

N°d'ordre :

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université Mohamed Boudiaf - M'sila

Faculté des Sciences

Département de Chimie



Thèse

Présentée pour l'obtention du diplôme du grade de Docteur Es Science

Spécialité : Chimie

Option Chimie Physique

Par: DEMS Mohamed AbdEsselem

THEME:

Etude théorique des réarrangements haptotropiques π - σ des fragments $M(CO)_3$

Devant le jury composé de :

Monsieur Merrouche AbdAllah (Pr)

Université de M'sila Président

Madame Nadia OUDDAI (Pr)

Université de Batna.....Rapporteur

Madame Nadjia Latelli (MC)

Université de M'sila.....Co-rapporteur

Monsieur Haouam abdelkarim (Pr)

Université de Constantine.....Examineur

Madame Dalila Hammoutene (Pr)

USTHB.....Examinatrice

Monsieur Zed Elkhir belkacem (MC)

Université de M'sila..... Examineur

Année : 2015

...و من يتق الله يجعل له مخرجا 2 و يرزقه من حيث لا يحتسب. و من

يتوكل على الله فهو حسبه... 3 سورة الطلاق

Remerciements

Je tiens chaleureusement à exprimer mes remerciements à ma directrice de thèse :

Madame **Nadia OUDDAI** Professeur à l'université de Batna et mon Co-rapporteur **Nadjia Latelli** Maître de Conférence à l'université de M'sila, pour m'avoir donné l'opportunité de travailler sur ce sujet passionnant.

Pour leurs parrainage, pour la confiance placée en moi, pour même leurs conseils judicieux, au long de ma préparation de cette thèse

Je porte toute ma gratitude et remerciements à Monsieur **Merrouche Abdallah**, Professeur à l'université M'sila, pour avoir accepté de présider le jury.

J'exprime mes vifs remerciements à :

- Madame **Dalila Hammoutene** Professeur à USTHB.
- Monsieur **Haouam abdelkarim** Professeur à l'université de Constantine.
- Monsieur **Zed Elkhir belkacem** Maître de Conférence à l'université de M'sila.

Pour avoir acceptés de juger et examiner ce travail.

Mes derniers remerciements et les plus importants, vont à mes proches : à la mémoire de ma mère qu'elle m'a encouragé et soutenue et pour ses prières toute sa vie « رحمك الله يا أمي » a mon père qui m'a donnée le vrais sens de la vie et la valeur d'être un honnête citoyen que dieu te garde.

Un grand merci à ma femme et mon fils **Oubeida Salah**, à mes chères sœurs, et mes chers frères.

Mes remerciements aussi à mes beaux-parents et mes belles sœurs et mon beau frère

Merci également à tous les membres du Laboratoire de chimie des matériaux et des vivants :

Activité, Réactivité, université Hadj-Lakhdar Batna.

Je remercie toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à l'achèvement de ce document.

DEMS Mohamed AbdEsselem

SOMMAIRE

Remerciement

Liste des Tableaux

Liste des Figures

Abréviations

INTRODUCTION GENERALE.....	1
CHAPITRE I : Méthodes De Calculs Quanto-Chimiques Et Réarrangement Haptotropique	
I Théorie de la fonctionnelle de la densité.....	4
Introduction.....	4
I.1 L'approche Hartree-Fock.....	4
II.1.1 Limites de la méthode Hartree-Fock.....	5
I.2 Théorie de la fonctionnelle de la densité.....	6
I.2.1 Approche de Thomas-Fermi-Dirac.....	6
I.2.2 Le modèle de Slater.....	6
I.2.3 La méthode de Kohn Sham(KS).....	7
I.2.3.1 Premier théorème.....	7
I.2.3.2 Deuxième théorème.....	7
I.2.3.3 La méthodologie de Kohn-Sham.....	9
I.2.4 Approximation locale de la densité.....	12
I.2.5 Approximation du gradient généralisé.....	13
I.3 Théorie de la fonctionnelle de la densité dépendant du temps.....	13
I.3.1 Principe de La théorie de la perturbation.....	14
I.3.2 Transitions électroniques.....	15
I.3.3 Terminologie utilisée en UV.....	16
I.3.4 Type de transitions électroniques.....	16
I.3.4.1 Transitions du type «centrées sur le métal » (MC).....	17
I.3.4.2 Transitions du type «transfert de charge du métal au ligand » (MLCT).....	17
I.3.4.3 Transitions du type « transfert de charge de ligand à ligand » (LLCT).....	17
I.3.4.4 Transitions du type « transfert de charge intra-ligand » (ILCT).....	17
I.3.4.5 Transitions du type «centrées sur le ligand » (LC).....	17
I.4 Analyse topologique AIM.....	18
Introduction.....	18
I.4.1 L'analyse topologique de la densité électronique.....	19
I.4.1.1 Les bassins atomiques.....	19

I.4.1.2	Chemins de liaisons.....	20
I.4.1.3	Le laplacien de la densité.....	21
I.4.1.4	Caractérisation des points critiques.....	21
I.5	Les descripteurs de la DFT Conceptuelle.....	23
I.5.1	Les grandeurs globales.....	23
I.5.1.1	Le potentiel chimique (μ).....	23
I.5.1.2	La dureté (η).....	23
I.5.1.3	L'indice d'électrophilie globale.....	24
I.5.1.4	Indice de nucléophilie globale.....	25
II	La Relation Quantitative Structure- Activité	27
	Introduction.....	27
II.1	Chimie Bio-organométallique.....	28
II.2	Les descripteurs.....	28
II.2.1	La réfractivité molaire (MR).....	29
II.2.2	Moriguchi coefficient de partage octanol-eau (MLOGP).....	29
II.3	Affinité de liaison au récepteur des œstrogènes.....	29
II.3.1	Les œstrogènes et œstradiol.....	30
II.3.2	Les récepteurs des œstrogènes.....	30
II.4	Technique Relation Structure Activité Quantitative.....	31
II.4.1	Régression Linéaire Multiple.....	33
II.4.1.1	Coefficient de détermination.....	33
II.4.1.2	Le Coefficient de détermination Ajusté (R^2_{AJUST}).....	34
II.4.1.3	F (ou Test de Fisher).....	34
II.4.2	Validation des Modèles.....	34
II.4.2.1	Validation Interne.....	34
II.4.2.2	Validation Externe.....	36
II.4.3	Test de randomisation.....	37
II.4.4	Règle de Quik.....	38
II.4.5	Domaine d'application (DA).....	38
III	Le réarrangement haptotropique.....	40
	Introduction.....	40
III.1	Le réarrangement sigmatropique.....	40
III.2	Réarrangement Haptotropique.....	42
III.3	Synthèse des complexes métalliques tri-carbonyles.....	43

III.3.1 Complexes de chrome.....	43
III.3.2 Complexes du Manganèse.....	44
Références.....	46

Chapitre II : Analyse des données DFT et TDDFT

Etude théorique en DFT et TDDFT.....	54
Collecte de données.....	54
Méthodologie des calculs.....	55
Résultat de l'étude DFT.....	55
Géométries optimisées et analyse structurale.....	55
Analyse orbitale.....	57
L'analyse des charges.....	61
Analyse AIM (Atome In Molecule).....	64
Électrophilie.....	66
Propriétés optiques.....	67
Conclusion.....	77
Références.....	79

Chapitre III : Présentation et analyse des résultats QSAR

Présentation et analyse des résultats.....	79
Méthodologie.....	79
Calcul et sélection des descripteurs.....	79
Développement et validation du modèle.....	79
Collecte des données.....	80
Résultat et discussions.....	84
Validation.....	85
Analyse des résidus.....	86
Capacité de l'ajustement.....	88
Test de randomisation.....	93
Discussions.....	93
Test du modèle QSAR.....	94
Conclusion.....	95
Références.....	96
Conclusion Générale.....	99
Résumés.....	100
Articles	

Liste des figures

Introduction générale

Fig. 1 Structure de deux isomères α et β avec le fragment $\text{Cr}(\text{CO})_3$1

Chapitre I: Méthodes De Calculs Quanto-Chimiques Et Réarrangements Haptotropiques

Fig. 1 les différentes propriétés des spectres UV-visibles.....16

Fig. 2 Diagramme simplifié des différentes transitions.....18

Fig. 3 Représentation des bassins atomiques de l'éthylène.....20

Fig. 4 Représentation des graphes moléculaires pour BH_3 , méthane et éthane.....20

Fig. 5 Œstradiol (E2).....30

Fig. 6 Processus général de développement d'un modèle QSAR.....32

Fig. 7 principe de la validation croisée pour 5 plis.....36

Fig. 8 principe du test de randomisation.....37

Fig. 9 Migration sigmatropique (1,5) de SnR_3 dans la molécule du pentadienyl.....41

Fig. 10 Migration sigmatropique dans les dérivés d'endenyl.....41

Fig. 11 Premier réarrangement d'un tricarbonylchromium.....42

Fig. 12 Migration haptotropique du ligand $\text{Cr}(\text{CO})_3$43

Fig. 13 Synthèse des complexes de tricarbonylchromium.....44

Fig. 14 Les complexes $\eta^5\text{-Cp}$ -ligand) et $\text{Mn}(\text{CO})_3$ par la synthèse du Efraty et King.....44

Fig. 15 Déplacement metallotropique η^6 - vers η^545

Chapitre Analyse des données DFT et TDDFT

Fig. 1 la structure des dérivés substitués de l'œstradiol.....54

Fig. 2 Les géométries optimisées des composés étudiés.....56

Fig. 3 diagramme énergétique des composés $[E(\alpha\text{Mn}), E(\beta\text{Mn}), E(\alpha\text{Cr}), E(\beta\text{Cr})$

$E(\alpha\text{SiCr}), E(\beta\text{SiCr}), E$ et $E(\text{Si})]$58

Fig. 4 HOMOs des différents complexes $[E(\alpha\text{Mn}), E(\beta\text{Mn}), E(\alpha\text{Cr}), E(\beta\text{Cr}),$

<i>E(αSiCr), E(βSiCr), E, E(SiCr)]</i>	59
Fig. 5 <i>LUMOs des différents complexes[E(αMn), E(βMn), E(αCr), E(βCr),</i> <i>E(αSiCr), E(βSiCr), E, E(SiCr)]</i>	60
Fig. 6 <i>Spectre d'absorption UV-visibles des composés</i>	67
Fig. 7 <i>Représentation des orbitales du composé E(αCr), responsables des</i> <i>transitions électroniques</i>	71
Fig. 8 <i>Représentation des orbitales du composé E(αMn) responsables des</i> <i>transitions électroniques</i>	72
Fig. 9 <i>Représentation des orbitales du composé E(βMn) responsables des</i> <i>transitions électroniques</i>	72
Fig. 10 <i>Représentation des orbitales du composé E(βCr) responsables des</i> <i>transitions électroniques</i>	73
Fig. 11 <i>Représentation des orbitales du composé E(αSiCr) responsables des</i> <i>transitions électroniques</i>	74
Fig. 12 <i>Représentation des orbitales du composé E(βSiCr), responsables des</i> <i>transitions électroniques</i>	74
Fig. 13 <i>Représentation des orbitales du composé E, responsables des</i> <i>transitions électroniques</i>	75
Fig. 14 <i>Représentation des orbitales du composé E(Si), responsables des</i> <i>transitions électroniques</i>	76
Chapitre Présentation et analyse des résultats QSAR	
Fig. 1 <i>Structure des dérivés de l'œstradiol</i>	80
Fig. 2 <i>Diagramme de williams des résidus standardisés par rapport aux leviers</i> <i>(h*=0.477)</i>	86
Fig. 3 <i>La droite de régression des valeurs expérimentales et prédites de la notation LogRBA</i> <i>pour le modèle QSAR</i>	88

Fig. 4 *Test de randomisation associé au modèle QSAR 250 itérations. Cercles représentant les activités ordonnées au hasard, et l'étoile correspond aux activités réelles93*

Fig. 5 *Structure des deux isomères α et β avec le fragment $Mn(CO)_3$94*

Liste des tableaux

Chapitre II : Analyse des données DFT et TDDFT

Tableau 1	Dérivés substitués d'estradiol et leur affinité de liaison aux récepteurs	54
Tableau 2	Longueurs de liaison en (Å) et les angles en (°) des composés [E(α Mn), E(β Mn), E(α Cr), E(β Cr), E(α SiCr), E(β SiCr), E and E(Si)]	57
Tableau 3	la composition des orbitales frontières des molécules en (%) [E (α Mn), E (β Mn), E (α Cr), E (β Cr), E (α SiCr), E (β SiCr), E et E(Si)	62
Tableau 4	Les valeurs des charges de Hirshfeld des Composés (E(α Mn), E(β Mn), E(α Cr), E(β Cr), E(α SiCr), E(β SiCr), E(sans Cr), E(Si sans Cr))	64
Tableau 5	Les propriétés topologiques (en unité atomique) aux niveaux des point critiques	65
Tableau 6	Les indices d'électrophilie globaux (ω), les indices de nucléophilie globaux	66
Tableau 7	les principales transitions des composés[E(α Mn), E(β Mn), E(α Cr), E(β Cr), E(α SiCr), E(β SiCr), E et E(SiCr)]	68

Chapitre III : Présentation et analyse des résultats QSAR

Tableau 1	Affinités de liaison au récepteur des dérivés substitués d'Æstradiol	81
Tableau 2	Matrice de corrélation entre LogRBA et les descripteurs impliqués dans le modèle QSAR (valeurs de R^2)	84
Tableau 3	Statistiques de diagnostic pour le modèle sélectionné	85
Tableau 4	Valeurs des leviers (h_i) et les résidus standardisés	87
Tableau 5	Les valeurs expérimentales, prédites et calculées pour l'RBA et les valeurs des trois Descripteurs sélectionnés pour les 30 dérivés d'æstradiol	90
Tableau 6	LogRBA prédit et les valeurs des descripteurs sélectionnés pour les isomères α et β complexés avec le fragment $Mn(CO)_3$	95

Abréviations

ADF:	Amsterdam Density Functional
AIM:	Atoms In Molecules
BCP:	Bond Critical Point
CCP :	Cage Critical Point
Cp :	Cyclopentadienyl
DFT:	Density Functional Theory
EQMP:	Erreur quadratique moyenne de prédiction
EQMP _{ext} :	Erreur quadratique moyenne de prédiction externe
Ext :	Externe
F:	Fisher
GA:	Genetic Algorithm
GGA:	Generalized Gradient Approximation
HF:	Hartree-Fock
HOMO:	Highest Occupied Molecular Orbital
ILCT:	intra-ligand charge transfer
LC:	Ligand Centered
LDA:	Local Density Approximation
LLCT:	Ligand to Ligand Charge Transfer
LMCT:	Ligand to Metal Charge Transfer
LMO:	leave-many-out
logP:	partage octanol /eau.
LOO:	leave-one-out
LUMO:	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
MC:	Metal Centered
MLCT:	Metal to Ligand Charge Transfer
MLR:	multiple linear regression
MLOGP	Moriguchi partage octanol-eau
NCP :	Nucleus Critical Point
n_{tr} :	Number of training
n_{test} :	Number of test
OM :	Orbitale Moléculaire
OMF :	Orbitale Moléculaire Frontière
PRESS :	prediction Residual Error Somme Square

QSAR :	Quantitative Structure/ Activity Relationships
LOO:	leave one out
LOM:	Leave Many Out
RCP :	Ring Critical Point
RMSE:	Root Mean Squared Error
R^2 :	Coefficient de détermination
SCF:	Self Consistant Field
SCE:	Somme des carrés des écarts.
SCT:	Somme des carrés totale.
TD-DFT:	Time-Dependent Density Functional Theory
TZP:	Triple Zeta Polarised
UV :	Ultra-violet
VDW :	Van Der Waals
μ :	Potentiel chimique électronique
η :	La dureté chimique
ω :	L'electrophilicité globale
Ψ :	Fonction d'onde
$\rho(r)$:	Densité électronique

INTRODUCTION GENERALE

INTRODUCTION GENERALE :

Le réarrangement haptotropique inter-cycle ou intra-cycle est la migration d'un fragment organométallique au travers des maillages en carbone polycycliques [1]. Le déplacement haptotropique du fragment $\text{Cr}(\text{CO})_3$ sur le cycle aromatique de l'œstradiol a suscité notre attention. En effet La complexation du fragment $\text{Cr}(\text{CO})_3$ avec le cycle aromatique de l'œstradiol substitué engendre deux isomères stables α et β . (voir figure 1).

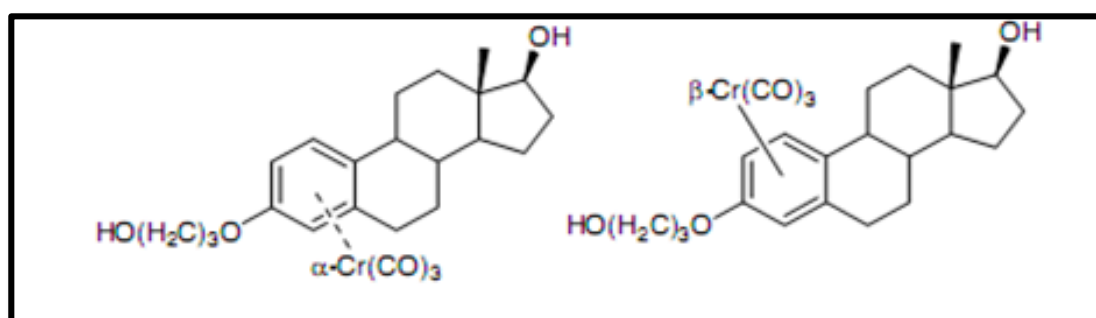


Fig. 1 Isomère α et isomère β

L'isomère β dans lequel $\text{Cr}(\text{CO})_3$ se trouve dans la même face que les groupements β -OH et β - CH_3 montre une faible relative affinité de liaison au récepteur estrogénique (RBA = 1.8 de l'anglais relative binding affinity) alors que la reconnaissance est bien meilleure pour l'isomère α (RBA = 28)[2,3].

Ce désaccord dans l'affinité nous a amené à s'interroger sur la topologie moléculaire des composés. En effet la connaissance du réarrangement spatial et la répartition électronique d'une molécule est une clé indispensable pour la compréhension de tous les phénomènes. Notre projet de recherche vise à établir la corrélation structure / propriété des dérivés de l'œstradiol.

Cette thèse présente une étude théorique au sein de la théorie de la fonctionnelle de la densité en utilisant le logiciel ADF (Amsterdam Density Functional) [4,5] des différents complexes dérivés de l'œstradiol.

L'approche relation structure/ Activité a été utilisée pour mieux comprendre la relation entre la structure et la RBA (relative binding affinity).

Ce manuscrit sera divisé en trois chapitres, le premier rappelle les méthodes théoriques utilisées dans la thèse et présente également une synthèse bibliographique du réarrangement haptotropique.

Dans le deuxième chapitre, nous présenterons une étude théorique utilisant des descripteurs géométriques et quantiques issus de la DFT d'une série de composés à base d'œstradiol. Notre approche théorique vise à corréler ces descripteurs à la RBA (relative binding affinity) des composés étudiés.

L'objectif du troisième chapitre est d'abord de rappeler la méthodologie QSAR (de l'anglais quantitative structure activity relationship QSAR) utilisée pour modéliser la RBA (relative binding affinity) de trente molécules dérivées de l'œstradiol, ensuite on termine par une conclusion générale.

REFERENCE

- 1 Anh N T, Elian M, Hoffmann R, 1978. *J. Am. Chem. Soc.*, 100, 1978, 110-123
- 2 Jaouen G, Vessieres A, 'The use of high affinity binding bioligands modified by transition metal carbonyl moieties' 1989. *Pure & Appl. Chem.*, 61 (3): 565-572.
- 3 Vessieres A , Jaouen g , Gruselle m, Rossignol j L, Savignac m, Top s, Greenfield s
'Synthesis and Receptor Binding Of Polynuclear Organometallic Estradiol Derivatives'
1988. *J. steroid Biochem*, 30 (1-6): 301-305.
- 4 W. Koch, M. C. Holthausen ; *A chemist's guide to density functional theory*; Wiley-VCH(2000).
- 5 J. Leszczynski ; *Computational Chemistry: Reviews of Current Trends*, Volume 10;
World Scientific(2006).

CHAPITRE I :

METHODES DE CALCULS

QUANTO-CHIMIQUES

ET

REARRANGEMENTS HAPTOTROPIQUES

I Théorie de la fonctionnelle de la densité :

Introduction :

Les méthodes utilisées auparavant dans l'étude de la structure électronique de la matière ; sont la théorie Hartree-Fock et ses dérivées, elles se basent toutes sur la fonction d'onde multiélectroniques.

La théorie de la fonctionnelle de la densité est basée sur l'idée principale qui dit que les propriétés électroniques peuvent être décrites en terme de fonctionnelle de la densité électronique, la fonction d'onde multiélectroniques est remplacée par la densité électronique en tant que quantité de base pour les calculs. La densité dépend uniquement de trois variables et la fonction d'onde multiélectroniques est fonction de $3N$ variables (N est le nombre total de particules du système), il s'agit donc d'une quantité mathématiquement plus facile à traiter.

La théorie de la fonctionnelle de la densité est basée sur le postulat proposé par Thomas et Fermi (1927) [1] et Hohenberg et Kohn, en 1964 [2], ont repris la théorie de Thomas-Fermi et ont montré qu'il existe une fonctionnelle de l'énergie $E[\rho(\mathbf{r})]$ associée à un principe variationnel.

I.1 L'approche Hartree-Fock :

Pour décrire la structure électronique, nous ne pouvons pas négliger les répulsions électron-électron. La méthode Hartree-Fock (H.F) tient compte du déplacement de chaque électron dans le champ moyen des autres électrons et des noyaux.

Les spins-orbitales qui donnent la fonction d'onde optimale sont trouvées en minimisant le rapport de « Rayleigh ».

$$E = \frac{\int \Psi^*(x, R) \hat{H} \Psi(x, R) dx}{\int \Psi^*(x, R) \Psi(x, R)} \quad (\text{eq. 1})$$

L'application de cette procédure conduit aux équations de Hartree-Fock pour les spin-orbitales :

$$\hat{f}_1 \Phi_a(x_1) = \varepsilon_a \Phi_a(x_1) \quad (\text{eq. 2})$$

Où ϵ_a est l'énergie de la spin-orbitale Φ_a est l'opérateur monoélectronique de Fock pour l'électron 1 qui a pour expression :

$$f = -\frac{1}{2}\nabla_i^2 - \sum_A \frac{Z_A}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_A|} + \sum_{j=1}^N J_j - K_j \quad (\text{eq. 3})$$

K_j sont les opérateurs coulombien et d'échange. Ces opérateurs sont définis à partir de leur action sur une spin-orbitale quelconque $\phi(1)$:

$$J_j(1)\phi(1) = \left(\int \phi_j^*(2) \frac{1}{r_{12}} \phi_j(2) \right) \phi(1) \quad (\text{eq. 4})$$

$$K_j(1)\phi(1) = \left(\int \phi_j^*(2) \frac{1}{r_{12}} \phi(2) \right) \phi_j(1) \quad (\text{eq. 5})$$

La résolution de l'équation de Hartree-Fock (eq.2) se fait par une procédure itérative dite : procédure du champ auto-cohérent ou SCF « Self Consistant Field » [3].

Un ensemble de spins-orbitales d'essai est utilisé pour construire l'opérateur de Fock, puis les équations de Hartree-Fock sont résolues afin d'obtenir de nouvelles spins-orbitales.

On réitère ce processus jusqu'à ce qu'un critère de convergence soit satisfait [4].

I.1.1 Limites de la méthode Hartree-Fock :

La méthode Hartree-Fock est caractérisée par l'incapacité de décrire exactement l'énergie de dissociation de la molécule de dihydrogène. Ceci est dû au fait qu'elle ne prend en compte que très peu la corrélation électronique, et ceci dû au :

- en posant que la fonction d'onde électronique soit un mono déterminant de Slater alors que dans le cas de niveaux dégénérés, plusieurs déterminants peuvent avoir des énergies comparables et avoir une contribution du même ordre à la fonction d'onde électronique (corrélation statique).
- en traitant la répulsion électronique comme l'effet moyen ressenti par un électron dû à la présence des N-1 autres alors qu'il s'agit d'interactions électrostatiques instantanées entre un électron et les autres (corrélation dynamique).

I.2 Théorie de la fonctionnelle de la densité :

L'idée fondamentale de la théorie de la fonctionnelle de la densité est fondée sur le postulat qui énonce que les propriétés électroniques peuvent être décrites en connaissant la densité électronique [5]. La variable de base en DFT est donc définie par :

$$\rho(\mathbf{r}) = \Psi(\mathbf{r}) \Psi(\mathbf{r}) = |\Psi(\mathbf{r})|^2 \quad (\text{eq. 6})$$

I.2.1 Approche de Thomas-Fermi-Dirac :

La théorie de Thomas-Fermi-Dirac(1930) [6] [7] [8] dans laquelle le nuage électronique d'un atome est modélisé par un gaz uniforme d'électrons indépendants. C'est une théorie où toutes les contributions à l'énergie électronique totale sont exprimées en termes de la densité électronique.

L'approche permet d'exprimer l'énergie cinétique des électrons (T_{FT}) ainsi que l'énergie d'échange (K_{D}) comme des fonctionnelles de la densité électronique ρ .

$$T_{\text{TF}}[\rho] = C_{\text{F}} \int \rho^{\frac{5}{3}}(\vec{r}) d\vec{r}, C_{\text{F}} = \frac{3}{10} (3\pi^2)^{2/3} \quad (\text{eq. 7})$$

$$K_{\text{D}}(\rho) = C_{\text{x}} \int \rho^{\frac{4}{3}}(\vec{r}) d\vec{r}, C_{\text{x}} = \frac{3}{4} (3/\pi)^{1/3} \quad (\text{eq. 8})$$

I.2.2 Le modèle de Slater :

Au début des années 50 [9], dans le but de réduire le coût calculatoire de la méthode HF, Slater proposa de reprendre l'expression de l'énergie d'échange définie par Bloch et Dirac. Dans ce modèle, la correction sur la corrélation est ignorée et cette approximation repose sur le fait qu'une des conséquences du principe de Pauli et que l'énergie d'échange est supérieure à l'énergie de corrélation. L'échange de Slater (ou de Bloch-Dirac) utilisé dans le formalisme HF peut être généralisé en introduisant le paramètre α :

$$E_{\text{x}}[\rho(\mathbf{r}_1)] = \frac{-9\alpha}{8} \left(\frac{3}{\pi}\right)^{1/3} \int \rho^{4/3}(\mathbf{r}_1) d\mathbf{r}_1 \quad (\text{eq. 9})$$

Des analyses de différents systèmes ont été réalisées et ont suggéré que pour les systèmes moléculaires et atomiques, une valeur de $\alpha = 3/4$ pour fournir des résultats plus précis.

I.2.3 La méthode de Kohn-Sham (KS) : [9] [10]

I.2.3.1 Premier théorème :

Le premier théorème démontre que pour un système électronique décrit par un Hamiltonien H, l'état fondamental d'un système moléculaire est déterminé par le nombre d'électrons N qu'il possède. Aussi par le potentiel électrostatique créé en chaque point de l'espace par l'ensemble des noyaux qui le constituent. Ce potentiel ; est appelé «potentiel externe» $V(r)$, à une constante additive près par la densité électronique $\rho(r)$ du système. Celle-ci détermine donc la fonction d'onde et par conséquent toutes les propriétés du système.

