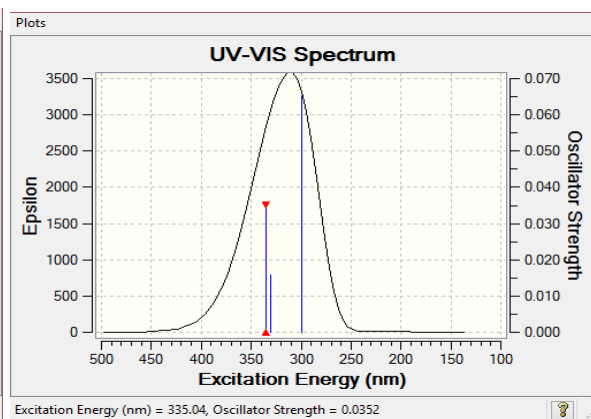
Spectre a



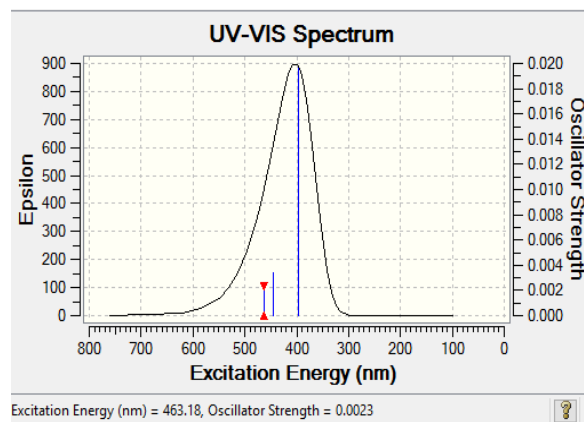
Spectre b



Spectre c



Spectre d



Spectre e

Résumé

Le composé quinazolinone ($C_{12}O_2N_2H_{10}$) est choisi pour son activité antibactérienne in vitro contre les bactéries il a été comparé à l'antibiotique de référence, le chloramphénicol. La géométrie d'états fondamental a été optimisée en utilisant la théorie de la densité fonctionnelle (DFT) au niveau théorique B3LYP / 6-31G d. Les spectres d'absorption ont été calculés en utilisant la théorie fonctionnelle de la densité en fonction du temps (TDDFT) avec et sans solvant. L'effet de différentes fonctions sur les longueurs d'onde d'absorption a été étudié. Le potentiel d'ionisation (IP), l'affinité électronique (EA), l'énergie de gap (Egap), l'électronégativité (χ), la dureté (η), l'électrophilicité (ω), la douceur (S) et l'indice d'électrophilicité (i) ainsi que Les propriétés optiques non linéaires (ONL) ont été étudiés et discutés. Les paramètres physicochimiques ont été établis par la relation quantitative structure-activité (QSAR). Les propriétés calculées du composé étudié ont été comparées à celles du chloramphénicol.

Abstract

The quinazolinone compound ($C_{12}O_2N_2H_{10}$) was chosen for its antibacterial activity in vitro against bacteria, it was be compared to the reference antibiotic, chloramphenicol. The geometry of the fundamental state was be optimized by using the theory of functional density (DFT) at the theoretical level B3LYP / 6-31G d. Absorption spectra was be calculated using the density-versus-time theory (TDDFT) with no solvent. The effect of different functions on absorption wavelengths was be studied. The ionization potential (IP), the electronic epitope (EA), the energy gap (Egap), the electronegativity (χ), the hardness (η), the electrophilicity (ω), the softness (S) and electrophilicity index (NLO) was be studied and discussed. The physicochemical parameters was be established by the quantitative structure-activity relationship (QSAR). The chimeric properties of chloramphenicol.

ملخص

تم اختيار المركب quinazolinone ($C_{12}O_2N_2H_{10}$) لنشاطه المضاد للبكتيريا في المختبر ضد البكتيريا ، وتم مقارنته بالمضاد الحيوي المرجعي chloramphenicol, تم تحسين هندسة الحالة الأساسية باستخدام نظرية الكثافة الوظيفية (DFT) على المستوى النظري B3LYP / 6-31G d, تم حساب أطيف الامتصاص باستخدام نظرية الكثافة مقابل الزمن (TDDFT) بدون مذيب. تم دراسة تأثير الوظائف المختلفة على الأطوال الموجية للامتصاص. إمكانات التأين (IP)، الحاتمة الإلكترونية (EA)، فجوة الطاقة (Egap)، الكهرومغناطيسية (χ)، الصلابة (η)، الإلكترونيات (ω)، النعومة (S) وتم دراسة ودراسة مؤشر electrovility (ONL)، تم تحديد المعايير الفيزيائية الكيميائية بالعلاقة الكمية والنشاط (QSAR) خصائص خيالية من الكلورامفينيكول .