

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA

RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE BATNA 1

FACULTE DES SCIENCES DE LA MATIERE

DEPARTEMENT DE CHIMIE

THESE DE DOCTORAT EN SCIENCES

Spécialité : Chimie

Présentée par

LEBBAL SAMEH

Thème

ETUDE THÉORIQUE STRUCTURALE DES COMPOSÉS DU
TITANE MONO, BI ET TRIMÉTALLIQUES POSSÉDANT UNE
ACTIVITÉ BIOLOGIQUE

JURY

Monsieur Ammar Dibi (Pr)	Université de BatnaPrésident
Madame Nadia Ouddai (Pr)	Université de Batna.....Rapporteur
Madame Dalila Hammoutene (Pr)	USTHBExaminatrice
Madame Nadjia Latelli (MC)	Université de M'sila.....Examinatrice
Madame Zoulikha Charifi (Pr)	Université de M'sila..... Examinatrice
Monsieur abdelatif Messaoudi (MC)	Université de Batna.....Examineur

Année universitaire 2015/2016

REMERCIEMENTS

*J'exprime mes profonds remerciements à ma directrice de thèse, Madame **Nadia Ounissi** Professeur à l'Université de Batna, pour avoir accepté de diriger ce travail, et qui je tiens à exprimer ma reconnaissance pour sa bienveillance et de m'avoir supervisé durant ces années, ainsi que pour l'aide qu'elle m'a apportée pour sa patience et son encouragement à finir ce manuscrit.*

*J'exprime ma plus profonde gratitude à monsieur **Ammar Dibi** Professeur à l'Université de Batna pour l'honneur qu'il me fait en examinant cette thèse et en présidant le jury.*

*Je tiens également à remercier très sincèrement Mesdames **Dalila Hammoutene** et **Zoulikha Charifi** pour le déplacement et pour avoir accepté de juger ce travail.*

*J'adresse également mes remerciements à Mademoiselle **Nadjia Latelli**, et à Monsieur **Abdellatif Messaoudi**, d'avoir accepté de juger ce travail.*

Mes remerciements vont également à mes collègues du laboratoire, merci à vous tous.

*Mes derniers remerciements et les plus importants, vont à mes proches : mes parents **smail** et **mabrouka** et mon mari **farid** et mes chères enfants **quosseï**, **ayhem** et **marame** mon meilleur soutien, merci pour m'avoir poussé si loin dans mon travail de thèse. À mes frères, mes sœurs, belles sœurs mes beaux parents mes beaux frères et sœurs pour m'avoir toujours poussé à faire mieux et m'avoir tant aidé.*

Sommaire

Sommaire	5
Liste des abréviations	8
Liste des tableaux	10
Liste des figures	11
Introduction générale	13
Référence	15

Chapitre I : Aspects Théorique et Méthodologique

I.1. Introduction	17
I.2. Base théorique	17
I.2.1. Approximation de Born-Oppenheimer	18
I.2.2. Les méthodes semi-empiriques	18
I.2.3. Les méthodes ab initio	19
I.3. La Théorie de la fonctionnelle de densité (DFT)	19
I.3.1. Aperçu historique	19
I.3.2. L'opérateur hamiltonien électronique	20
I.3.3. Les théorèmes d'Hohenberg et Kohn	20
I.3.3.1. Le premier théorème HK	20
I.3.3.2. Le second théorème HK	22
I.3.4. La méthode Kohn-Sham	23
I.3.5. Les approximations LDA, LSDA et GGA	27
I.4. La Théorie de la fonctionnelle de densité dépendante de Temps TD-DFT	29
I.4.1. Terminologie utilisée en UV	30
I.5. La méthode AIM et ses analyses	31
I.5.1. Caractérisation des points critiques	31
I.6. Références	34

Chapitre II : Etude théorique des complexes mono titane du type Cp_2TiCl_2

II.1. Introduction	38
II.2. Méthodes de calculs	39

II.3. Géométries optimisées	40
II.4. Analyse des charges	42
II.5. Analyse orbitale	44
II.6. Analyse par la méthode AIM	48
II.7. Propriétés optiques de quatre composés dérivés de dichlorotitanocène	54
II.8. Conclusion	61
II.9. Références	62

***Chapitre III : Etude prédictive de l'activité biologique des dérivés du
dichlorotitanocène aux moyens de la DFT***

III.1. Introduction	65
III.2. Méthode de Calcul	66
III.3. Relation quantitative structure/activité QSAR	68
III.3.1. Les Descripteurs	68
III.3.1.1. Coefficient de partage (LogP)	68
III.3.1.2. L'énergie de l'orbitale haute occupée HOMO	69
III.3.1.3. La polarisabilité α	69
III.3.1.4. La matrice de corrélation	69
III.3.2. Régression multi-linéaires MLR	69
III.3.2.1. Coefficient de détermination R^2	70
III.3.2.2. Le coefficient de détermination ajusté $R^2_{\text{ajusté}}$	71
III.3.2.3. test de Fisher F	71
III.3.3. Validation des modèles	71
III.3.3.1. Validation interne	71
III.3.3.2. Validation externe	72
III.3. 4. Règle de quik	73
III.3. 5. Domaine d'application	74
III.3. 6. Diagramme de régression	76
III.3. 7. Test de randomisation	78
III.4. Discussion des résultats	79
III.5. Test du modèle QSAR	79
III.6. Conclusion	81

III.7. Références	82
-------------------	----

Publication : A Predictive study of titanocene dichloride derivatives activity

Inside DFT

Article Sameh Lebaal , Mohamed AbdEsselem Dems et Nadia Ouddai

Chapitre IV : Etude théorique des complexes bimétalliques a base de titan

IV.1. Introduction	92
IV.2. Géométries optimisées	93
IV.3. Analyse des charges	94
IV.4. Analyse orbitale	95
IV.5. Analyse par la méthode AIM	98
IV.6. Propriétés optiques des composés étudiés	102
IV.7. Conclusion	103
IV.8. Références	109
Conclusion générale	111
Résumé	

Liste des abréviations

NDDO	Neglect of Diatomic Differential Overlap
CNDO	Complete Neglect of Differential Overlap
MNDO	Modified Neglect of Differential Overlap
AM1	Austin Model 1
PM3	Parameterized Model number 3
MP	Théorie de la perturbation de Møller-Plesset
MP2	Théorie de la perturbation de Møller-Plesset order 2
MP4	Théorie de la perturbation de Møller-Plesset order 4
CI	Interaction de configuration
CC	Théorie du cluster couplé
Ti	Titanium
Ru	Ruthinium
P	Phosphore
Cl	Chlore
Cp	Le groupe C ₅ H ₅ ⁻ , Cyclopentadienyle
R	Radical
Ph	Phenyle
μ_n	Indique le nombre d'atomes métalliques n liés au ligand considéré
ηⁿ	Indique le nombre d'atomes n du ligand coordonnés à chaque atome métallique
IC50	Inhibition concentration de 50%
LLC-PK	long lasting cell-Pig kidney
ADF	Amsterdam Density Functional
DFT	Density Functional Theory
TD-DFT	Time-dependent density functional theory
GGA	Généralised gradients approximation
PW91	Perdew –Wang
TZP	Triple Zeta polarisée
OM	Orbitale Moléculaire
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital

Abréviations

μ	Potentiel chimique
η	Dureté chimique
ω	Électrophilicité
α	Polarisabilité
d	Densité
LMCT	Ligand to Métal Charge Transfer
MLCT	Métal to Ligand Charge Transfer
ICT	Intramolecular Charge Transfer
f	force d'oscillateur
Uv-Vis	ultra violet visible
IR	Infra rouge
λ	longueur d'onde
QSAR	Quantitative structure/activité relation
LogP	Coefficient de partage octanol /eau
MLR	Multiple Linear Regression
F	Statistique de Fisher
PRESS	Prediction errors of the Somme squares
RMSE	Root Mean Square Error
R^2	Coefficient de détermination
Q^2_{LOO}	Coefficient de prédiction (leave one out)
Q^2_{LMO}	Coefficient de prédiction (Leave-Many-Out)
Q^2_{boot}	Coefficient de prédiction (bootstrapping)
EQMP	Ecart quadratique moyen de prédiction
EQMC	Ecart quadratique moyen calculé sur l'ensemble de calibration
EQMP_{ext}	Ecart quadratique moyen calculé sur l'ensemble de validation externe
R²_{adj}	Coefficient de détermination ajusté
SCE	Somme des carrés des écarts
SCT	Somme des carrés totale
AIM	Atom in molecules
PC	Point Critique
$\rho(\mathbf{r})$	densité électronique
$\nabla^2\rho(\mathbf{r})$	Laplacien

Liste des tableaux

Tableau II.1 : Nomenclature des complexes étudiés	39
Tableau II.2 : Les paramètres structuraux des différents composés étudiés (Les valeurs expérimentales sont en gras)	40
Tableau II.3 : Les paramètres structuraux des différents composés étudiés (Les valeurs expérimentales sont en gras)	42
Tableau II.4 : les charges de Hirschfeld des composés étudiés	42
Tableau II.5 : Descripteurs globaux de la réactivité (eV)	43
Tableau II.6 : les énergies (E), l'occupation (Occ) et les pourcentages (%)de OMs	46
Tableau II.7 : Les propriétés topologiques (en unité atomique) aux niveaux des points critiques PC des composés étudié	49
Tableau II. 8 : contributions et caractères des transitions électroniques	60
Tableau III.1 : les dérivés des différents composés de dichlorotitanocene	67
Tableau III.2 : Matrice de corrélation entre LogIC50 et les descripteurs	69
Tableau III.3 : Statistiques diagnostic du modèle sélectionné	73
Tableau III.4 : Valeurs des leviers (h_i) et les résidus standardisés	75
Tableau III.5 : Les valeurs expérimentales, prédites et calculées pour l'IC50 et les valeurs des descripteurs	77
Tableau III.6 : Modèle prédit	80
Tableau IV.1 : Les paramètres structuraux (Les valeurs expérimentales sont en gras)	93
Tableau IV.2 : Les paramètres structuraux(Les valeurs expérimentales sont en gras)	94
Tableau IV.3 : les charges de Hirschfeld	95
Tableau IV.4 : les énergies (E), l'occupation (Occ), les pourcentages (%)des OMs	97
Tableau IV.5 : Les propriétés topologiques (en unité atomique) aux niveaux des points critiques	100
Tableau IV.6 : contributions et caractères des transitions électroniques lors de l'excitation des composés	104

Liste des figures

Figure 1: dichlorotitanocène	13
Figure 2: dérivés de dichlorotitanocène	14
Figure I.1: le diagramme de Perrin-Jablonsky	29
Figure I.2: les différentes propriétés des spectres UV-visible	31
Figure II.1: les dérivés du dichlorotitanocène	38
Figure II.1.1 : les dérivés du dichlorotitanocène	41
Figure II.2: diagrammes orbitales	43
Figure II.3: Dessins HOMOs et LUMOs	45
Figure II.4: Représentation graphique des calculs AIM	51
Figure II.5: Spectres UV-visible des quatre composés	55
Figure II.6: Orbitales frontières des transitions d'excitation calculées du complexe 1	56
Figure II.7: Orbitales frontières des transitions d'excitation calculées du complexe 2	57
Figure II.8: Orbitales frontières des transitions d'excitation calculées du complexe 6	58
Figure II.9: Orbitales frontières des transitions d'excitation calculées du complexe 7	59
Figure III.1: diagramme de williams des résidus standardisés par rapport aux leviers ($h^*=0.602$)	76
Figure III.2: La ligne de régression des valeurs expérimentales et prédites de LogIC5	78
Figure III.3: Test de randomisation associé au modèle QSAR	79
Figure IV.1: les composés bimétalliques	92
Figure IV.2: diagrammes orbitales	96
Figure IV.3: Dessins HOMOs et LUMOs	96
Figure IV.4: Représentation graphique de calcul AIM pour le composé C1	98
Figure IV.5: Représentation graphique de calcul AIM pour le composé C2	99
Figure IV.6: Représentation graphique de calcul AIM pour le composé C3	99
Figure IV.7: Spectres UV-visible du composé C1	102
Figure IV.8: Spectres UV-visible du composé C2	102
Figure IV.9: Spectres UV-visible du composé C3	103
Figure IV.10: Orbitales frontières des transitions d'excitation du complexe C1	105
Figure IV.11: Orbitales frontières des transitions d'excitation du complexe C2	106
Figure IV.12: Orbitales frontières des transitions d'excitation du complexe C3	107

Introduction

Générale

Introduction Générale

Le développement des composés organométalliques utilisés en chimiothérapie, est l'un des domaines les plus utilisés dans la chimie bio-organométallique. Parmi les composés organométalliques les plus actifs dans ce domaine est le dichlorométhalocène Cp_2MCl_2 où $M = Fe, Ti, V, Nb$ et Mo [1,2].

En chimiothérapie les médicaments les plus utilisés sont à base de dichlorotitanocène Cp_2TiCl_2 voir **Figure1** [3,4]. L'étude de ces complexes a été effectuée depuis des années [5-6] ; même en étant peu toxique, efficace contre plusieurs types de cancer, mais les premiers tests réalisés s'étaient révélés décevants [7,8].

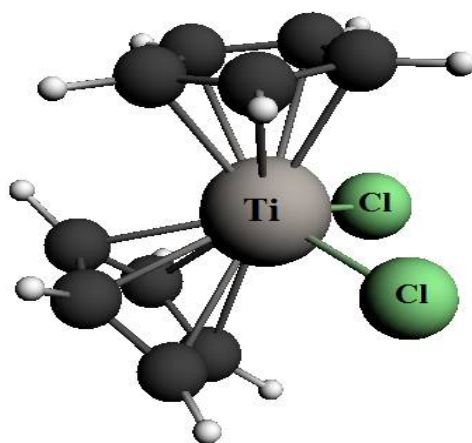


Figure1: dichlorotitanocène

Les composés organométalliques qui nous intéressent dans ce travail ont été synthétisés par le docteur Mathias Tacke et son équipe [9-14] de l'école de chimie et de chimie biologique de (UCD) «University College Dublin». Ils ont repris la molécule de dichlorotitanocène et synthétisés des dérivés. Les nouveaux composés ont été testés contre le cancer LLC-PK (pig kidney carcinoma cell line). Ce test a été mesuré en termes d'IC₅₀. Où IC₅₀ est l'activité biologique et c'est une donnée expérimentale mesurée dans les mêmes conditions.

La connaissance de la structure électronique et géométrique des molécules est très importante pour comprendre leur activité et réactivité. Nous essayerons d'analyser les modes de liaison métal-ligand, le nombre de coordination et par suite de corrélérer la topologie aux propriétés physicochimiques.

Notre objectif est de trouver à l'aide des calculs effectués en méthode de la théorie de la fonctionnelle de la densité DFT une relation entre structure et activité et comment améliorer la structure pour avoir une meilleure activité.

Ce manuscrit est présenté en quatre chapitres :

Le premier chapitre rappelle les méthodes de calculs de chimie quantique utilisées dans notre travail DFT, TD-DFT et AIM.

Le deuxième chapitre est consacré à une approche théorique des propriétés électroniques, structurales et optiques d'une famille de complexes monométalliques à base de titane du type dichlorotitanocène voir **Figure 2** ayant une activité biologique anti tumorale.

Le troisième chapitre porte sur l'étude d'une famille de 34 complexes du même squelette (Cp_2TiCl_2), en utilisant la méthode QSAR, le modèle cherché relie les paramètres calculés à l'activité biologique et peut aussi la prédire.

Le quatrième chapitre est consacré à l'étude théorique structurale des complexes bimétalliques à base de titane et de ruthénium, synthétisé par Philippe Richard et son groupe. Ces complexes possèdent une activité biologique anti tumorale [15].

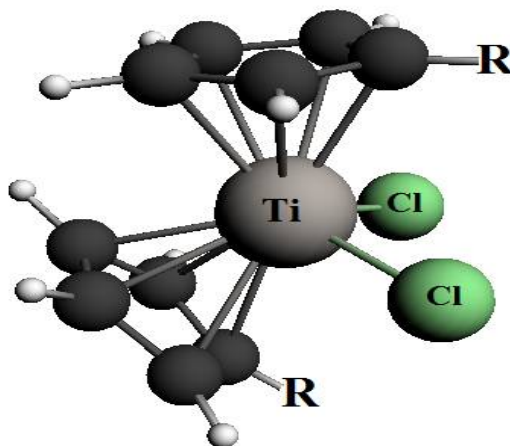


Figure 2: dérivés de dichlorotitanocène

Dans ce manuscrit les calculs sont effectués en méthode DFT (Density Functional Theory), méthode bien adaptée à l'étude de gros systèmes organométalliques. Les résultats présentés dans ce travail ont été effectués en utilisant des fonctionnelles du type GGA (PW91). Nous avons mis en œuvre pour cela le programme ADF 2012 (Amsterdam Density Functional).

Références

- [1] P. Köpf-Maier, H. Köpf, *Chem. Rev.*, **1987**, 87, 1137
- [2] P. Köpf-Maier, H. Köpf, *Struct. Bonding.*, **1988**, 70, 105
- [3] E. Melendez, *Crit. Rev. Oncol./Hematol.*, **2002**, 42, 309–315
- [4] F. Caruso, M. Rossi, *Metal Ions Biol. Syst.*, **2004**, 42, 353–384
- [5] P. Köpf-Maier, H. Köpf, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1979**, 18, 477–478
- [6] G. Lummen, H. Sperling, H. Luboldt, et al., *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **1998**, 42, 415–417
- [7] N. Kröger, U.R. Kleeberg, K. Mross, L. Edler, G. Saß, D. Hossfeld, *Onkologie.*, **2000**, 23 60–62
- [8] J. Fernández-Gallardo, T. BenelitaElie, F. J. Sulzmaier, et al., *Organometallics.*, **2014**, 33 (22), 6669–6681
- [9] M. Tacke, L. T. Allen, L. P. Cuffe, et al., *J. Organomet. Chem.*, **2004**, 689, 2242 – 2249
- [10] N. Sweeney, O. Mendoza, H. Müller-Bunz, et al., *J. Organomet. Chem.*, **2005**, 690, 4537 – 4544
- [11] J. Claffey, H. Müller-Bunz, M. Tacke *J. Organomet. Chem.*, **2010**, 695, 2105 – 2117
- [12] C. Pampillón, O. Mendoza, N. Sweeney, et al., *Polyhedron.*, **2006**, 25, 2101 – 2108
- [13] M. Hogan, J. Claffey, C. Pampillón, et al., *Organometallics.*, **2007**, 26, 2501 – 2506
- [14] J. Claffey, M. Hogan, H. Müller-Bunz, et al., *J. Organomet. Chem.*, **2008**, 693, 526 – 536
- [15] F. Pelletier, V. Comte, Philippe Richard, *J. Med. Chem.*, **2010**, 53, 6923–6933

Chapitre I

Aspects Théorique et

Méthodologique

I.1. Introduction

L'équation proposée par Schrödinger en 1926 ; est à la base de la chimie quantique. La résolution de cette équation est cependant trop compliqué pour des systèmes comportant plus de deux électrons, d'où l'utilisation des méthodes approchées.