Etant donné que $\rho(r)$ est liée au nombre d'électrons du système, elle peut en effet également déterminer les fonctions propres de l'état fondamental ainsi que toutes les autres propriétés électroniques du système ; le nombre d'électrons N du système moléculaire est lui aussi complètement déterminé par la densité électronique ρ_0 de l'état fondamental selon :

$$\int \rho_0(\vec{r}) d\vec{r} = N \quad (\text{eq. 10})$$

La densité électronique $\rho(r)$ d'un système est connue, donc on a accès au nombre d'électrons, au potentiel externe et à l'énergie totale $E_V[\rho]$. Cette dernière peut s'écrire sous la forme :

$$E_V[\rho] = T[\rho] + \int \rho V(r) dr + V_{ee}[\rho] = \int \rho V(r) dr + F_{HK}[\rho] \quad (\text{eq. 11})$$

Où $F_{HK}[\rho]$ est une fonctionnelle prenant en compte tous les effets inter électroniques ; elle est indépendante du potentiel externe, et elle est donc valable quel que soit le système étudié. La forme exacte de ce fonctionnel n'est actuellement pas connue, il faut faire recours à des approximations.

I.2.3.2 Deuxième théorème :

Le second théorème établit le principe variationnel de l'énergie $E_V[\rho]$. Pour une densité électronique d'essai $\tilde{\rho}(r)$, telle que $\tilde{\rho}(r) \geq 0$ et $\int \tilde{\rho}(r) dr = N$, on a toujours $E_V[\rho] < E_V[\tilde{\rho}]$.

La condition pour qu'une fonctionnelle telle que $E_V[\rho]$ admette un extremum est que sa dérivée fonctionnelle s'annule. D'après la définition :

$$\delta E_V = \int \frac{\delta E_V}{\delta \rho} d\rho d\mathbf{r} = \mathbf{0} \quad (\text{eq. 12})$$

La relation $\delta E_V = \mathbf{0}$ est donc vérifiée si $\frac{\delta E_V}{\delta \rho} = \mathbf{0}$

La résolution du problème consiste à minimiser $E_V[\rho]$ avec la contrainte $\int \rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r} = N$. On résout le problème une fois encore par l'utilisation de multiplicateurs de Lagrange.

$$G[\rho] = \int \rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r} - N \quad (\text{eq. 13})$$

La contrainte devient $G[\rho] = 0$ et si on introduit une fonctionnelle auxiliaire $A[\rho]$ telle que :

$$A[\rho] = E_V[\rho] - \mu G[\rho] \quad (\text{eq. 14})$$

Où μ est un multiplicateur de Lagrange, le problème se résume alors à résoudre :

$$\text{Soit : } \begin{cases} \delta A[\rho] = \int \frac{\delta A[\rho]}{\delta \rho} \delta \rho d\mathbf{r} = \mathbf{0} & (\text{eq. 15}) \\ \delta \{E_V[\rho] - \mu[\int \rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r} - N]\} = \mathbf{0} & (\text{eq. 16}) \end{cases}$$

Il faut alors calculer la dérivée fonctionnelle de $A[\rho]$:

$$\frac{\delta A[\rho]}{\delta \rho} = \frac{\delta}{\delta \rho} \left\{ E_V[\rho] - \mu \left[\int \rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r} - N \right] \right\} = \frac{\delta E_V[\rho]}{\delta \rho} - \mu \frac{\delta}{\delta \rho} \left[\int \rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \right] = \left(\frac{\delta E_V[\rho]}{\delta \rho} - \mu \right) d\mathbf{r} \quad (\text{eq. 17})$$

Si l'on remplace l'équation (eq.17) dans l'équation (eq.15), il vient :

$$\int \frac{\delta E_V[\rho]}{\delta \rho} \delta \rho d\mathbf{r} = \mu \quad (\text{eq. 18})$$

Calculer la dérivée fonctionnelle d' $E_V[\rho]$. D'après les équations (eq. 18) et (eq. 11), il vient :

$$\frac{\delta E_V[\rho]}{\delta \rho} = V(\mathbf{r}) + \frac{\delta F_{HK}[\rho]}{\delta \rho} \quad (\text{eq. 19})$$

En remplaçant l'équation (eq.18) dans (eq.19) on obtient l'équation fondamentale de la DFT, qui est une équation de type Euler-Lagrange :

$$\mu = \frac{\delta E_V[\rho]}{\delta \rho} = V(\mathbf{r}) + \frac{\delta F_{HK}[\rho]}{\delta \rho} \quad (\text{eq. 20})$$

Où la quantité μ est le potentiel chimique du système.

Les théorèmes de Hohenberg et Kohn ne donnent cependant aucune information sur la manière de trouver la fonctionnelle $F_{HK}[\rho]$, il va donc falloir trouver une méthode adéquate pour traiter ce problème.

I.2.3.3 La méthodologie de Kohn-Sham : [11, 12]

La fonctionnelle de Hohenberg et Kohn contient une composante d'énergie cinétique $T[\rho]$ et une composante d'énergie potentielle $V_{ee}[\rho]$. Cette dernière peut elle-même se scinder en une partie classique (la répulsion coulombienne) notée $J[\rho]$, et une partie d'origine quantique $[K[\rho]]$. Thomas et Fermi avaient proposé une approximation de $[K[\rho]]$, mais celle-ci s'est révélée être insuffisante pour décrire de manière satisfaisante l'énergie cinétique des systèmes électroniques. Ils ont donc proposé de calculer une énergie cinétique approchée $T_S[\rho]$ en introduisant les orbitales.

Cette méthode est basée sur l'utilisation d'orbitales qui permettent d'évaluer avec une bonne précision l'énergie cinétique ; une faible correction étant apportée dans un second temps. La formulation exacte de l'énergie cinétique pour l'état fondamental est la suivante :

$$T = \sum_i^N n_i \langle \psi_i | -\frac{1}{2} \nabla^2 | \psi_i \rangle \quad (\text{eq. 21})$$

Où les ψ_i sont les spin-orbitales naturelles du système et n_i est leur nombre d'occupation respectif.

Le principe de Pauli impose la condition $0 \neq n_i \neq 1$ et selon la théorie de Hohenberg-Kohn, l'énergie cinétique T est une fonctionnelle de la densité électronique totale donnée par :

$$\rho(\mathbf{r}) = \sum_i^N n_i \sum_s |\Psi_i(\mathbf{r}, \mathbf{s})|^2 \quad (\text{eq. 22})$$

Pour un système où les électrons sont sujets à des interactions, il y a néanmoins un nombre infini de termes dans les expressions de T et de ρ .

Ces équations correspondent en fait au cas où $n_i = 1$ pour N orbitales, et $n_i = 0$ pour le reste.

Cette condition n'est valable que pour les fonctions d'onde décrivant un système à N électrons sans interaction. Afin d'avoir une unique décomposition en terminologie avec la définition de la fonctionnelle universelle de Hohenberg et Kohn, un système de référence sans interactions, et l'énergie cinétique est calculée selon l'expression :

$$T_s[\rho] = \sum_i^N \langle \Psi_i^* | -\frac{1}{2} \nabla^2 | \Psi_i \rangle \quad (\text{eq. 23})$$

Pour les N orbitales La quantité T [ρ] -T_s [ρ] étant cependant faible.

A priori T_s [ρ] n'est pas l'énergie cinétique du système étudié ; Kohn-Sham ont reformulé le problème de manière à ce que le système de référence d'électrons non-interagissant ait la même densité électronique que l'état fondamental du système étudié. Pour cela, ils ont réécrit la fonctionnelle F [ρ] de la manière suivante :

$$F[\rho] = T_s[\rho] + J[\rho] + E_{xc}[\rho] \quad (\text{eq. 24})$$

Avec

$$E_{xc}[\rho] = T[\rho] - T_s[\rho] + V_{ee}[\rho] - J[\rho] \quad (\text{eq. 25})$$

La quantité E_{xc}[ρ], c'est l'énergie d'échange-corrélation. L'équation (eq. 21) devient alors :

$$\mu = V_{\text{eff}} + \frac{\delta T_s[\rho]}{\delta \rho(\mathbf{r})} \quad (\text{eq. 26})$$

Avec le potentiel effectif V_{eff} :

$$V_{\text{eff}} = V(\mathbf{r}) + \frac{\delta J[\rho]}{\delta \rho(\mathbf{r})} + \frac{\delta E_{\text{xc}}[\rho]}{\delta \rho(\mathbf{r})} = V(\mathbf{r}) + \int \frac{\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}' + V_{\text{xc}}(\mathbf{r}) \quad (\text{eq. 27})$$

Où V_{xc} est le potentiel d'échange-corrélation, dérivée fonctionnelle de $E_{\text{xc}}[\rho]$ par rapport à $\rho(\mathbf{r})$.

En appliquant le principe variationnel, on obtient alors un ensemble d'équations du type Hartree-Fock que l'on résout par un processus itératif :

$$\left[-\frac{1}{2} \nabla^2 + V_{\text{eff}}(\mathbf{r}) \right] \psi_i = \epsilon_i \psi_i \quad (\text{eq. 28})$$

La densité électronique est ensuite obtenue par la sommation :

$$\rho(\mathbf{r}) = \sum_i^N \sum_S |\psi_i(\mathbf{r}, \mathbf{S})|^2 \quad (\text{eq. 29})$$

Pratiquement, on choisit une densité d'essai à partir de laquelle on calcule un potentiel effectif $V_{\text{eff}}(\mathbf{r})$; en injectant $V_{\text{eff}}(\mathbf{r})$ dans l'expression (eq. 29) on obtient une nouvelle densité électronique (eq. 30).

La convergence est alors atteinte lorsque le potentiel effectif ne varie plus.

Ces équations sont analogues à celles obtenues par la méthode de Hartree-Fock, mais contiennent un potentiel local plus général $V_{\text{eff}}(\mathbf{r})$. Les théories quantiques (Hartree-Fock et Kohn-Sham) conduisent toutes à un système d'équations mono-électroniques, mais le formalisme de Kohn-Sham permet néanmoins de tenir compte, de manière intrinsèque, de l'effet dû à l'échange et à la corrélation électronique.

Il faut encore ajouter que le terme $V_{\text{eff}}(\mathbf{r})$ ne contient pas d'opérateur de spin, et chaque solution pour Ψ_i est doublement dégénérée, on a donc les deux cas suivants :

$$\left\{ \begin{array}{l} \chi_i(\mathbf{r}) \quad \alpha(\mathbf{S}) \\ \chi_i(\mathbf{r}) \quad \beta(\mathbf{S}) \end{array} \right\} \quad (\text{eq. 30})$$

Pour le cas « closed-shell », on aura :

$$\rho(\mathbf{r}) = 2\rho^\alpha(\mathbf{r}) = 2\rho^\beta(\mathbf{r}) = 2 \sum_i^{N/2} |\chi_i(\mathbf{r})|^2 \quad (\text{eq. 31})$$

Pour un système à couches ouvertes, on aura par contre :

$$\rho(\mathbf{r}) = \rho^\alpha(\mathbf{r}) + \rho^\beta(\mathbf{r}) \quad (\text{eq. 32})$$

Cette condition de restriction découle directement de la théorie, alors que dans le cas Hartree-Fock elle était la conséquence de l'approximation orbitale de Hartree. Il faut noter que les orbitales utilisées dans l'équation de Kohn-Sham sont celles conduisant à un minimum pour l'énergie totale et sont obtenues de manière auto-cohérente. La signification physique de ces orbitales n'est cependant pas claire; l'orbitale HOMO permet néanmoins d'obtenir la valeur du potentiel d'ionisation, sur la base du théorème de Janak.

Kohn et Sham ont donc permis à la DFT de devenir un outil efficace pour l'étude des systèmes chimiques. Actuellement, la très grande majorité des calculs DFT sont réalisés dans le cadre de ce formalisme ; les approximations qui vont brièvement être décrites ci-après s'inscrivent dans le cadre du formalisme de Kohn-Sham.

I.2.4 Approximation locale de la densité (LDA) :

La plus simple des approximations est l'approximation locale de la densité. Elle consiste à considérer que localement, la densité électronique peut être traitée comme un gaz homogène d'électrons. On distingue la contribution E_{XC}^{LDA} due à l'échange E_X^{LDA} et celle due à la corrélation E_C^{LDA}

Pour la première, une expression exacte est connue, que l'on doit à Dirac [13].

$$\epsilon_X^{LDA} = -c_x \rho^{\frac{1}{3}} ; c_x = \frac{3}{4} \left(\frac{3}{\pi} \right)^{\frac{1}{3}} \quad (\text{eq. 33})$$

$$\text{Avec } E_X^{LDA} = \int \epsilon_X^{LDA} [\rho] \rho(\vec{r}) d\vec{r} \quad (\text{eq. 34})$$

Son équivalent en LSDA est le résultat du travail de Slater [14] :

$$\mathbf{E}_x^{LSDA} = -2^{\frac{1}{3}} c_x \int (\rho_\alpha^{\frac{4}{3}} + \rho_\beta^{\frac{4}{3}}) d\vec{r}; \quad c_x = \frac{3}{4} \left(\frac{3}{\pi}\right)^{\frac{1}{3}} \quad (\text{eq. 35})$$

Avec ρ_α et ρ_β les densités d'électrons α et β

La fonctionnelle de corrélation la plus utilisée a été développée par Vosko, Wilk et Nusair en 1980 [15]. Cette fonctionnelle est connue sous l'abréviation « VWN ».

L'approximation LDA conduit à une sous-estimation de E_x et à une surestimation de E_c . De manière générale, on considère cependant que les méthodes LDA conduisent à une surestimation des énergies de liaisons et à une sous-estimation des barrières d'activation.

I.2.5 Approximation du gradient généralisé (GGA) :

La densité électronique d'un système est non seulement pas uniforme, mais peut même varier très rapidement dans l'espace (lorsqu'on passe d'une couche électronique à l'autre dans un atome, ou lorsqu'on passe d'un atome à l'autre dans une molécule).

Le gradient de l'approximation du gradient généralisé peut être introduit dans la description des effets d'échange-corrélation. Les fonctionnelles qui en résultent sont appelées fonctionnelles GGA pour *Generalized Gradient Approximation* et s'écrivent selon la forme suivante :

$$\mathbf{E}_{xc}^{GGA} = \int \epsilon_{xc}^{GGA}(\rho, \nabla\rho) d\vec{r} \quad (\text{eq. 36})$$

Où ϵ_{xc}^{GGA} est la densité d'énergie d'échange-corrélation. La difficulté réside dès lors dans la recherche d'expressions analytiques de E_{xc}^{GGA} .

Comme pour l'approximation LDA, les contributions d'échange et de corrélation sont généralement traitées séparément.

I.3 Théorie de la fonctionnelle de la densité dépendant du temps TDDFT :

La théorie de la perturbation dépendante du temps est une méthode qui permet d'étudier la dépendance temporelle de diverses propriétés à partir de l'équation de Schrödinger indépendante du temps.

I.3.1 Principe de La théorie de la perturbation :

Soit un système défini par deux états électroniques, l'état fondamental ψ_1 et un état excité ψ_2 .

Une fois perturbé, l'Hamiltonien de ce système peut s'écrire comme :

$$\hat{H}(t)\Psi(t) = j \frac{\partial \Psi(t)}{\partial t}, \hat{H}(t) = \hat{H}_0 + V_{\text{pert}}(t) \quad (\text{eq. 37})$$

Et l'état du système perturbé :

$$\Psi(t) = a_1(t)\psi_1(t) + a_2(t)\psi_2(t) \quad (\text{eq. 38})$$

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

$$V_{\text{pert}}(t) = V_{\text{pert}} \cos(\omega t) \quad (\text{eq. 39})$$

L'application de la perturbation sur $\Psi(t)$, on obtient l'expression :

$$a_1(t)V_{\text{pert}}(t)\psi_1 + a_2(t)V_{\text{pert}}(t)\psi_2 = i \frac{\hbar}{2\pi} \frac{da_1}{dt} \psi_1 + i \frac{\hbar}{2\pi} \frac{da_2}{dt} \psi_2 \quad (\text{eq. 40})$$

Cette expression décrit le passage de $\Psi(t)$ d'un état stationnaire ψ_1 vers l'autre état stationnaire ψ_2 et

l'équation (eq. 40) peut être écrite comme :

$$a_1(t)V_{\text{pert}}^{11}(t) + a_2(t)V_{\text{pert}}^{12}(t)e^{-i\omega_{21}t} = i \frac{\hbar}{2\pi} \frac{da_1}{dt} \quad (\text{eq. 41})$$

Et on obtient :

$$\frac{\hbar\omega_{21}}{2\pi} = E_2 - E_1 \quad (\text{eq. 42})$$

Correspond à la différence d'énergie entre l'état excité et l'état fondamental, alors que :

$$V_{\text{pert}}^{12}(t) = \langle \psi_1 | V_{\text{pert}}(t) | \psi_2 \rangle \quad (\text{eq. 43})$$

La probabilité de trouver le système dans l'état excité est calculée en élevant au carré le coefficient $a_2(t)$. En considérant que la différence d'énergie entre les niveaux 1 et 2 est bien plus importante

que l'énergie associée à l'amplitude V_{pert} de la perturbation, nous obtenons la probabilité de trouver le système dans l'état excité :

$$P_2(t) = \frac{2V_{\text{pert}}}{(\omega_{21} - \omega)} \sin^2 \left(\frac{1}{2} (\omega_{21} - \omega)t \right) \quad (\text{eq. 44})$$

Lorsque $(\omega_{21} - \omega) = 0$ le système entre en résonance, donc $P_2(t)$ prend une allure asymptotique et vaut :

$$P_2(t) = (V_{\text{pert}})^2 \text{Sauf que } 2V_{\text{pert}} \ll 1 \quad (\text{eq. 45})$$

C'est-à-dire l'amplitude de la perturbation est faible.

Il est essentiel de déterminer les fréquences caractéristiques pour lesquelles la transition électronique est observée. Il est possible de calculer les valeurs de ω_{21} .

I.3.2 Transitions électroniques :

L'énergie des molécules est quantifiée, ce qui suppose l'existence de niveaux séparés en énergie les uns des autres. La caractérisation d'une transition entre deux niveaux est donc constituée de : l'écart énergétique entre ces deux niveaux, donnée par la relation de Planck-Einstein $\Delta E = h\nu$.

L'absorption de la lumière visible ou ultra-violette par une molécule provoque une excitation électronique qui entraîne des processus photophysiques de luminescence (retour à l'état fondamental par fluorescence ou phosphorescence). Le passage à l'état excité correspond à un processus mono-électronique suivant l'approximation des orbitales moléculaires localisées [16].

Les propriétés photophysiques et photochimiques des complexes organométalliques peuvent être prouvées par des études théoriques.

En principe, la théorie de la fonctionnelle de la densité dépendante du temps (TDDFT : Time Dependent Density Functional Theory) [17,18] est une méthode pour calculer ces propriétés, pour des perturbations dépendantes du temps. Deux quantités en rapport avec le spectre UV- visible sont

accessibles à partir des calculs TDDFT, l'énergie de chaque transition électronique et la force d'oscillateur correspondante.

I.3.3 Terminologie utilisée en UV :

Groupement chromophore : groupement insaturé covalent responsable de l'absorption.

Groupement auxochrome : groupement saturé qui, quand il est lié à un chromophore, modifie à la fois la longueur d'onde et augmente l'intensité de l'absorption maximale.

Effet bathochromique : déplacement des bandes d'absorption vers les grandes longueurs d'ondes (contraire = hypsochromique).

Effet hyperchromique : augmentation de l'intensité d'absorption (contraire = hypochromique).

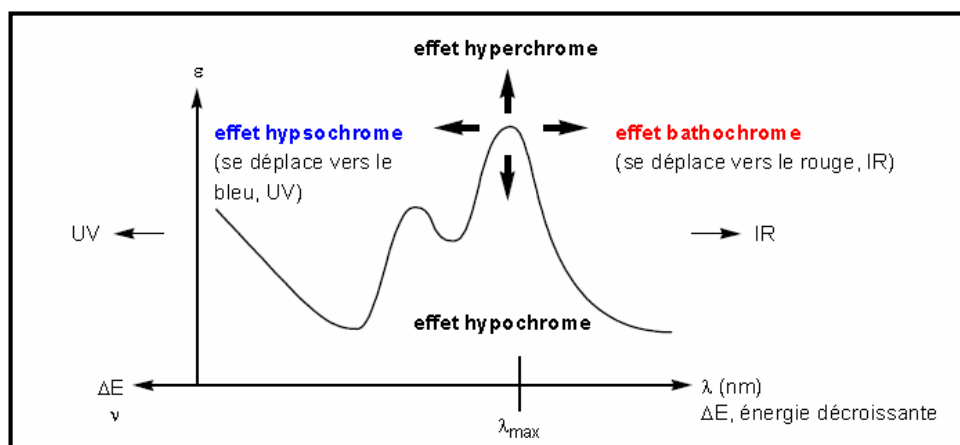


Fig. 1 Les différentes propriétés des spectres UV-visible

I.3.4 Type de transitions électroniques :

Quand un électron se déplace d'une orbitale moléculaire occupée vers une autre sous l'action d'une excitation externe, on dit qu'une transition électronique est engendrée. Ces transitions électroniques peuvent exciter ou relaxer un complexe.

I.3.4.1 Transitions du type « centrées sur le métal » (MC) :

Les orbitales incluses dans ce type de transitions sont des orbitales caractérisées par une forte contribution des orbitales d du métal, elles sont appelées transitions $d-d$, ou encore Metal Centered (MC).

I.3.4.2 Transitions du type métal ligand charge transfert (MLCT) :

L'origine de cette transition est une orbitale à caractère métallique alors que l'orbitale de destination est située sur l'un ou l'autre des ligands du complexe.

Les complexes qui présentent une bande de transfert de charge du métal vers le ligand (MLCT) très intense dans la partie visible du spectre d'absorption.

I.3.4.3 Transitions du type ligand ligand charge transfer (LLCT) :

Ce type de transition est principalement observé lorsqu'un ligand réducteur et un ligand oxydant sont utilisés sur un même centre métallique. Dans ce type de situation, la transition prend son origine sur le ligand riche en électrons et se terminera sur le ligand le plus pauvre électroniquement, alors que le rôle du métal est plutôt de servir d'intermédiaire.

I.3.4.4 Transitions du type intra-ligand charge transfer (ILCT) :

La transition ILCT n'implique pas de contribution importante en provenance du centre métallique. Le transfert de charge est à l'intérieur des ligands auxiliaires.

I.3.4.5 Transitions du type ligand centred (LC) :

Généralement, les orbitales moléculaires permettant d'accéder à ce type de transitions sont séparées par un large écart énergétique, car elles sont constituées des orbitales π et π^* d'un même ligand.

Les différentes transitions pouvant être représenté par le diagramme simplifié des niveaux d'énergie sur la figure ci-dessous :

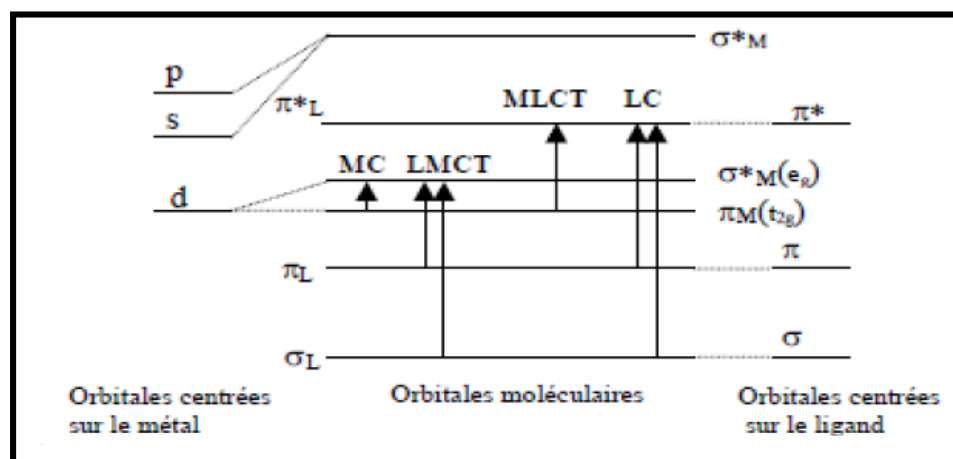


Fig .2 Diagramme simplifié Les différentes transitions

L'indice L ou M signifie que l'orbitale moléculaire est principalement localisée sur le ligand ou le métal.

I.4 Analyse topologique AIM :

Introduction :

L'approche Atoms in Molecules (AIM) ou la théorie QTAIM (Quantum Theory of Atoms In Molecules) est développée par le professeur Richard Bader dès le début des années 1960,

Elle permet de donner une description topologique d'une molécule et plus particulièrement de ses liaisons chimiques [19-21].

Cette approche est un modèle de chimie quantique caractérisant la liaison chimique d'un système en se basant sur une approche topologique de la densité électronique ρ , où on peut diviser l'espace moléculaire en introduisant la théorie mathématique de systèmes gradients dynamiques.

Ainsi dans ce type de division les volumes atomiques contenant chacun un noyau, ces divisions sont appelées bassins, sont localisés autour des maxima (appelés attracteurs) d'un champ vectoriel d'une fonction scalaire $V(r)$, ici chaque atome agit comme un attracteur local de la densité électronique.

En QTAIM, un atome est défini comme un système propre ouvert, c'est-à-dire un système pouvant transporter de l'énergie et de la densité électronique, qui est localisé dans l'espace tridimensionnel.

Dans la théorie QTAIM (Quantum Theory of Atoms In Molecules) de Bader, la fonction scalaire est la densité électronique et les bassins sont affectés aux centres atomiques de la molécule.

I.4.1 L'analyse topologique de la densité électronique :

Richard Bader a considéré la densité électronique comme fonction locale du système moléculaire, ρ est donnée par le carré de la fonction d'onde $\rho = |\Psi|^2 = \Psi^* \Psi$.

La densité électronique présente une discontinuité au noyau (car Ψ présente un point d'inversion) et par suite les attracteurs $\tilde{N}_r(r)$ atomiques ne sont pas de véritables points critiques (3,-3). Donc on peut remplacer la densité en ce point par une fonction continue et dérivable.

Bader définit la notion d'atome comme l'union d'un attracteur nucléaire et de son bassin correspondant. Si l'atome est isolé, le bassin associé occupe tout l'espace tridimensionnel.

I.4.1.1 Les bassins atomiques :

C'est une partition de l'espace moléculaire du système en des régions disjointes, chaque bassin est centré sur un atome. On a procédé à une partition en atomes où un atome est défini comme l'union d'un attracteur avec son bassin. Chaque bassin est délimité par une surface. Les points M de cette surface sont tels que le gradient de la densité électronique en M est orthogonal au vecteur normal à la surface en M .

La **Fig. 3** illustre les notions précédentes pour l'éthylène. Le premier graphe donne les courbes d'isodensité électronique (à gauche). Sur le deuxième (à droite), on peut voir les attracteurs qui sont les quatre noyaux d'hydrogène et les deux noyaux de carbone.