Dans le domaine de la chimie quantique, deux grandes familles se dégagent: les méthodes semi-empiriques et les méthodes ab initio. Les méthodes semi empiriques de résolution rapide, elles permettent de modéliser les "gros" systèmes moléculaires grâce à deux approximations. La première consiste à ne prendre en compte que la couche de valence. La seconde à négliger la plupart des intégrales de répulsion électronique à plusieurs centres. Elles utilisent des paramètres ajustés aux résultats expérimentaux ou obtenus par des calculs ab initio.

I.2. Base théorique

La mécanique quantique est une branche de science qui décrit les phénomènes physico-chimiques régissant le monde de l'infiniment petit. L'équation de Schrödinger (1) [1] formulée en 1926 à partir des travaux de De Broglie, [2] est l'équation fondamentale de ce modèle, si l'on se place dans un cadre non relativiste.

$$\hat{H}\psi = E\psi \quad (1)$$

Avec ψ la fonction d'onde polyélectronique, E l'énergie totale du système et \hat{H} l'opérateur hamiltonien.

Dans l'équation de Schrödinger (1), l'opérateur hamiltonien \hat{H} est la somme des opérateurs d'énergies cinétiques et d'interactions des électrons et des noyaux d'un système équation (2).

$$\hat{H} = \hat{T}_N + \hat{T}_e + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{eN} + \hat{V}_{NN} + \hat{V}_{N,ext} + \hat{H}_{e,ext} \quad (2)$$

\hat{T}_N et \hat{T}_e sont les opérateurs d'énergie cinétique des noyaux et des électrons. \hat{V}_{ee} , \hat{V}_{eN} , \hat{V}_{NN} sont respectivement les opérateurs d'énergie potentielle d'interactions entre les électrons, entre les électrons et les noyaux et entre les noyaux. Les systèmes étant en général non isolés les uns des autres, les noyaux et les électrons subissent des champs

électrostatiques "extérieurs" générés par les noyaux ($\hat{V}_{N,est}$) et les électrons ($\hat{V}_{e,ext}$) des autres systèmes.

Cependant, les calculs quantiques en DFT sont réalisés sur des systèmes moléculaires pour lesquels la totalité des électrons et des noyaux sont pris en compte soit sous forme explicite, soit sous forme d'une valeur constante qui simule le champ électrostatique créé par une partie des électrons et des noyaux. Pour ce qui nous concerne, l'expression de l'hamiltonien utilisée peut s'écrire :

$$\hat{H} = \hat{T}_N + \hat{T}_e + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{eN} + \hat{V}_{NN} \quad (3)$$

I.2.1. Approximation de Born-Oppenheimer

La plupart des méthodes de calculs quantiques utilisent l'approximation de Born-Oppenheimer (BO) [3]. Elle consiste à dissocier le mouvement des noyaux et des électrons en considérant que la vitesse de déplacement des noyaux est négligeable par rapport à celle des électrons. Les noyaux sont considérés immobiles. Cette approximation permet de simplifier l'expression de l'hamiltonien (4) qui s'écrit alors :

$$\hat{H} = \hat{T}_e + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{eN} + \hat{V}_{NN} \quad (4)$$

I.2.2. Les méthodes semi-empiriques

Les méthodes semi-empiriques (NDDO, [4] CNDO, [5] MNDO, [6] AM1, [7] PM3, [8] etc) ne calculent explicitement qu'une faible part des énergies d'un système. En général, seuls les électrons de valence sont traités de manière explicite. Un grand nombre d'interactions biélectroniques sont négligées. Pour le reste, de nombreux paramètres interviennent qui sont ajustés sur des données expérimentales. Ce niveau de calculs peut donc être utilisé pour des systèmes de taille importante (plusieurs milliers d'atomes). Néanmoins, il s'applique en général aux systèmes stables, qui connaissent peu de formations ou de ruptures de liaisons, réduisant ainsi son champ d'action. Nos travaux de thèse reposent sur l'étude de réactions catalytiques qui sont, intrinsèquement, l'étude de formation et de rupture de liaisons moléculaires. Par ailleurs, les méthodes semi-empiriques connaissent un déficit de paramétrages pour

les systèmes organométalliques des métaux de transition. L'emploi de telles méthodes est donc inadaptée pour notre étude.

I 2.3. Les méthodes ab initio

Les méthodes ab initio désignent les méthodes Hartree-Fock (HF), post-HF et la DFT. La méthode HF [9] est la plus simple des méthodes ab initio, mais elle souffre d'un manque de précision lié en particulier à l'absence de prise en compte de la corrélation dynamique et à l'utilisation d'un champ électronique moyen pour exprimer la fonction d'onde polyélectronique d'un système à N électrons.

Les méthodes post-HF (MP, [10] MP2, [11] MP4, [12] CI, [13] CC, [14] etc) tiennent compte de la corrélation électronique. Mais les temps de calculs deviennent alors importants et limitent la taille des systèmes que l'on veut étudier. Elles demeurent néanmoins des méthodes précises et un résultat de calcul post-HF (souvent CC) peut être utilisé comme référence de comparaison, au même titre qu'une donnée expérimentale, pour un calcul réalisé à un niveau moins élevé. Les méthodes de calculs DFT se situent à mi-chemin des méthodes HF et post-HF car elles constituent un compromis pratique entre précision de calcul insuffisante (HF) et temps de calcul prééminent (post-HF). La précision et le temps d'un calcul DFT sont souvent satisfaisants pour des systèmes relativement importants (200 à 300 atomes).

Nous détaillons plus loin le cadre théorique de la DFT, qui est celui que nous avons choisi pour cette thèse.

I.3.La Théorie de la fonctionnelle de densité (DFT)

I.3.1.Aperçu historique

Peu de temps après la naissance de la mécanique quantique, L.H. Thomas et E. Fermi [15] ont introduit l'idée d'exprimer l'énergie totale d'un système polyélectronique comme une fonctionnelle de la densité électronique totale. Mais ce n'est qu'en 1964 que la formulation exacte de ce modèle appelé théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) fut proposée par Hohenberg et Kohn [16].

Ces auteurs ont démontré que toutes les propriétés, et en particulier l'énergie de l'état fondamental non dégénéré d'un système d'électrons, sont entièrement déterminées par la densité électronique de ce système. La dépendance de l'énergie par rapport à la densité n'est toutefois pas connue, mais la valeur exacte de la densité

correspond au minimum de l'énergie du système. L'énergie est donc une fonctionnelle de la densité.

Signalons la méthode développée par Slater en 1951 [17], également basée sur la densité électronique, et qui est devenue en 1974 la méthode $X\alpha$, qui fut un autre modèle précurseur de la DFT moderne. La méthode $X\alpha$ a joué un rôle majeur dans plusieurs applications notamment dans le domaine des complexes de métaux de transition et de composés de l'état solide.

I.3.2.L'opérateur hamiltonien électronique

L'expression de l'opérateur hamiltonien (4), dans le cadre de l'approximation de BO, peut être développée de la façon suivante :

$$\hat{H} = -\sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{|R_A - r_i|} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{|r_i - r_j|} + \sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{|R_A - R_B|} \quad (5)$$

avec, N le nombre total d'électrons, M le nombre total de noyaux, Z_A le numéro atomique du noyau A, $|R_A - r_i|$ la distance entre le noyau A et l'électron i, $|r_i - r_j|$ la distance entre les électrons i et j, $|R_A - R_B|$ la distance entre les noyaux A et B .

Le premier terme de cette expression exprime l'énergie cinétique des électrons, le deuxième l'énergie potentielle d'interaction noyaux-électrons, le troisième l'énergie potentielle d'interaction entre les électrons et enfin, le dernier terme exprime l'énergie potentielle d'interaction entre les noyaux.

I.3.3.Les théorèmes d'Hohenberg et Kohn

I.3.3.1. Le premier théorème HK

En 1964, Pierre Hohenberg et Walter Kohn montrent qu'un système dans un état fondamental, non-dégénéré possède une densité électronique $\rho_0(x, y, z)$ (ou $\rho_0(\mathbf{r})$) qui permet de connaître la fonction d'onde, l'énergie et toutes les propriétés électroniques de ce système [16].

On peut écrire l'hamiltonien (4) comme un hamiltonien électronique pur (6), en considérant l'interaction noyau-noyau comme une constante que l'on sort alors de l'expression (elle est simplement ajoutée à la fin d'un calcul) :

$$\hat{H} = \hat{T}_e + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{Ne} \quad (6)$$

Avec

$$\hat{T}_e = -\sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \nabla_i^2 \quad (7)$$

$$\hat{V}_{ee} = -\sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^M \frac{Z_A}{|r_i - r_j|} \quad (8)$$

$$\hat{V}_{Ne} = -\sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{|R_A - r_i|} \quad (9)$$

La valeur moyenne (10) de cet hamiltonien donne l'énergie électronique E_0 (11) de l'état fondamental :

$$\frac{\langle \psi_0 | \hat{H} | \psi_0 \rangle}{\langle \psi_0 | \psi_0 \rangle} = \bar{H} \quad (10)$$

$$\bar{H} = E_0 \quad (11)$$

avec, ψ_0 la fonction d'onde de l'état fondamental.

On peut écrire cette énergie comme la somme des valeurs moyennes des termes de l'expression (6) :

$$E_0 = \bar{T}_e + \bar{V}_{ee} + \bar{V}_{Ne} \quad (12)$$

Pour une meilleure lisibilité, la valeur moyenne \bar{X} d'un opérateur \hat{X} sera par la suite notée X .

Hohenberg et Kohn montrent alors que l'énergie E_0 de l'état fondamental d'un système est une fonctionnelle unique de la fonction de densité électronique au point de coordonnées r de l'espace :

$$E_0 = E[\rho_0(r)] = T_e[\rho_0(r)] + V_{ee}[\rho_0(r)] + V_{ext}[\rho_0(r)] \quad (13)$$

avec,

$$V_{ext} = \langle \psi_0 | \sum_{i=1}^N V(r)_i | \psi_0 \rangle = \int \rho_0(r) V(r) d(r) \quad (14)$$

$V(r)$ est la fonction d'énergie potentielle d'attraction nucléaire pour 1 électron localisé au point de coordonnées r de l'espace.

V_{ext} est le potentiel d'interaction noyaux-électron considéré comme un potentiel extérieur généré par les noyaux. Sa valeur est donc connue. L'expression (12) s'écrit donc :

$$E_0 = \int \rho_0(r) V(r) d(r) + T_0[\rho_0] + V_{ee}[\rho_0] \quad (15)$$

Seuls les deux derniers termes de cette expression ne sont pas connus directement.

I.3.3.2. Le second théorème HK

Le second théorème HK [16] repose sur le principe variationnel de Ritz et Rayleigh [18] ; et montre que pour toute fonction densité électronique d'essai $\rho_{tr}(r)$ qui satisfait les conditions suivantes :

$$\int \rho_{tr}(r) d(r) = N \quad (16)$$

N le nombre total d'électrons du système, et

$$\rho_{tr}(r) \geq 0 \quad (\forall r) \quad (17)$$

alors, l'inégalité ci-dessous est vérifiée :

$$E[\rho_{tr}] \geq E_0 \quad (18)$$

avec, $E[\rho_{tr}]$ la fonctionnelle de la densité électronique d'essai.

Selon ce théorème, une densité électronique d'essai peut donc en théorie fournir une énergie qui approche ou égale l'énergie vraie d'un état fondamental sans jamais être plus basse que celle-ci. En théorie, il serait donc possible, par itérations

successives, d'abaisser l'énergie initiale jusqu'à atteindre l'énergie vraie qui ne doit plus varier (énergie de convergence).

Cependant, la DFT n'est pas, au sens strict, une méthode "variationnelle" car une fonctionnelle de la densité peut donner une énergie inférieure à l'énergie vraie d'un état fondamental.

Les deux théorèmes HK, démontrés pour des états fondamentaux non dégénérés, furent généralisés par Levy pour des états fondamentaux dégénérés [19].

I.3.4. La méthode Kohn-Sham

À partir d'une densité électronique d'essai $\rho_{tr}(r)$ d'un système, les théorèmes HK nous disent qu'il est possible de connaître, en théorie, l'énergie de l'état fondamental de ce système.

Cependant, un moyen pratique pour parvenir à cette énergie doit être proposé. C'est en 1965, que Kohn et Sham établissent une méthode pour accéder à $\rho_0(r)$ et E_0 [20]. Ils firent l'hypothèse que, pour chaque système, un système auxiliaire ou "fictif" (noté S) d'électrons non-interagissants existe et que la densité électronique $\rho_s(r)$ de son état fondamental est égale à la densité électronique $\rho_0(r)$ de l'état fondamental du système réel d'électrons interagissants.

Donc, cette hypothèse nous dit que :

$$\rho_s(r) = \rho_0(r) \tag{19}$$

L'expression (15) s'écrit donc :

$$E_0 = \int \rho_s(r) V(r) d(r) + T_s[\rho_s] + \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho_s(r)\rho_s(r')}{|r-r'|} dr dr' + E_{XC}[\rho_s] \tag{20}$$

Avec, $T_s[\rho_s]$ l'énergie cinétique des électrons du système S, l'intégrale double étant l'expression de son énergie de répulsion électrostatique (les électrons sont considérés dans un continuum de charge de la densité électronique ρ_s , $|r - r'|$ la distance entre deux positions électroniques r et r' , $E_{XC}[\rho_s]$ est définie comme la fonctionnelle d'échange-corrélation.

Par ailleurs, la densité électronique $\rho_s(r)$ est définie en termes d'orbitales monoélectroniques, dites orbitales Kohn-Sham, notées θ^{KS} :

$$\rho_s(r) = \sum_i^{occ} f_i |\theta_i^{KS}(r)|^2 \quad (21)$$

Avec, f_i le coefficient qui indique le taux d'occupation de l'orbitale KS θ_i^{KS} ($f_i=2$ si l'orbitale est totalement occupée).

$T_S[\rho_S]$ peut alors s'écrire :

$$T_S[\rho_S] = -\frac{1}{2} \sum_i^{occ} \int \theta_i^{KS}(r) \nabla_i^2 \theta_i^{KS}(r) dr \quad (22)$$

L'expression (II.20) devient :

$$E_0 \int \rho_s(r) V(r) d(r) - \frac{1}{2} \sum_i^{occ} \int \theta_i^{KS}(r) \nabla_i^2 \theta_i^{KS}(r) dr + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho_S(r) \rho_S(r')}{|r-r'|} dr dr' + E_{XC}[\rho_S] \quad (23)$$

La difficulté de la DFT et de la méthode KS revient à exprimer correctement la fonctionnelle d'échange-corrélation $E_{XC}[\rho_S]$.

Kohn et Sham établissent le système suivant d'équations aux valeurs propres qui sont les énergies électroniques ε_i des orbitales KS θ_i^{KS} :

$$\hat{h}^{KS} \theta_i^{KS} = \varepsilon_i \theta_i^{KS}(r) \quad (24)$$

L'hamiltonien monoélectronique \hat{h}^{KS} s'écrit :

$$\hat{h}^{KS} = \left(-\frac{1}{2} \nabla^2 + \int \rho_S(r) V(r) dr + \int \frac{\rho(r')}{|r-r'|} + \frac{\delta E_{XC}[\rho(r)]}{\delta \rho(r)} \right) \quad (25)$$

avec, $\frac{\delta E_{XC}[\rho(r)]}{\delta \rho(r)}$ le potentiel d'échange-corrélation qui est la dérivée partielle de la fonctionnelle d'échange-corrélation par rapport à la densité électronique.

En pratique, deux orbitales KS θ_i^{KS} et θ_j^{KS} sont développées en combinaison linéaire de fonctions de base x_K et x_L , dans le cadre de l'approximation LCAO :

$$\theta_i^{KS} = \sum_{k=1}^b C_{ik} x_k \quad (26)$$

$$\theta_j^{KS} = \sum_{l=1}^b C_{jl} x_l \quad (27)$$

avec, b le nombre total de fonctions de base et C_{ik} , C_{jl} les coefficients qui pondèrent chaque fonction de base des sommes.

Le recouvrement entre deux orbitales moléculaires est exprimé de la façon suivante :

$$\int \theta_i^{KS*} \theta_j^{KS} d\tau = \sum_{k=1}^b \sum_{l=1}^b C_{ik} C_{jl} \int x_{ik} x_{jl} = \sum_{k=1}^b \sum_{l=1}^b C_{ik} C_{jl} S_{kl} \quad (28)$$

avec S_{kl} le recouvrement entre deux orbitales atomiques défini en terme de fonctions de base :

$$S_{kl} = \langle x_{ij} | x_{jl} \rangle \quad (29)$$

De la même manière, l'énergie des orbitales moléculaires s'exprime comme suit :

$$\int \theta_i^{KS*} \hat{h}^{KS} \theta_j^{KS} d\tau = \sum_{k=1}^b \sum_{l=1}^b C_{ik} C_{jl} H_{kl}^{KS} \quad (30)$$

avec, H_{kl}^{KS} la valeur propre "énergie" des orbitales atomiques définie en terme de fonctions de base :

$$H_{kl}^{KS} = \langle x_{ik} | \hat{h}^{KS} | x_{jl} \rangle \quad (31)$$

Une intégrale variationnelle W^{KS} est alors définie :

$$W^{KS} = \frac{\int \theta_i^{KS*} \hat{h}^{KS} \theta_j^{KS} d\tau}{\int \theta_i^{KS*} \theta_j^{KS} d\tau} \quad (32)$$

laquelle est une fonction des b coefficients C_i

$$W^{KS} = W^{KS}(C_1, C_2, \dots, C_b) \quad (33)$$

Les expressions (28), (30) et (32) nous donnent :

$$W^{KS} \sum_{k=1}^b \sum_{l=1}^b C_{ik} C_{jl} S_{kl} = \sum_{k=1}^b \sum_{l=1}^b C_{ik} C_{jl} H_{kl}^{KS} \quad (34)$$

La minimisation de W^{KS} permet d'approcher l'énergie de l'état électronique fondamental calculé. Une condition pour qu'une fonction à différentes variables soit dans un minimum est que sa dérivée partielle par rapport à toutes ses variables soit égale à 0 :

$$\frac{\delta W^{KS}}{\delta C_i} = 0 \quad (35)$$

En dérivant partiellement l'expression (34) par rapport à chaque coefficient C_i on obtient b équations, chacune répondant à l'expression suivante :

$$\frac{\delta W^{KS}}{\delta C_i} \sum_{k=1}^b \sum_{l=1}^b C_{ik} C_{jl} S_{kl} + W^{KS} \frac{\delta}{\delta C_i} \sum_{k=1}^b \sum_{l=1}^b C_{ik} C_{jl} H_{kl}^{KS} \quad (36)$$

Les coefficients C_i sont des variables indépendantes donc, si $j \neq i$ alors $\frac{\delta C_i}{\delta C_j} = 0$ et si $j = i$ alors $\frac{\delta C_i}{\delta C_j} = 1$.

En appliquant cette condition à l'expression (36), et en tenant compte que l'opérateur hamiltonien est un opérateur d'Hermité ($H_{ik}^{KS} = H_{ik}^{KS*} = H_{kl}^{KS}$), il vient :

$$2W^{KS} \sum_{l=1}^b C_l S_{kl} = 2 \sum_{l=1}^b C_l H_{kl}^{KS}, \text{ avec } k = 1, 2, \dots, b \quad (37)$$

Les équations KS sont alors obtenues :

$$\sum_{l=1}^b [C_l (H_{kl}^{KS} - W^{KS})] = 0 \quad \text{avec } k = 1, 2, \dots, b \quad (38)$$

La résolution du déterminant,

$$\det(H_{kl}^{KS} - W^{KS}S_{kl}) = 0 \quad (39)$$

permet d'obtenir les valeurs propres "énergies" des différents états ($W^{KS} = E^{KS}$). La valeur propre la plus basse ($W^{KS(1)}$) est alors injectée dans les équations (38) qui sont résolues pour fournir les coefficients C_l . Le coefficient $C_l^{(1)}$ est déterminé par normalisation. Les $C_b^{(1)}$ coefficients normés ayant été trouvés, ils sont injectés dans l'équation (37) ($\theta_j^{KS} = \sum_b C_{jb}^{(1)} X_b$) qui permet d'obtenir la fonction d'onde approchée θ_j^{KS} de l'état fondamental du système. Des valeurs propres W^{KS} plus hautes (39), injectées dans les équations (38), permettent de calculer des états excités.

1.3.5. Les approximations LDA, LSDA et GGA

L'approximation de la densité locale (LDA) [20] suppose que la densité électronique varie suffisamment lentement pour qu'il soit possible de remplacer localement, en un point de coordonnées r de l'espace, le système réel par un gaz d'électrons uniforme de densité $\rho_0(r)$.

On écrit alors la fonctionnelle d'échange-corrélation E_{XC} comme une fonctionnelle LDA :

$$E_{XC}^{LDA}[\rho_0(r)] = \int \rho_0(r) \varepsilon_{XC}[\rho_0(r)] dr \quad (40)$$

avec, $\varepsilon_{XC}[\rho_0(r)]$ l'énergie d'échange-corrélation du gaz d'électrons uniforme au point de coordonnées r de densité électronique ρ_0 .

$\varepsilon_{XC}[\rho_0(r)]$ peut s'écrire comme la somme des parts d'échange et de corrélation:

$$\varepsilon_{XC}[\rho_0(r)] = \varepsilon_X[\rho_0(r)] + \varepsilon_C[\rho_0(r)] \quad (41)$$

avec la fonctionnelle d'échange [16], [20]:

$$\varepsilon_X[\rho_0(r)] = -\frac{3}{4} \left(\frac{3}{\pi} \right)^{\frac{1}{3}} (\rho_0(r))^{\frac{1}{3}} \quad (42)$$

La part de l'énergie de corrélation $\varepsilon_C[\rho_0(r)]$, dans le cadre de l'approximation LDA a été déterminée par Vosko, Wilk et Nusair (VWN) [21]. On admettra que la corrélation électronique s'exprime le plus souvent par celle de VWN :

$$\varepsilon_c[\rho_0(r)] = \varepsilon_c^{VWN}[\rho_0(r)] \quad (43)$$

(notons que dans le cadre d'autre approximation, par exemple GGA -voir ci-dessous-, l'énergie de corrélation s'exprimera d'une manière différente).

Dans l'approximation LDA, les électrons de spin opposés sont appariés dans la même orbitale Kohn-Sham. Dans l'approximation de la densité de spin locale (LSDA), les électrons peuvent occuper des orbitales différentes ($\theta_{i\alpha}^{KS}$ et $\theta_{j\beta}^{KS}$). Pour des molécules à couches ouvertes, avec des géométries proches de la dissociation, l'approximation LSDA offre de meilleurs résultats que l'approximation LDA.

LSDA est aussi appelée la méthode "spin-DFT" car elle consiste à calculer séparément la densité électronique liée aux électrons de spin α ($\rho_0^\alpha(r)$) et celle liée aux électrons de spin β ($\rho_0^\beta(r)$) de façon à obtenir une fonctionnelle d'échange-corrélation dépendante de ces deux quantités :

$$E_{XC}^{LSDA}[\rho_0(r)] = E_{XC}[\rho_0^\alpha(r), \rho_0^\beta(r)] \quad (44)$$

L'approximation LSDA permet d'obtenir de bons résultats pour les géométries moléculaires à l'équilibre, les fréquences vibrationnelles et les moments dipolaires. En revanche, elle n'est pas optimale pour les calculs d'énergie d'atomisation [22]. Les approximations LDA et LSDA reposent sur le modèle du gaz d'électrons uniforme et sont donc appropriées aux systèmes dans lesquels la densité électronique varie peu.

Les fonctionnelles qui utilisent l'approximation du gradient généralisé (GGA) corrigent la variation de la densité électronique avec le déplacement des atomes. Cela revient à intégrer sur tout l'espace les gradients des densités de spin électroniques $\nabla\rho_0^\alpha(r)$ et $\nabla\rho_0^\beta(r)$. Les fonctionnelles GGA dépendent donc d'une fonction f à quatre variables :

$$E_{XC}^{GGA}[\rho_0(r)] = \int f(\rho_0^\alpha(r), \rho_0^\beta(r), \nabla\rho_0^\alpha(r), \nabla\rho_0^\beta(r)) dr \quad (45)$$

La fonctionnelle GGA combinant les deux corrections, celles de Becke et de Perdew, constitue la fonctionnelle Perdew-Wang (PW91) que nous avons utilisée dans notre travail.

I.4. La Théorie de la fonctionnelle de densité dépendante de Temps

TD-DFT

L'absorption de la lumière visible ou ultra-violette par une molécule provoque une excitation électronique qui entraîne des processus photophysiques de luminescence de transformations internes ou de croisements intersystèmes, et des processus photochimiques (rupture de liaison, isomérisation conduisant à de nouveaux produits soit dans leur état fondamental soit dans un état excité). Après excitation électronique, une molécule peut subir de nombreux processus comme le montre le diagramme de Perrin-Jablonsky suivant : Ce diagramme fait apparaître deux grands types de processus: les processus physiques et les processus chimiques.

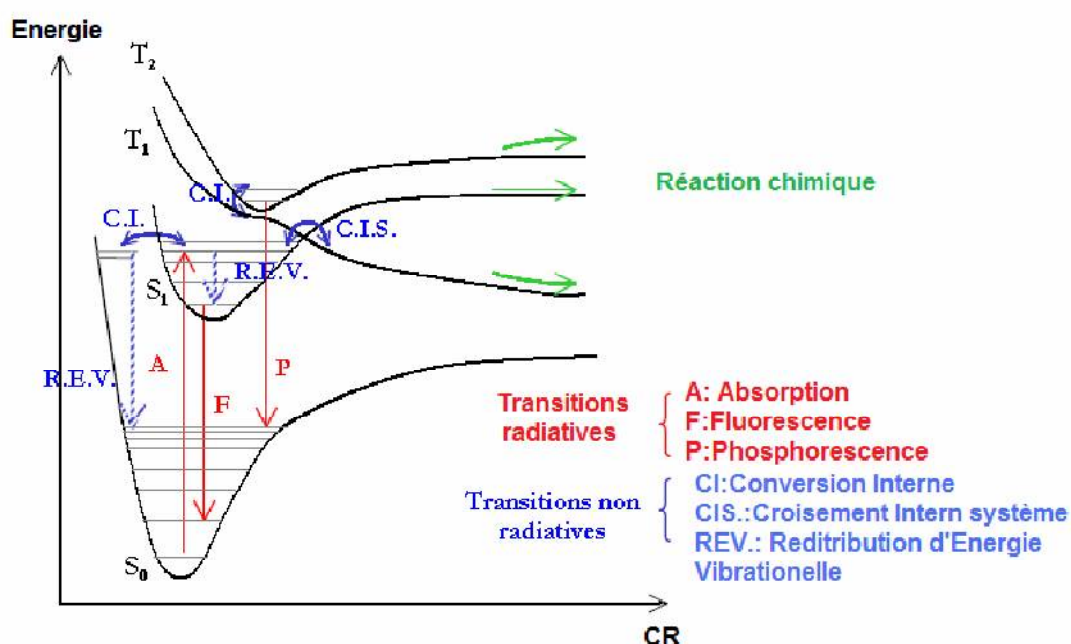


Figure I.1: le diagramme de Perrin-Jablonsky

Il existe deux types de transitions non adiabatiques :

-les transitions radiatives : fluorescence (transition entre états électroniques de même spin s'accompagnant d'une émission de photon) et phosphorescence (l'émission de

photon a lieu lors du passage d'un état électronique vers un état électronique de spin différent).

les transitions non radiatives : Conversion Interne (transition entre deux états électroniques de même spin), Croisement Inter Système (transition entre deux états électroniques de spin différents).

Les états électroniques excités les plus bas en énergie sont responsables du comportement photochimique et photophysique d'une molécule. Il convient alors de connaître leurs natures (symétrie et spin), leurs énergies et leurs forces d'oscillateurs dans la région de Franck-Condon et leurs énergies le long de la coordonnée de réaction. Les forces d'oscillateurs entre l'état fondamental et chacun des états excités peuvent être calculées.

Le choix de la stratégie de calcul est la partie la plus délicate. Avec l'avènement de la théorie Time-Dependent-Density-Functional-Theory TD-DFT faisant appel aux densités électroniques, de nombreux calculs de spectres d'absorption [23-26] ont été effectués.

En principe, la théorie de la fonctionnelle de la densité dépendante du temps TD-DFT est une méthode de choix pour calculer les propriétés de réponse des matériaux, pour des perturbations dépendantes du temps. Deux quantités en rapport avec le spectre UV- visible sont accessibles à partir des calculs TD-DFT, l'énergie de chaque transition électronique ou domaine d'absorption λ (nm) et la force d'oscillateur correspondante. Grâce à ces deux données, les spectres UV- visible sont ensuite simulés

I.4.1. 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). Le domaine du spectre ultraviolet utilisable en analyse s'étend environ de 190 à 400 nm. Le domaine du spectre visible s'étend environ de 400 à 800 nm.

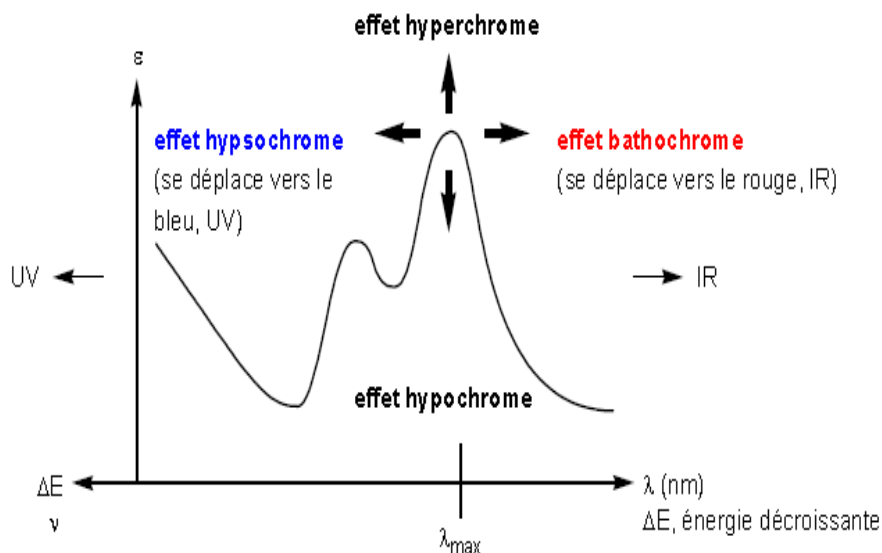


Figure I.2: les différentes propriétés des spectres UV-visible

I.5. La méthode AIM et ses analyses

Le rassemblement des deux principes la description topologique d'une molécule et plus particulièrement de ses liaisons chimiques, Richard. F.W.Bader a développé la théorie "Atoms In Molecules" AIM [27]. Cette théorie est basée sur l'étude de la densité électronique $\rho(r)$ qui peut être obtenue par des calculs de mécanique quantique ou déterminé expérimentalement [28,29]. Théorie AIM indique l'existence d'une liaison entre deux atomes sur des critères électroniques. L'existence d'une liaison chimique entre une paire d'atomes est conditionnée par l'apparition d'un point critique de la liaison BCP [30].

I.5.1. Caractérisation des points critiques

Un point critique est défini comme étant un minimum de densité électronique le long du chemin de liaison et un maximum dans les deux autres directions perpendiculaires. 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 séparation entre les quatre sortes de points critiques. Ce critère est obtenu à partir de la densité électronique du laplacien.

Les quatre types de points critiques:

*NCP (Nuclei Critical Point) : point critique de noyau ou $\nabla\rho(r)$ est égal à zéro selon x,y et z et $\nabla^2\rho$ est négatif selon x,y et z.

*BCP (Bond Critical Point) : point critique de liaison ou $\nabla\rho(r)$ est égal à zéro selon x,y et z et $\nabla^2\rho$ est négatif selon x et y et positif selon z.

*RCP (Ring Critical Point) : point critique de cycle ou $\nabla\rho(r)$ est égal à zéro selon x,y et z et $\nabla^2\rho$ est négatif selon x et positif selon y et z.

*CCP (Cage Critical Point) : point critique de cage ou $\nabla\rho(r)$ est égal à zéro selon x,y et z et $\nabla^2\rho$ est positif selon x,y et z.

selon la notation des topologistes :

$$NCP \leftrightarrow (3, -3)$$

$$BCP \leftrightarrow (3, -1)$$

$$RCP \leftrightarrow (3, +1)$$

$$CCP \leftrightarrow (3, +3)$$

Le premier chiffre indique que $\nabla\rho$ est égal à zéro dans les trois directions de l'espace. Le deuxième chiffre est la somme des signes de $\nabla^2\rho$ dans les trois directions de l'espace. Ainsi pour un BCP, on a deux signes négatifs et un signe positif soit $(-1) + (-1) + (1) = -1$. Il existe une équation équivalente à celle de la variance en thermodynamique qui permet de vérifier que l'on a trouvé tous les points critiques (relation de Poincare-Hopf) :

$$N_{NCP} - N_{BCP} + N_{RCP} - N_{CCP} = 1$$

La localisation des NCP est très facile puisque toutes les trajectoires du bassin atomique aboutissent au noyau. La localisation des BCP est plus complexe: les algorithmes de calculs se fondent sur l'approximation grossière qu'un BCP se situe entre deux noyaux puis ils examinent cette région de l'espace de manière itérative [31].