La surface entre deux bassins est nommée séparatrice, le système est partagé par des séparatrices qui sont des surfaces de flux nul tel que :

$$\nabla(\rho) \cdot \mathbf{n}(r) = 0 \text{ Où } \mathbf{n} \text{ est le vecteur normal à la surface.}$$

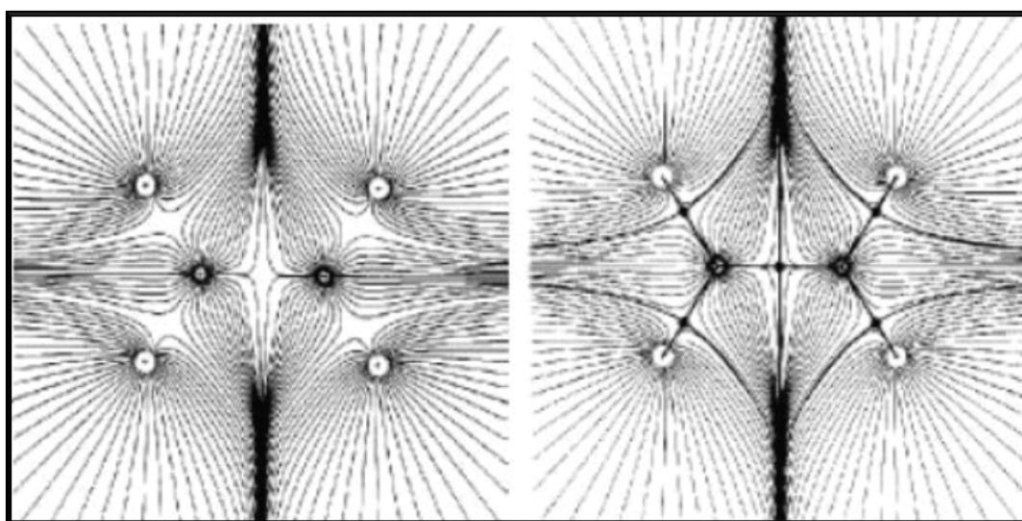


Fig. 3 Représentation des bassins atomiques de l'éthylène

Cette figure montre les six bassins atomiques de l'éthylène, pour les deux atomes de carbone et les quatre de l'hydrogène. Les points selles (3, -1) sont les points critiques de liaisons jouant un rôle fondamental dans la théorie de Bader. Chacun de ces points est le point limite d'une séparatrice.

I.4.1.2 Chemins de liaisons :

Bader définit un chemin de liaison [13] entre un point critique de liaison (3, -1) et les deux attracteurs atomiques vers lesquels convergent les deux trajectoires issues du point (3, -1). Les noyaux atomiques sont donc liés par l'intermédiaire de ce chemin de liaison. Le graphe moléculaire est la représentation graphique des points critiques de liaisons avec les chemins de liaisons associées.

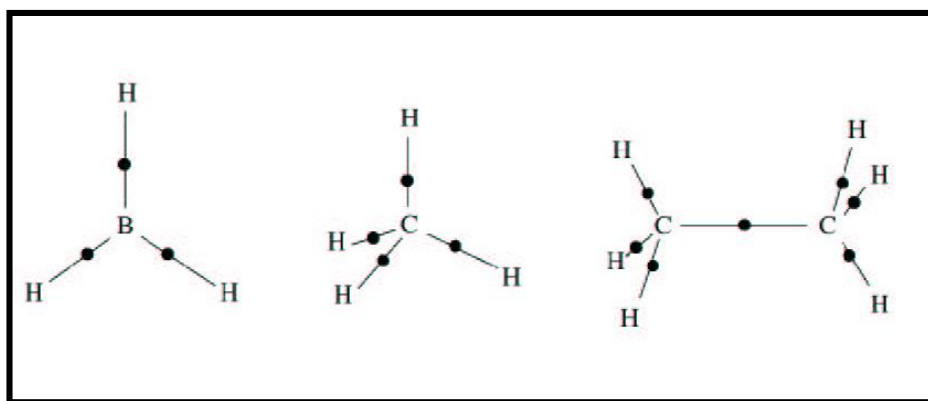


Fig. 4 Représentation des graphes moléculaires pour BH_3 , méthane et éthane.

Les points critiques de liaison et chemin de liaison permettent d'obtenir le graphe moléculaire, représentation graphique du système chimique. la **Fig.4** illustre le graphe moléculaire pour *BH3*, *méthane* et *éthane*.

I.4.1.3 Le laplacien de la densité :

Le laplacien est un outil puissant $\nabla^2 \rho(r)$ [22] dans la caractérisation des zones de liaisons.

L'analyse AIM s'intéresse classiquement aux valeurs du laplacien de la densité aux points critiques de liaison (3,-1) - minima locaux de la densité situés entre les noyaux. De par leur nature, les points critiques de liaisons correspondent toujours à un minimum suivant la liaison et un maximum dans le plan perpendiculaire. Le signe du laplacien décrit l'effet dominant. Si $\nabla^2 \rho(r)$ est positif, c'est l'effet de diminution de la densité suivant la liaison qui prédomine et si $\nabla^2 \rho(r)$ est négatif, c'est le maximum dans la direction perpendiculaire qui est dominant. Bader a ensuite proposé une interprétation chimique qui identifie une interaction à couches fermées pour un laplacien positif au point critique de liaison (liaison ionique et dative) et une interaction à électrons partagés pour un laplacien négatif (liaison covalente). Bien que cette analyse semble très efficace pour de nombreux systèmes moléculaires, cette interprétation chimique n'est pas physiquement justifiable dans la mesure où le laplacien n'est pas réellement un indicateur de l'appariement électronique.

I.4.1.4 Caractérisation des points critiques :

Quel que soit le type de points critiques, ceux sont toujours des points pour lesquels le gradient de la densité électronique est nul ($\nabla \rho(r) = 0$), il faut donc trouver un critère de différenciation entre les quatre sortes de points critiques. Ce critère est obtenu via le laplacien de la densité électronique.

$$\text{NCP} \leftrightarrow (3, -3)$$

$$\text{BCP} \leftrightarrow (3, -1)$$

$$\text{RCP} \leftrightarrow (3, +1)$$

$$\text{CCP} \leftrightarrow (3, +3)$$

- Pour un point critique de noyau (NCP) $\nabla\rho(r)$ est égal à zéro selon x, y et z et $\nabla^2\rho$ est négatif selon x, y et z.
- Pour un point critique de liaison (BCP) $\nabla\rho(r)$ est égal à zéro selon x, y et z et $\nabla^2\rho$ est négatif selon x et y et positif selon z.
- Pour un point critique de cycle (RCP) $\nabla\rho(r)$ est égal à zéro selon x, y et z et $\nabla^2\rho$ est négatif selon x et positif selon y et z.
- Pour un point critique de cage (CCP) $\nabla\rho(r)$ est égal à zéro selon x, y et z et $\nabla^2\rho$ est positif selon x, y et z.

C'est pourquoi on note généralement les points critiques selon la notation des topologistes :

(3,-3) Le premier chiffre (3) indique que $\nabla\rho$ est égal à zéro dans les trois directions de l'espace.

Le deuxième chiffre (-3) c'est la somme des signes de $\nabla^2\rho$ dans les trois directions de l'espace.

La localisation des NCP est très facile parce que toutes les trajectoires du bassin atomique finissent au noyau. La localisation des BCP est plus complexe : les algorithmes de calculs se basent sur l'approximation qu'un BCP se situe entre deux noyaux puis ils examinent cette région de l'espace d'une manière itérative. La difficulté augmente encore pour la localisation des RCP et des CCP.

Selon le signe de la densité d'énergie électronique totale au point critique (BCP), Espinosa et al [23] ont divisé les interactions atomiques en trois classes :

✚ liaison hydrogène sont caractérisées par :

$$(\rho(r) < 0.07, \nabla^2\rho(r) > 0, H(r) > 0 \text{ et } |V|/G < 1).$$

✚ La liaison covalente est caractérisée par :

$$(\rho(r) > 0.15, \nabla^2\rho(r) < 0, H(r) < 0 \text{ et } |V|/G > 2).$$

✚ Les interactions intermédiaires (entre covalent et ionique) sont caractérisées par :

$$0.07 < \rho(r) < 0.15, \nabla^2\rho(r) < 0, H(r) < 0 \text{ et } 1 < |V|/G < 2).$$

I.5 Les descripteurs de la DFT Conceptuelle :

La DFT conceptuelle a pour but de donner un cadre théorique et des définitions précises à des concepts largement utilisés par les expérimentateurs. A travers les dérivées successives de l'énergie dans l'ensemble canonique $[N, v(r)]$ de nombreux descripteurs de réactivité ont pu être proposés et des significations physiques ont émergé. Impose de discuter, au moins succinctement, de la dérivabilité en fonction du nombre d'électrons N , une variable a priori discontinue.

On peut classer ces dérivées en trois catégories distinctes. Les dérivées par rapport à N qui sont des grandeurs globales. Les dérivées qui ne dépendent que d'une coordonnée spatiale, sont dites "locales", tandis que les dérivées qui dépendent de deux variables spatiales sont nommées "non locales" [24].

I.5.1 Les grandeurs globales :

I.5.1.1 Le potentiel chimique (μ) :

A partir des équations (eq. 46) et (eq. 47) suivantes :

$$\mu = \left[\frac{\delta E[\rho(r)]}{\delta \rho(r)} \right]_{v(r)} \quad (\text{eq. 46})$$

$$\mu = v(r) + \frac{\delta E[\rho(r)]}{\delta \rho(r)} \quad (\text{eq. 47})$$

On peut écrire que la dérivée de l'énergie par rapport à la densité électronique en un point quelconque r de l'espace, à potentiel externe constant :

$$dE_v = \mu \int \delta \rho(r) dr = \mu dN \quad (\text{eq. 48})$$

$$\mu = \left[\frac{dE}{dN} \right]_{v(r)} \quad (\text{eq. 49})$$

Par analogie avec le potentiel chimique $\mu_i = \left[\frac{\delta G}{\delta n_i} \right]_{P,T,N_j}$ défini en thermodynamique, la

Dérivée partielle de l'énergie par rapport au nombre d'électrons, définie par l'équation (eq. 49), c'est le potentiel chimique électronique.

I.5.1.2 La dureté (η) :

A partir d'une étude sur les réactions entre acides et bases de Lewis, Pearson [25] en 1963, classe les ions et molécules en deux catégories : les substances dites « dures » et celles dites « molles ».

Il met en évidence que les réactions entre ions et molécules d'une même catégorie, forment des composés ayant des énergies de cohésion plus importantes, que les réactions entre réactifs de catégories différentes. Il propose donc le principe selon lequel les acides « durs » préfèrent réagir avec les bases « dures » ; les acides « mous » préfèrent eux réagir avec les bases « molles » [26]. Ces caractéristiques physiques sont liées aux énergies des orbitales frontières [27], ses caractéristiques, peuvent être mesuré à partir de l'écart énergétique entre l'Orbitale la plus Haute Occupée (HO) et l'Orbitale la plus Basse Vacante (BV) [28].

$$\eta = \left[\frac{\delta^2 E}{\delta N^2} \right]_{v(r)} = \left[\frac{\delta \mu}{\delta N} \right]_{v(r)} \quad (\text{eq. 50})$$

L'application de l'approximation de l'équation (eq.I.50) mène à une approche de la dureté :

$$\eta = I - A \quad (\text{eq. 51})$$

Dans le travail original de Parr et Pearson, un facteur 1/2 a été ajouté pour créer une cohérence avec la définition opératoire du potentiel chimique

Cette énergie correspond à la répulsion électronique entre deux électrons qui se trouveraient l'un dans la HO et l'autre dans la BV.

I.5.1.3 L'indice d'électrophilie globale :

La valeur du nombre d'électrons acquis et la stabilisation énergétique qui en découlerait, permettrait de comparer le pouvoir électrophile de deux espèces [29,30]. Soit un électrophile, la variation de son énergie électronique lors d'un transfert de charge à potentiel externe constant peut s'écrire :

$$\Delta E = \mu^0 \Delta N + \frac{1}{2} \eta \Delta N^2 \quad (\text{eq. 52})$$

La stabilisation énergétique optimale sera atteinte lorsque la dérivée par rapport au transfert de charge est nulle, soit pour :

$$\Delta N_{\max} = -\frac{\mu^0}{\eta} \quad (\text{eq. 53})$$

La variation d'énergie devient :

$$\Delta E = -\frac{\mu^2}{2\eta} \quad (\text{eq. 54})$$

Le pouvoir électrophile est donc défini comme la stabilisation énergétique due au transfert de charge :

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (\text{eq. 55})$$

La comparaison entre deux pouvoirs électrophiles de deux molécules différentes n'a de sens que si les deux molécules sont effectivement des électrophiles. En effet, si le potentiel chimique est positif, ce qui est fréquent pour les anions, la charge acquise est négative, c'est-à-dire que ces substances ont tendance. Il serait donc logique pour généraliser ce concept, d'utiliser la charge acquise à la place de la stabilisation énergétique [31-33].

I.5.1.4 Indice de nucléophilie globale :

Parce qu'il n'y a pas de stabilisation électronique moléculaire le long de la soustraction de la densité électronique d'une molécule donc l'indice de nucléophilie ne peut pas être défini par une procédure variationnelle. En absence d'un descripteur de nucléophilie, Domingo et al. [34] ont proposé que le fait que si une molécule est faiblement électrophile, alors elle est systématiquement fortement nucléophile ne soit vrai que pour des molécules simples. Par contre, les éthylènes capto-donneurs (CD) et les molécules complexes portant plusieurs groupements fonctionnels, peuvent être à la fois de bons nucléophiles et de bons électrophiles [35]. Par conséquent, l'indice de nucléophilie ne peut pas être défini comme l'inverse de l'électrophilie.

Très récemment, Domingo et al. [36] ont prouvé que le caractère nucléophile d'une molécule peut être relié à l'aptitude de supprimer sa densité électronique. La plus simple approche de nucléophilie est de la considérer comme une valeur négative des potentiels d'ionisation de la phase gazeuse IP, à savoir, $N = -IP$. Pour des valeurs élevées de nucléophilies correspondent des valeurs faibles de potentiels d'ionisation et inversement. Domingo et al. ont utilisé les énergies (HOMO) obtenues par la méthode de Kohn-Sham. L'indice de nucléophilie (N) empirique (relatif) est défini comme suit :

$$N = \epsilon_{\text{HOMO}}(\text{Nu}) - \epsilon_{\text{LOMO}}(\text{TCE}) \quad (\text{eq. 56})$$

On note que l'échelle de la nucléophilie est référenciée par rapport à la molécule

Tetra-cyano-ethylene (TCE) prise comme une référence car elle présente la plus basse énergie. HOMO dans une grande série de molécules déjà étudiées dans le cadre des cyclo-additions polaires de Diels-Alder. Ce choix permet de gérer facilement une échelle nucléophile des valeurs positives.

II La Relation Quantitative Structure- Activité :

Introduction :

L'objectif du travail dans le chapitre « Présentation Et Analyse Des Résultats QSAR » vise à utiliser la méthodologie QSAR, pour modéliser l'affinité de liaison au récepteur des estrogènes de trente molécules dérivées de l'œstradiol, parmi ces dérivés il y a des organométalliques.

Certains composés comme les dérivés d'œstradiol, agissent sur l'activité hormonale en se liant aux récepteurs œstrogéniques. Il est important d'estimer le lien entre l'utilisation de ces produits et leur impact sur le système endocrinien. Parmi ces produits les dérivés organiques et organométalliques d'œstradiol.

Durant des dernières années, la Relation Quantitative Structure- Activité est devenue un alternatif outil à la chimie théorique, pour la démonstration et la prédiction des propriétés et activités de l'ensemble des moléculaires complexes dans différents milieux. L'approche QSAR (de l'anglais quantitative structure activity relationship), provient de l'hypothèse d'une correspondance univoque entre n'importe quelle propriété physique (affinité chimique, ou activité biologique) d'un composé et sa structure moléculaire [38].

Une relation QSAR permet de prédire les activités biologiques et chimiques de substances, elle aide à orienter les chercheurs à synthétiser de nouvelles molécules, ou à analyser des familles de composés.

Les Relations Quantitatives Structure- Activité sont généralement établies à l'aide d'outils de modélisation par apprentissage statistique. Les techniques employées dans cette approche reposent sur la détermination des molécules par un ensemble de descripteurs, nombres réels mesurés ou calculés à partir des structures moléculaires. Il est alors possible d'installer une relation entre ces descripteurs et la réponse modélisée (activité biologique).

La réussite de l'approche QSAR dérive de façon cruciale de la définition précise et de l'utilisation appropriée des descripteurs moléculaires.

Les descripteurs moléculaires sont uniquement calculés à partir de la structure chimique des composés. La mise en place d'un modèle statistique linéaire à résultats fixes, de même que la qualité de l'ajustement, ainsi que la robustesse du modèle, et sa capacité prédictive (interne et externe), seront examinées. Enfin, le domaine d'application (DA) sera discuté à l'aide du diagramme de Williams qui représente les résidus de prédiction standardisés en fonction des valeurs des leviers (h_i). Le modèle QSAR trouvé sera utilisé pour prédire l'affinité de liaison au récepteur (en anglais : receptor binding affinity (RBA)) du composé $C_{26}H_{28}O_8Mn$ ou le fragment $Mn(CO)_3$ complexes avec le cycle A de 3,17-bêta-diméthoxy-1,3,5 (10)-estuarienne.

II.1 Chimie Bio-organométallique :

La chimie bio-organométallique [39] est une discipline qui se trouve au croisement des trois branches de la science, la chimie, la biologie et la médecine. Elle s'intéresse à l'étude des molécules ayant une liaison covalente carbone-métal (C-M) ou carbone-métalloïde au plus présentant des activités biologiques.

La chimie bio-organométallique est devenue une branche essentielle de la chimie organométallique, d'une qualité semblable à celle de la chimie bio-inorganique. La chimie bio-organométallique est penchée davantage sur les aspects structuraux de complexes organométalliques qui contiennent des bio-ligands et qui ont été évalués comme produits pharmaceutiques pour le traitement du cancer [39- 44].

Les composés organométalliques dans des situations favorables sont devenus des médicaments anticancéreux offrant beaucoup de possibilités, dont les mécanismes d'action différents des agents de la thérapie conventionnelle [45,46].

II.2 Les descripteurs :

Pour représenter les molécules et leurs fragments, il existe des milliers de descripteurs. Chaque descripteur code une caractéristique. La qualité du modèle est garantie par le choix des descripteurs. Un descripteur est une série de valeurs liées à une structure moléculaire, il est considéré comme un

résultat d'une transformation mathématique, des informations cryptées de la représentation d'une structure moléculaire [47].

Cette 'information codée du descripteur est lié au type de représentation moléculaire employée et de l'outil défini pour son calcul.

II.2.1 La réfractivité molaire :

Elle est définie comme une mesure du volume occupé soit par un atome ou plus [48]. Elle a été corrélée avec la lipophilicité, le volume molaire et l'encombrement stérique comme suit :

$$MR = \left(\frac{n^2-1}{n^2-2} \right) \left(\frac{MW}{d} \right) \quad (\text{eq. 57})$$

Où **n** est l'indice de réfraction, **MW** est la masse moléculaire, et **d** est la densité d'une substance.

II.1.2 Moriguchi coefficient de partage octanol-eau :

Le coefficient de partage octanol-eau est une mesure de la solubilité différentielle de composés chimiques dans deux solvants (coefficient de partage octanol/eau), il est beaucoup utilisé dans les études QSAR dans divers domaines, le LogP est mesuré suivant l'équation (eq. 58) :

$$\text{LogP} = \text{Log} (C_{\text{oct}} / C_{\text{eau}}) \quad (\text{eq. 58})$$

Le logP, est utilisé pour évaluer la perméabilité d'un médicament. S'il est élevé, le risque de bioaccumulation est important. Hydrophile $-4.0 < \log P < +8.0$ lipophile.

Des méthodes pour prédire LogP fonctionnent selon des modes différents.

Parmi ces modes, celui utilisé dans notre travail MLOGP.

MLOGP est calculé à partir du modèle de Moriguchi constitué par une équation de régression sur la base de 13 paramètres structuraux [49,50].

II.3 Affinité de liaison au récepteur des estrogènes :

L'activité doit être mesurée avec des conditions expérimentales identiques pour chaque molécule.

La liaison du ligand au récepteur est typique, elle provoque ou stoppe un effet biologique, cette liaison est saturable.

II.3.1 Les Œstrogènes et œstradiol :

Les œstrogènes sont des hormones sexuelles stéroïdes à 18 atomes. Ils sont fabriqués au niveau des ovaires par la transformation du cholestérol, les œstrogènes jouent un rôle fondamental dans la fertilité de la femme. À la ménopause, apporte de nombreux changements biologiques.

Parmi Les principaux œstrogènes ; L'œstradiol (17 β -œstradiol), s'abrège E2 (voir **Fig. 5**) puisque il possède 2 groupes hydroxyles. C'est une hormone reconnue pour son rôle important dans la reproduction.

Les effets de l'E2 dépendent de l'activation du récepteur des œstrogènes (ER).

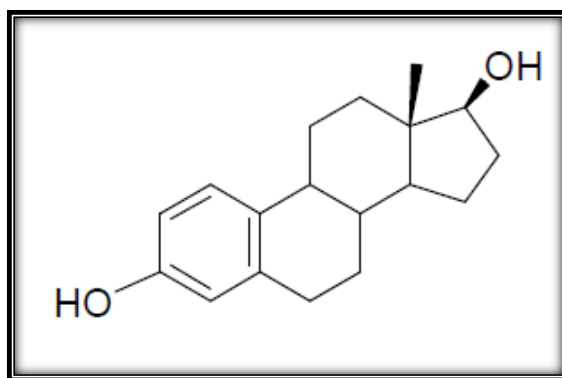


Fig.5 œstradiol (E2)

Dans l'environnement l'œstradiol devient pratiquement polluant (où il peut être présent comme résidu de médicament), en tant que perturbateur endocrinien.

II.3.2 Les récepteurs des œstrogènes :

Les récepteurs sont des protéines des cellules (la membrane cellulaire, cytoplasme ou, noyau cellulaire) qui se lie typiquement à un ligand, induisant une réponse cellulaire à ce ligand.

Les modifications physiologiques du ligand ou Les effets biologiques, sont dus au changement du comportement du récepteur au ligand [51].

II.4 Technique Relation Structure Activité Quantitative :

Le modèle QSAR est une équation donnant la valeur de la réponse (variable à expliquer) en fonction des descripteurs.

La régression linéaire multivariée (*Multivariate Linear Regression* - MLR) est bien adaptée au modèle QSAR ; situé parmi les méthodes d'apprentissage statistique qui résout le problème de choix de descripteurs [52].

L'équation mathématique obtenue peut alors être utilisée comme moyen prédictif de l'activité biologique pour d'autres structures similaires non testés, elle est de la forme :

$$\text{Activité biologique} = f(\text{descripteurs}) \quad (\text{eq. 59})$$

Pour éviter que cette équation ne soit pas statistiquement non significative, il faut suivre les étapes suivantes :

- $(\text{Nombre de molécules})/(\text{Nombre de descripteurs}) > 5$
- les descripteurs ne doivent pas être corrélés entre eux [53] et en pratique, ils seront alors enlevés lors de l'analyse par la Régression linéaire multiple.

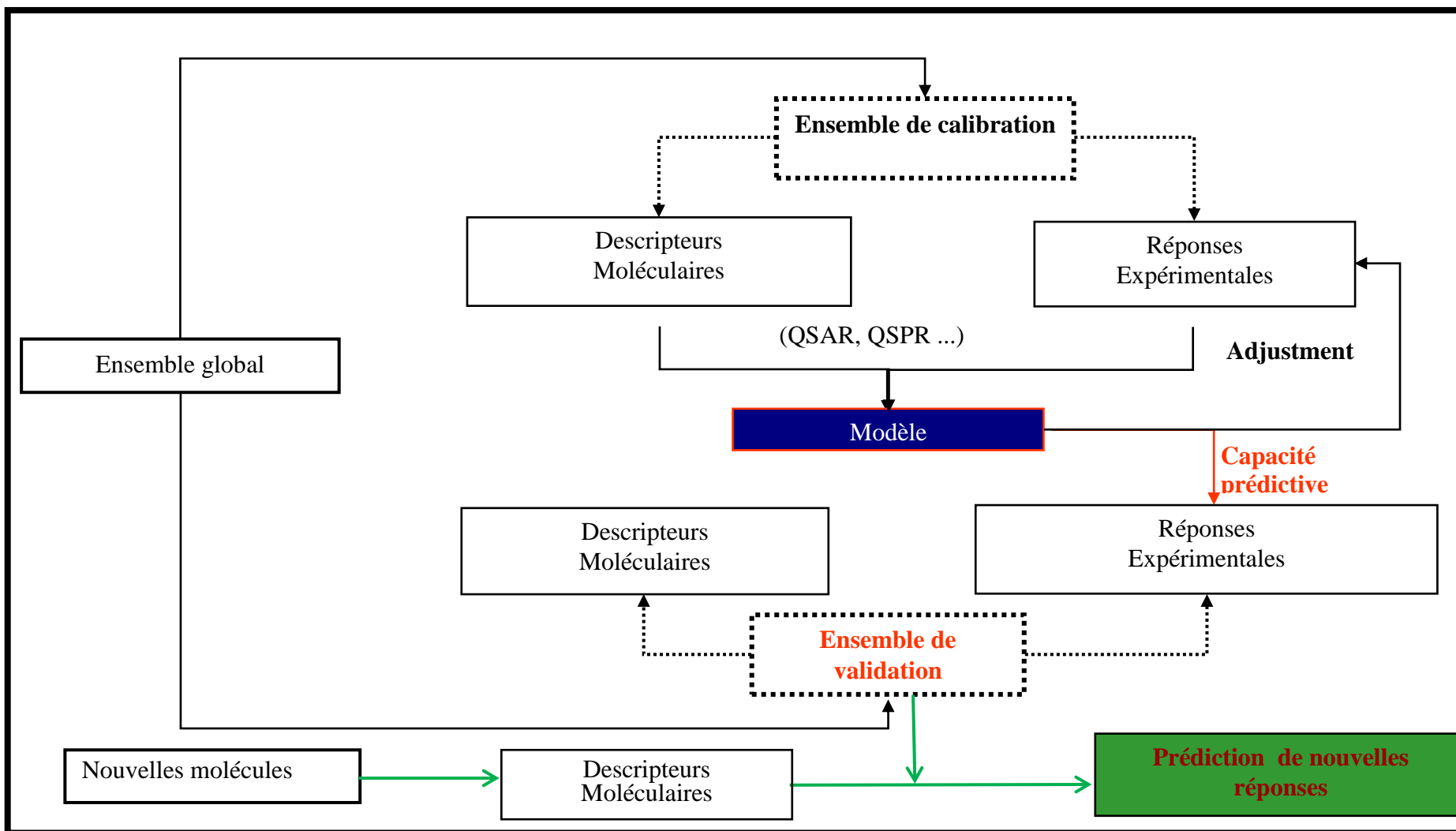


Fig. 6 Processus général de développement d'un modèle QSAR

II.4.1 Régression linéaire multiple :

Il faut choisir entre les méthodes adaptées celle permettant de caractériser au mieux le système. La régression multilinéaire (MLR, pour *Multiple Linear Regression*) [54] est la méthode la plus simple et la plus employée pour le développement de modèles prédictifs. Elle consiste à trouver une équation mathématique linéaire, reliant la variable à expliquer (Y) et les variables explicatives (X_j).

L'équation de régression MLR s'écrit :

$$Y_i = \beta_0 + \beta_1 X_{i,1} + \dots + \beta_p X_{i,p} + \varepsilon_i \quad (\text{eq. 60})$$

Où Y_i est la i -ème observation de la variable Y ; $X_{i,j}$ est la i -ème observation de la j -ème variable ; ε_i est l'erreur du modèle, il résume les informations manquantes qui permettrait d'expliquer linéairement les valeurs de Y à l'aide des p variables X_j .

Pour l'évaluation de la qualité de l'ajustement on utilise le coefficient de détermination, R^2 et l'écart quadratique moyen.

II.4.1.1 Coefficient de détermination :

Le coefficient de détermination noté R^2 ; est compris entre 0 et 1 ($0 \leq R^2 \leq 1$), sert à déterminer à quel point l'équation de régression est adaptée pour décrire la distribution des points.

Il représente la variabilité de y par la corrélation de y avec x.