Dans la théorie AIM, l'atome est défini comme l'ensemble d'un attracteur et de son bassin. La surface entre deux bassins est nommée séparatrice. L'intersection entre une séparatrice et un axe interatomique se nomme point critique de liaison [30]. Les valeurs de la densité électronique $\rho(r)$ et de laplacien $\nabla^2\rho(r)$ aux points critiques ont été utilisées pour évaluer les propriétés de liaisons pour les composés sous l'étude. Une meilleure description peut être basée sur d'autres propriétés telles que la densité d'énergie cinétique $G(r)$, la densité d'énergie électronique totale $H(r)$, et le rapport de

ces quantités à la densité électronique $\rho(r)$ [32]. Le laplacien est lié à la densité d'énergie cinétique $G(r)$ (partout positif) et à la densité d'énergie potentielle $V(r)$ (partout négatif) à chaque point [33]. Les deux propriétés montrent un comportement différent dans les différents types des liaisons et sont donc utilisées dans des analyses topologiques de complexes des métaux de transition [32]. Selon le signe de la densité d'énergie électronique totale au point critique (PC), Espinosa et al [34] ont divisé les interactions atomiques en trois classes :

* Classes I: Les interactions à couche fermée, la liaison ionique, les interactions de VDW et la liaison hydrogène sont caractérisées par

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

* Classes II: La liaison covalente est caractérisée par

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

* Classes III: 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.6. Références

- [1] Schrödinger, E. *Ann. Phys.* **1926**, 79, 361
- [2] De Broglie, L. *Ann. Phys.* **1925**, 3, 22
- [3] Born, M.; Oppenheimer, R. *Ann. Phys.* **1927**, 84, 457
- [4] Pople, J. A.; Santry, D. P.; Segal, G. A. *J. Chem. Phys.* **1965**, 43, S129
- [5] (a) Pople, J. A.; Segal, G. A. *J. Chem. Phys.* **1965**, 43, S136
(b) Pople, J. A.; Segal, G. A. *J. Chem. Phys.* **1966**, 44, 3289
(c) Pople, J. A.; Gordon, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 91, 3702
- [6] (a) Dewar, M. J. S.; Thiel, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 4899
(b) Dewar, M. J. S.; Thiel, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 4907
- [7] Dewar, M. J. S.; Zoebisch, E. G.; Healy, E. F.; Stewart, J. J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 3902
- [8] (a) Stewart, J. J. P. *J. Comp. Chem.* **1989**, 10, 209
(b) Stewart, J. J. P. *J. Comp. Chem.* 1989, 10, 221. (c) Stewart, J. J. P. *J. Comp. Chem.* **1991**, 12, 320
- [9] (a) Hartree, D. R. *Proc. Cambridge Philos.* **1928**, 24, 89
(b) Slater, J. C. *Phys. Rev.* **1930**, 48, 35
(d) Roothaan, C. C. J. *Rev. Mod. Phys.* **1951**, 23, 69
(e) Pople, J. A.; Nesbet, R. K. *J. Chem. Phys.* **1954**, 22, 571.
(f) McWeeny, R.; Dierksen, G. *J. Chem. Phys.* **1968**, 49, 4852
- [10] Moller, C.; Plesset, M. S. *Phys. Rev.* **1934**, 46, 618
- [11] (a) Head-Gordon, M.; Pople, J. A.; Frisch, M. J. *Chem. Phys. Lett.* **1988**, 153, 503
(b) Frisch, M. J.; Head-Gordon, M.; Pople, J. A. *Chem. Phys. Lett.* **1990**, 166, 275
(d) Head-Gordon, M.; Head-Gordon, T. *Chem. Phys. Lett.* **1994**, 220, 12
(e) Saebo, S.; Almlof, J. *Chem. Phys. Lett.* **1989**, 154, 83
- [12] Krishnan, R.; Pople, J. A. *Int. J. Quant. Chem.* **1978**, 14, 91
- [13] Pople, J. A.; Head-Gordon, M.; Raghavachari, K. *J. Chem. Phys.* **1987**, 87, 5968
- [14] (a) Pople, J. A.; Krishnan, R.; Schlegel, H. B.; Binkley, J. S. *Int. J. Quant. Chem.* XIV **1978**, 545
(c) Cizek, J. *Adv. Chem. Phys.* **1969**, 14, 35
(d) Purvis, G. D.; Bartlett, R. J. *J. Chem. Phys.* **1982**, 76, 1910
(e) Scuseria, G. E.; Janssen, C. L.; Schaefer III, H. F. *J. Chem. Phys.* **1988**, 89, 7382

- (f) Scuseria, G. E.; Schaefer III, H. F. *J. Chem. Phys.* **1989**, 90, 3700
- [15] (a) Fermi, E. *Rend. Acad. Naz. Lincei.* **1927**, 6, 602
(b) Thomas, L. H. *Proc. Cambridge Phil. Soc.* **1927**, 23, 542
(c) Wigner, E. *Phys. Rev.* **1934**, 46, 1002
- [16] Hohenberg, P.; Kohn, W. *Phys. Rev. B* **1964**, 136, 864
- [17] Slater, J. C. *Phys. Rev.* **1951**, 81, 385
- [18] (a) Rayleigh, J. W. *Phil. Trans.* **1870**, 161, 77
(b) Ritz, W. J. *Rein. Angew. Math.* **1908**, 135, 1
(c) Arfken, G. *Mathematical Methods for Physicists*, Orlando, FL: Academic Press **1985**, 957
- [19] Levy, M. *Phys. Rev. A* **1982**, 26, 1200
- [20] Kohn, W.; Sham, L. J. *Phys. Rev. A* **1965**, 140, 1133
- [21] Vosko, S. H.; Wilk, L.; Nusair, M. *Can. J. Phys.* **1980**, 58, 1200
- [22] Levine, I. N. *Quantum Chemistry*, New Jersey, Prentice-Hall **2000**, 586. ISBN 0-13-685512-1
- [23] van Gisbergen, S. J. A.; Groeneveld, J. A.; Rosa, A.; Snijders, J. G.; Baerends, E. J. *J. Phys. Chem. A.* **1999**, 103, 6835-6844
- [24] Ricciardi, G.; Rosa, A.; van Gisbergen, S. J. A.; Baerends, E. J. *J. Phys. Chem. A.* **2000**, 104, 635-643
- [25] Turki, M.; Daniel, C.; Zalis, S.; Vlcek, A., Jr.; van Slageren, J.; Stufkens, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 11431-1144
- [26] Rosa, A.; Ricciardi, G.; Baerends, E. J.; van Gisbergen, S. J. A. *J. Phys. Chem. A.* **2001**, 105, 3311-3327
- [27] R. F. W. Bader, *Atoms in Molecules - A Quantum Theory*, Oxford University Press, Oxford, **1990**.
- [28] A. Bentien, A. E. C. Palmqvist, J. D. Bryan, S. Lattner, G.D. Stucky, L. Furenlid, B. B. Iversen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, 39, 3613-3616.
- [29] P. Coppens, *X-ray charge densities and chemical bonding*, Oxford University Press, Oxford, **1997**.
- [30] a) : P. L. A Popelier, G. Logothetis, *J. Organomet. Chem.* **1998**, 555, 1, 101.
b) : T. S. Thakur, G. R. Desiraju, *J. Mol. Struct. (Theochem)*, **2007**, 810, 1-3, 143.

c): R. F. W. Bader, *Atoms in Molecules - A quantum theory*, Oxford University Press, Oxford, **1990**.

[30] Etienne. Derat, thèse doctorat, Étude théorique de la formation et de la réactivité de complexes organométalliques à base de zirconium, l'Université de de Reims Champagne-Ardenne **2004**.

[31] N. Chéron, Thèse de doctorat de l'Université de Lyon, **2011**.

[32] I.V. Novozhilova, A.V.Volkov, P. Coppens, *Inorganic Chemistry*, **2004**, 43, 7, 2299.

[33] a) : P. Macci, A. Sironi, *Coord. Chem. ReV*, **2003**, 238-239, 383. b) : E. Espinosa, I.

Alkorta, J. Elguero, E. Molins, *J. Chem. Phys*, **2002**, 117, 12, 5529. c) : S. Mebs, J. Henn, B.

Dittrich, C. Paulmann, P. Luger, *J. Phys. Chem. A*, **2009**, 113, 29, 8366.

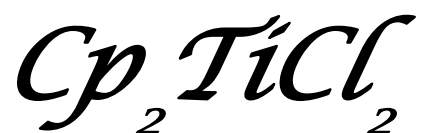
[34] A. Espinosa, L. Alkorta, J. Elguero, E. Molins, *J. Chem. Phys*, **2002**, 117, 5529.

Chapitre II

Etude théorique des

complexes mono

titane du type



II.1. Introduction

La chimiothérapie a échoué dans le traitement de plusieurs types de cancer. Les composés organométalliques comme le dichloroméталocène Cp_2MCl_2 où M:Ti, Fe, Pt, V et Mo ont une remarquable activité biologique anti tumorale [1,2]. Comme déjà vue, les dérivés du dichlorotitanocène Cp_2TiCl_2 depuis une décennie et jusqu'à maintenant, montrent une forte activité anti tumorale [3-5].

Des travaux ont montré que ce complexe organométallique, tout en étant peu toxique, est efficace vis à vis d'un grand nombre de tumeurs, les études cliniques ont malheureusement été arrêtées [4,6]. Mathias tacke et son groupe ont synthétisé et évalué des dérivées de dichloroméталocène [7-12], **Figure II.1** et **Tableau II.1**. Ces dérivés ont montré une activité anti tumorale intéressante contre plusieurs types de cancer. Dans ce travail on a essayé de faire une étude théorique structurale d'un ensemble de dix complexes ayant une activité biologique contre LLC-PK (long lasting cell-Pig kidney), l'étude sur ce type de cancer a été réalisé dans les mêmes conditions, cette activité a été mesurée en termes d'IC50 (concentration d'inhibition de 50%).

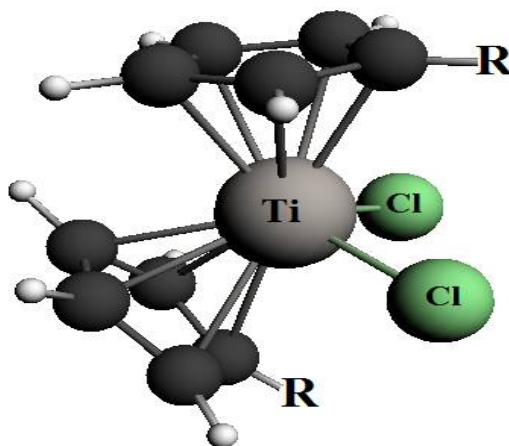


Figure II.1 : les dérivés du dichlorotitanocène

R= A, B, C, D, E et F

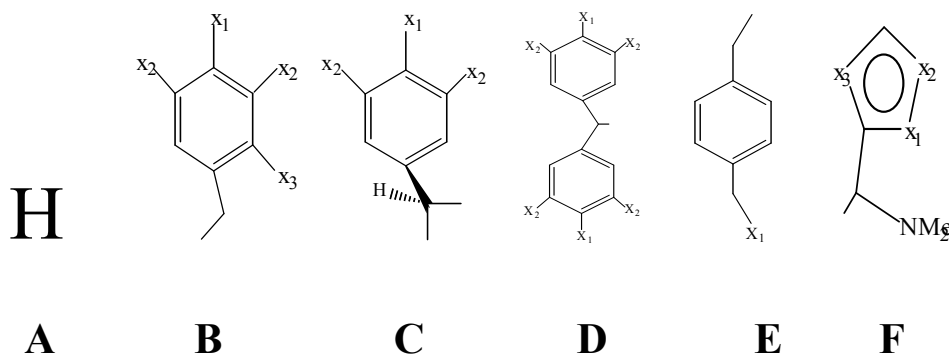


Tableau II.1 : Nomenclature des complexes étudiés

R	X1	X2	X3	Nomenclature
A	1	/	/	Titanocene dichloride
B	2	N(Me) ₂	H	p-dimethylaminobenzyl
	3	OMe	OMe	3,4,5-trimethoxy-benzyl
	5	OMe	H	p-methoxy-benzyl
	7	H	H	2-methoxy-benzyl
C	6	N(Me) ₂	C	1,2-di(p-N,N-dimethylaminophenyl)ethanediyl
D	8	H	OMe	di-(3,5 dimetoxyphenyl) methyl
E	9	N(Et) ₂	/	4-diethyle amine-benzyl
	10	N(CH ₂ CH ₂) ₂	/	4-pyrrolidin-1-ylmethyl-benzyl
F	4	N(N(Me) ₂)	N	N, N-dimethylamino 2(N, N-dimethylamino) methylimidraz-olyl) methyl

II.2. Méthodes de calcul

Les composés étudiés dans cette thèse, comportent plus d'une cinquantaine d'atomes, la méthode choisie doit être capable de traiter des systèmes avec précision. De plus, il sera nécessaire, non seulement d'accéder à l'énergie, mais également de pouvoir optimiser sa géométrie sans contrainte. C'est pourquoi nous avons choisi la DFT, dont l'utilisation pour l'étude des complexes de métaux de transition a été largement validée [13-20].

L'ensemble des calculs présentés dans ce chapitre ont été effectués avec le code ADF (Amsterdam Density Functional) version 2012.01 [21], développé par Baerends et al [22]. Les effets relativistes sont traités dans le cadre de l'approximation ZORA [23]. Le programme DGrid [24] a permis l'ensemble des calculs AIM et Le programme Chemcraft 1.4 [25] a été utilisé pour la représentation des points critiques. Les transitions électroniques ont été calculées à l'aide de l'approche TD-DFT [26-27].

II.3. Géométries optimisées

Les principaux résultats des optimisations des géométries en DFT ; effectuées sur les dérivés du dichlorotitanocène (RCp)₂TiCl₂ ou R= A, B, C, D, E et F; sont regroupés dans le **Tableau II.2 et II.3**, les distances et les angles expérimentaux sont en gras. Un bon accord est obtenu entre les distances mesurées expérimentalement et calculées. De faibles déviations sont observées au niveau des angles, Les valeurs de l'angle dièdre Cp₁-Ti-Cp₂-Cl₁ sont très proches y compris dans l'intervalle (124°-128°) .

Tableau II.2 : Les paramètres structuraux des composés étudiés
(Les valeurs expérimentales sont en gras)

	Distance (Å)			
	Ti-Cl ₁	Ti-Cl ₂	Ti-Cp ₁	Ti-Cp ₂
1	1.95/ 1.95	1.95/ 1.95	1.95/ 1.95	1.95/ 1.95
2	2.37/ 2.37	2.37/ 2.36	2.11/ 2.06	2.11/ 2.06
3	2.35/ 2.35	2.35/ 2.35	2.08/ 2.08	2.08/ 2.08
4	2.37/ 2.45	2.41/ 2.45	2.11/ 1.90	2.14/ 1.90
5	2.45/ 2.45	2.45/ 2.45	1.90/ 1.90	1.90/ 1.90
6	2.04/ 2.04	2.01/ 2.04	2.03/ 2.03	2.03/ 2.03
7	2.37/ 2.45	2.37/ 2.45	2.11/ 1.90	2.11/ 1.90
8	2.45/ 2.44	2.45/ 2.44	1.89/ 1.90	1.89/ 1.90
9	2.37/ 2.45	2.35/ 2.45	2.10/ 1.90	2.11/ 1.90
10	2.45/ 2.45	2.45/ 2.45	1.90/ 1.90	1.90/ 1.90

Cp: cyclopentadiényle / Cl: chlore

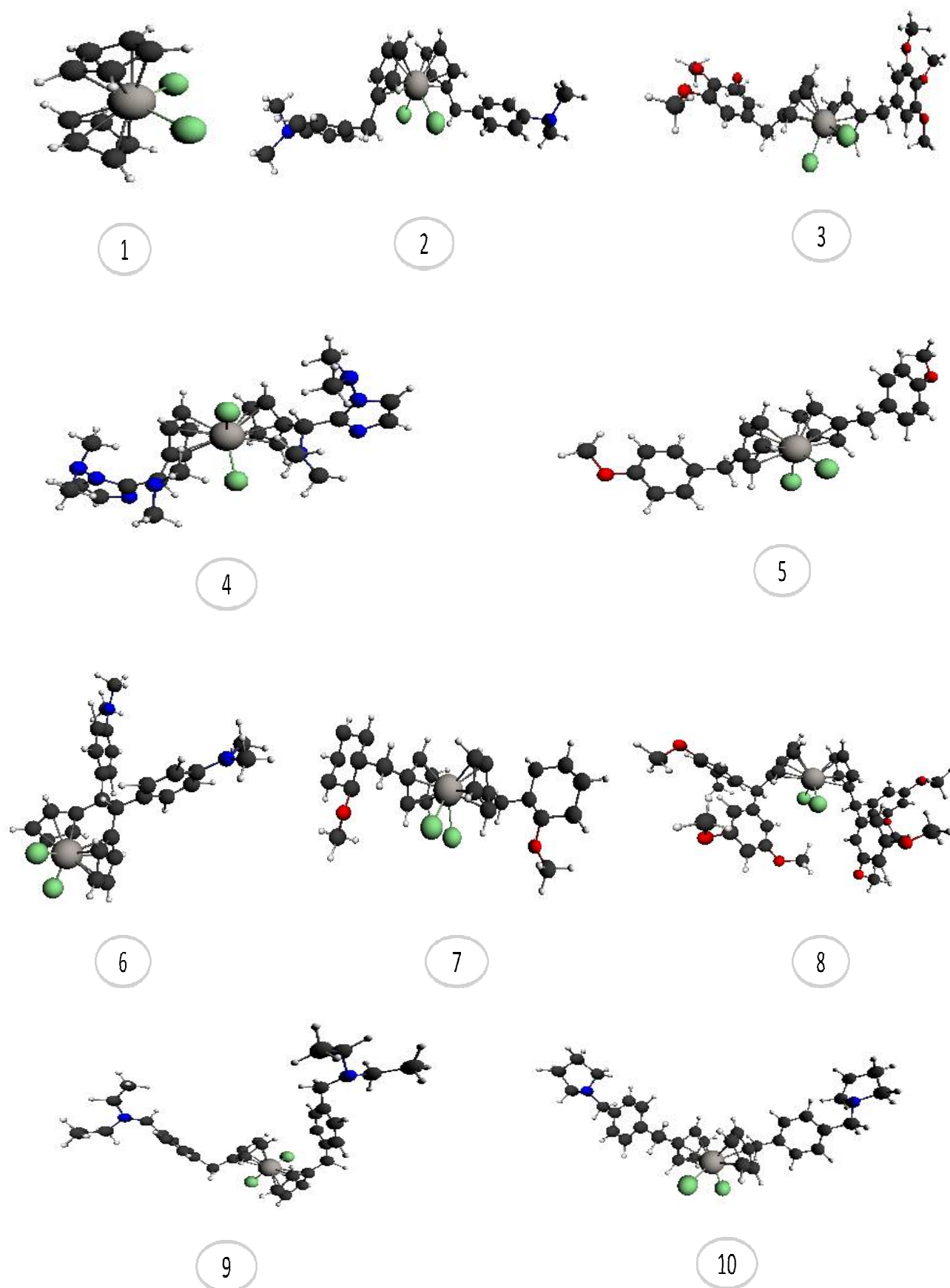


Figure II.1.1 : les dérivés du dichlorotitanocène

Tableau II.3 : Les paramètres structuraux des composés étudiés

(Les valeurs expérimentales en gras)

Angle (°)							
	Cl ₁ - Ti-Cl ₂	Cp ₁ - Ti-Cp ₂	Cl ₁ - Ti-Cp ₁	Cl ₁ - Ti-Cp ₂	Cl ₂ - Ti-Cp ₁	Cl ₂ - Ti-Cp ₂	Cp ₁ - Ti-Cp ₂ - Cl ₁
1	98/ 98	133/ 131	106/ 103	105/ 103	105/ 99	106/ 104	128
2	97/ 91	133/ 133	106/ 106	106/ 106	106/ 106	106/ 106	132
3	96/ 96	131/ 131	106// 106	106/ 106	106/ 106	106/ 106	128
4	109/ 114	133/ 146	111/ 91	91/ 100	93/ 101	101/ 99	124
5	66/ 66	158/ 157	100/ 99	98/ 100	98/ 100	100/ 99	128
6	95/ 95	130/ 130	108/ 108	107/ 107	107/ 107	105/ 105	132
7	68/ 68	130/ 130	105/ 101	107/ 96	107/ 96	105/ 101	145
8	78/ 100	111/ 103	112/ 105	113/ 105	104/ 104	96/ 107	127
9	60/ 97	142/ 131	107/ 105	105/ 107	108/ 107	104/ 105	129
10	58/ 61	153/ 146	99/ 102	101/ 109	108/ 107	99/ 100	128

Cp: cyclopentadiényle

II.4. Analyse des charges

L'évaluation des charges atomiques obtenues par une analyse de Hirshfeld pour les dix composés sont illustrées dans le **Tableau II.4**. Un abaissement des charges du Titane au 0.3 ceci confirme l'existence d'une liaison covalente, et on remarque que la charge positive est localisée sur le métal ; les deux cyclopentadiényles et les deux chlores portent une charge négative élevée, ceci traduit une liaison électrostatique.

Tableau II.4: les charges de Hirschfeld des composés étudiés

	Ti	Cl	Cp ₁ / Cp ₂	Cp
1	0.3405	-0.4113	-0.2651/-0.2646	-0.5297
2	0.3450	-0.3681	-0.2201/-0.2211	-0.4412
3	0.3300	-0.4048	-0.2145/-0.2153	-0.4298
4	0.3454	-0.3138	-0.2171/-0.2108	-0.4279
5	0.3304	-0.4001	-0.2153/-0.2151	-0.4304
6	0.3254	-0.4443	-0.2237/-0.2235	-0.4472
7	0.3381	-0.4052	-0.2234/-0.2233	-0.4467
8	0.3385	-0.3049	-0.2134/-0.2318	-0.4452
9	0.3484	-0.4102	-0.2056/-0.2354	-0.4410
10	0.3442	-0.4070	-0.2209/-0.2219	-0.4428

Cp: cyclopentadiényles

Tableau II.5: Descripteurs globaux de la réactivité (ev)

	IC50	logp	μ	ω	η
1	2.00E-3	-0.6	-4.59	10.03	1.05
2	1.20E-4	3.46	-4.17	12.53	0.69
3	2.53E-6	2.02	-4.06	10.73	0.77
4	5.40E-6	-1.08	-3.79	13.84	0.52
5	2.10E-5	2.06	-4.2	9.2	0.96
6	2.70E-4	2.97	-3.85	11.25	0.66
7	9.70E-3	2.42	-4.20	8.59	1.02
8	7.80E-5	3.34	-4.37	10.67	0.89
9	6.10E-6	4.07	-4.07	9.20	0.90
10	2.40E-5	3.36	-4.09	10.20	0.82

l'analysant les paramètres du **Tableau II.5** qui représente quelque descripteurs de la réactivité la comparaison entre le coefficient de partage logP qui représente la solubilité avec l'activité biologique IC50 on peut dire que d'apprêt ces résultats préliminaire il n'y a pas de corrélation entre IC50 et logP. D'apprêt les paramètres de l'électrophilicité et la dureté on peut affirmer que ces complexes sont des électrophiles mous.

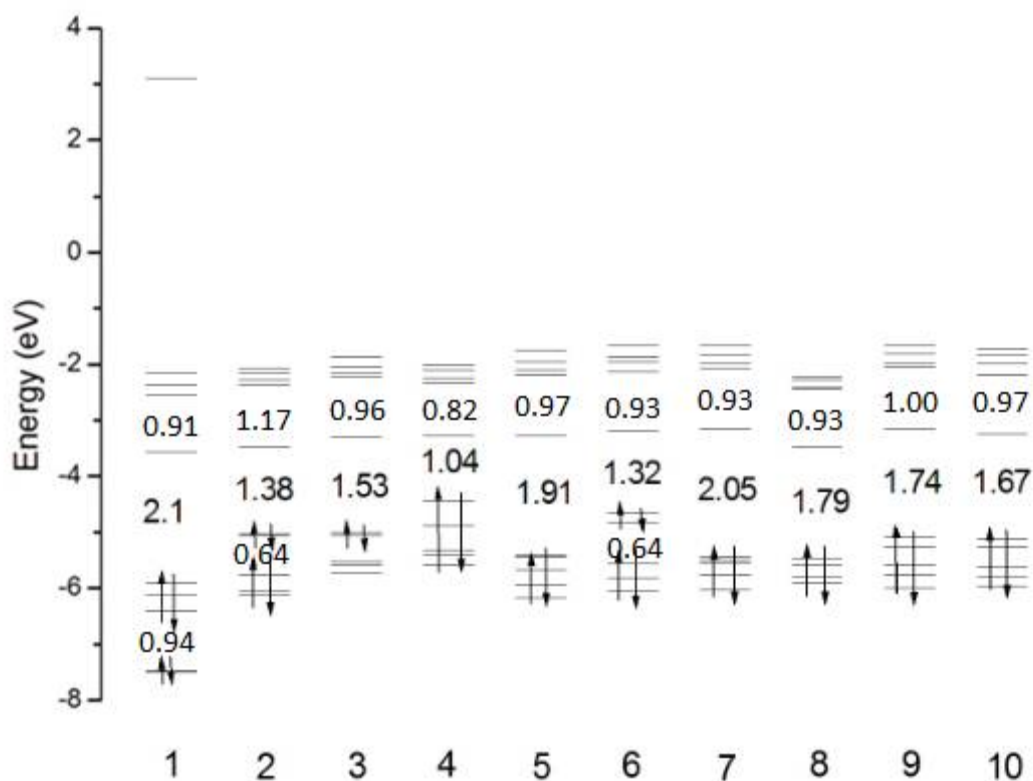


Figure II. 2: diagrammes orbitales

II.5. Analyse orbitalaire

Les diagrammes orbitaux moléculaires obtenus en méthode DFT, pour les différents composés optimisés: $(Cl_2Ti(CpR)_2)$ sont comparés sur la **Figure II.2**. Un large écart énergétique séparant les orbitales occupées des orbitales vacantes (respectivement 2.1, 1.38, 1.53, 1.04, 1.91, 1.32, 2.05, 1.1.79 ,1.74 et 1.67 eV). Il est important de noter que la substitution augmente l'énergie des orbitales occupées, en laissant inchangée celle de des orbitales vacantes. L'allure du diagramme orbitalaire DFT **Figure II.2** de ces complexes indique que la réduction de ces complexes devrait être facile à cause de l'écart énergétique entre les orbitales vacantes LUMO et LUMO+1 car ils présentent tous une orbitale vide basse en énergie(-4.46 eV) à caractère majoritaire titane.

Le dessin des HOMOs et des LUMOs voir **Figure II.3** montre que les HOMOs des dix composés sont à caractère ligand, les LUMOs sont à caractère métal.

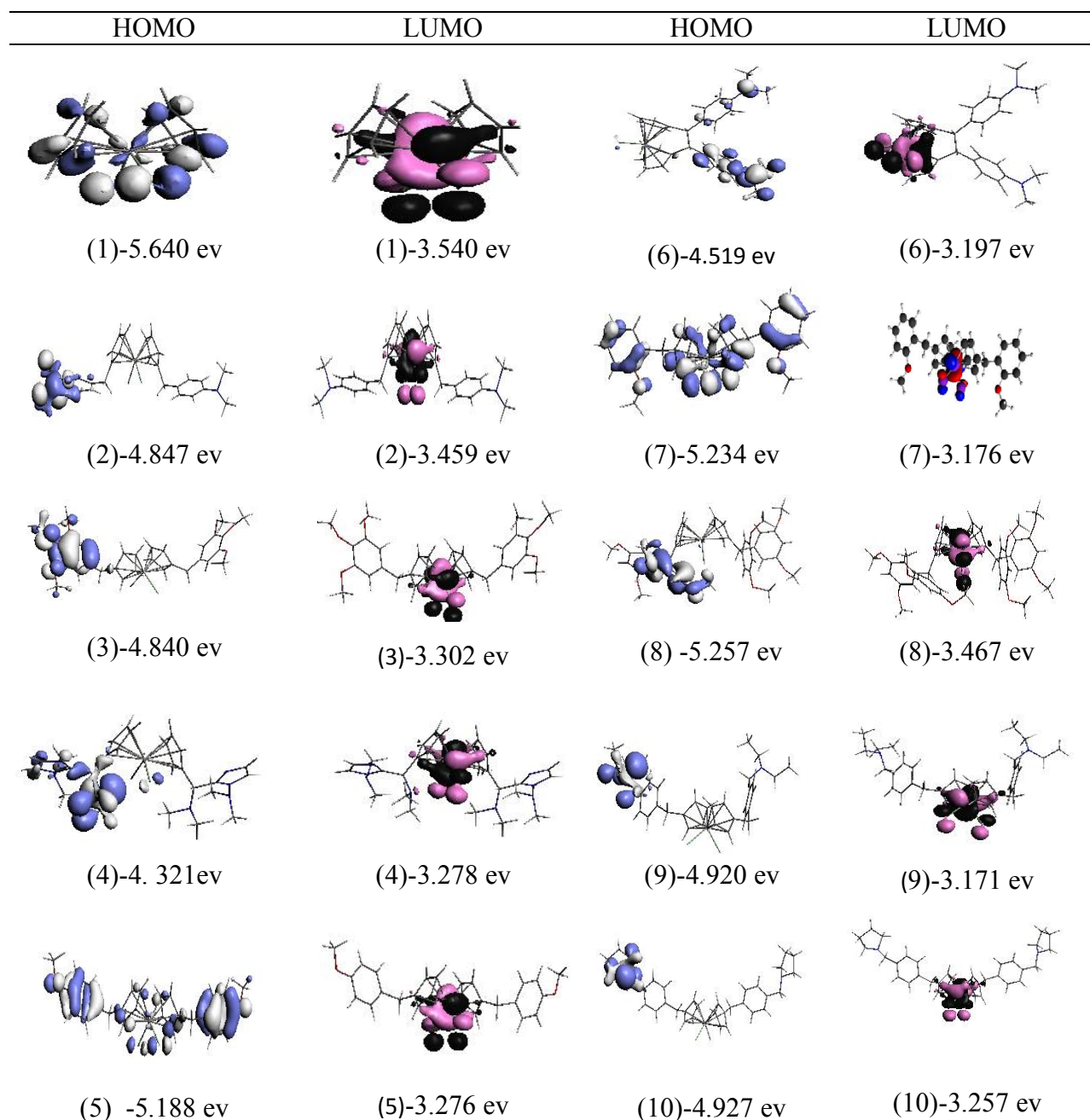


Figure II.3: Dessins des HOMOs et LUMOs

Chapitre II

Tableau II.6 : les énergies (E), l'occupation (Occ), les pourcentages (%) des OMs

1	HOMO-8	HOMO-1	HOMO	LUMO	LUMO+1	LUMO+2
occ	2.00	2.00	2.00	0.00	0.00	0.00
Energie (ev)	-7.812	-5.815	-5.640	-3.540	-2.628	-2.474
Ti%	13	6	5	80	79	62
Cl%	87	62	45	16	/	17
Cp ₁ %	/	16	25	3	11	11
Cp ₂ %	/	16	26	1	10	10
2	HOMO-2	HOMO-1	HOMO	LUMO	LUMO+1	LUMO+2
occ	2.00	2.00	2.00	0.00	0.00	0.00
Energie (ev)	-5.521	-4.880	-4.847	-3.459	-2.484	-1.025
Ti%	11	/	/	86	60	/
Cl%	34	/	/	14	17	/
Cp ₁ %	26	/	/	/	11	/
Cp ₂ %	29	/	/	/	12	/
R ₁ %	/	/	100	/	/	35
R ₂ %	/	100	/	/	/	65
3	HOMO-2	HOMO-1	HOMO	LUMO	LUMO+1	LUMO+2
occ	2.00	2.00	2.00	0.00	0.00	0.00
Energie (ev)	-5.292	-4.887	-4.840	-3.302	-2.338	-2.281
Ti%	/	/	/	/	78	63
Cl%	3	/	/	/	2	11
Cp ₁ %	/	/	/	/	10	13
Cp ₂ %	/	/	/	/	9	13
R ₁ %	/	100	53	100	/	/
R ₂ %	97	/	47	/	/	/
4	HOMO-4	HOMO-1	HOMO	LUMO	LUMO+1	LUMO+7
occ	2.00	2.00	2.00	0.00	0.00	0.00
Energie (ev)	-5.368	-4.730	-4.321	-3.278	-2.360	-0.543
Ti%	/	/	/	82	60	/
Cl%	/	2	/	13	17	/
Cp ₁ %	/	/	/	1	11	7
Cp ₂ %	/	/	/	4	12	/
R ₁ %	/	/	100	/	/	93
R ₂ %	100	98	/	/	/	/
5	HOMO-2	HOMO-1	HOMO	LUMO	LUMO+1	LUMO+2
occ	2.00	2.00	2.00	0.00	0.00	0.00
Energie (ev)	-5.431	-5.220	-5.188	-3.276	-2.303	-2.222
Ti%	11	2	2	86	78	64
Cl%	34	3	7	14	3	18
Cp ₁ %	26	/	7	/	10	10
Cp ₂ %	29	2	3	/	9	9
R ₁ %	/	39	50	/	/	/
R ₂ %	/	54	31	/	/	/

Chapitre II

6	HOMO-2	HOMO-1	HOMO	LUMO	LUMO+1	LUMO+5
occ	2.00	2.00	2.00	0.00	0.00	0.00
Energie (ev)	-5.319	-4.670	-4.519	-3.197	-2.259	-1.145
Ti%	6	/	/	81	81	/
Cl%	44	/	/	16	/	/
Cp ₁ %	27	/	2	2	9	/
Cp ₂ %	23	/	2	1	10	/
R ₁ %	/	4	96	/	/	72
R ₂ %	/	96	/	/	/	28

7	HOMO-2	HOMO-1	HOMO	LUMO	LUMO+1	LUMO+5
occ	2.00	2.00	2.00	0.00	0.00	0.00
Energie (ev)	-5.333	-5.270	-5.234	-3.176	-2.216	-1.121
Ti%	7	2	4	83	79	2
Cl%	52	7	29	14	3	/
Cp ₁ %	15	/	14	1.5	9	/
Cp ₂ %	13	/	15	1.5	9	/
R ₁ %	6	40	19	/	/	48
R ₂ %	7	51	17	/	/	50

8	HOMO-2	HOMO-1	HOMO	LUMO	LUMO+1	LUMO+4
occ	2.00	2.00	2.00	0.00	0.00	0.00
Energie (ev)	-5.538	-5.354	-5.257	-3.467	-2.534	-1.560
Ti%	4	/	/	81	76	/
Cl%	36	2	/	15	2	/
Cp ₁ %	21	/	/	2	11	/
Cp ₂ %	18	/	/	2	11	/
R ₁ %	7	/	100	/	/	/
R ₂ %	15	99	/	/	/	100

9	HOMO-2	HOMO-1	HOMO	LUMO	LUMO+1	LUMO+6
occ	2.00	2.00	2.00	0.00	0.00	0.00
Energie (ev)	-5.345	-5.069	-4.920	-3.171	-2.171	-1.321
Ti%	8	/	/	78	77	/
Cl%	40	/	/	18	2	/
Cp ₁ %	27	/	/	2	8	/
Cp ₂ %	26	/	/	2	13	/
R ₁ %	/	/	100	/	/	/
R ₂ %	/	100	/	/	/	100

10	HOMO-2	HOMO-1	HOMO	LUMO	LUMO+1	LUMO+6
occ	2.00	2.00	2.00	0.00	0.00	0.00
Energie (ev)	-5.374	-5.073	-4.927	-3.257	-2.304	-1.163
Ti%	6	/	/	79	83	/
Cl%	43	/	/	15	/	/
Cp ₁ %	26	/	/	4	8	/
Cp ₂ %	25	/	/	3	9	/
R ₁ %	/	100	/	/	/	9
R ₂ %	/	/	100	/	/	91

Cp: cyclopentadiényle

R₁ : radical lié au Cp₁

R₂ : radical lié au Cp₂

La composition des orbitales frontières des complexes étudiés est montrée dans le **Tableau II.6**, le changement de ligand en passant d'un composé non substitué aux composés substitués montre un changement dans leurs composition ; les LUMOs sont majoritairement à caractère métallique pour tous les composés et délocalisées sur le centre métallique et les chlores avec un pourcentage variant entre 14% et 18%. La composition des HOMOs est presque centrée sur l'un des radicaux et les deux cyclopentadiényles (Cp). Le schéma des orbitales frontières **Figure II.3** montre que les HOMOs sont à caractère radicalaire, excepté pour les complexes 1, 5 et 7; où elles présentent un faible caractère métallique.