Le R^2 est calculé selon la formule :

$$R^2 = 1 - \frac{SCE}{SCT} = 1 - \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2} \quad (\text{eq. 61})$$

Où \bar{y} est la valeur moyenne des valeurs observées pour l'ensemble du calibrage et \hat{y} est la valeur prédite.

La racine de l'écart quadratique moyen de calcul (RMSE) :

$$\text{RMSE} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{n}} \quad (\text{eq. 62})$$

Où **n** est le nombre total de composés.

II.4.1.2 Le Coefficient de détermination Ajuste noté R^2_{ajust} :

Le défaut le plus important du coefficient de détermination est de croître avec le nombre de variables explicatives. Le R^2 ajusté tient compte de l'augmentation du nombre de variables explicatives. Souvent, le nombre élevé de variables explicatives produit des modèles non robustes.

Le coefficient R^2 Ajusté est calculé selon la formule suivante :

$$R^2_{\text{ajust}} = R^2 - \frac{k(1-R^2)}{n-k-1} = 1 - \frac{(1-R^2)(n-1)}{n-k-1} \quad (\text{eq. 63})$$

K : nombre de variables utilisées

II.4.1.3 test de Fisher ou F :

Le test de Fisher mesure le rapport entre la variance de la variable à expliquer et explicative par le modèle de régression. Plus la valeur de F est grande, plus la probabilité pour que l'équation n'augmente. L'équation est considérée comme significative si la valeur $F > F_{\text{cal}}$ du tableau à 95% pour un nombre de degrés de liberté (n-k-1).

$$F = \frac{R*(N-K-1)}{(1-R^2)*K} \quad (\text{eq. 64})$$

II.4.2 Validation des modèles :

La validation des modèles est une étape sensible. Pour éviter les erreurs, tant au moment de la validation qu'au moment de l'exploitation, les limites du modèle doivent être clairement établies.

II.4.2.1 Validation interne :

La validation interne est un élément important qui sert à affirmer que le modèle est prédictif et que les mesures ne sont pas dues au hasard.

La technique employée est la validation croisée (*cross validation* ou CV), elle est utilisée pour déterminer la stabilité du modèle et pour mesurer sa robustesse.

Il y a plusieurs méthodes de validation croisée : Q^2_{LOO} (Leave- One-Out (LOO), Q^2_{LMO} (Leave-Many-Out), (bootstrap).

La validation croisée par « leave-one-out » (LOO) [55], consiste à calculer le modèle sur (n-1) objets, et à utiliser ce modèle obtenu pour prédire la valeur (réponse) du composé éloigné. Cette procédure est répétée pour les n composés de l'ensemble étudié (voir **Fig. 7**). La somme des carrés des erreurs de prédiction (désignée par l'acronyme PRESS, pour Predictive Residual Sum of Squares) est une mesure de la dispersion des estimations.

Le PRESS est utilisé pour déterminer le coefficient de prédiction (Q^2_{LOO}), et l'écart quadratique moyen de prédiction (ou EQMP) :

$$EQMP(SDEP) = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_{(i)})^2} = \sqrt{\frac{PRESS}{n}} \quad (\text{eq. 65})$$

$$Q^2_{LOO} = \frac{SCT - PRESS}{SCT} \quad (\text{eq. 66})$$

Comme, on peut écarter 2 ou un plus grand nombre d'éléments à la fois, ce qui conduit aux procédures LMO (leave – many- out). Ces techniques de validation interne sont utilisées pour démontrer la stabilité et la robustesse du modèle QSAR. Elles ne permettent en aucun cas de démontrer le pouvoir prédictif des modèles [56,57].

La validation interne peut être effectuée en utilisant la technique du bootstrap Q^2_{boot} (Bootstrapping) [58-60].

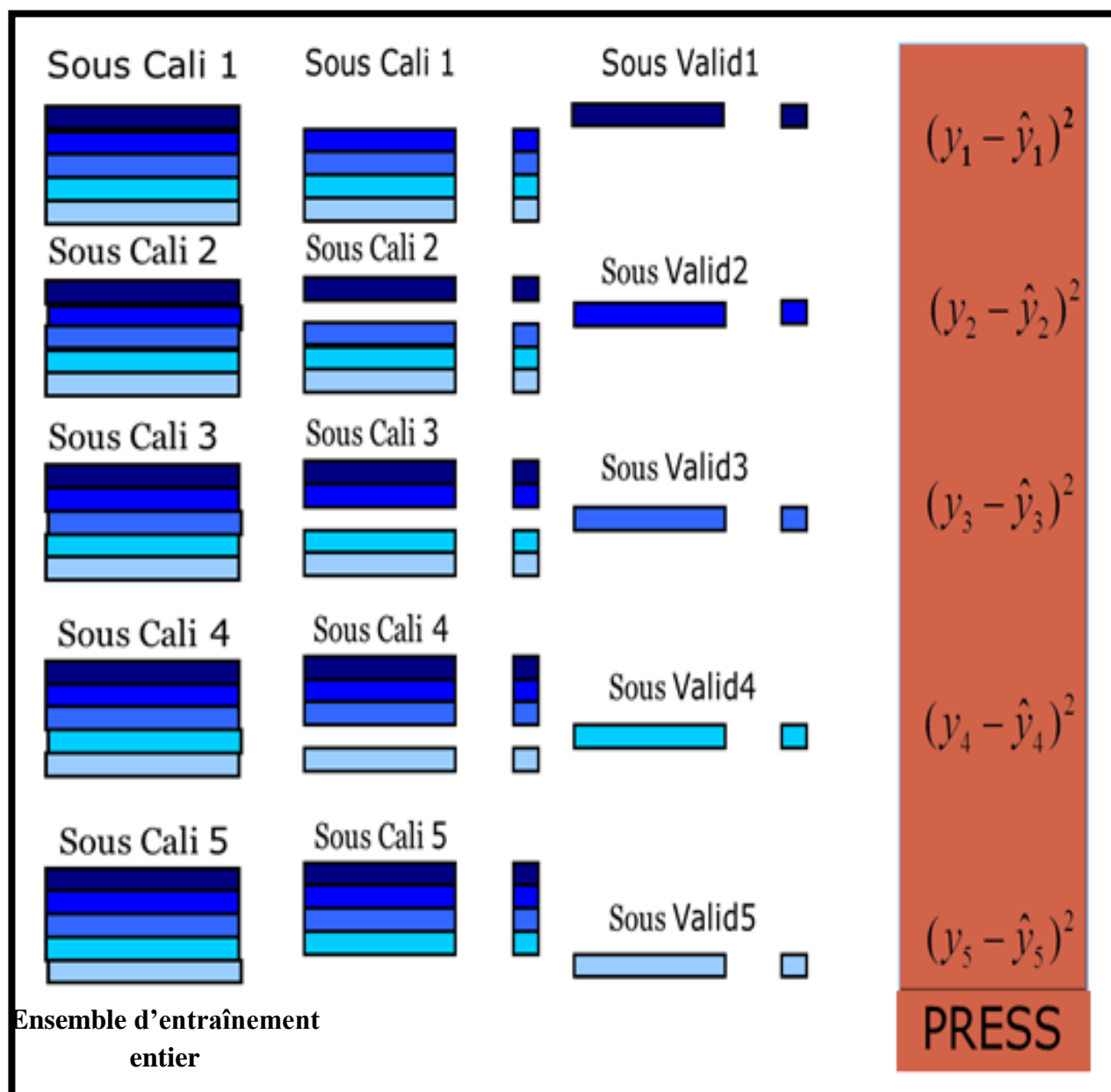


Fig. 7 principe de la validation croisée pour 5 plis

II.4.2.2 Validation externe :

Afin de tester de manière fiable le pouvoir prédictif, l'utilisation de validation externe est nécessaire. Cette technique consiste à diviser l'ensemble de composés en deux sous-ensembles, un ensemble de test définie pour un contrôle supplémentaire sur les capacités prédictives du modèle et un ensemble d'entraînement pour calculer le modèle. La qualité de prédiction est définie en termes de Q_{ext}^2 , qui est définie comme :

$$Q^2_{ext} = 1 - \frac{\sum_{i=1}^{n_{ext}} (y_i - \hat{y}_{(i)})^2 / n_{ext}}{\sum_{i=1}^{n_{tr}} (y_i - \bar{y}_{tr})^2 / n_{tr}} = 1 - \frac{PRESS / n_{ext}}{SCT / n_{tr}} \quad (\text{eq. 67})$$

Le paramètre $EQMP_{EXT}$ est aussi utile. On le calcule selon :

$$EQMP_{ext} (\text{SDEP}_{ext}) = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n_{ext}} (y_i - \hat{y}_i)^2}{n_{ext}}} \quad (\text{eq. 68})$$

II.3.3 Test de randomisation

Test de randomisation permet de déterminer si la corrélation obtenue n'est pas due au hasard. Il consiste à mélanger les valeurs de la réponse Y entre elles sans changer la valeur des descripteurs Xi comme la **Fig. 8** le montre.

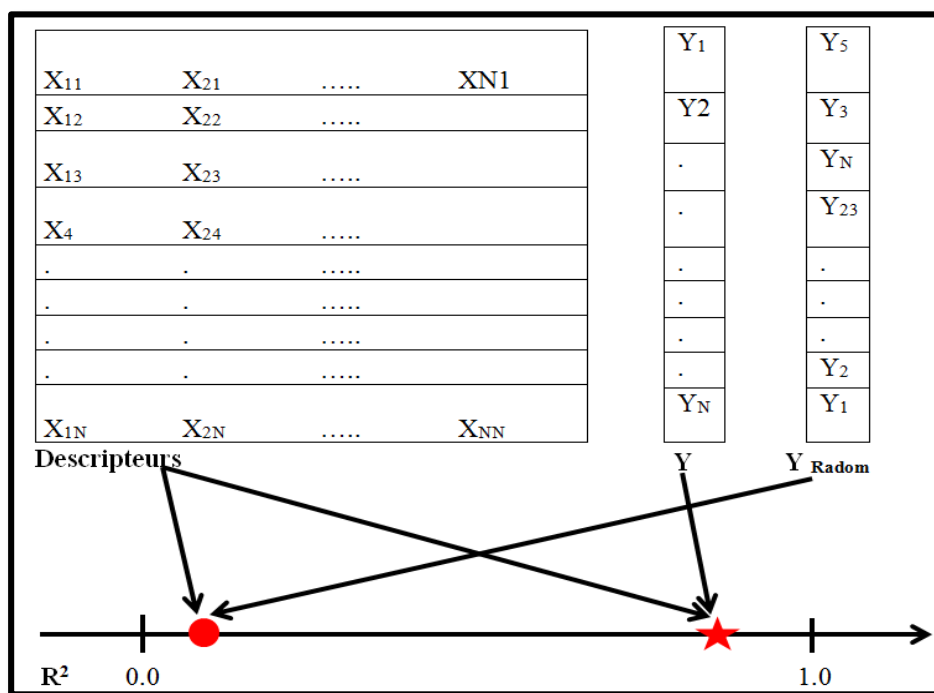


Fig. 8 principe du test de randomisation

Cette procédure se fait souvent entre 100 et 1000 itérations.

Les Y_i sont corrélés entre eux. Un bon modèle doit se distinguer sur la figure et aucun des R^2_{Random} obtenus avec des données mélangées ne doit être supérieur au R^2 du modèle développé.

Les modèles Randomisés doivent avoir des coefficients de déterminations nettement inférieures à celles du modèle correct.

II.4.4 Règle de Quik :

Une importance a été donnée à la colinéarité des descripteurs moléculaires sélectionnés et pour éviter ce problème, nous avons appliqué la règle QUIK (Q sous l'influence de K) [61], la règle QUIK est basé sur l'indice de corrélation multivariée K [62], qui mesure la corrélation totale d'un ensemble de variables, définies comme suit :

$$K = \frac{\sum(\lambda_j / \sum_j \lambda_j) - 1/p}{2(p-1)/p} \quad j=1, \dots, p \text{ et } 0 \leq K \leq 1 \quad (\text{eq. 69})$$

Où λ_j , les valeurs propres sont obtenues à partir de la matrice de corrélation de l'ensemble de données X (n, p), n étant le nombre d'objet set p le nombre de variables.

La réponse $Y(K_{XY})$ devrait toujours être supérieure à celle mesurée que dans l'ensemble de prédictors (K_X) c'est-à-dire $\Delta K (K_{XY} - K_X) > 0$.

Dans tous les cas, les modèles qui ont ΔK négatives ne seront pas acceptés.

II.4.5 Domaine D'application (DA) :

Le domaine d'application a été discuté à l'aide du diagramme de Williams traité en détail dans [63,64] représentant les résidus de prédiction standardisés en fonction des valeurs des leviers h_i .

L'équation (eq. 70) définit le levier d'un composé dans l'espace original des variables indépendantes (x_i):

$$h_i = \mathbf{x}_i^T (\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1} \mathbf{x}_i \quad (i = 1, \dots, n) \quad (\text{eq. 70})$$

Où \mathbf{x}_i est la vectrice ligne des descripteurs du composé i et \mathbf{X} ($n \times p$) la matrice du modèle déduite des valeurs des descripteurs de l'ensemble de calibration ; l'indice T désigne le vecteur (ou la matrice) transposé (e).

La valeur critique du levier (h^*) est fixée à $(3p+1)/n$. Si $h_i < h^*$, seules les prédictions concernant des molécules dans ce domaine peuvent être considérées comme recevables.

Les composés avec $h_i > h^*$ auront des valeurs prédites douteuses sans pour autant être forcément aberrantes, les résidus pouvant être bas.

III Le réarrangement haptotropique :

Introduction :

Le terme réarrangement haptotropique ou la migration a été introduit par Hoffmann et Coworkers [65] pour se référer à un processus dans lequel un fragment ML_n , tels que $Mn(CO)_3$ ou $Cr(CO)_3$, se déplace au travers de maillages en carbone polycyclique en changeant sa connectivité (nombre hauto). Le réarrangement haptotropique est une extension du réarrangement sigmatropique quand on s'intéresse précisément aux changements σ -liaison. Les déplacements haptotropiques apparaissent dans de nombreux processus catalytiques, par le moyen d'une complexation avec un métal de transition. De nombreux travaux de recherches ont été réalisés afin de mieux élucider les mécanismes responsables de tels déplacements de métal de transition aux niveaux des maillages [66].

Il y a quarante ans Deubzera pour la première fois a discuté le réarrangement haptotropique réversible η^6 - η^6 - des deux isomères de (η^6 -2,3-diméthylnaphtalène) tri-carbonyl-chromium[67].

Ce travail a incité les scientifiques à étudier des divers composés cyclo-aromatique tels que le fluorène, phénalène, anthracène, phénanthrène et d'autres squelettes. Des études récentes sur le réarrangement haptotropique de ces complexes ont été faites expérimentalement [67-70] et théoriquement [71-72]. Plusieurs études ont été réalisés sur la caractérisation du fragment $Cr(CO)_3$ à cause de ses propriétés inhabituelles. L'équipe d' Albright a proposé le chemin de la migration du fragment $Cr(CO)_3$ complexé avec le naphtalène en s'appuyant sur la méthode semi-empirique Hückel étendue (extended Hückel theory EHT). Ils ont déterminé que certains déplacements du groupe métal-ligand par la voie de migration d'un cycle aromatique à l'autre à travers le centre de la liaison Carbone-Carbone est énergétiquement défavorable [72].

III.1 Le réarrangement sigmatropique :

La chimie organométallique est constituée de deux types de réarrangement : Le réarrangement haptotropique (de type π) et le réarrangement sigmatropique (de type σ). On trouve plusieurs

possibilités pour ce dernier type, tels que les réarrangements sigmatropiques dans les complexes organométalliques linéaires, qui caractérise généralement les réarrangements allyliques des dérivés de l'aluminium [73], de calcium [74] et de zinc [75,76]. Il existe aussi des réarrangements sigmatropiques intramoléculaires dans les complexes organométalliques de type MCp [77,78]. A titre d'exemples, les complexes des dérivés de pentadienyl des métaux alcalins (Na, K, Rb et Cs), du lithium [79,80], magnésium [81], béryllium, zinc [82] et étain [83].

La migration sigmatropique du dernier complexe est de type (1,5), faite entre la molécule du pentadienyl et R_3Sn (**Fig. 1**) [84].

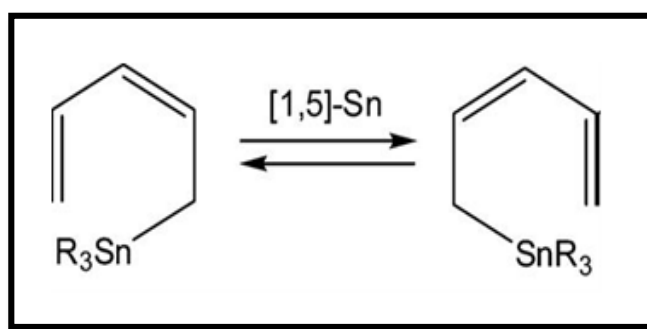


Fig. 9 : Migration sigmatropique (1,5) de SnR_3 dans la molécule du pentadienyl

Entre les années 1960 et 1990 Jutzi [85] a montré l'existence des réarrangements sigmatropiques dans les complexes organométalliques cycliques. Par exemple, dans les dérivés organométalliques d'indenyl (**Fig. 10**).

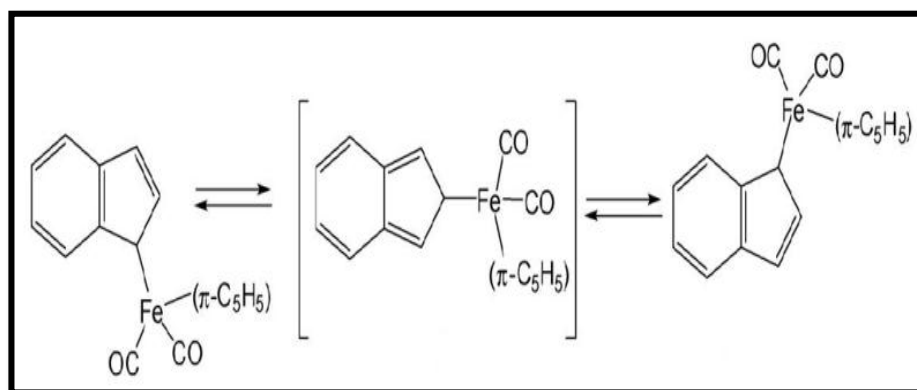


Fig. 10 : Migration sigmatropique dans les dérivés d'indenyl

III.2 Réarrangement Haptotropique :

La migration haptotropique des métaux se produit avec des métaux de transition π -complexes, dans lequel le ligand est lié avec des liaisons π avec différents coordination [86].

Le fragment métallique peut être considéré comme le groupe fonctionnel mobile qui se déplacé entre deux cycles aromatique.

Ces déplacements métalliques η^6 - η^6 ont déjà été largement étudiés avec le naphthalène [87] et le phénanthrène [88].

En 1967 ; le premier réarrangement tricarbonylchromium π - π dans la famille de naphthalène a été étudié par Deubzer et Öfele [89] (**Fig. 11**)

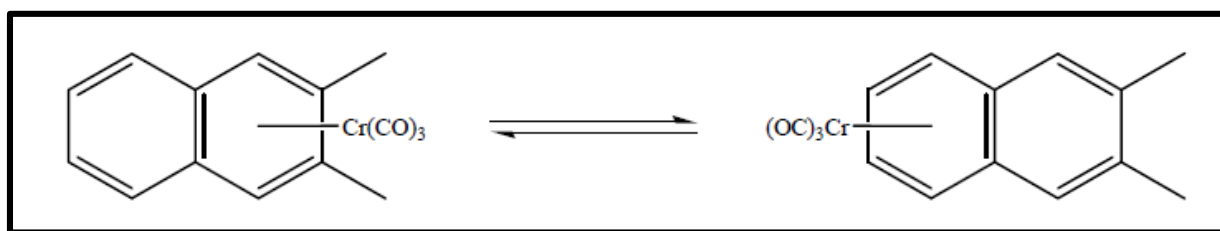


Fig. 11 Premier réarrangement d'un tricarbonylchromium

Treichel et Kündig ont développé une étude du déplacement haptotropique en calculant les constantes de vitesse et les paramètres thermodynamiques pour mono- et polydeuterated π -complexes, démontrant une cinétique de premier ordre qui implique un processus intramoléculaire[90].

En 1997, Dotz introduit un agent chiral dans la chaîne, côté alcoxy-carbène [91]. Le signe (-) du méthoxy complexe naphthalène substitué conduit à la meilleure preuve que le mécanisme de la migration haptotropique est intramoléculaire. Le fragment métallique en mouvement sur les deux cycles mais en restant sur la même face du ligand de naphthalène (**Fig. 12**).

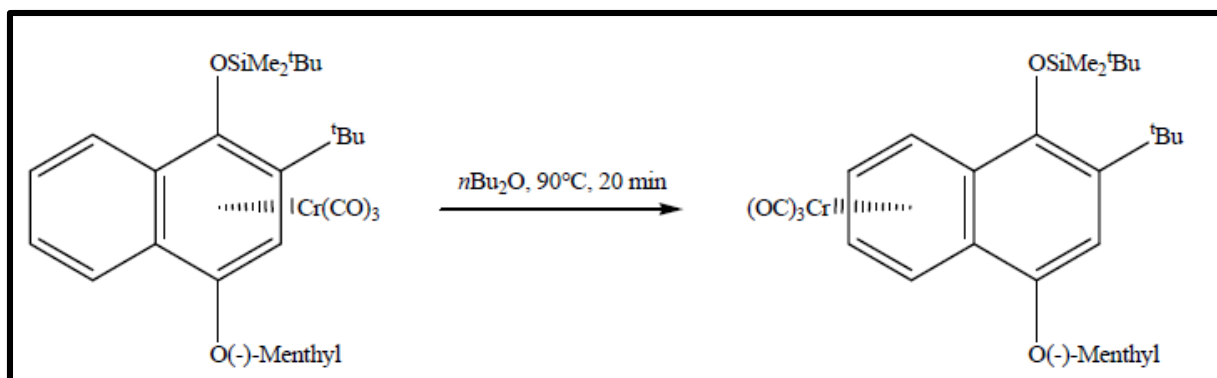


Fig. 12 Migration haptotropique du ligand $\text{Cr}(\text{CO})_3$

III.3 Synthèse des complexes métalliques tri-carbonyles :

III.3.1 Complexes de chrome :

La complexation d'un cycle aromatique avec un fragment tricarbonylchromium a été faite pour la première fois en 1957 par K. Fischer et EO Öfele avec la synthèse d'un complexe benzène tricarbonylchromium [92].

La complexation avec tricarbonylchromium est généralement préparée à partir de $\text{Cr}(\text{CO})_6$, sous une atmosphère inerte en présence d'un excès de cycle aromatique.

La plupart du temps, la réaction a lieu dans un mélange dibutyléther / tétrahydrofurane ; à reflux, généralement entre un et quatre jours.

Des conditions de complexation plus favorable sont possibles avec l'utilisation du $\text{Cr}(\text{CO})_3\text{L}_3$, où $\text{L} = \text{MeCN}, \text{NH}_3$ et pyridine [93].

La coordination d'un tricarbonylchromium sur l'anneau aromatique modifie radicalement la réactivité du cycle (Fig. 13) [94].

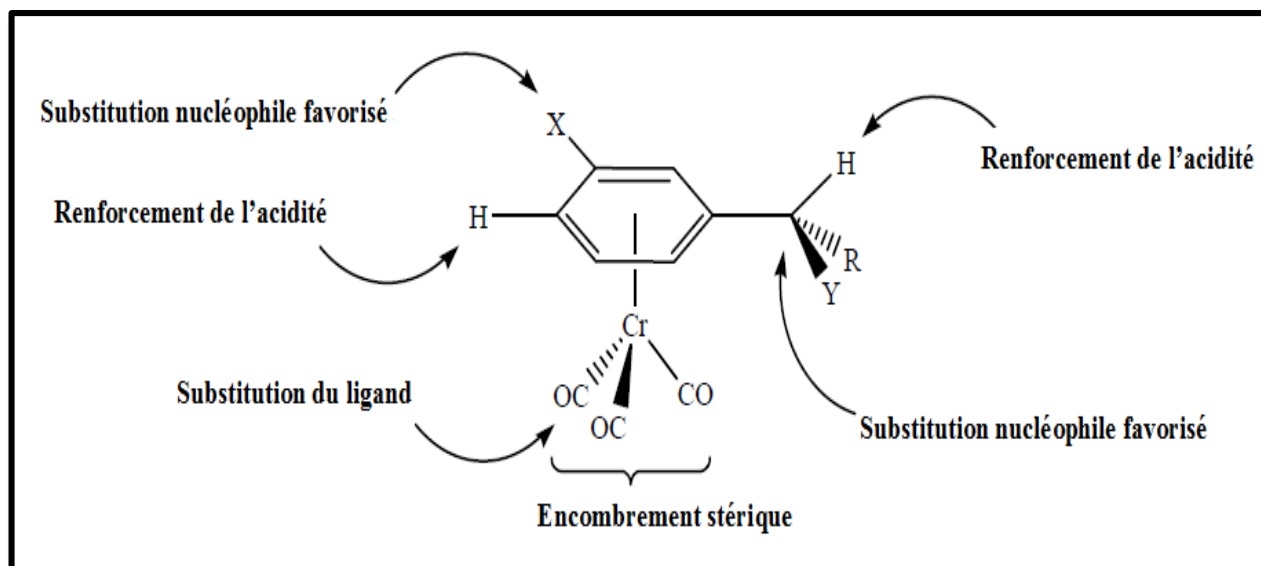


Fig. 13 Synthèse des complexes de tricarbonylchromium

III.3.2 : Complexes du Manganèse

En 1970, Efraty et King ont décrit la synthèse des complexes du manganèse [95] (Fig. 14).

En 2002, Decken et coll. ont modifié ce procédé dans le cas de fluorène avec l'utilisation de *n*-butyl lithium comme base à -78°C jusqu'à la température ambiante pour obtenir le complexe voulu (le rendement 30%) et étudier le chemin réactionnel [96].

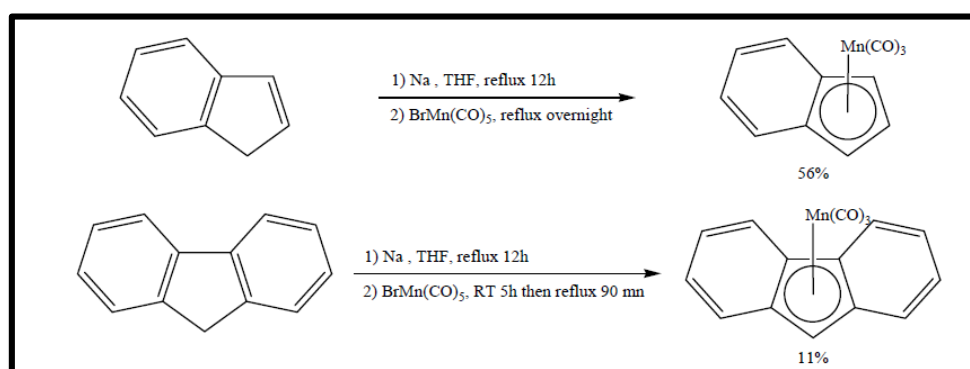


Fig. 14 Les complexes η^5 -Cp-ligand) et $\text{Mn}(\text{CO})_3$ par la synthèse du Efraty et King

Les synthèses et les réarrangements métallotropiques réversibles de ces complexes ont été réalisés dans lesquels le groupe carbonyle du métal migre à partir du cycle aromatique à cinq au cycle à six chaînons [97].

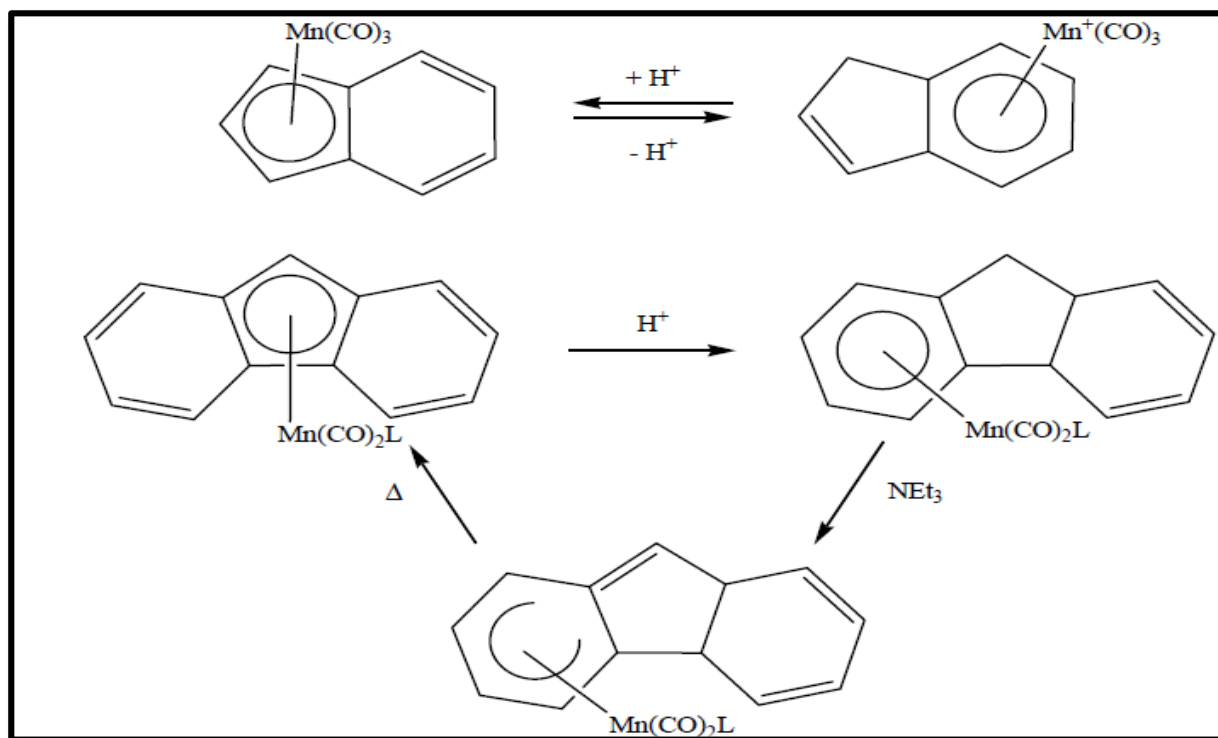


Fig. 15 Déplacements métallotropique η^6 -vers η^5 -arene

REFERENCES

- 1 (a) R. G. Parr, W. Yang "Density Functional Theory" Oxford University Press, 1989.
- (b) L. J. Bartolotti, K. Flurchick, Rev. Comput. Chem. ,1996, 7, 187.
- (c) A. St-Amant., Rev. Comput. Chem,1996,7 , 217.
- (d) T. Ziegler., Chem. Rev. 1991, 91 ,651.
- (e) E. J. Baerends et O. V. Gritsenko. J. Phys. Chem. ,1997,101,5383.
- 2 P. Hohenberg, W. Kohn, Phys. Rev. 1964, 136 , 846.
- 3 M. Patrick Chaquin, *Thèse de doctorat*, Université Paris 6, France, 2004.
- 4 J.A. Pople, J.S. Binkley, J.Quant. Chem. Sump1976, 10, 1.
- 5 Gross, E. K. U.; C. A. Ullrich and U. J. E. K. U. Gross and R. M. Dreizler. ed. Density Functional Theory. B. 337. New York: Plenum Press, Gossman (1995).
- 6 E. Fermi, Rend. Accad.Lincei 1927,6, 602.
- 7 E. Fermi, Z. Phys. 1928,48, 73,
- 8 H. Thomas, Proc. Camb. Phil. Soc. 1927, 23, 542,.
- 9 J. C. Slater, *Phys. Rev*,1951, 81, 385,
- 10 P. Hohenberg, W. Kohn, Phys. Rev. B, 1964,136, 864,.
- 11 M. Levy, Porc. Natl. Acad. Sci. USA, 1979,76, 6062,.
- 12 M. Levy, Phys. Rev. A ,1982, 26, 1200,
- 13 Fock, V.; Zeits. f. *Physik*, 1930, 61, 126-148.
- 14 Slater, J. C. *Phys. Rev.* 1951, 81, 385-390.
- 15 S. J. Vosko, L. Wilk, Nusair, *Can. J. Phys* 1980., 58, 1200
- 16 M. A. L. Marques, A. Rubio, Phys. Chem. Chem. Phys. ,2009,11(22), 4421.
- 17 G. A. Grrobsy, Acc. Chem. Res,1975, 8, 231,
- 18 M. E. Casida, H. Chermette, D. Jacquemin, THEOCHEM, 2009,914, 1.
- 19 R. F. W. Bader. *Atoms in Molecules : A. quantum Theory*. Oxford Univ. Press, 1990.

- 20 P. L. A. Popelier. *Atoms in Molecules, An Introduction*. Prentice Hall, 2000.
- 21 R. F. W. Bader and M. A. Austen. *J. Chem. Phys.*, 1997., 107 :4271,.
- 22 R. J. Gillespie and P. L. A. Popelier. *Chemical Bonding and Molecular Geometry From Lewis to Electron Densities*. Oxford University Press, 2001.
- 23 A. Espinosa, L. Alkorta, J. Elguero, E. Molins, *J. Chem. Phys.*, 2002, 117, 5529.
- 24 Chermette, H. *J. Comp. Chem.* 1999, 20, 129.
- 25 Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* 1963, 85, 3533.
- 26 Koopmans, T. A. *Physica*. 1933, 1, 104.
- 27 Pearson, R. G. *J. Chem. Educ.* 1968, 45, 643.
- 28 Parr, R. G. ; Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 105, 7512.
- 29 Parr, R. G.; Von Sventpaly, L.; Liu, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 1922.
- 30 Chattaraj, P. K.; Sarkar, U.; Roy, D. R. *Chem. Rev.* 2006; 106(6); 2065-2091.
- 31 Perez, P.; Toro-Labbé, A.; Contreras, R. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 5527.
- 32 Olah, J.; De Proft, F.; Veszpremi, T.; Geerlings, P. *J. Phys. Chem. A*. 2005, 109, 1608.
- 33 Roy, R. K.; Usha, V.; Paulovic, J.; Hirao, K. *J. Phys. Chem. A*. 2005, 109, 4601-4606.
- 34 Domingo, L. R. ; Aurell, M. J.; Perez, P. ; Contreras, R. *Tetrahedron*. 2002, 58, 4417.
- 35 (a) Domingo, L. R.; Chamorro, E.; Perez, P.; *J. Org. Chem*, 2008, 73, 4615.
- (b) Jaramillo, P.; Domingo, L. R.; Chamorro, E.; Perez, P. *J. Mol. Struct*, 2008, 68, 865.
- 36 Domingo, L. R.; Duque-Norena, M.; Chamorro, E. *J. Mol. Struct*, 2009, 86, 895.
- 38 M. Karelson. *Molecular descriptors in QSAR/QSPR*. Wiley- Interscience, 2000, 385 .
- 39 G Jaouen. *Bioorganometallics*, John Wiley & Sons: Germany, 2006.
- 40 (a) Jaouen, G.; Top, S.; Vessières, A.; Alberto, R. *J. Organomet. Chem.* 2000, 600, 25
- (b) Jaouen, G.; Vessières, A.; Butler, I. S. *Acc. Chem. Res.* 1993, 26, 361.
- (c) Ryabov, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1991, 30, 931.

- (d) Dagani, R. The Bio Side of Organometallics. Chem. Eng. News 2002, 80, 23.
- 41 Kaim, W.; Schwederski, B. Bioinorganic Chemistry: Inorganic Elements in the Chemistry of Life; Wiley: New York, 1994; Chapter 3, p 39,
- 42 (a) Doukov, T. I.; Iverson, T. M.; Seravalli, J.; Ragsdale, S. W.; Drennan, C. L. Science 2002, 298, 567
- (b) Fontacilla-Camps, J. C.; Ragsdale, S. W. Adv. Inorg. Chem. 1999, 47, 283.
- (c) Riordan, C. G. Bioorganometallic Chemistry of Cobalt and Nickel. In Comprehensive Coordination Chemistry II; McCleverty, J. A., Meyer, T. J., Eds. (Que, L., Tolman, W. B., Volume Eds.), Pergamon Press: New York, 2003; Vol. 8, Chapter 8.26, p 1,
- (d) Gloaguen, F.; Lawrence, J. D.; Rauchfuss, T. B. J. Am. Chem. Soc. 2001 123, 9476.
- 43 Fish, R. H. Coord. Chem. Rev. 1999, 185/186, 569.
- 44 (a) Kramer, R.; Polborn, K.; Robl, C.; Beck, W. Inorg. Chim. Acta 1992, 198-200, 415.
- (b) Severin, K.; Bergs, R.; Beck, W. Angew. Chem., Int. Ed. 1998, 37, 1086 and references therein.
- (c) Beck, W.; Kottmair, N. Chem. Ber. 1976, 109, 970.
- (d) Singh, M. M.; Rosopolos, Y.; Beck, W. Chem. Ber. 1983, 116, 1364.
- (e) Kramer, R.; Polborn, K.; Beck, W. J. Organomet. Chem. 1991, 410, 111.
- 45 G Gasser, I Ott, N Metzler-Nolte. Organometallic anticancer compounds. J Med Chem 2011, 54, 3–25.
- 46 Hartinger CG, Metzler-Nolte N, Dyson PJ. Challenges and opportunities in the development of organometallic anticancer drugs. Organometallics 2012, 31, 5677–5685
- 47 H. Gonzalez-Diaz, E. Olazabal, L. Santana, E. Uriarte, Y. Gonzalez-Diaz, N.

- Castanedo, "QSAR study of anticoccidial activity for diverse chemical compounds: Prediction and experimental assay of trans-2-(2-nitrovinyl) furan." *Bioorg. Med. Chem.*, 2007. 15: 962-968.
- 48 G.L. Patrick, H.D. Winter, W. Langenaeker, J.P. Tollenaere, *Computational Medicinal Chemistry for Drug Discovery*, Marcel Dekker, New York, 1995.
- 49 Moriguchi I., Hirono S., Liu O., Nakagome I. & Matsushita Y., Simple Method of Calculating Octanol/Water Partition Coefficient, *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 1992, 40(1), 127-130.
- 50 Moriguchi I., Hirono S., Nakagome I. & Hirano H., Comparison of Reliability of LogP Values for Drugs Calculated by Several Methods, *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 1994, 42(4), 976-978.
- 51 Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L., & Randall, J.R. *J. Biol. Chem.* 1951, 193, 265-275.
- 52 Dunn, W.J., III, *Quantitative structure-activity relationships (QSAR)*. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, 1989. 6(3): p. 181-90.
- 53 N. Trinajstić, S. Nikolić, S. C. Basak, I. Lukovits, "Distances indices and their hypercounterparts: Intercorrelation and use in the structure-property modeling." *SAR QSAR Environ. Res.*, 2001. 12: 31-54.
- 54 M. Lejeune, *Statistiques : la théorie et ses applications*, Springer-Verlag, Paris, 2004.
- 55 Allen, D.M. The relationship between variable selection and data augmentation and a method for prediction. *Technometrics*, 1974, 16, 125-127.
- 56 A. Golbraikh, A. Tropsha, *J. Mol. Graph. Model.*, 2002, 20, 269-276.
- 57 A. Tropsha, P. Gramatica, K.V. Gombar, *QSAR Comb. Sci.*, 2003, 22, 69-77..
- 58 R. Wehrens, H. Putter, L. M. C. Buydens. *Chemom. Int. Lab. Syst.*, 2000, 54, 35- 52

- 59 L. Eriksson, J. Jaworska, A. P. Worth, M. T. D. Cronin, R. M. Mc Dowell, P. Gramatica. Methods for Reliability and Uncertainty Assessment and for Applicability Evaluations of Classification and Regression Based QSARs. *Environmental Health Perspectives*, 2003, 111, 1361-1375
- 60 N. R. Draper, H. Smith. *Applied Regression Analysis*, 3rd ed; Wiley Series in Probability and Statistics, 1998, 1361-1375
- 61 Todeschini, R.; Maiocchi, A.; Consonni, V. The K Correlation Index: Theory Development and its Application in Chemometrics..*Chemom. Int. Lab. Syst.* 1999, 46,13-29.
- 62 Todeschini, R. Data correlation, number of significant principal components and shape of molecules. The K correlation index.. *Anal. Chim. Acta*, 1997, 348: 419-430.
- 63 Eriksson, L., Jaworska, J., Worth, A., Cronin, M., Mc Dowell, R.M., Gramatica, P. Methods for reliability, uncertainty assessment, and applicability evaluations of regression based and classification QSARs. *Environ. Health Perspect.* 2003., 111(10)
- 64 Tropsha, A., Gramatica, P., Grombar, V.K.. The importance of being earnest: validation is the absolute essential for successful application and interpretation of QSPR models. *QSAR & Combi. Sci.* 2003, 22, 69-76.
- 65 Anh, N. T.; Elian, M.; Hoffmann, R. *J. Am. Chem. Soc.* 1978, 100, 110-116.
- 66 Dötz, K.H.; Wenzel, B.; Jahr, H.C. *Topics Curr. Chem.* 2005, 248, 63-103.
- 67 Deubzer, B. PhD thesis, Technische Hochschule München, 1966.
- 68 Dötz, K. H.; Szesni, N.; Nieger, M.; Nattinen, K. *J. Organomet. Chem.* 2003, 671, 58-74.
- 69 Paetsch, D.; Dötz, K. H. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 487-488.
- 70 Oprunenko, Y. F.; Malugina, S. G.; Ustynyuk, Y. A.; Ustynyuk, N. A.; Kravtsov, D. N. *J. Organomet. Chem.* 1988, 338, 357-368.

- 71 Gloriov, I. P.; Vasil'kov, A. Y.; Oprunenko, Y. F.; Ustynyuk, Y. A. *Russ. J. Phys. Chem.* 2004,78, 244-248.
- 72 Albright, T. A.; Hofmann, P.; Hoffmann, R.; Lillya, C. P.; Dobosh, P. A. *J. Am. Chem. Soc.*1983, 105, 3396-3411.
- 73 H. Lehmkuhl, D. Reiner, *J. Organomet. Chem.*, 1970,33, 25 .
- 74 K.H. Thiele, J. Kohler, *J. Organomet. Chem.* ,1967, 36,5 .
- 75 K.H. Thiele, K. Zdumek, *J. Organomet. Chem.* 1965,4, 10
- 76 E.G. Hoffmann, H. Nehl, H. Lemkuhl, K. Seevogel,W. Stempfle, *Chem. Ber.* 1984,17, 1363 .
- 77 H. Yasuda, A. Nakamura, *J. Organomet. Chem.* ,1985,285, 15
- 78 R.D. Ernst, *Acc. Chem. Res.* ,1985,18, 56,
- 79 M. Schlosser, G. Rauchschalbe, *J. Am. Chem. Soc.* 1978,100, 3258 .
- 80 H. Basshardt, M. Schlosser, *Helv. Chim. Acta* 1980,63, 2393
- 81 H. Yasuda, M. Yamauchi, A. Nakamura, T. Sei, N. Kai, N. Yasuoka, N. Kasai, *Bull. Chem. Soc. Jpn*1980 . 53, 1089
- 82 H.Yasuda,Y. Ohnuma, A. Nakamura, N. Kai, N.Yasuoka, N. Kasai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1980),53 ,
- 83 Y. Naruta, Y. Nishigaichi, K. Maruyama, *J. Org. Chem.* 1991,56, 2011
- 81 M.J. Hails, B.E. Mann, C.M. Spencer, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 1983, 729 .
- 84 A. Hill,W.A. Boyd, H. Drsai, A. Darki, *J. Organomet. Chem.* 1996,514, 1
- 85 P. Jutzi, *Chem. Rev.* 1986,86, 983 .
- 86 (a) K. H. Dötz, *Angew.Chem. Int. Ed. Engl.*, 1984, 23, 587; *Angew.Chem.*, 1984, 96, 573;
- (b) N. A.Ustynyuk, *Organomet.Chem. USSR* 1989, 2, 20-26; *Metalloorg.Khim.*1989, 2, 43-53; *Chem. Abstr.*1989, 111,115-236;

- (c) M. F. Semmelhack, *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, E. W. Abel, F. G. A. Stone, G. Wilkinson, Eds.; Pergamon Press: Oxford, UK, 1995; 12, (9), 979.
- (d) W. D. Wulff, In *Comprehensive Organometallic Chemistry II*; E. W. Abel, F. G. A. Stone, G. Wilkinson, Eds.; Pergamon Press, Oxford, UK, 1995, 12, 469-547.
- (e) M. J. Morris, In *Comprehensive Organometallic Chemistry II*; E. W. Abel, F. G. A. Stone, G. Wilkinson, Eds.; J. A. Labinger, M. J. Winter, Vol. Eds.; Pergamon: Oxford, UK, 1995, 5, 501-504;
- (f) K. H. Dötz, P. Tomuschat, *Chem. Soc. Rev.*, 1999, 28, 187;
- (g) K. H. Dötz, J. Stendel Jr., In *Modern Arene Chemistry*; D. Astruc, Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2002; 250-296;
- (h) Y. F. Oprunenko, *Russ. Chem. Rev.* 2000, 69, 683-704; *Usp. Khim.* 2000, 69, 744-746; *Chem. Abstr.* 2000, 134, 178-576.
- 87 (a) K. H. Dötz, N. Szesni, M. Nieger, K. Nättinen, 2003, 671, 58;
- (b) K. H. Dötz, H. C. Jahr, *Chem. Rec.* 2004, 4, 61;
- 88 K. H. Dötz, J. Stendel, Jr., S. Müller, M. Nieger, S. Kettrat, M. Dolg, *Organometallics*, 2005, 24, 3219-49 .
- 89 B. Deubzer, H. P. Fritz, C. G. Kreiter, K. Öfele, *J. Organomet. Chem.*, 1967, 7, 289.
- 90 (a) R. U. Kriss, P. M. Treichel, *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, 108, 853;
- (b) E. P. Kündig, V. Desobry, C. Rivet, B. Rudolph, S. Splicher, *Organometallics*, 1987, 6, 1173.
- 91 K. H. Dötz, C. Stinner, *Tetrahedron: Asymmetry* 1997, 8, 1751.
- 92 E. O. Fischer, K. Öfele, *Chem. Ber.*, 1957, 90, 2532.
- 93 K. Öfele, *Chem. Ber.*, 1966, 99, 1752.
- 94 (a) K. H. Dötz, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1984, 23, 587; *Angew. Chem.*, 1984, 96, 573;
- (b) M. F. Semmelhack, *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, E. W. Abel,

- F. G. A. Stone, G. Wilkinson, Eds.; Pergamon Press: Oxford, UK, 1995;
12, (9), 979.
- 95 R. B. King, A. Efraty, *J. Organomet. Chem.*, 1970, 23, 527
- 96 A. Decken, A. J. MacKay, M. J. Brown, F. Bottomley, *Organometallics*,
2002, 21, 2006;
- 97 (a) M. F. Semmelhack, *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, E. W. Abel,
F. G. A. Stone, G. Wilkinson, Eds.; Pergamon Press: Oxford, UK, 1995;
12, (9), 979.
- (b) M. F. Semmelhack, *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, E. W. Abel, F. G.
A. Stone, G. Wilkinson, Eds.; Pergamon Press: Oxford, UK, 1995; Vol. 12, Chapter

CHAPITRE II
ANALYSE DES DONNEES DFT ET TDDFT

Etude théorique en DFT et TDDFT :**Collecte de données :**

Vessieres A et collaborateurs ont synthétisé une série de complexes organométalliques dérivés de l'œstradiol en 1988[1]. Ces composés sont présentés par la **Fig.1** et le **Tableau 1**

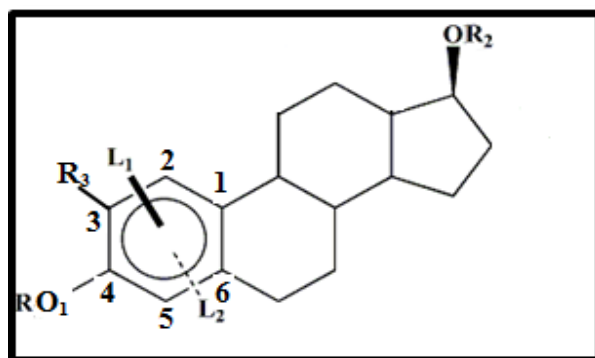


Fig.1 La structure des substitués des dérivés de l'œstradiol

Tableau 1 Substitués dérivés d'œstradiol et leur affinité de liaison aux récepteurs

Code	R1	R2	R3	L1	L2	RBA
E (α Mn)	CH3	CH3	CH3	-	$-\alpha\text{Mn}(\text{CO})_3$	1.74
E (β Mn)	CH3	CH3	CH3	$\beta\text{Mn}(\text{CO})_3$	-	1.81
E (α Cr)	$(\text{CH}_2)_3\text{OH}$	H	H	-	$\alpha\text{Cr}(\text{CO})_3$	28
E (β Cr)	$(\text{CH}_2)_3\text{-OH}$	H	H	$\beta\text{Cr}(\text{CO})_3$	-	1.8
E (α SiCr)	$\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{tBu}$	H	H	-	$\alpha\text{Cr}(\text{CO})_3$	1.1
E (β SiCr)	$\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{tBu}$	H	H	$\beta\text{Cr}(\text{CO})_3$	-	0.4
E	$(\text{CH}_2)_3\text{-OH}$	H	H	-	-	37
E(Si)	$\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{tBu}$	H	H	-	-	11

Méthodologie des calculs :

Tous les calculs d'optimisation des géométries des molécules ont été effectués en méthode de la théorie de la fonctionnelle de la densité, en utilisant le logiciel ADF (Amsterdam Density function) [2]. La méthode choisie est basée sur la fonctionnelle GGA, PBE (Generalized Gradient Approximation: Perdew-Burke-Ernzerhof) et l'ensemble de base TZP (Triple Zeta polarised). [3,4]

Après les optimisations de géométries, des calculs des fréquences vibrationnelles ont été réalisés au même niveau de théorie afin de s'assurer qu'aucune des structures optimisées ne présente de fréquence imaginaire.

Les descripteurs chimiques ; le potentiel chimique μ , la dureté chimique η et l'électrophilie ω ont été approchés en termes d'énergie des orbitales frontières E_{HOMO} et E_{LUMO} [5-9].

Résultat de l'étude en DFT :**Géométries optimisées et analyse structurale :**

Les différents paramètres géométriques calculés en phase gazeuse des molécules étudiées (voir **Fig.2**) sont présentés dans le **Tableau 2**.

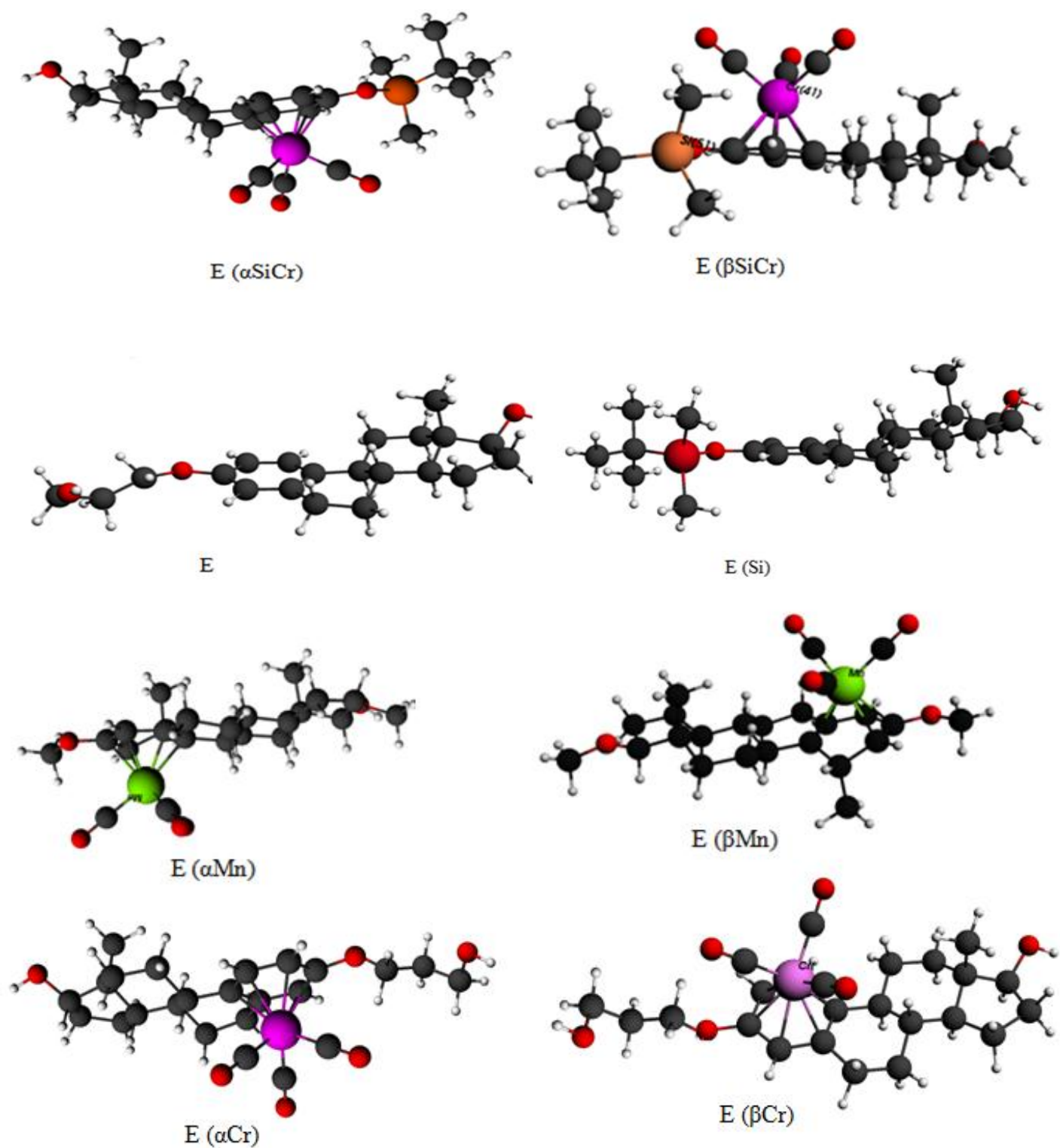


Fig.2 Les géométries optimisées des composés étudiés

Tableau 2 Longueurs de liaison (Å) et l'angles (°) des composés [E(α Mn), E(β Mn), E(α Cr), E(β Cr), E(α SiCr), E(β SiCr), E and E(Si)]

Distances et angles								
	E (αMn)	E (βMn)	E (αCr)	E (βCr)	E (αSiCr)	E (βSiCr)	E	E(Si)
M-C	2,31	2,33	2,26	2,28	2,27	2,28	*	*
M-C(CO)	1,81	1,81	1,85	1,85	1,85	1,85	*	*
C-O1	1,37	1,37	1,36	1,36	1,35	1,35	1,36	1,37
C-\hat{M}-C	92	92	89	88	89	88	*	*
C-$\hat{O}1$-C	117	117	118	118	129	129	119	129

Les paramètres géométriques calculés des molécules traitées dans ce chapitre révèlent un bon accord avec les valeurs mesurées expérimentalement, bien sûr en tenant compte de la nature du métal [14].