II.6. Analyse par la méthode AIM

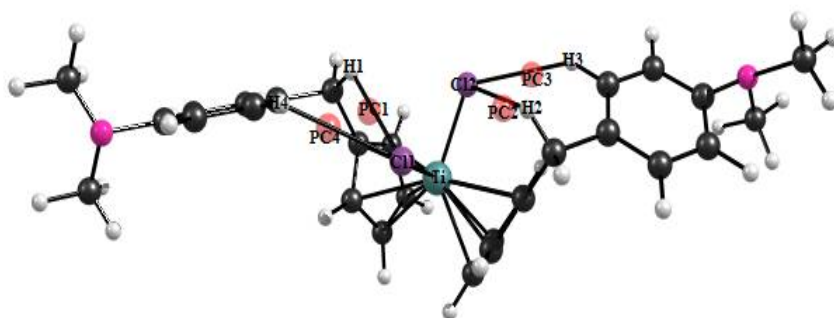
Les valeurs de la densité électronique $\rho(r)$ et de laplacien $\nabla^2\rho(r)$ aux points critiques ont été utilisées pour évaluer les propriétés de liaisons pour les composés. D'après l'étude d'Espinosa et al [28] (voir chapitre 1). Les résultats du calcul AIM [29] sont illustrés dans le **Tableau II.7** et représentés dans la **Figure II.4**. on remarque l'absence des liaisons hydrogènes dans la molécule non substitué celle qui représente l'activité la plus faible, On remarque l'existence de deux jusqu'à dix points critiques. Le signe positif du laplacien $\nabla^2\rho(r)$ et de la densité d'énergie électronique totale $H(r)$ au point critique des liaisons Cl-H, N-H, O-H, C-H et H-H et la valeur inférieure de la densité électronique $\rho(r)$ sont révélateurs d'une liaison hydrogène on peut noter que la molécule qui représente le plus nombre de liaison hydrogène avec des densité électronique plus forte possède l'activité la plus élevée.

Tableau II.7: Les propriétés topologiques (en unité atomique) aux niveaux des points critiques PC des composés étudiés

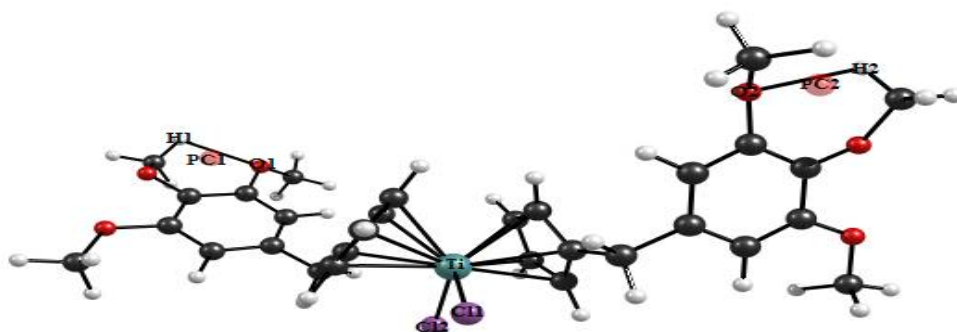
Point critique	Liaison	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	$ V /G$	H(r)
2					
PC1	Cl(1)-H(1)	0.0088	0.0308	0.7792	0.0014
PC2	Cl(2)-H(2)	0.0085	0.0299	0.7753	0.0014
PC3	Cl(2)-H(3)	0.0069	0.0219	0.7363	0.0011
PC4	Cl(1)-H(4)	0.0051	0.0166	0.7018	0.0010
Point critique	Liaison	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	$ V /G$	H(r)
3					
PC1	O(1)-H(1)	0.0149	0.0617	0.8227	0.0023
PC2	O(2)-H(2)	0.0149	0.0598	0.8307	0.0022
Point critique	Liaison	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	$ V /G$	H(r)
4					
PC1	N(1)-H(1)	0.0138	0.0419	0.8703	0.0012
PC2	Cl(1)-H(2)	0.0127	0.0430	0.8364	0.0015
PC3	Cl(2)-H(3)	0.0127	0.0421	0.8367	0.0015
PC4	N(2)-H(4)	0.0119	0.0440	0.8038	0.0018
PC5	Cl(2)-H(5)	0.0109	0.0354	0.8073	0.0014
PC6	H(3)-H(6)	0.0108	0.0365	0.8087	0.0015
PC7	H(5)-H(7)	0.0107	0.0392	0.7905	0.0017
PC8	N(1)-H(8)	0.0102	0.0340	0.8146	0.0013
Point critique	Liaison	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	$ V /G$	H(r)
5					
PC1	Cl(1)-H(1)	0.0408	0.0114	0.8106	0.0016
PC2	Cl(2)-H(2)	0.0396	0.0112	0.8081	0.0016
Point critique	Liaison	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	$ V /G$	H(r)
6					
PC1	C(1)-H(1)	0.0132	0.0508	0.8141	0.0020

Chapitre II

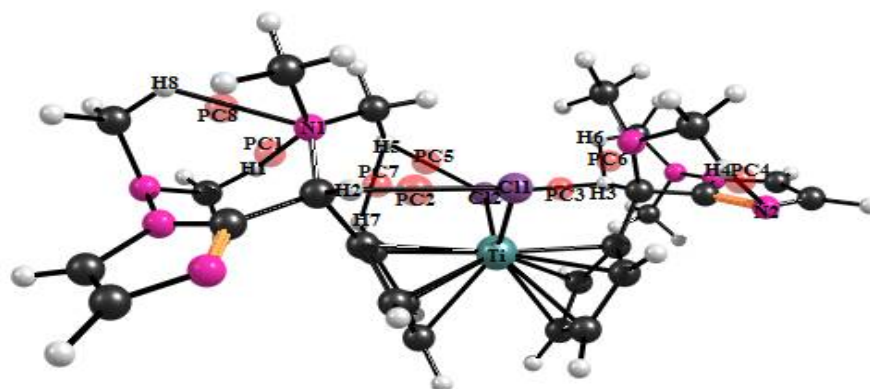
Point critique	Liaison	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	$ V /G$	$H(r)$
7					
PC1	Cl(1)-H(1)	0.0100	0.0375	0.7924	0.0015
PC2	Cl(2)-H(2)	0.0099	0.0374	0.7915	0.0015
PC3	O(1)-H(3)	0.0088	0.0316	0.7600	0.0016
PC4	O(2)-H(4)	0.0083	0.0306	0.7543	0.0016
Point critique	Liaison	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	$ V /G$	$H(r)$
8					
PC1	H(1)-H(2)	0.0146	0.0483	0.8448	0.0016
PC2	H(3)-H(4)	0.0121	0.0417	0.8088	0.0017
PC3	Cl(2)-H(5)	0.0112	0.0374	0.8154	0.0015
PC4	Cl(2)-H(6)	0.0090	0.0296	0.7725	0.0014
PC5	Cl(1)-H(7)	0.0060	0.0201	0.7119	0.0011
PC6	H(3)-H(8)	0.0057	0.0181	0.7199	0.0010
PC7	H(9)-H(8)	0.0029	0.0091	0.6356	0.0006
PC8	H(11)-H(12)	0.0021	0.0062	0.6025	0.0004
PC9	H(13)-H(14)	0.0012	0.0038	0.5727	0.0003
Point critique	Liaison	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	$ V /G$	$H(r)$
9					
PC1	C(1)-H(1)	0.0122	0.0460	0.8077	0.0019
PC2	H(2)-H(3)	0.0103	0.0371	0.8007	0.0015
PC3	Cl(2)-H(4)	0.0089	0.0311	0.7856	0.0014
PC4	Cl(2)-H(5)	0.0066	0.0211	0.7231	0.0011
PC5	Cl(1)-H(6)	0.0043	0.0140	0.6873	0.0008
Point critique	Liaison	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	$ V /G$	$H(r)$
10					
PC1	H(1)-H(2)	0.0130	0.0423	0.8331	0.0015
PC2	Cl(1)-H(3)	0.0107	0.0376	0.8030	0.0015
PC3	C(1)-H(4)	0.0052	0.0185	0.6980	0.0011



2

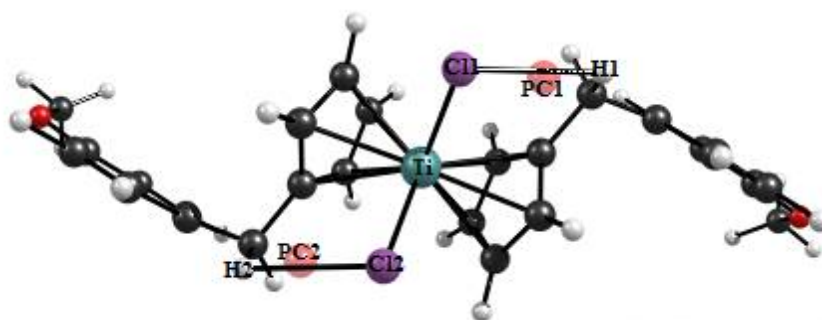


3

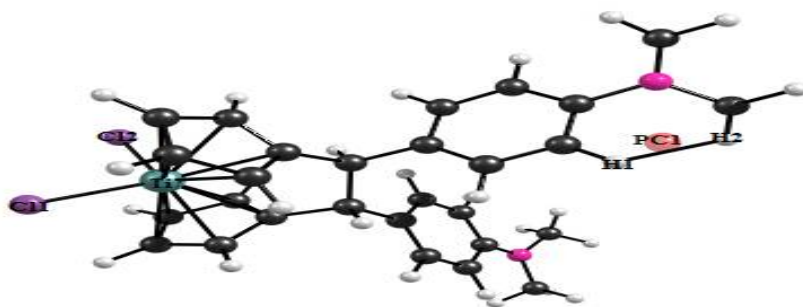


4

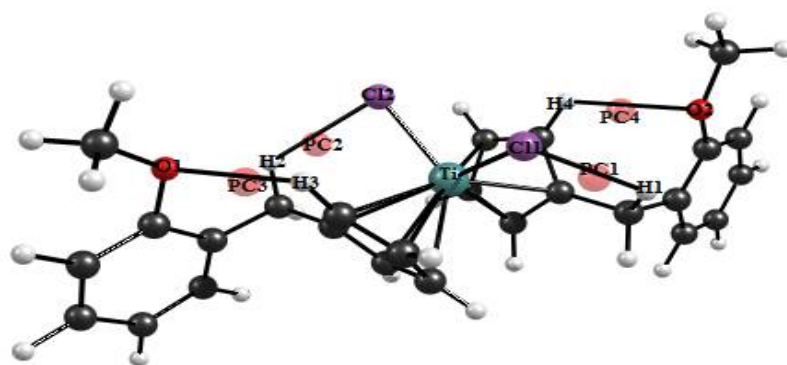
Figure II.4: Représentation graphique des calculs AIM



5

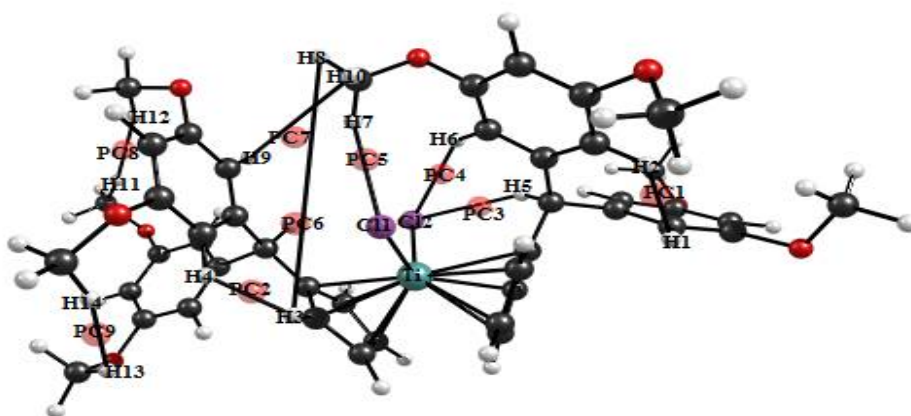


6

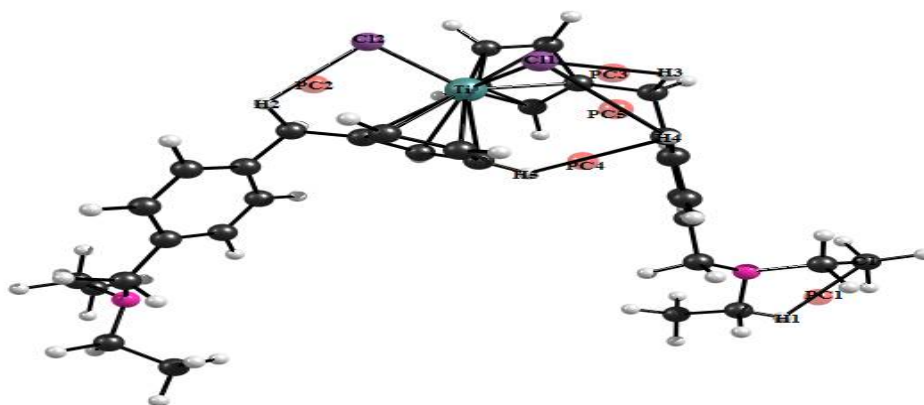


7

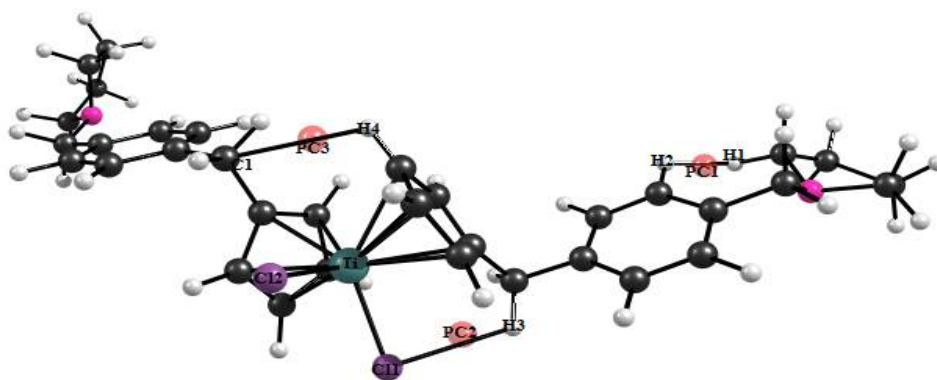
Figure II.4: Représentation graphique des calculs AIM



8



9



10

Figure II.4: Représentation graphique des calculs AIM

I.7. Propriétés optiques des quatre composés du dichlorotitanocène

Les transitions électroniques résultant de l'absorption de la lumière visible ou UV sont dites "Verticales" car la molécule n'a pas le temps de changer de géométrie entre l'état fondamental (relaxé) et l'état électronique excité (non relaxé). L'énergie des quanta ($\Delta E = h\nu = hc/\lambda$) dépend de la nature des molécules (fonctions, type de liaisons, type d'atomes, des substituants). Des calculs en TD-DFT (time-dependent density functional theory) ont été effectués sur les complexes monométalliques, dans le but de déterminer la nature des transitions électroniques et l'influence des substituants sur les propriétés optiques. Les spectres simulés UV-visible des quatre composés 1, 2, 6 et 7 à base de titane ont été calculés voir **Figure II.5**. Les résultats des calculs effectués sur les quatre composés 1, 2, 6 et 7 sont rassemblés dans Figure II.5, **Tableau II. 8** et les **Figures II.6, II.7, II.8 et II.9**.

L'allure des spectres montre que ces composés absorbent intensivement dans l'uv-visible. Une forte intensité du composés non substitué de nature ligand métal se situe à 220 nm, les spectres des composés substitués représentent des bandes un peu large et moins intense deux de nature ligand métal et un autre de nature $\pi \rightarrow \pi^*$. L'apparition des transitions HOMO et LUMO suivent l'évolution des valeurs du gap et les transitions sont tous de même nature un transfert de charge du Ligand au métal.