Analyse orbitalaire :

Le diagramme énergétique des orbitales moléculaires obtenu en méthode DFT pour les composées [E (α Mn), E (β Mn), E (α Cr), E (β Cr), E(α SiCr), E (β SiCr), E et E(Si)] et les orbitale HOMOs et LUMOs sont représentés sur les **Fig.3**, **Fig.4** et **Fig.5**

A première vue, on remarque un large écart énergétique séparant les orbitales occupées des orbitales vacantes, traduisant une bonne stabilité. Néanmoins la position énergétique de l'orbitale moléculaire frontière HOMO ; permet à ces composés de subir une oxydation de deux électrons.

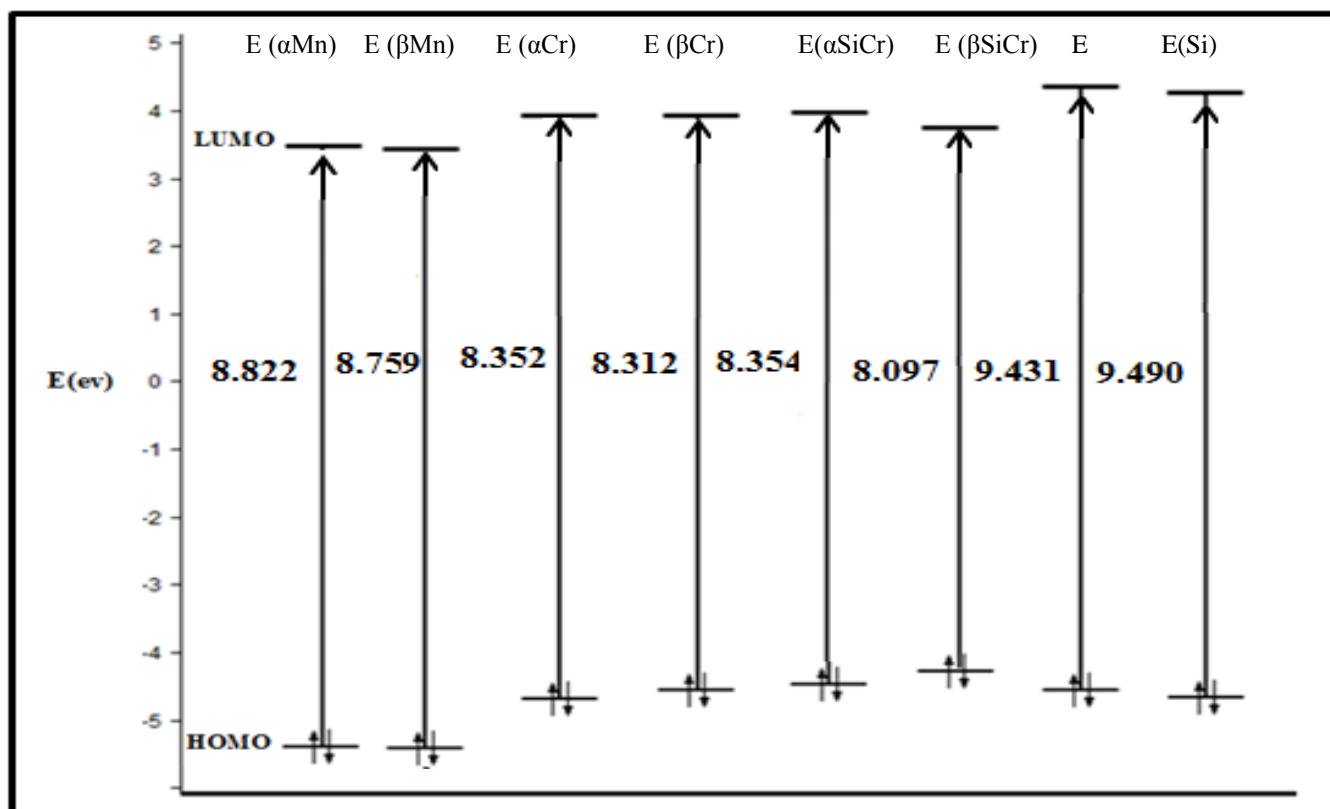
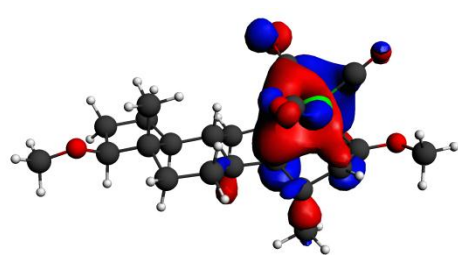
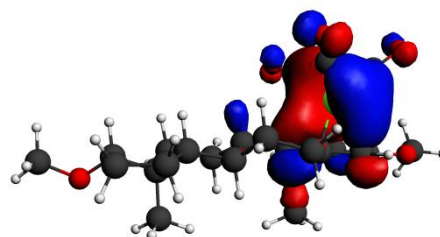


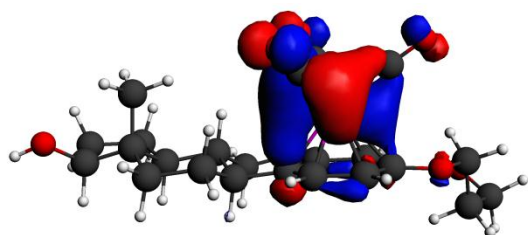
Fig. 3 Diagramme énergétique des composées[E (αMn), E (βMn), E (αCr), E (βCr), E(αSiCr), E (βSiCr), E et E(Si)]



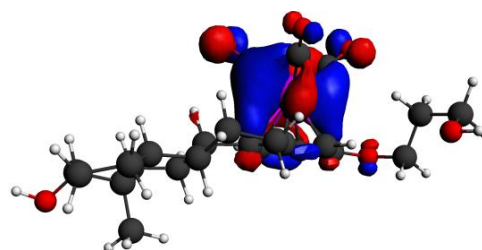
E (βMn)



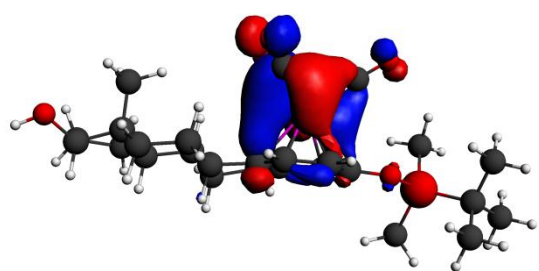
E (αMn)



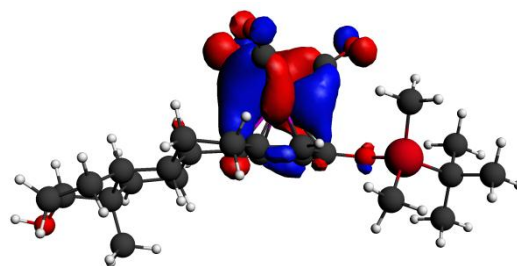
E (βMn)



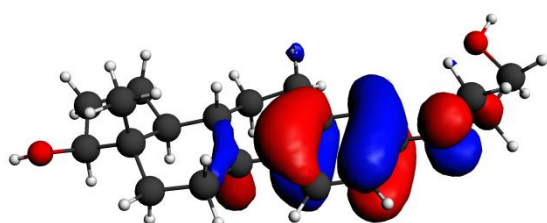
E (αCr)



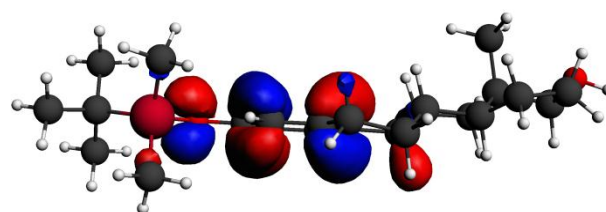
E (β SiCr)



E (α SiCr)

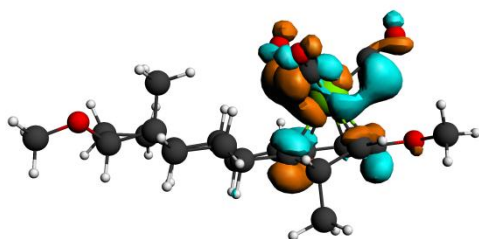


E

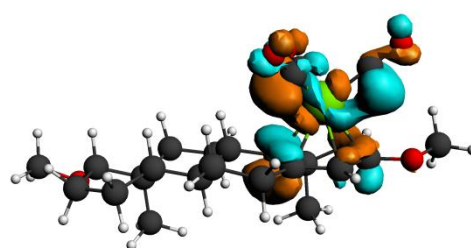


E (Si)

Fig.4 HOMOs des différents complexes[(E(α Mn), E(β Mn), E(α Cr), E(β Cr), E(α SiCr), E(β SiCr),E, E(SiCr)]



E (β Mn)



E (α Mn)

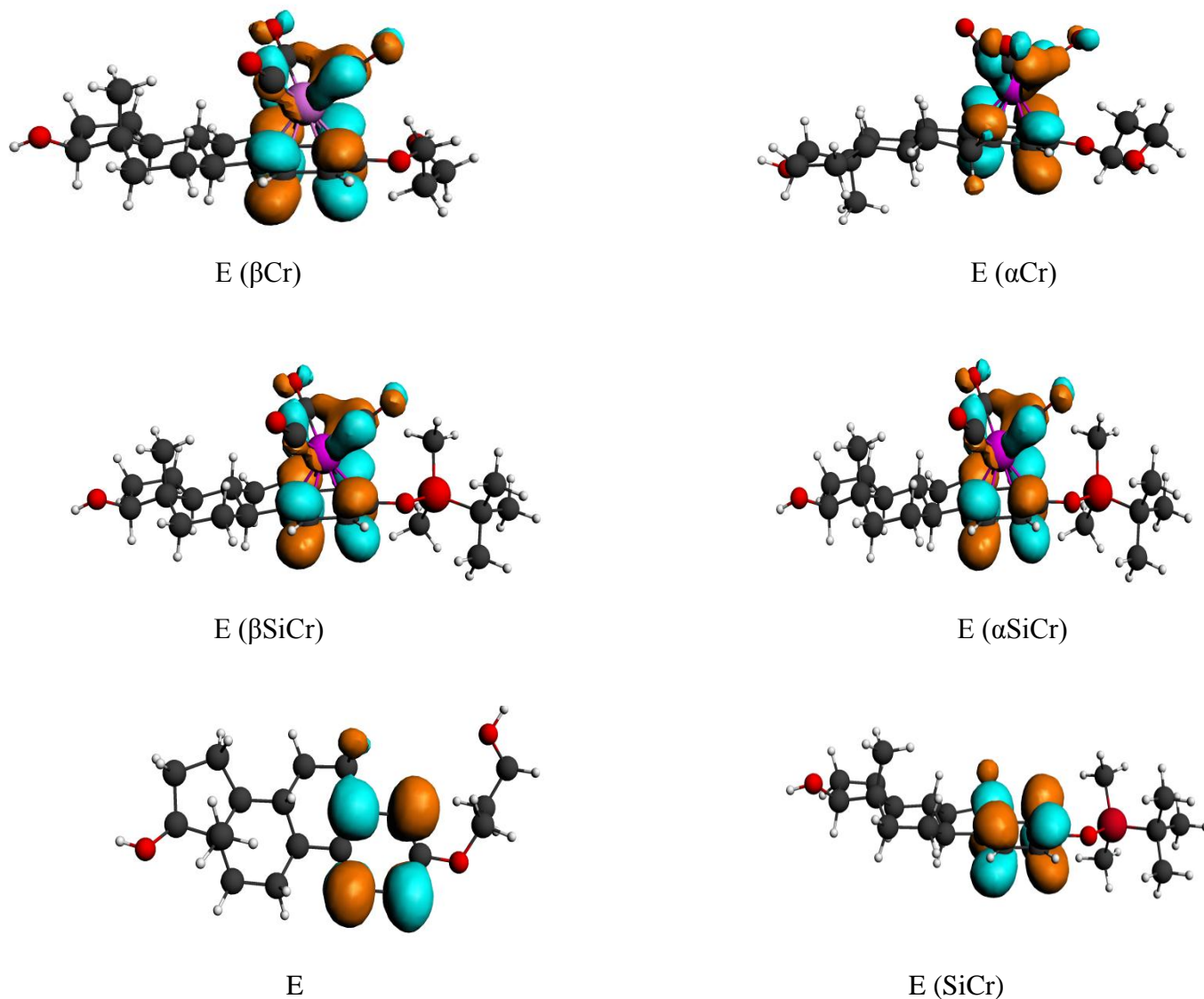


Fig.5 LUMOs des différents complexes[E(α Mn), E(β Mn), E(α Cr), E(β Cr), E(α SiCr), E(β SiCr),E, E(SiCr)]

La composition des orbitales frontières de ces composés est montrée dans le **Tableau 3**

On constate que les carbones du cycle aromatique contribuent fortement dans la composition des HOMOs et LUMOs de tous les composés, La participation du fragment métallique quand le composé est complexé est significatif dans les HOMOs et les LUMOs avec un taux de participation légèrement dans le cas des composés au chrome.

L'analyse des charges :

Le **Tableau 4** présente les charges atomiques nettes des complexes [E (α Mn), E (β Mn), E (α Cr), E (β Cr), E (α SiCr), E (β SiCr), E et E(Si)] obtenues à l'aide de l'analyse de Hirshfeld [53].

D'après ces valeurs, on remarque que les charges sur les atomes des métaux (Cr et Mn) sont positives et faibles ; mais celles qui est sur le chrome est largement supérieures à celles du manganèse. La présence de charges positives sur les carbones du cycle aromatique, confirme l'existence des interactions électrostatiques.

Tableau 3 la composition des orbital de frontière des molécules en (%) [E (α Mn), E (β Mn), E (α Cr), E (β Cr), E (α SiCr), E (β SiCr), E et E(Si)

Code		Contribution (%)						
	Orbitale	E	M		C		O	
	HOMO	-5.16	Mn	41 d	C _{cyc}	15 p	O _{co} 05 p	
E (α Mn)	LUMO	3.66	Mn	39 d	C _{CO}	14 p		
					C _{cyc}	09 p		
	HOMO	-5.18	Mn	32 d	C _{cyc}	21 p	O _{co} 04 p	
E (β Mn)	LUMO	3.60	Mn	41 d	C _{cyc}	11 p		
					C _{CO}	19 p		
	HOMO	-4.54	Cr	53 d	C _{CO}	04 p	O _{co} 06 p	
E (α Cr)	LUMO	3.80	Cr	04 d	C _{cyc}	66 p		
					C _{CO}	10 p		
	HOMO	-4.51	Cr	56 d	C _{cyc}	05 p	O _{co} 06 p	

E (βCr)					C _{CO}	04 p	O _{CO}	03 p
	LUMO	3.80	Cr	03 d	C _{cyc}	71 p	O _{CO}	03 p
					C _{CO}	08 p		
	HOMO	-4.53	Cr	55 d	C _{cyc}	03 p	O _{CO}	08 p
E (αSiCr)					C _{CO}	06 p		
	LUMO	3.82	Cr	03 d	C _{cyc}	86p		
	HOMO	-4.32	Cr	56 d	C _{cyc}	05 p	O _{CO}	07 p
					C _{CO}	07 p		
E (βSiCr)	LUMO	3.78			C _{cyc}	71 p	O _{CO}	03 p
					C _{CO}	05 p		
	HOMO	-4.77			C _{cyc}	59 p	O ₁	21 p
E	LUMO	4.66			C _{cyc}	82 p		
	HOMO	-4.89			C _{cyc}	51 p	O ₁	17 p
E(Si)	LUMO	4.59			C _{cyc}	77p		

Tableau 4 Les valeurs des charges de Hirshfeld de Composés (E(α Mn), E(β Mn), E(α Cr), E(β Cr), E(α SiCr), E(β SiCr), E(sans Cr), E(Si sans Cr))

	M	C (Cycle)	C(CO)	O(CO)	O1
E (α Mn)	0.01	-0.07	0.21	-0.41	-0.092
E (β Mn)	0.01	-0.07	0.21	-0.40	-0.092
E (α Cr)	0.28	-0.15	0.01	-0.48	-0.092
E (β Cr)	0.29	-0.15	0.01	-0.47	-0.091
E (α SiCr)	0.29	-0.14	0.01	-0.48	-0.16
E (β SiCr)	0.29	-0.14	0.01	-0.47	-0.16
E	*	-0.14	*	*	-0.11
E (SiCr)	*	-0.23	*	*	-0.19

Analyse AIM (Atom in Molecule):

Les résultats des calculs AIM sont résumés dans le **Tableau 5**.

L'analyse par la méthode AIM qu'on a appliquée sur nos composés permet en effet de déterminer le nombre exact des liaisons Métal- Carbone du cycle.

D'après les résultats de l'analyse AIM on observe les valeurs relativement basses de la densité électronique $\rho(r)$, des valeurs positives du laplacien $\Delta \rho(r)$ et des valeurs négatives de $H(r)$, ces paramètres ; selon le classement de Espinosa et al correspondent à des liaisons faibles de type intermédiaire. L'absence de densité électronique au niveau de certaines liaisons M-C(Cycle) ; entraîne une faible hapticité η^2 .

Tableau 5 les propriétés topologiques (en unité atomique) aux niveaux des points critiques PC

		ρ	Δ	$ V /G$	H
E (αMn)	M-C2	0.07	0.22	1.22	-0.02
	M-C4	0.06	0.17	1.27	-0.02
E (βMn)	M-C2	0.07	0.22	1.23	-0.02
	M-C4	0.06	0.17	1.27	-0.02
E (αCr)	M-C1	0.06	0.20	1.20	-0.01
	M-C5	0.06	0.19	1.19	-0.01
E (βCr)	M-C1	0.06	0.19	1.21	-0.01
	M-C5	0.06	0.17	1.19	-0.01
E (αSiCr)	M-C1	0.06	0.20	1.21	-0.01
	M-C5	0.06	0.19	1.20	-0.01
E (βSiCr)	M-C1	0.06	0.19	1.21	-0.01
	M-C5	0.06	0.18	1.19	-0.01

Électrophilie :

Les résultats correspondants aux énergies HOMO et LUMO, le potentiel chimique, la dureté globale, l'indice d'électrophilie et l'indice de nucléophilie sont rapportés dans le **Tableau 6**.

Les valeurs calculées des indices d'électrophilie ω sont faibles et qualifient ces composés comme électrophile faible ; ce résultat est en accord avec la position énergétique des orbitales moléculaires frontières hautes vacantes (voir **Fig.3**).

Tableau 6 Les indices d'électrophilie globaux (ω), les indices de nucléophilie globaux

Code	E_{HOMO}	E_{LUMO}	gap	η	μ	N	ω
E (αMn)	-5.16	3.66	8.82	4.41	-0.75	-1.74	0.06
E (βMn)	-5.16	3.60	8.76	4.38	-0.78	-1.74	0.07
E (αCr)	-4.55	3.80	8.35	4.18	-0.37	-1.13	0.02
E (βCr)	-4.51	3.80	8.31	4.16	-0.35	-1.09	0.02
E (αSiCr)	-4.53	3.82	8.35	4.18	-0.35	-1.11	0.01
E (βSiCr)	-4.32	3.78	8.10	4.05	-0.27	-0.9	0.01
E	-4.77	4.66	9.43	4.71	-0.05	-1.35	0.00
E (SiCr)	-4.89	4.59	9.49	4.74	-0.15	-1.47	0.002

Propriétés optiques :

Les calculs en TDDFT ont été effectués sur les dérivées organométalliques de l'œstradiol ($E(\alpha\text{Mn})$, $E(\beta\text{Mn})$, $E(\alpha\text{Cr})$, $E(\beta\text{Cr})$, $E(\alpha\text{SiCr})$, $E(\beta\text{SiCr})$, E , $E(\text{SiCr})$), dans le but de déterminer la nature des transitions électroniques et les propriétés optiques ; les résultats sont montrés dans le **Tableau 7**.

Les spectres UV calculés sur ces composés, sont visualisés sur la **Fig.6**. Tous les produits absorbent dans le même domaine de longueurs d'onde dans la région 110-140 nm. Afin de comprendre ce phénomène, nous avons essayé d'analyser l'allure des spectres en fonction de la structure des composés.

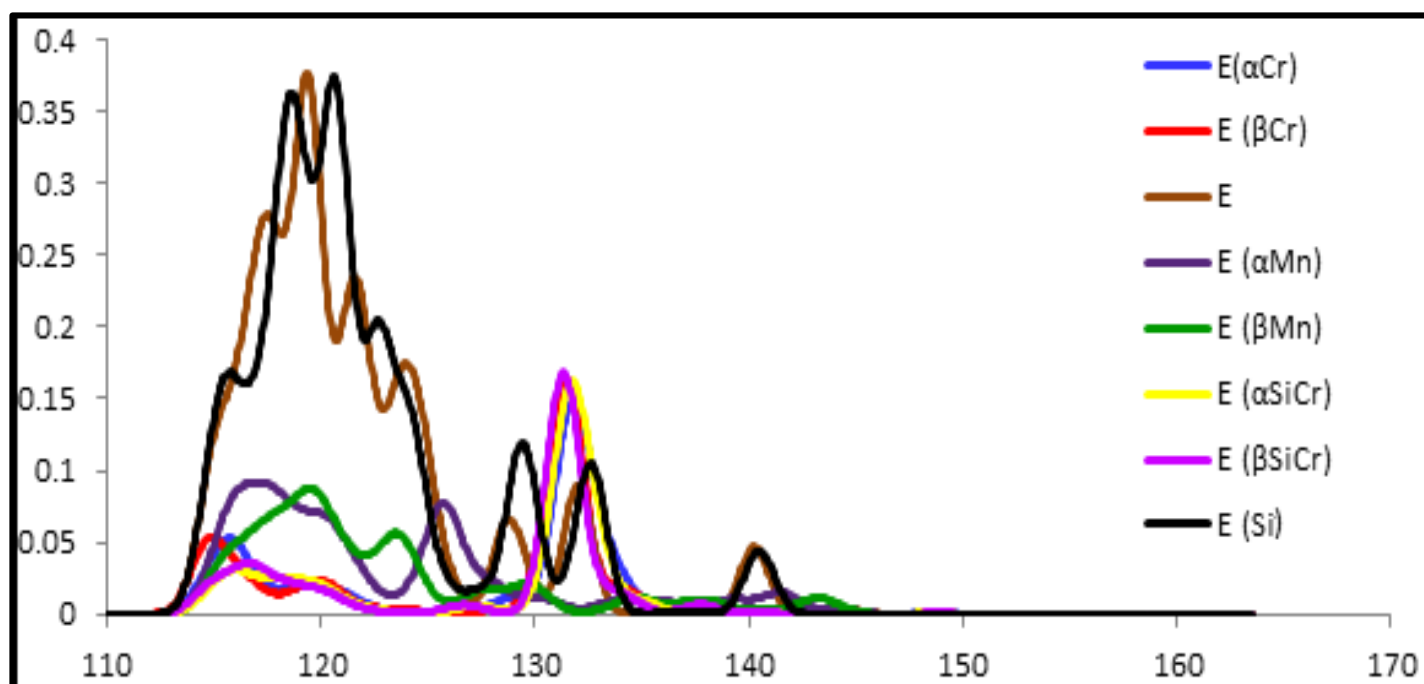


Fig.6 Spectre d'absorption UV-visible des composés

Tableau 7 les principales transition des composés[E(α Mn), E(β Mn), E(α Cr), E(β Cr), E(α SiCr), E(β SiCr),E et E(SiCr)]

λ (nm)	f	E (ev)	Composition	caractère
E(αMn)				
138	0.008	08.95	HOMO \rightarrow LUMO	ICT
123	0.125	10.11	HOMO-5 \rightarrow LUMO+1	MLTC
115	0.016	10.79	HOMO-4 \rightarrow LUMO+7	MLTC
E(βMn)				
139	0.007	08.94	HOMO \rightarrow LUMO	ICT
121	0.040	10.26	HOMO \rightarrow LUMO+5	MLTC
117	0.066	10.54	HOMO-1 \rightarrow LUMO+8	MLTC
E(αCr)				
148	0.002	08.37	HOMO \rightarrow LUMO	MLTC
132	0.191	09.42	HOMO \rightarrow LUMO+4	MLTC
116	0.045	10.68	HOMO-5 \rightarrow LUMO+1	MLTC
E(βCr)				
149	0.002	08.34	HOMO \rightarrow LUMO	MLTC

131	0.289	09.42	HOMO-2 → LUMO+1	MLTC
115	0.075	10.82	HOMO-6 → LUMO+1	LMTC
E (αCr Si)				
148	0.002	08.38	HOMO → LUMO	MLTC
131	0.282	09.42	HOMO-2 → LUMO	MLTC
117	0.023	10.63	HOMO-5 → LUMO+1	LMTC
E (βCr Si)				
149	0.002	08.33	HOMO → LUMO	MLTC
132	0.325	09.40	HOMO-2 → LUMO	MLTC
117	0.033	10.76	HOMO-5 → LUMO+1	LLTC
E				
127	0.073	09.43	HOMO → LUMO	ICT
112	0.017	11.03	HOMO-2 → LUMO+2	LLTC
110	0.155	11.24	HOMO-1 → LUMO+5	LLTC
108	0.030	11.50	HOMO-5 → LUMO+2	LLTC
E (Si)				

125	0.066	09.94	HOMO	→	LUMO	ICT
118	0.160	10.50	HOMO	→	LUMO+4	LLTC
115	0.178	10.75	HOMO	→	LUMO+4	LLTC
108	0.165	11.48	HOMO-3	→	LUMO+2	ICT
106	0.106	11.70	HOMO	→	LUMO+15	LLTC

Quand le fragment métallique $\text{Cr}(\text{CO})_3$ complexe l'œstradiol et quelque soit l'isomère obtenu ; la transition HOMO/LUMO est de nature MLTC. La même transition HOMO/LUMO dans la situation du manganèse ; elle est à caractère ICT. Le **Tableau 7** montre également l'existence de la transition à caractère LMTC uniquement pour le complexe au chrome. En conclusion la contribution du métal dans les transitions électroniques est plus faible dans le cas du manganèse.