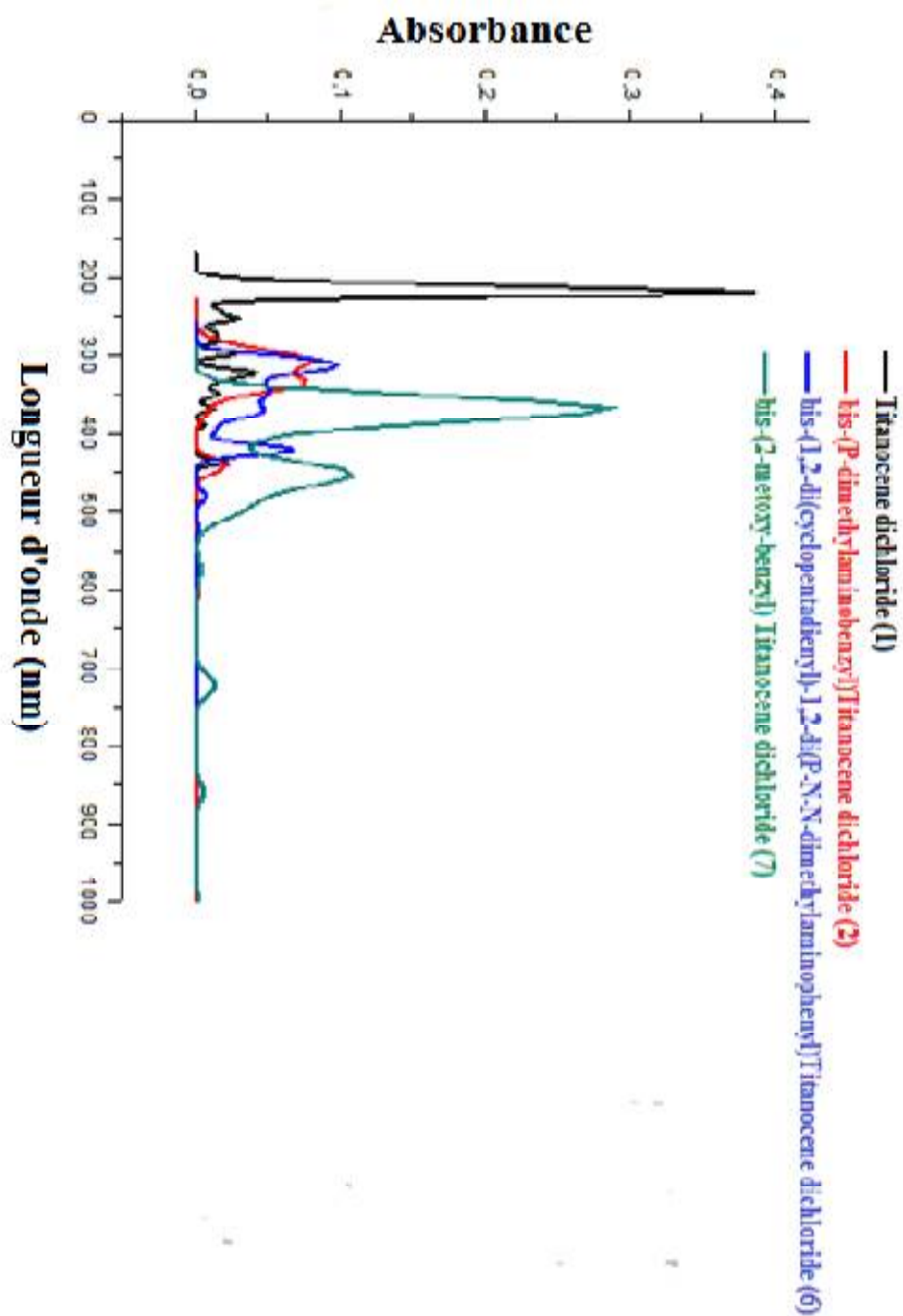


Figure II.5 : Spectres UV-visible des quatre composés

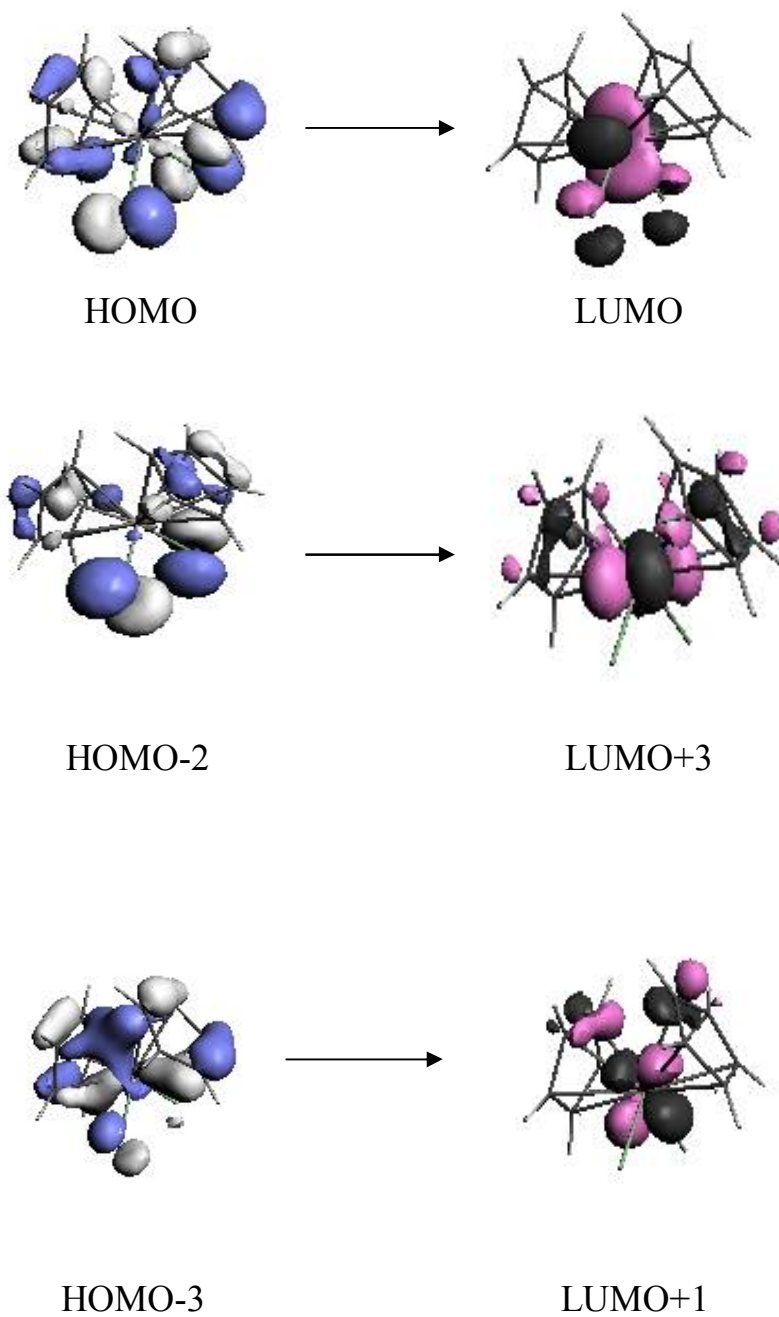


Figure II.6: Orbitales frontières des transitions d'excitation calculées du complexe 1

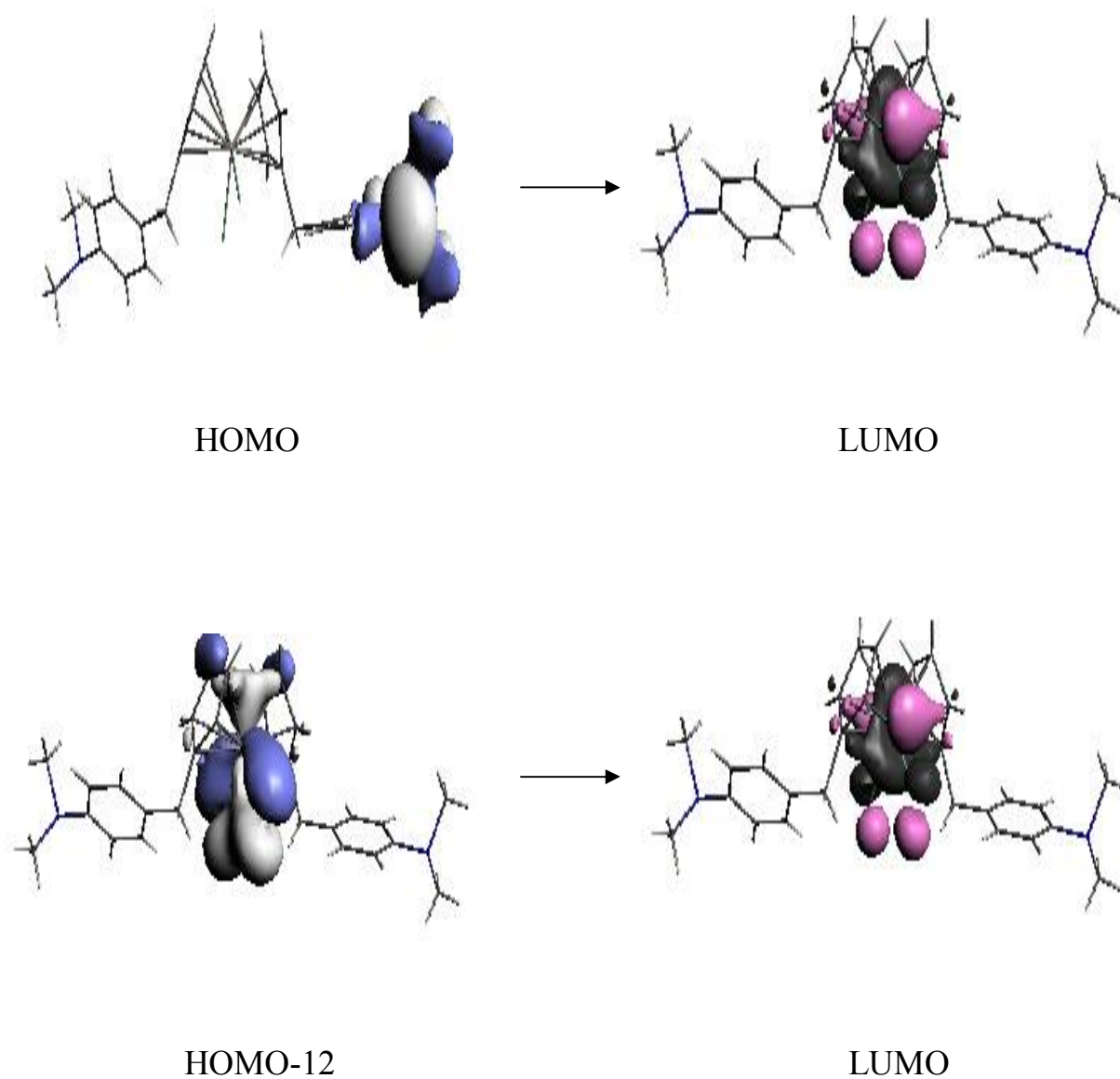


Figure II.7: Orbitales frontières des transitions d'excitation calculées du complexe 2

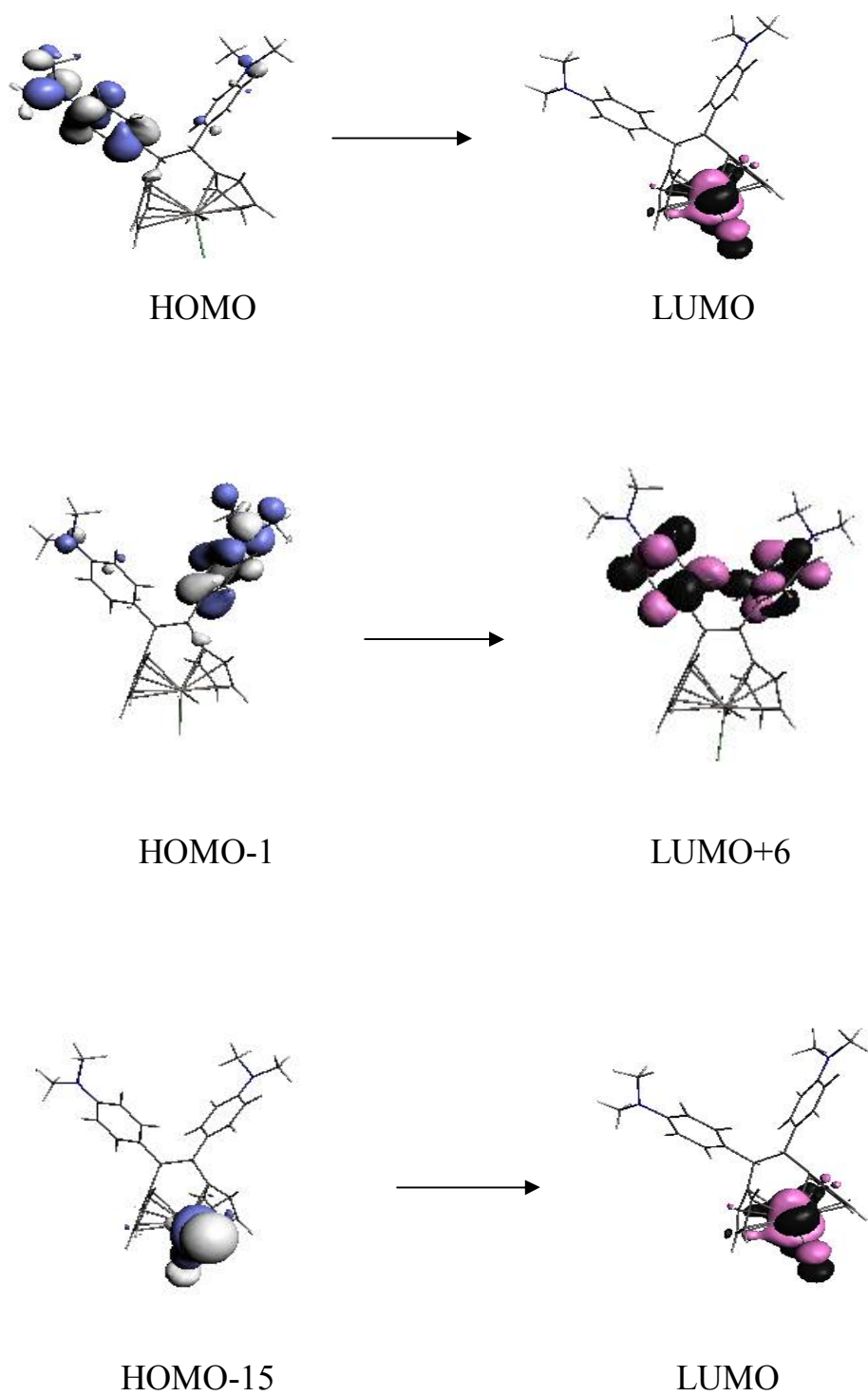


Figure II.8: Orbitales frontières des transitions d'excitation calculées du complexe 6

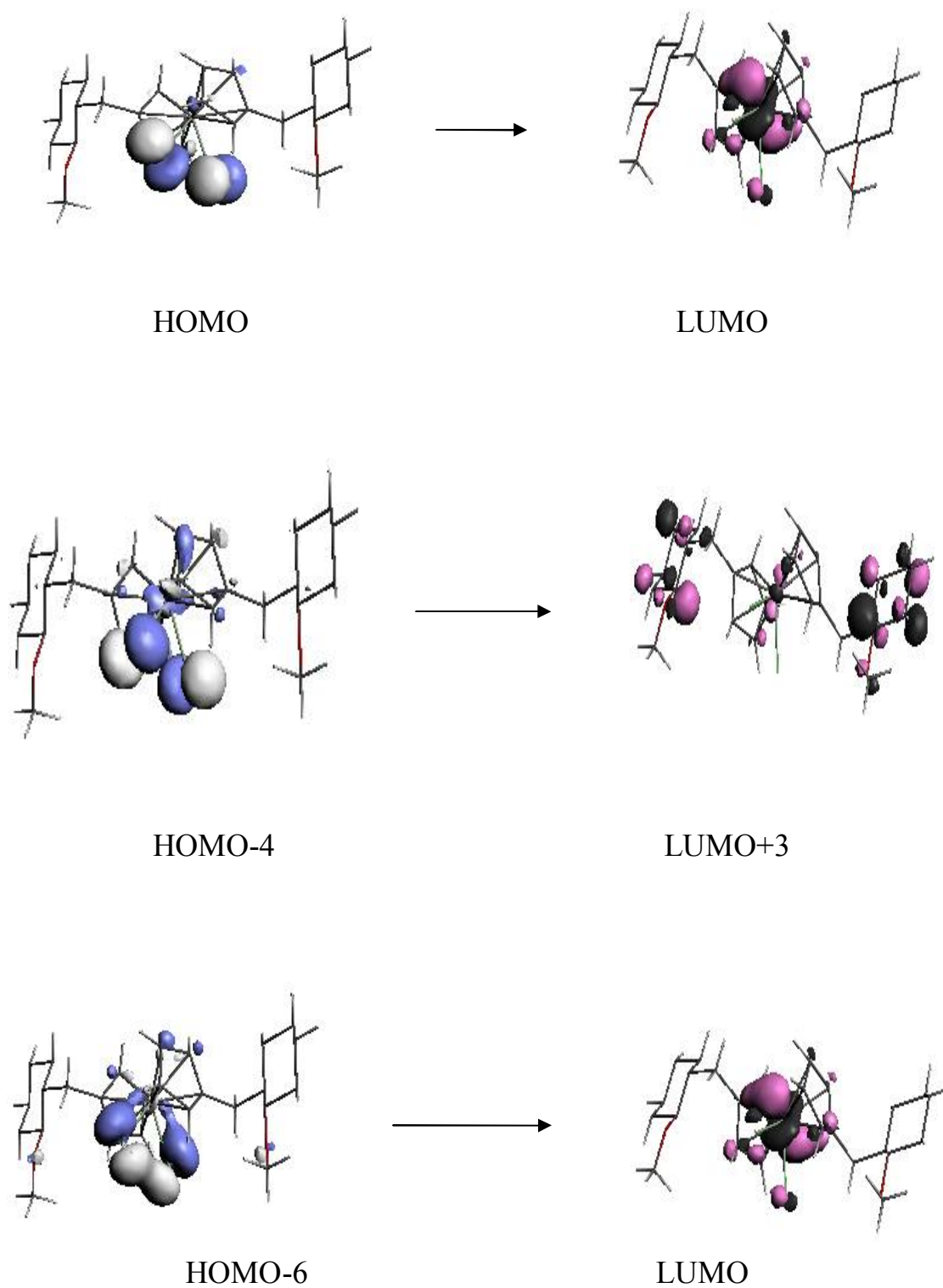


Figure II.9: Orbitales frontières des transitions d'excitation calculées du complexe 7

Tableau II. 8: contributions et caractères des transitions électroniques

1			
λ (nm)	f	Composition %	caractère
568	0.001	99% ; HOMO→LUMO	LMCT
436	0.021	91% ; HOMO-2→LUMO	LMCT
368	0.011	48% ; HOMO-1→LUMO+1	LMCT
350	0.011	40% ; HOMO→LUMO+4	ICT
327	0.019	57% ; HOMO-2→LUMO+3	LMCT
280	0.011	86% ; HOMO-9→LUMO	ICT+ $\pi \rightarrow \pi^*$
271	0.012	70% ; HOMO-3→LUMO+1	LMCT
220	0.024	25% ; HOMO-8→LUMO+2	ICT
201	0.017	44% ; HOMO-2→LUMO+7	LMCT
2			
λ (nm)	f	Composition %	caractère
1215	0.0007	100% ; HOMO→LUMO	LMCT
441	0.022	74% ; HOMO-7→LUMO	LMCT
337	0.022	23% ; HOMO-4→LUMO+2	LMCT
327	0.013	74% ; HOMO-3→LUMO+4	LMCT
324	0.107	43% ; HOMO-6→LUMO+2	LMCT
308	0.032	30% ; HOMO-7→LUMO+3	LMCT
306	0.025	45% ; HOMO-6→LUMO+4	LMCT
292	0.027	53% ; HOMO-12→LUMO	ICT
6			
λ (nm)	f	Composition %	caractère
933	0.0004	99% ; HOMO→LUMO	LMCT
507	0.02	91% ; HOMO-1→LUMO+1	LMCT
361	0.02	80% ; HOMO-1→LUMO+6	ICT
314	0.01	49% ; HOMO→LUMO+7	LMCT
283	0.14	27% ; HOMO-1→LUMO+9	$\pi \rightarrow \pi^*$
279	0.01	54% ; HOMO-15→LUMO	MLCT
7			
λ (nm)	f	Composition %	caractère
1110	0.004	99% ; HOMO→LUMO	LMCT
721	0.01	98% ; HOMO-5→LUMO	LMCT
471	0.01	46% ; HOMO-3→LUMO+4	ICT
464	0.02	67% ; HOMO-4→LUMO+3	$\pi \rightarrow \pi^*$
448	0.08	26% ; HOMO-3→LUMO+2	ICT
375	0.01	89% ; HOMO→LUMO+8	LMCT
363	0.03	76% ; HOMO-14→LUMO	LMCT
361	0.14	20% ; HOMO-6→LUMO	$\pi \rightarrow \pi^*$

II.8. Conclusion

En résumé, les résultats présentés dans ce chapitre ont permis d'éclairer la structure électronique de divers complexes organométalliques; ces derniers ont une activité biologique contre le cancer de LLC-PK (long lasting cell-Pig kidney), cette activité a été mesurée expérimentalement en terme de concentration d'inhibition de 50% (IC50). Tous les résultats obtenus moyennant des calculs quantiques en méthodes DFT, AIM et TDDFT ne nous ont pas permis d'établir une corrélation entre l'activité biologique mesurée IC50 et les paramètres calculés,

*l'analyse orbitalaire montre que les dix composés étudiés sont stables, et que des composés peuvent faire une réduction et d'autres peuvent subir une oxydation et une réduction en même temps.