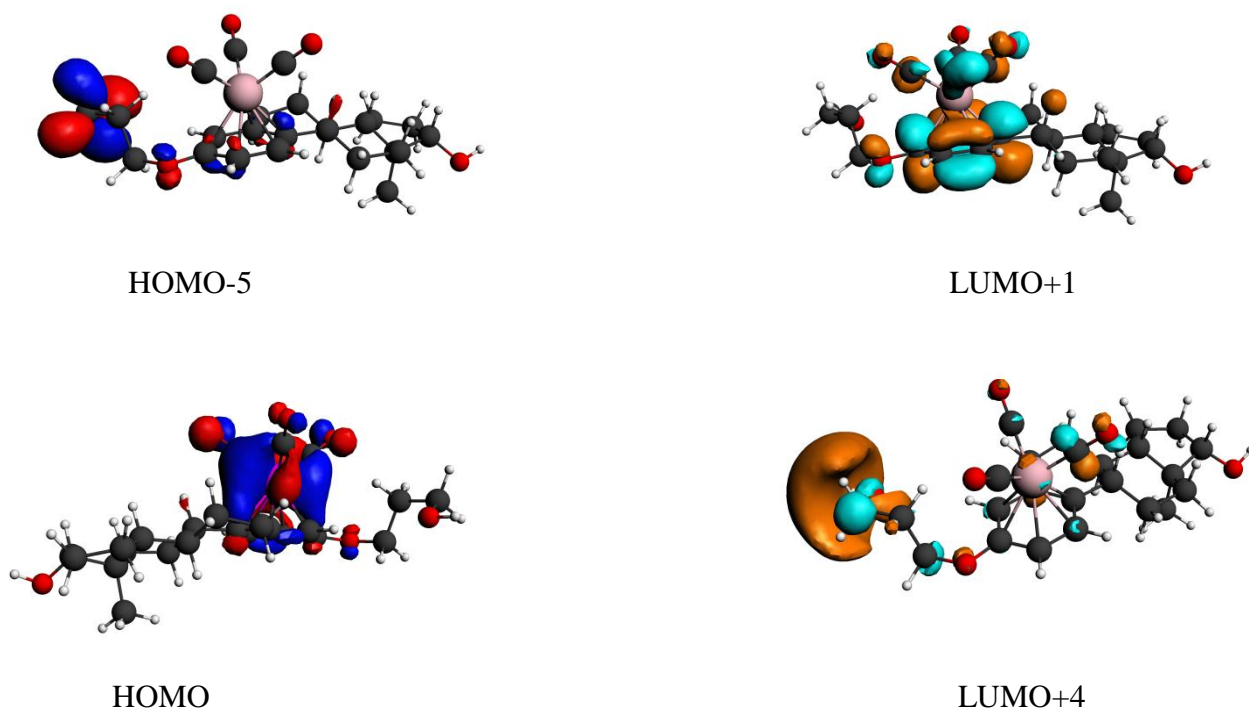
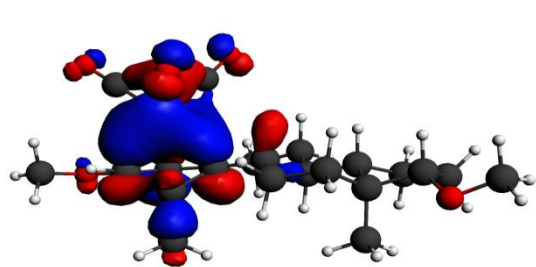
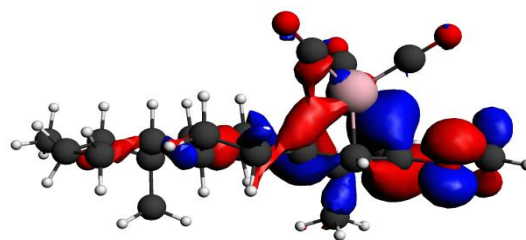


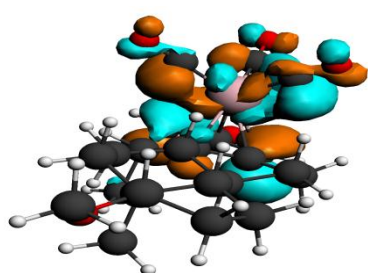
Fig.7 Représentation des orbitales du composé E (αCr), qui sont responsables des transitions électroniques



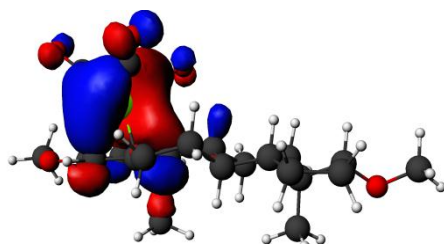
HOMO-4



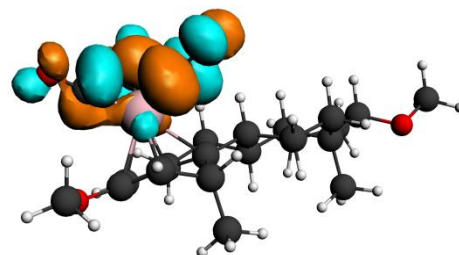
HOMO-5



LUMO+1

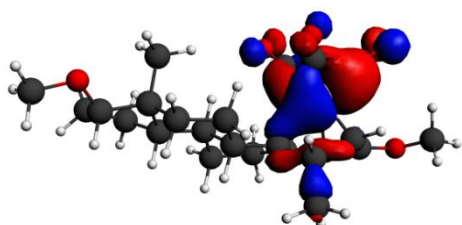


HOMO

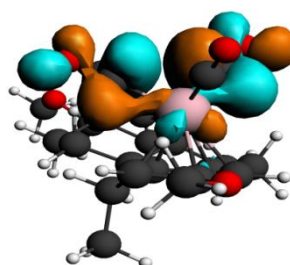


LUMO+7

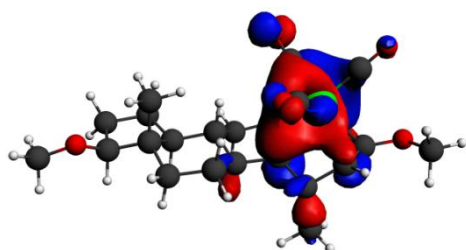
Fig.8 Représentation des orbitales du composé E (α Mn) qui sont responsables des transitions électroniques



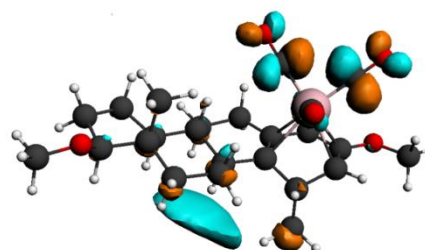
HOMO-1



LUMO+6



HOMO



LUMO+8

Fig.9 Représentation des orbitales du composé E (β Mn) qui sont responsables des transitions électroniques

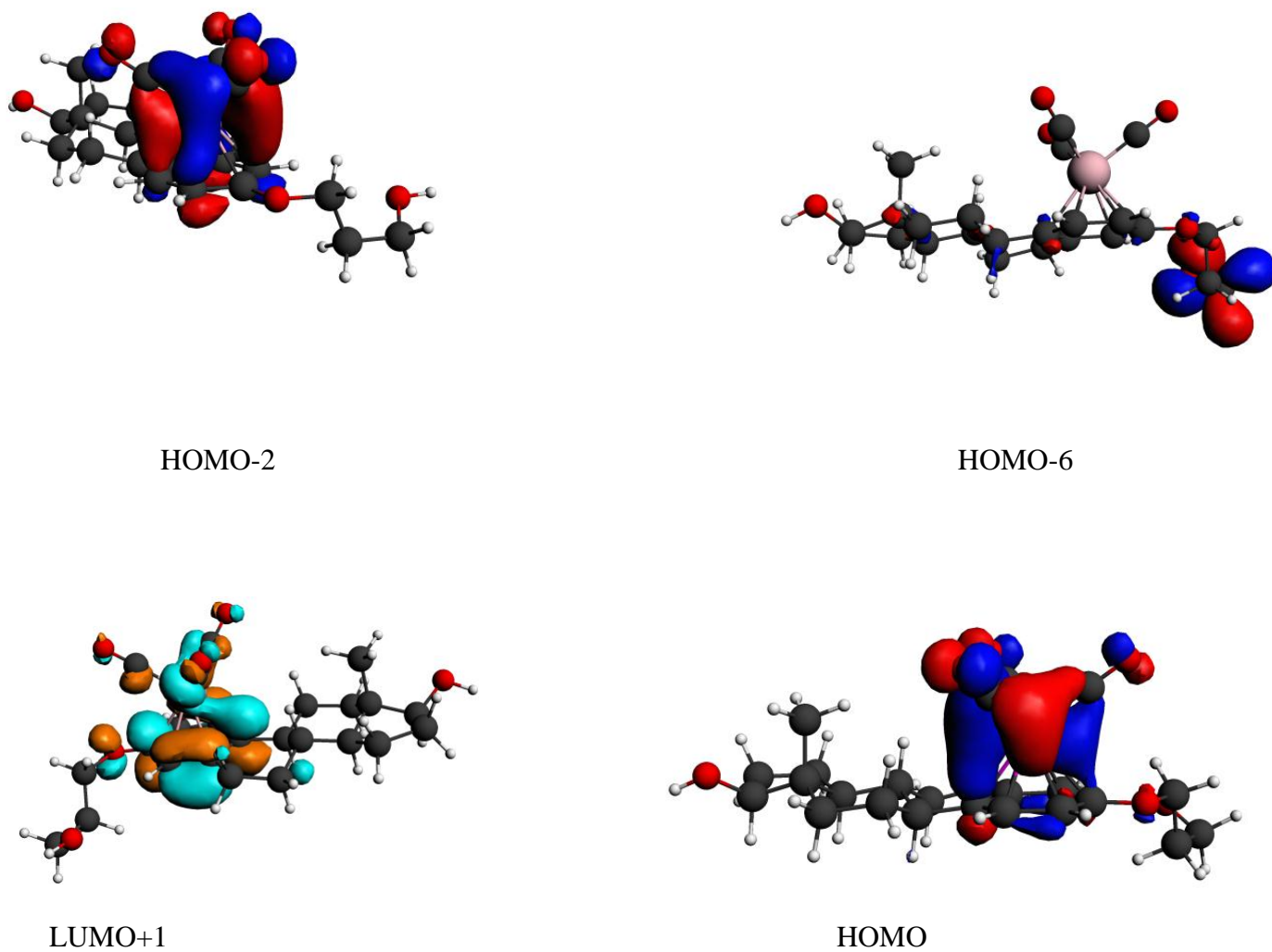


Fig.10 Représentation des orbitales du composé E (βCr) qui sont responsables des transitions électroniques

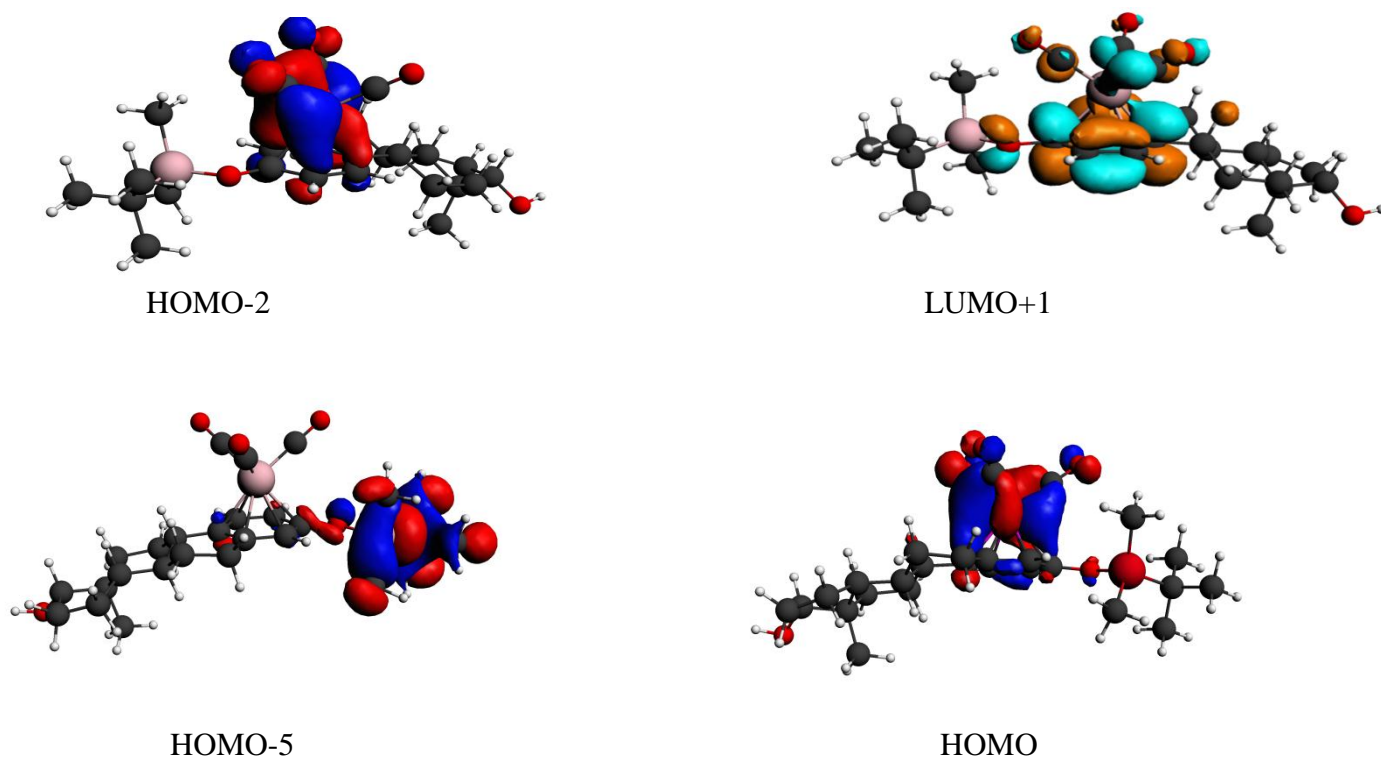


Fig.11 Représentation des orbitales du composé E (α SiCr) qui sont responsables des transitions électroniques

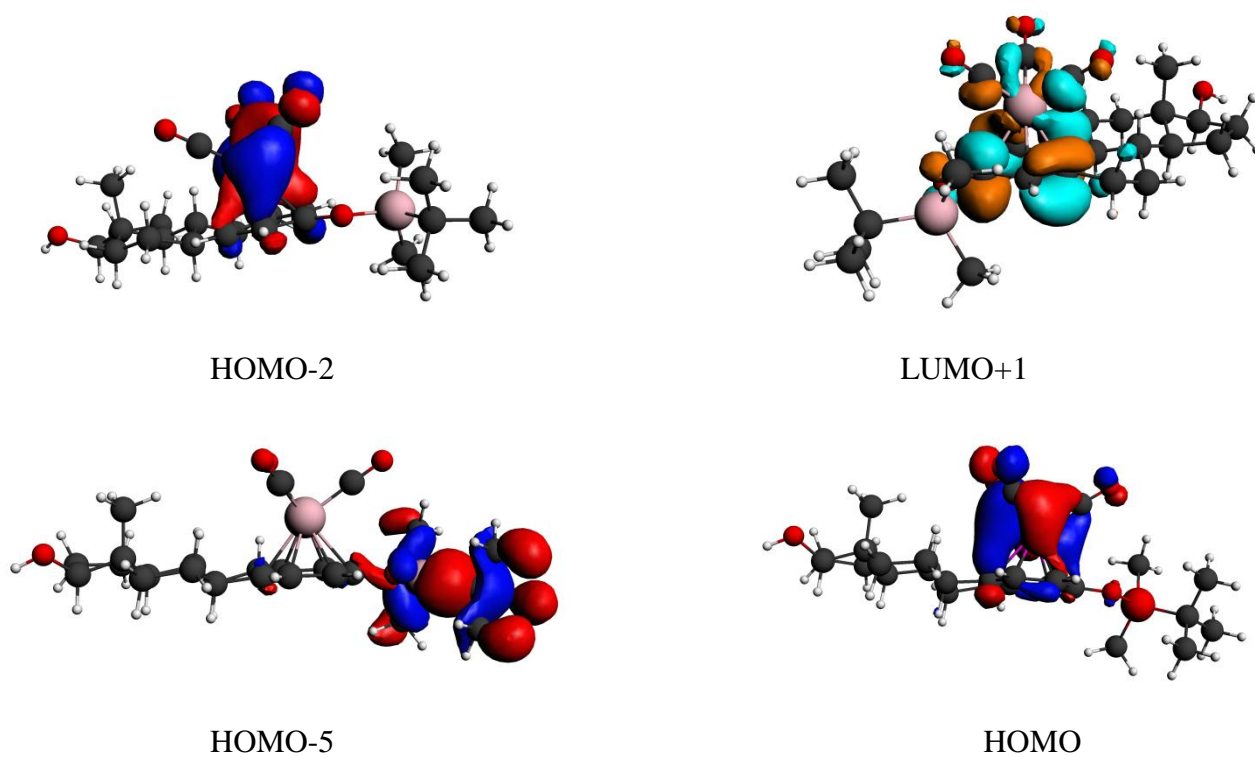
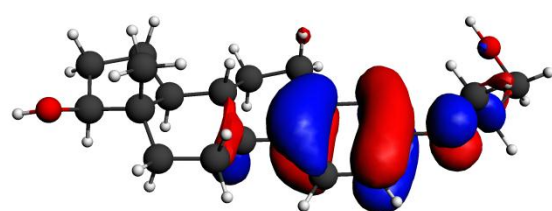
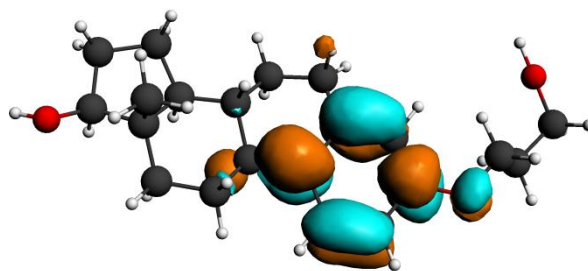


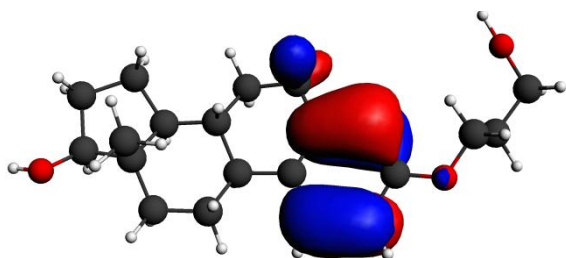
Fig.12 Représentation des orbitales du composé E (β SiCr) qui sont responsables des transitions électroniques



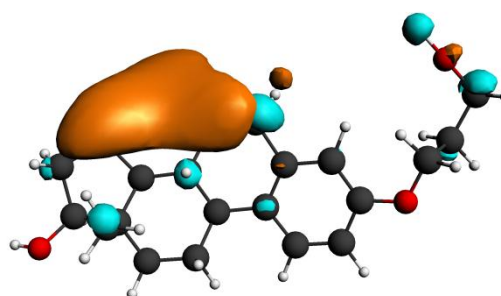
HOMO



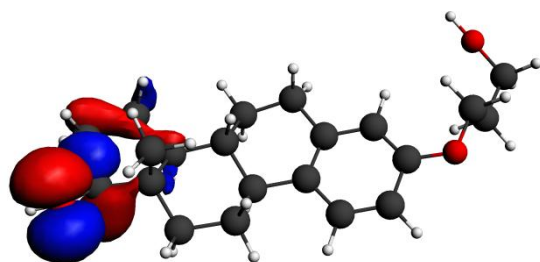
LUMO+2



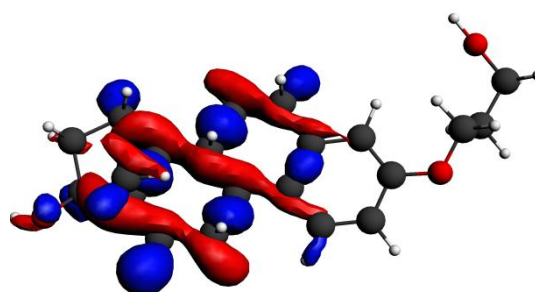
HOMO-1



LUMO+5

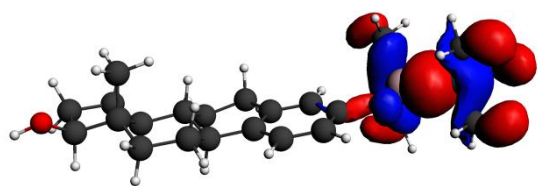


HOMO-2

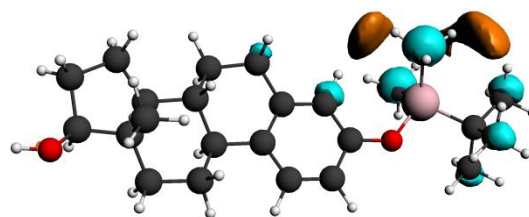


HOMO-5

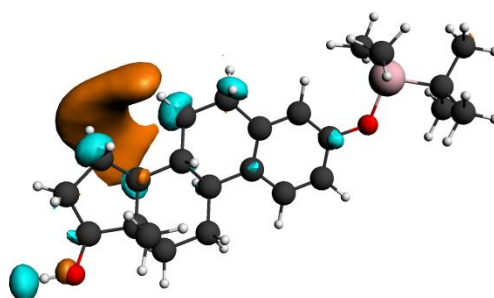
Fig.13 Représentation des orbitales du composé E qui sont responsables des transitions électroniques



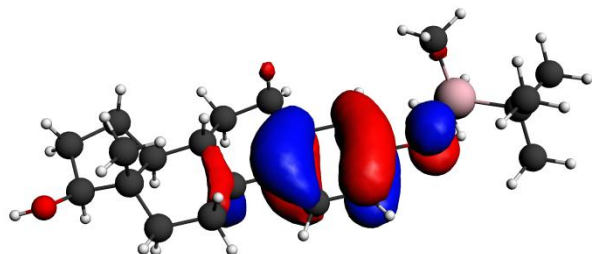
HOMO-3



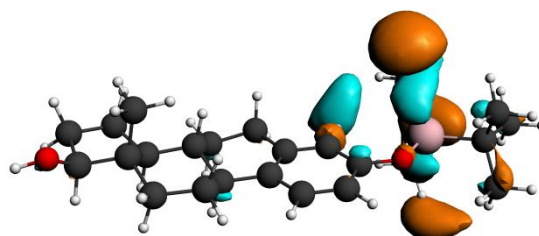
LUMO+2



LUMO+4



HOMO



LUMO+15

Fig.14 Représentation des orbitales du composé E(Si)] qui sont responsables des transitions électroniques

Conclusion :

Notre approche théorique moyennant des calculs en DFT, nous a permis d'éclairer la structure électronique des différents complexes organométalliques. L'analyse AIM a montré l'existence de très faibles interactions entre métal et carbone du cycle benzénique et que l'hapticité des composés complexés est de type η^2 . Les descripteurs quantiques montrent une faible électrophilie des composés étudiés. Le spectre d'absorption s'étale sur la bande 100 à 150 nm, correspond à la transition entre les rayons électromagnétiques et l'UV. le chrome contribue largement mieux que le manganèse dans les transitions; en raison de sa faible contribution dans les orbitales frontières. Nos calculs effectués en DFT et TDDFT ne nous ont permis d'établir une corrélation entre l'RBA et les paramètres structuraux calculés. L'RBA ne dépend pas uniquement des propriétés intrinsèques de la molécule.

REFERENCE:

- 1 Anne Vessières, Siden Top, Ashraf A. Ismail, Ian S. Butler, MChèleLouer, and Gerard Jaouen: Organometallic Estrogens: Synthesis, Interaction with Lamb Uterine Estrogen Receptor, and Detection by Infrared Spectroscopy, Biochemistry, American Chemical Society 1988, 27, 6659-6666
- 2 Baerends E J, Ellis D E, RosP, "Self-consistent molecular Hartree—Fock—Slater calculations I. The computational procedure", J. Chem. Phys., 1973, 2(1):41-51
- 3 Gross E U K, Dobson J F, Petersilka M, Density Functional Theory, In Springer Series "Topics in Current Chemistry", Nalewajski, R. F., Ed., Springer: Heidelberg, 1996.
- 4 Langreth D C, Vosko S H, "Response Functions and Nonlocal Approximations". Adv. Quantum Chem, 1990, 21, 175
- 5 (a) Becke A D, "Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange", J. Chem. Phys., 1993, 98, 5648.
(b) Casida M E, In Recent Advances in Density Functional Methods, Chong D P Ed World Scientific, Singapore, 1995, 1, 155.
- 6 Harned H.S. & Hamer, W.J. "The ionization constant of water and the dissociation of water in potassium chloride solutions from electromotive forces of cells without liquid junction" *J. Am. Chem. Soc.*, 1933, 55, 2194-2206
- 7 Parr R G, Pearson R G, "Absolute hardness: companion parameter to absolute electronegativity" *J. Am. Chem. Soc.*, 1983, 105, 7512-7516.
- 8 Parr R G, Yang W, 'Density Functional Theory of Atoms and Molecules', Oxford University Press, New York, 1989. Chermette H., *J. Comput. Chem.*, 1999, 20, 129.
- 9 Pearson R G, 'Chemical hardness: application from molecules to solids' Weinheim, Germany, 1997.

CHAPITRE III
PRESENTATION ET ANALYSE DES
RESULTATS QSAR

Présentation et analyse des résultats :

La mise en place du modèle prédictif de type QSPR a été envisagée à plusieurs reprises dans le passé pour les propriétés des substances chimiques dangereuses, mais ces études restent assez marginales en comparaison avec des travaux QSAR existants en toxicologie ou pharmacologie. Il s'agit ici d'avancer vers le développement de tels modèles pour la prédiction des molécules organométalliques dérivés de l'œstradiol à propriétés ciblées.

Méthodologie :**Calcul et sélection des descripteurs :**

Tous les calculs d'optimisation des géométries et calculs des fréquences des molécules ont été effectués en utilisant la méthode DFT et le logiciel ADF (voir détails dans le chapitre II).

Les structures optimisées sont introduites dans le programme E-DRAGON [2,3] ; utilisé pour calculer la réfractivité molaire (MR) et coefficient de partage octanol-eau Moriguchi MLOGP [4,5].

Développement et validation du modèle :

L'équation QSAR a été obtenue par l'analyse de la régression linéaire multiple moyennant le logiciel QSARINS [6].

La stabilité et la robustesse du modèle développé a été évaluée à l'aide du coefficient de détermination (R^2), et du critère F de Fisher. Le modèle a été validé par cross validation, selon une procédure de Q_{LOO} (*Leave-One-Out*), Q_{LOM} (*Leave-Many-Out*) et aussi Q_{boot} (bootstrap).

La validation externe est réalisée à partir de données ne faisant pas partie du jeu d'entraînement.

Le pouvoir prédictif est alors caractérisé par le coefficient de corrélation externe (Q^2_{ext}).

Collecte des données :

Les valeurs des RBA ont été déterminées pour les œstrogènes de cytosol d'utérus d'agneau. Les aliquotes ont été incubés pendant 3 h à 0°C avec du [³H]-œstradiol.

Un ensemble de données de 30 molécules a été prise à partir des articles [7-16], les structures des composés sont présentés **Fig. 1** et **Tableau 1**

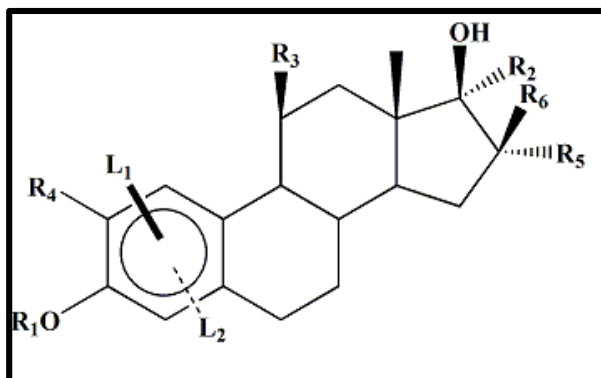
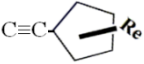
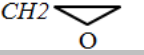


Fig. 1 Structure de dérivés de l'œstradiol.

Tableau 1 Affinités de liaison au récepteur des dérivés substitués Œstradiol.

N°	Code	R1	R2	R3	R4	R5	R6	L1	L2	Log RBA
1	a1	Si(CH ₃) ₂ tBu	H	H	H	H	H	-	αCr(CO) ₂ CSO	-0.398
2	a10	H	C≡CH	H	H	H	H	-	-	1.845
3	a11	H	C=CH ₂	H	H	H	H	-	-	1.800
4	a12	H	(CH ₂) ₂ -S-Ph	H	H	H	H	-	-	1.490
5	a9	H	CH ₃	H	H	H	H	-	-	1.643
6	a15	H	C=CHBr	H	H	H	H	-	-	1.851
7	a16	H	C=CHCl	H	H	H	H	-	-	2.061
8	a17	H	Ph	H	H	H	H	-	-	1.398
9	a18	H	H	H	H	H	H	-	-	2.000
10	a2	(CH ₂) ₃ -OH	H	H	H	H	H	-	-	1.568
11	a20	H	H	(CH ₂) ₃ OCH ₂ OBr	H	H	H	-	-	-0.027

12	a22	H	C≡C-(CH ₂) ₂ OH	H	H	H	H	-	-	0.591
13	a23	H	Ph-Cr(CO) ₃	H	H	H	H	-	-	1.041
14	a24	H	H		H	H	H	-	-	1.041
15	a25	H		H	H	H	H	-	-	1.079
16	a26	Si(CH ₃) ₂ tBu	H	H	H	H	H	βCr(CO) ₃	-	-0.398
17	a28	H	C≡C(CH ₂) ₂ OCH ₂ OBr	H	H	H	H	-	-	1.301
18	a29				H	H	H	-	-	1.380
19	a30	-(CH ₂) ₃ -OH	H	H	C=CH-CH ₃	H	H	-	-	1.398
20	a31	H	C≡C-CHCl	H	H	H	H	-	-	1.290
21	a3	H	C=CH-CH ₃	H	H	OH	H	-	-	-0.155
22	a34	H	Ph	H	H	OH	H	-	-	-0.046
23	a35	H	CH ₃	H	H	OH	H	-	-	0.061
24	a36	H	H	H	H	OH	C≡CH	-	-	0.114

25	a37	H	H	H	H	OH	H	-	-	0.121
26	a4	(CH ₂) ₃ OH	H	H	H	H	H	βCr(CO) ₃	-	0.243
27	a5	H	C≡C-(CH ₂) ₆ OH	H	H	H	H	-	-	0.813
28	a7	Si(CH ₃) ₂ tBu	H	H	H	H	H	-	-	1.041
29	a8	Si(CH ₃) ₂ tBu	H	H	H	H	H	-	αCr(CO) ₃	0.041
30	a9	H	C≡C-CH ₃	H	H	H	H	-	-	1.643

Résultat et discussions :

La construction du modèle QSAR a été établie sur la base de trois descripteurs ; E-LUMO, MR et MLOGP. L'algorithme génétique du logiciel QSARINS a conduit à un bon modèle pour la prédiction des Log RBA de L'ensemble des 30 dérivés d'œstradiol du **Tableau 1**. Elles sont réparties en deux séries appelées 'training set' (24 composés) et 'test set' (06 composés). La matrice de corrélation entre les Log RBA, et tous les descripteurs est donnée dans le **Tableau 2**.

Tableau 2 Matrice de corrélation entre Log RBA et les descripteurs impliqués dans le modèle QSAR (valeurs de r).

	Log RBA	MR	E-LUMO
MR	-0.410		
E-LUMO	-0.835	-0.014	
MLOGP	0.477	-0.013	-0.440

Cette matrice montre l'absence totale de la corrélation entre les descripteurs eux-mêmes et elle montre aussi une forte corrélation négative entre E-LUMO et Log RBA.

Parmi les modèles sélectionnés nous avons retenu le plus simple à trois variables explicatives :

MR, MLOGP et E-LUMO dont l'équation est :

$$\text{Log RBA} = 3.157 - 0.026 * \text{MR} + 0.100 * \text{MLOGP} - 0.011 * \text{E-LUMO} \quad (\text{eq.1})$$

$$n_{tr} = 24, n_{test} = 06, R^2 = 90.12, F = 60.820, Q^2_{LOO} = 86.65,$$

$$Q^2_{ext} = 86.070, RMSE = 0.272, \Delta K = 21.45$$

Tableau 3 Statistiques de diagnostic pour le modèle sélectionné

R^2	Q^2_{LOO}	Q^2_{boot}	$Q_{\text{LMO}30\%}$	Q^2_{ext}	R^2_{adj}	EQMP	N_{TR}
90.120	86.650	83.490	87.300	86.070	88.640	0.288	24
EQMPext	EQMC	K_x	K_{xy}	F	RMSE	PRESS	N_{TEST}
0.295	0.248	20.920	42.370	60.820	0.272	1.997	6

Les valeurs des paramètres statistiques mettent en évidence la corrélation entre les trois descripteurs MR, MLOGP et E-LUMO et Log RBA des 30 dérivés d'œstradiol.

En effet, la valeur du coefficient de détermination ($R^2=90,12\%$) signifie que 90,12% de la variabilité de RBA peut être expliquée par ces trois descripteurs. La valeur élevée de $F = 60,64$ et les valeurs de R^2 et de R^2_{adj} montrent la qualité de l'ajustement.

Validation :

Dans notre travail 20% des données sont dans l'ensemble de validation externe. Le coefficient de corrélation de la validation croisée du modèle $Q^2_{\text{LOO}}=86,61\%$, sa valeur témoigne de la bonne corrélation entre l'activité prévue et l'activité réelle, et reflète la précision du modèle.

La similarité entre EQMP et EQMC (voir **Tableau 3**) signifie que la capacité de prédiction interne du modèle n'est pas trop dissemblable de son pouvoir d'ajustement. Le faible écart entre Q^2_{LOO} (86.65%) et Q^2_{LMO} (87.30%) montre une bonne stabilité de la validation interne et la validation par le bootstrap ($Q^2_{\text{boot}}=83.49$) confirme à la fois la capacité de prédiction interne et la stabilité du modèle.

La validation externe Q^2_{ext} (86,07%), EQMPext (0.295) confirment la bonne capacité prédictive du modèle pour les composés n'ayant pas participé aux calculs. Il est à noter que le modèle d'équation (eq. 1) est à accrédi- ter des meilleures performances.

Analyse des résidus :

Le calcul réalisé par le logiciel QSARINS [6] entre autres des leviers et des résidus standardisés, donne les résultats qui apparaissent respectivement dans les colonnes 3 et 4 du

Tableau 4.

Les valeurs des résidus standardisés sont toutes comprises dans l'intervalle ± 3 .

Le diagramme de williams désigne les composés qui se trouvent dans le domaine d'application de l'équation (eq.1). Les valeurs h_i de tous les composés de calibration et du test sont inférieures à la valeur critique ($h^* = 0,477$). La Fig. 2 représente la variation des résidus standardisés en fonction des leviers h_i des composés, la courbe ne montre aucuns points aberrants.

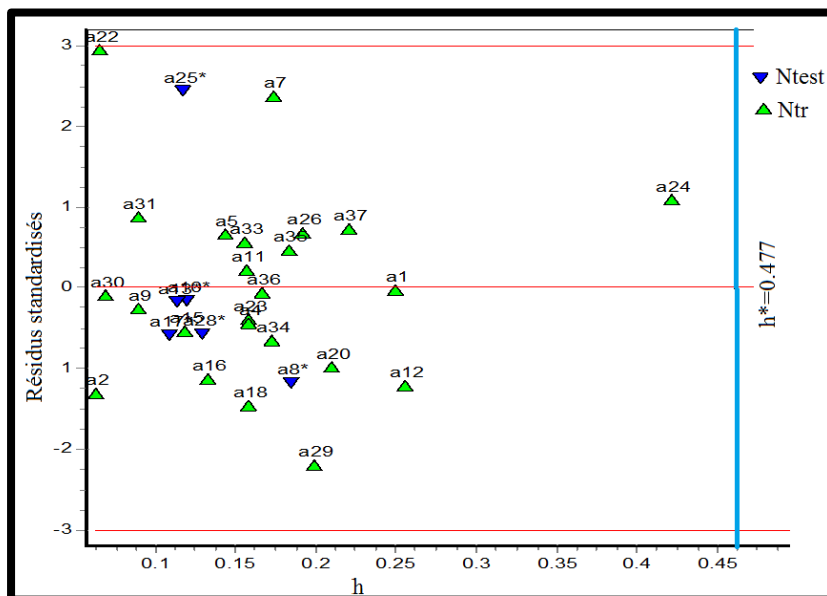


Fig. 2 Diagramme de williams des résidus standardisés par rapport aux leviers

($h^* = 0,477$)

Tableau 4. Valeurs des leviers (h_i) et les résidus standardisés

N°	Code	h_i	résidus standardisés
1	a1	0.249	-0.03
2	a2	0.063	-1.3
3	a5	0.144	0.66
4	a7	0.174	2.37
5	a9	0.089	-0.25
6	a11	0.157	0.23
7	a15	0.118	-0.54
8	a16	0.133	-1.12
9	a20	0.21	-0.98
10	a22	0.065	2.96
11	a23	0.158	-0.38
12	a26	0.192	0.68
13	a29	0.199	-2.2
14	a30	0.069	-0.09
15	a31	0.09	0.88
16	a36	0.167	-0.06
17	a35	0.183	0.47
18	a34	0.172	-0.65
19	a33	0.156	0.56
20	a37	0.221	0.73
21	a4	0.158	-0.44
22	a12	0.256	-1.21
23	a18	0.158	-1.45

24	a24	0.421	1.1
25	a10*	0.119	-0.16
26	a13*	0.113	-0.17
27	a17*	0.109	-0.58
28	a25*	0.117	2.44
29	a8*	0.185	-1.18
30	a28*	0.129	-0.57

*composés de test

Capacité de l'ajustement :

Les données de l'activité expérimentale est leur prédiction donnée par l'équation (eq.1) pour le calibrage et le test sont présentés dans le **Tableau 5**. et la **Fig. 3**, le graphe montre une dispersion caractéristique d'un bon ajustement, confirmé également par la valeur élevée du $Q^2_{LOO} = 86,61$.

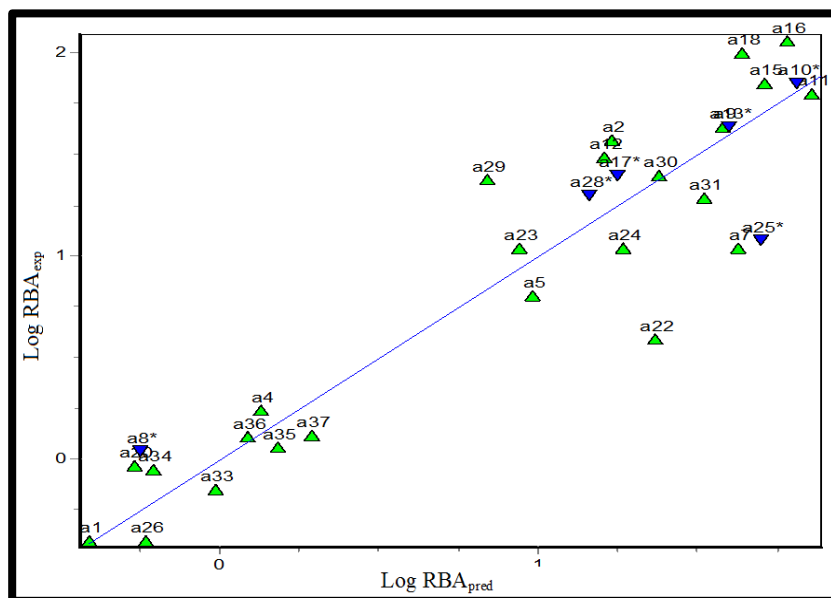


Fig. 3 La droite de régression des valeurs expérimentales et prédits de la notation LogRBA pour le modèle de QSAR

Les trois descripteurs MR, MLOGP et E-LUMO sont très peu corrélés ($k_x = 20.920$) ; le plus important pour ces derniers c'est que la différence dans la corrélation des variables du bloc X plus la réponse Y (k_{xy}) et celle du bloc X (k_x) qui possède une valeur assez élevée ($\Delta = k_{xy} - k_x = 21.45$) (voir **Tableau 3**).

Tableau 5 Les valeurs expérimentales, prédit et calculé pour l'RBA et les valeurs des trois descripteurs sélectionnés pour les 30 dérivés d'œstradiol

Code	RBA	LogRBA-Exp.	LogRBA-Calc	LogRBA-Pred	MR	E-LUMO	MLOGP
a1	0.40	-0.40	-0.40	-0.40	127.747	55.734	3.405
a2	70.00	1.57	1.25	1.23	95.544	-19.510	3.482
a5	63.10	0.81	0.95	0.98	117.522	-35.489	4.448
a7	30.90	1.04	1.52	1.63	109.584	-64.510	4.962
a9	44.00	1.64	1.58	1.58	92.588	-36.140	4.227
a11	115.00	1.80	1.85	1.86	81.204	-35.665	4.004
a15	100.00	1.85	1.73	1.71	88.455	-38.879	4.337
a16	37.00	2.06	1.81	1.78	85.637	-40.972	4.227
a20	3.90	-0.03	-0.22	-0.27	114.754	76.420	4.145
a22	11.00	0.59	1.32	1.37	99.117	-33.182	3.610
a23	11.00	1.04	0.96	0.95	112.018	-37.588	2.885
a26	0.40	-0.40	-0.26	-0.23	118.693	57.190	2.617

Code	RBA	LogRBA-Exp.	LogRBA-Calc	LogRBA-Pred	MR	E-LUMO	MLOGP
a29	20.00	1.38	0.95	0.85	120.205	-53.377	3.199
a30	24.00	1.40	1.38	1.38	102.046	-41.667	4.036
a31	25.00	1.29	1.50	1.52	97.414	-37.813	4.446
a36	19.50	0.11	0.10	0.10	88.449	100.930	3.168
a35	0.70	0.06	0.16	0.18	85.617	101.08	3.031
a34	0.90	-0.05	-0.18	-0.21	105.481	92.760	3.868
a33	1.15	-0.15	-0.03	-0.01	93.950	101.830	3.391
a37	1.30	0.12	0.26	0.30	80.979	100.61	2.799
a4	1.75	0.24	0.15	0.13	103.240	52.518	2.263
a12	6.50	1.49	1.28	1.21	113.516	-47.347	5.383
a18	11.00	2.00	1.70	1.64	79.618	-21.333	3.635
a24	1.10	1.04	1.17	1.27	103.122	-46.862	1.722
a10*	71.00	1.85	-	1.81	87.087	-46.122	4.004
a13*	25.00	1.64	-	1.60	84.255	-21.095	3.867
a17*	0.94	1.40	-	1.25	103.993	-28.301	4.704

Code	RBA	LogRBA-Exp.	LogRBA-Calc	LogRBA-Pred	MR	E-LUMO	MLOGP
a25*	12.00	1.08	-	1.71	93.117	-55.718	3.482
a8*	1.8.00	0.04	-	-0.25	118.693	55.691	2.617
a28*	44.00	1.30	-	1.16	116.006	-52.249	4.265

Test de randomisation :

Afin de mettre en évidence l'existence de corrélations fortuites, le test de randomisation (Y-randomisé) [17], a été adopté. Ce test consiste à construire un vecteur de la propriété dont les composantes sont celles du vecteur de la propriété réelle, mais permutées au hasard dans leurs positions. Ce nouveau vecteur d'activité est utilisé comme valeur expérimentale. Ce processus a été effectué 250 itérations, afin de tester le facteur de capacité du modèle à extraire relations structure /activité effectives.

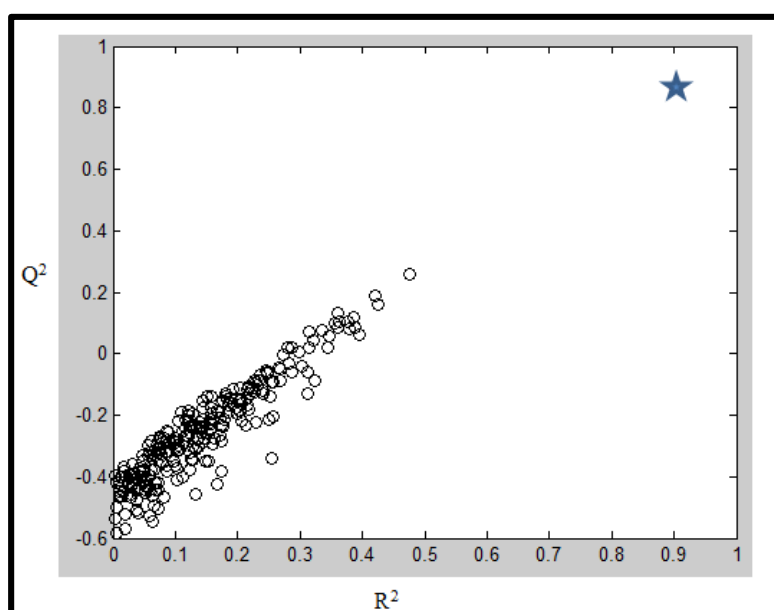


Fig. 4 Test de randomisation associé au modèle QSAR 250 itération. Cercles représentent les activités mises au hasard, et l'étoile correspond aux activités réelles.

Le test de randomisation après 250 itérations, montre que notre modèle n'est pas dû au hasard ceci est justifié par la **Fig. 4**.

Discutions

Le model QSAR montre une bonne corrélation entre les trois descripteurs MR, MLOGP_1, E-LUMO et RBA ; son application a montré un bon accord avec les valeurs expérimentales de l'affinité.

D'après les données d'analyse de la régression de l'équation (eq.1), on peut en déduire que les paramètres E-LUMO, MLOGP et MR jouent un rôle crucial dans l'amélioration des valeurs de la RBA du récepteur des œstrogènes. L'expression négative du coefficient d'E-LUMO dans l'équation (eq.1) indique que l'énergie de la plus basse orbitale moléculaire vacante affecte également la mesure de l'affinité de liaison.

Les valeurs négatives de coefficients de régression indiquent que le descripteur contribue de manière positive à la valeur de Log RBA.

Test du modèle QSAR :

Après la mise en place du modèle QSAR, nous l'avons testé pour prédire l'RBA de deux isomères β et α (voir **Fig. 5**), leurs affinités ne sont pas connues expérimentalement.

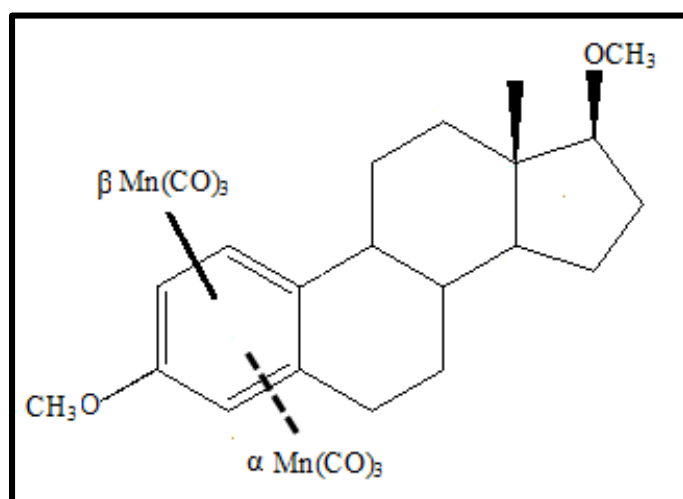


Fig. 5 Structure de deux isomères α et β avec le fragment $\text{Mn}(\text{CO})_3$

Et les résultats sont apparus dans le **Tableau 6**.

Tableau 6 Log RBA prédit et les valeurs de descripteurs sélectionnés pour les isomères α et β liés au fragment $\text{Mn}(\text{CO})_3$

Isomère	Code	MLOGP	MR	E-LUMO	LogRBA-Pred	RBA
α	B1	2.087	85.664	84.415	0.241	1.741
β	B2	2.173	85.933	82.9686	0.258	1.812

Nous constatons que la complexation de l'œstradiol au manganèse donne deux isomères α et β possédant la même RBA.

Conclusion :

L'affinité de liaison au récepteur (RBA) des dérivés substitués d'œstradiol a été corrélée avec trois descripteurs, un descripteur de la chimie quantique E-LUMO et deux descripteurs physico-chimiques réfractivité Molaire (MR) et coefficient de partage octanol-eau Moriguchi (MLOGP). Le modèle QSAR trouvé montre une robustesse, avec une bonne puissance prédictive interne, externe et de bonne qualité de l'ajustement.

Le modèle QSAR décrit ici a été développé pour prévoir l'affinité de liaison au récepteur pour de nombreux produits qui n'ont pas été examinés pour l'activité estrogénique

REFERENCES

- 1 E. J. Baerends, D. E. Ellis, P. Ros. Chem. Phys 1973., 2, 41.
- 2 I. V. Tetko, J. Gasteiger, R. Todeschini, A. Mauri, D. Livingstone, P. Ertl, V. A. Palyulin, E. V Radchenko, N. S. Zefirov, A. S. Makarenko, V. Y. Tanchuk, V.V. Prokopenko.. Virtual computational chemistry laboratory - design and description, J. Comput. Aid.Mol. 2005, 19, 453-63.
- 3 VCCLAB. Virtual Computational Chemistry Laboratory, <http://www.vcclab.org>. 2005.
- 4 (a) I. Moriguchi, S.Hirono, Q.Liu, I.Nakagome, and Y.Matsushita..
Chem.Pharm.Bull ,1992, 40, 127-130;

(b) I.Moriguchi, S.Hirono, I.Nakagome, H.Hirano..Chem.Pharm.Bull 1994, 42, 976-978.
- 5 C.Hansch, A. Leo.. Exploring QSAR: Fundamentals and Applications in Chemistry and Biology, American Chemical Society, Washington, DC, 1995.
- 6 P.Gramatica ,S.Cassani, N.Chirico.. QSARINS-chem, Insubria datasets and new QSAR/QSPR models for environmental pollutants in QSARINS Issue Journal of Computational Chemistry, software and new update ,2014, 35,1036-1044
- 7 A. Vessieres; g. Jaouen; m. Gruselle; j. L. Rossignol; m. Savignac; s. Top and s. Greenfield: Synthesis And Receptor Binding Of Polynuclear Organometallic Estradiol Derivatives, J. steroid Biochem, 1988. , 30(1-6,) ,. 301-305,
- 8 G, JAOUEN and A,VESSIERES : The use of high affinity binding bioligands modified by transition metal carbonyl moieties, Pure & Appl. Chem., 1989,. 61(3),

- 565-572,
- 9 Hani El Amouri ; Anne VessiBres ; Dominique Vichard ; Siden Top ;Michel Gruselle and Gérard Jaouen : Syntheses and Affinities of Novel Organometallic-Labeled Estradiol Derivatives: A Structure-Affinity Relationship, *J. Med. Chem.* 1992, 35, 3130-3135
- 10 Wust, F.; Kathryn, E; Carlson .; Katzenellenbogen J, A.; Spies, H.; Johannsen, B: Synthesis and binding affinities of new 17 α -substituted estradiol-rhenium “n11” mixed-ligand and thioethercarbonyl complexes, *Steroids*, 1998, 63:665–671
- 11 Gregory M. Anstead .; Philip R. Kym : Benz[a]anthracenediols: Predicted carcinogenicity and structure-estrogen receptor binding affinity relationships *Steroids* 1995, 60,383-394,.
- 12 Gregory M Anstead; Kathryn E; Carlson,t and John A. Katzenellenbogen: The Estradiolpharmacophore : Ligand structure-estrogen receptor binding affinity relationships and a model for the receptor binding site, *Steroids*, 1997,6, 2(3),268-303,
- 13 Leonard G. Luyt, a Heather M. Bigott,b Michael J. Welchb and John A. Katzenellenboga,* 7 α and 17 α -Substituted Estrogens Containing Tridentate Tricarbonyl Rhenium/Technetium Complexes: Synthesis of Estrogen Receptor Imaging Agents and Evaluation Using MicroPET with Technetium-94m, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2003,11, 4977–4989

- 14 Anne Vessières, Siden Top, Ashraf A. Ismail, Ian S. Butler, Michèle Louer, and Gerard Jaouen: Organometallic Estrogens: Synthesis, Interaction with Lamb Uterine Estrogen Receptor, and Detection by Infrared Spectroscopy, *Biochemistry, American Chemical Society* 1988, 27, 6659-6666
- 15 Anne Vessières, Colette vaillant, Michèle salmain and Gérard jaouen : Organometallic Derivatives Of Estradiol As Bioligands: Targetted Binding Of The Estradiol Receptor, *J. skroidBiochem...*, Nos Id1989, 34., 301-305,
- 16 Gregory M. Anstead,* Kathryn E. Carlson,t and John A. Katzenellenbogen: The Estradiol pharmacophore: Ligand structure-estrogen receptor binding affinity relationships and a model for the receptor binding site, *Steroids*, 1997, 62:268-303,
- 17 S. Wold, L. Eriksson, Statistical Validation of QSAR Results, *Validation Tools in Chemometrics Methods in Molecular Design*, VCH Publishers, New York, 1995, 309-318.

CONCLUSION GENERALE

Conclusion générale :

Dans cette approche théorique, nous avons essayé d'analyser les paramètres structuraux et électroniques des complexes dérivés de l'œstradiol, dans le but d'une meilleure compréhension des facteurs qui déterminent l'effet du réarrangement haptotrope du fragment métallique $M(CO)_3$ sur la relative affinité de la liaison ostrogénique.

Nous avons favorisé deux méthodes théoriques.

L'analyse rationnelle basée sur les résultats des calculs quantiques en DFT et TD-DFT nous a permis de déterminer la structure électronique des complexes dérivés de l'œstradiol ; la coordination du fragment $Mn(CO)_3$ au cycle aromatique de l'œstradiol est du type η^2 . Les descripteurs quantiques issus de la DFT conceptuelle définissent ces complexes comme de très faibles électrophiles. Le domaine du spectre UV-visible des complexes dérivés de l'œstradiol s'étale sur les longueurs d'ondes de 110nm à 180 nm qui appartiennent à la région électromagnétique entre le UV et les rayons X.

La mesure de la relative affinité de la liaison ostrogénique n'est pas liée uniquement aux propriétés intrinsèques de l'œstradiol ; d'où l'absence totale de corrélation entre la RBA mesurée et les paramètres moléculaires calculés.

Ce résultat nous a conduit à passer à une étude QSAR (quantitative structure activity relationship). Dans cette étude nous avons abouti à une corrélation entre LogRBA et trois descripteurs ; la LUMO, la réfractivité molaire (MR) et le coefficient de partage octanol-eau Moriguchi MLOGP pour un ensemble de 30 molécules.

Le modèle QSAR trouvé est très robuste, possède des excellents paramètres prédictifs internes et externes. Ce modèle est capable de prédire la RBA de nouveaux composés.

ملخص

يتمحور عملنا على الدراسة النظرية لإعادة ترتيب الهبتوتروبية للشظايا $M(CO)_3$ في الحلقة العطرية للاستراديول تم إجراء الحسابات الكمومية عن طريق TDDFT و DFT. طبقت الدراسة QSAR لتأسيس علاقة بين المميزات الفيزيائية كيميائية للاستراديول مع جزيء المعقد العضوي $M(CO)_3$ و ال RBA المقاسة تجريبيا.

الكلمات الدالة : QSAR, إعادة ترتيب الهبتوتروبية, المعقد العضوي, DFT, TDDFT

Abstract

Our work refers to a theoretical study of haptotropic rearrangement of the fragments $M(CO)_3$ in the aromatic ring of estradiol. Quantum calculations were carried out the means of the DFT and TDDFT. The QSAR study was applied to establish the correlation between the physico-chemical parameters of oestradiol complexed with organometallic fragment $M(CO)_3$ and the RBA measured experimentally.

Key words: QSAR, haptotropic rearrangement, organometallic, DFT, TDDFT.

Résumé

Notre travail se rapporte à une étude théorique du réarrangement haptotrope des fragments $M(CO)_3$ dans le cycle aromatique de l'œstradiol. Les calculs quantiques ont été effectués aux moyens de la DFT et TDDFT. L'étude QSAR a été appliquée afin d'établir la corrélation entre les paramètres physico-chimiques de l'œstradiol complexée avec le fragment organométallique $M(CO)_3$ et la RBA mesurée expérimentalement.

Mot clé : QSAR, réarrangement haptotrope, organométallique, DFT, TDDFT.