*l'AIM montre que ces complexes possèdent des points critiques sauf la molécule mère, ces points correspondent à des liaisons hydrogènes.

* les propriétés optiques montrent que les transitions HOMO et LUMO suivent l'évolution des valeurs du gap.

En conclusion l'activité biologique ne dépend pas des propriétés intrinsèques de la molécule ; d'où le passage à l'étude QSAR.

II.9. Références

- [1] P. Köpf-Maier, H. Köpf, Chem. Rev., **1987**, 87, 1137
- [2] P. Köpf-Maier, H. Köpf, Struct. Bonding., **1988**, 70, 105
- [3] P. Köpf-Maier, H. Köpf, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., **1979**, 18, 477–478
- [4] G. Lummen, H. Sperling, H. Luboldt, et al., Cancer Chemother. Pharmacol., **1998**, 42, 415-417
- [5] J. Fernández-Gallardo, T. BenelitaElie, F. J. Sulzmaier, et al., Organometallics., **2014**, 33 (22), 6669–6681
- [6] N. Kröger, U.R. Kleeberg, K. Mross, L. Edler, G. Saß, D. Hossfeld, Onkologie., **2000**, 23 60–62
- [7] M. Tacke, L. T. Allen, L. P. Cuffe, et al., J. Organomet. Chem., **2004**, 689, 2242 – 2249
- [8] N. Sweeney, O. Mendoza, H. Müller-Bunz, et al., J. Organomet. Chem., **2005**, 690, 4537 – 4544
- [9] J. Claffey, H. Müller-Bunz, M. Tacke J. Organomet. Chem., **2010**, 695, 2105 – 2117
- [10] C. Pampillón, O. Mendoza, N. Sweeney, et al., Polyhedron., **2006**, 25, 2101 – 2108
- [11] M. Hogan, J. Claffey, C. Pampillón, et al., Organometallics., **2007**, 26, 2501 – 2506
- [12] J. Claffey, M. Hogan, H. Müller-Bunz, et al., J. Organomet. Chem., **2008**, 693, 526 – 536
- [13] Abraham F. Jalbouta, Mohammed Solimannejad. *Journal of Molecular Structure (Theochem)*., **2003**, 640, 21
- [14] Yi Luo, Parasuraman Selvam, Yuki Ito, Akira Endou, Momoji Kubo, Akira Miyamoto. *Journal of Organometallic Chemistry*., **2003**, 679, 84
- [15] Erick J. Palmer, Bruce E. Bursten. *Polyhedron*., **2006**, 25, 575
- [16] Christopher J. Cramer and Donald G. Truhlar. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2009**, 11, 10757
- [17] Yury Minenkov, Åsmund Singstad, Giovanni Occhipinti and Vidar R. Jensen. *Dalton Trans.*, **2012**, 41, 5526
- [18] Abdelghani May, Nadia Ouddai. *Comptes Rendus Chimie*, **2012**, 15, 86
- [19] Nadia Ouddai, Karine Costuas, Mustafa Bencharif, Jean-Yves Saillard, Jean-François Halet. *Comptes Rendus Chimie*, **2005**, 8, 1336
- [20] Ouddai .N, Bencharif.M, *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, **2004**, 709, 109

- [21] ADF2012.01, SCM; Theoretical Chemistry, Vrije University: Amsterdam, The Netherlands; <http://www.scm.com/>
- [22] Baerends E J, Ellis D E, Ros P. Self-consistent molecular Hartree-Fock-Slater calculations. The computational procedure. *Chem. Phys.*, **1973**, 2, 41
- [23] Van Lenthe E, Ehlers A, Baerends E J. *J. Chem. Phys.*, **1999**, 110, 8943
- [24] M Kohout, program DGrid, Version 4.3, **2008**
- [25] Chemcraft, release 1.4, <http://www.chemcraftprog.com/>
- [26] Runge, Erich; Gross, E. K. U. (). *Phys. Rev. Lett.* **1984.**, 52 (12): 997–1000
- [27] Cassida, M. E. *J. Mol. Struct. : THEOCHEM.* **2009**,914, 3
- [28] A. Espinosa, L. Alkorta, J. Elguero, E. Molins, *J. Chem. Phys.*, **2002**, 117, 5529
- [29] R. G. Parr, L. Szentpaly, S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 1922

Chapitre III

Etude prédictive de
l'activité biologique des
dérivés du
dichlorotitanocène
aux moyens de la
DFT et QSAR

III.1. Introduction

L'intérêt des chercheurs est de découvrir de nouveaux médicaments de la manière la plus efficace et la moins coûteuse possible. Il est admis que, pour avoir une molécule en tant que nouveau médicament une centaine de molécules sont synthétisées et testées. De plus, le développement d'un médicament demande généralement des années de recherches. Il s'agit en effet de trouver une molécule qui doit à la fois présenter des propriétés thérapeutiques particulières, et posséder le minimum d'effets secondaires indésirables. Pour cette raison, l'industrie pharmaceutique s'oriente vers de nouvelles méthodes de recherche, qui consistent à prédire les propriétés et activités de molécules avant même que celles-ci ne soient synthétisées. Deux disciplines de la « chimie computationnelle » se sont développées : les relations structure-activité ou QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationships), et les relations structure-propriété ou QSPR (Quantitative Structure-Property Relationships).

Les premières applications de ces méthodes, basées sur des analyses statistiques, ont concerné principalement des applications biologiques [1,2], toxicologiques [3,4] ou pharmaceutiques [5-7], en particulier physico-chimiques [8-10]. Elles consistent essentiellement en la recherche de similitudes entre molécules dans de grandes bases de données de molécules existantes dont les propriétés sont connues. Il s'agit de développer de nouvelles théories ou de comprendre les phénomènes observés. Elle permet également de guider les synthèses de nouvelles molécules, ou à analyser des familles entières de composés.

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

La Relation Quantitative Structure/Activité est devenue une discipline indispensable à la chimie théorique, pour la démonstration et la prédiction des propriétés et activités. L'approche QSAR (quantitative structure activity relationship) provient de l'hypothèse d'une correspondance entre propriété physique (affinité chimique, ou activité biologique) d'un composé et sa structure moléculaire [11]. En fait, de telles méthodologies sont plutôt anciennes ; en 1868, Crum-Brown et Fraser ont montré l'existence de relations entre les activités physiologiques et les structures chimiques [12]. Le principe des méthodes QSAR est, de mettre en place une relation mathématique reliant de manière quantitative des propriétés moléculaires aussi bien électroniques que géométriques, appelées descripteurs, avec : activité

biologique, toxicité, propriété physico-chimique... etc, pour une série de composés chimiques similaires à l'aide de méthodes d'analyses de données.

Une fois la relation est validée, elle peut alors être employée pour la prédiction de la propriété de nouvelles molécules, pour lesquelles la valeur expérimentale n'est pas disponible.

L'objectif de ce travail porte sur une étude statistique ; au moyen de la méthode QSAR, appliquée sur trente quatre molécules dérivés du dichlorotitanocène, synthétisées et évaluées contre le cancer de LLC-PK (long-lasting cells-pig kidney). Les descripteurs moléculaires sont 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 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'activité biologique mesurée expérimentalement pour ces molécules en termes de concentration d'inhibition de 50% (IC50).

III.2. Méthode de Calcul

Les calculs d'optimisation sont effectués avec la méthode de la théorie de la fonctionnelle de la densité, en utilisant le logiciel Amsterdam Density function (ADF) [13]. À l'aide de l'approximation du gradient généralisé (GGA: PW91) employant la base TZP (Triple Zeta polarisée).

Ces structures ont ensuite été employées pour le calcul des descripteurs moléculaires. La structure la plus stable pour chaque composé a été générée et utilisée pour un calcul du descripteur de la chimie quantique, ainsi que les descripteurs physicochimiques.

On a débuté avec un ensemble de 34 molécules des dérivés du dichlorotitanocène synthétisées et évaluées par un groupe de chercheurs Matthias tacke et all [14-23], et on a retenu que vingt cinq molécules voir **Tableau III.1** qui répond aux critères d'un modèle robuste.

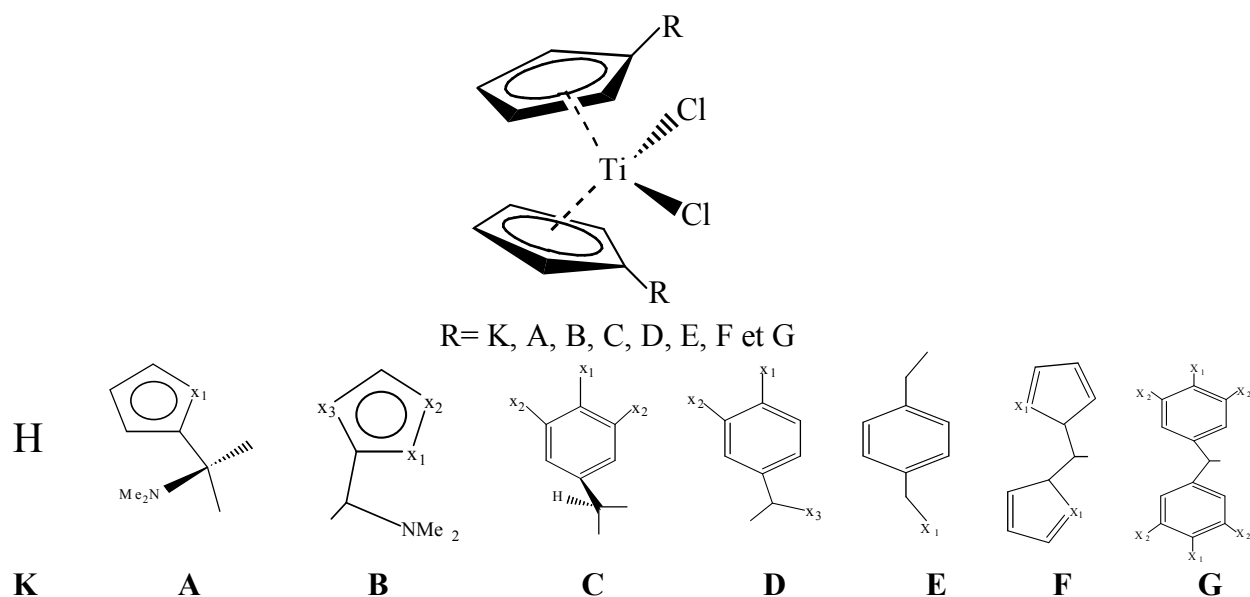


Tableau III.1: les dérivés des différents composés de dichlorotitanocene

R		X1	X2	X3	Nomenclature
K	b46	/	/	/	Titanocene dichloride
A	b1	O	/	/	N, N-dimethylamino-2-thiophenylmethyl
	b15	S	/	/	N,N-dimethylamino-2-(N-methylpyrrolyl) methyl
B	b4	N(Me)	/	C	N,N-dimethylamino-5-(N-methyl) pyrazolylmethyl
	b5	S	/	N	N,N-dimethylamino-2-thiazolylmethyl
	b6	N(N(Me) ₂)	N	N	N, N-dimethylamino 2(N, N-dimethylamino) methylimidraz-olyl) methyl
C	b18	N(Me) ₂	C	/	1,2-di(p-N,N-dimethylaminophenyl)ethanediyl
	b22	H	C	/	1,2-bis(m-dimethoxy-phenyl)-ethanediyl
D	b2	N(Me) ₂	H	H	p-dimethylaminobenzyl
	b8	H	OMe	H	3-metoxy-benzyl
	b9	OMe	OMe	H	3,4-bismethoxy-benzyl
	b44	N(Me) ₂ HCL	H	H	Dihydrochlorid derivative of P-dimethylaminobenzyl
	b41	OMe	H	N(Me) ₂	N, N-dimethylamino-p-N, N-dimethylanylmethyl
	b42	N(Me) ₂	H	N(Me) ₂	p-anisyl-N,N-dimethylaminomethyl
E	b32	OMe	/	/	4-methoxymethyl-benzyl
	b33	OEt	/	/	4-ethoxymethyl-benzyl
	b36	N((CH ₂)CH ₃) ₂	/	/	4-di-iso-propylamonomethyl-benzyl
	b37	N(CH ₂ CH ₂) ₂	/	/	4-pyrrolidin-1-ylmethyl-benzyl
	b38	N(CH ₂ CH ₂) ₂ O	/	/	4-morpholinomethyl-benzyl
F	b26	O	/	/	Di-(2-furyl) methyl
	b27	S	/	/	Di-(2-thiophenyl)methyl
G	b29	N(Me) ₂	H	/	Di-(p-N, N dimethylaminomethyl)-methyl
	b31	H	OMe	/	di-(3,5 dimetoxyphenyl) methyl
	b30	OMe	H	/	Di-(p-metoxyphenyl)-methyl
	b48	H	OMe	/	di-(3,5 dimetoxyphenyl)methyl

III.3. Relation quantitative structure/activité QSAR

La Relation quantitative structure/activité : est une méthode de prédiction des effets bien déterminés comme l'activité biologique des molécules à partir de leur structure. Ces effets étudiés sont appelés variables à expliquer ou variables dépendantes, c'est la caractéristique que l'on cherche à optimiser. Les descripteurs, sont appelés variables explicatives (variables indépendantes).

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

III.3.1. Les Descripteurs

Les descripteurs sont un ensemble de nombres réels représentant l'information contenue dans la structure des molécules. Pour représenter les molécules et leurs fragments, Il existe des milliers de descripteurs, chaque descripteur représente des caractéristiques physico-chimiques ou structurelles des molécules [11,24-25]. La qualité du modèle est liée aux choix des descripteurs, et la matrice de corrélation.

Les descripteurs ne sont pas faciles à interpréter chimiquement, mais le choix de ces descripteurs a été établi par des équations mathématiques qui donnent le meilleur modèle, en se basant sur un ensemble de descripteurs moléculaires. Après plusieurs tests le meilleur modèle trouvé a trois descripteurs.

III.3.1.1. Coefficient de partage (LogP)

Le coefficient de partage est utilisé dans de nombreux modèles en tant que descripteur, pour la prédiction d'effets toxiques ou biologiques ou d'interactions ligand-récepteur, c'est le passage à travers les membranes, la bioaccumulation ou encore l'activité pharmacologique d'une molécule peuvent être conditionnés par son partage entre une phase lipidique et une phase aqueuse. Le coefficient de partage peut être évalué par le coefficient de partage octanol-eau, logP, mesure la solubilité différentielle d'un soluté dans ces deux solvants non miscibles, il est souvent utilisé dans les études QSAR dans divers domaines, le LogP est mesuré par l'équation (1) :

$$\text{LogP} = \text{Log} (C_{\text{oct}}/C_{\text{eau}}) \quad (1)$$

III.3.1.2. L'énergie de l'orbitale haute occupée HOMO

Des descripteurs quanto- chimiques basés sur les orbitales moléculaires (OMs) ont été employés dans le développement d'équations QSAR. Les plus utilisés sont les énergies des OMs frontières, et l'énergie calculée dans ce travail est celle de la plus haute orbitale moléculaire occupée (notée ϵ -HOMO). Elle a été calculée en optimisant les composés avec la méthode DFT en utilisant le logiciel ADF (Amsterdam density function) [13].

III.3.1.3. La polarisabilité α

La polarisabilité (α) est l'aptitude (ou la facilité) d'un élément apolaire à se polariser en présence d'un champ. C'est l'effet de la déformation du nuage électronique lorsqu'il est soumis à l'influence d'un champ électrique extérieur. (solvant, approche des réactifs...).

III.3.1.4 La matrice de corrélation

Après plusieurs tests le meilleur modèle trouvé a trois descripteurs basé à partir de ϵ -HOMO logarithme népérien de la polarisabilité $\text{Log } \alpha$ et le logarithme du coefficient de partage LogP . En outre, la matrice de corrélation entre logIC50 et tous les descripteurs est illustrée dans le **Tableau III.2**.

Tableau III.2: Matrice de corrélation entre LogIC50 et les descripteurs

	logIC50	LogP	$\epsilon\text{-HOMO(Kcal)}$
LogP	-0.09		
$\epsilon\text{-HOMO(Kcal)}$	-0.61	0.25	
$\text{Log}\alpha$	-0.66	0.56	0.37

Ce tableau montre bien l'absence de la corrélation entre les descripteurs eux-mêmes et elle montre aussi une forte corrélation négative entre logIC50 et les autres descripteurs.

III.3.2. Régression multi-linéaires MLR

La régression multi-linéaire MLR (*Multiple Linear Regression*) [26] est la méthode la plus simple et la plus employée de modélisation. Elle consiste à trouver une équation linéaire, reliant la variable à expliquer (Y) et les variables explicatives (X_j).

L'équation de la régression MLR s'écrit:

$$Y_i = \beta_0 + \beta_1 X_{i,1} + \dots + \beta_j X_{i,j} + \varepsilon_i \quad (2)$$

Y_i : la i -ème observation de la variable Y

$X_{i,j}$: la i -ème observation de la j -ème variable

ε_i : l'erreur du modèle, il résume les informations manquantes qui permettrait d'expliquer linéairement les valeurs de Y à l'aide des J variables X_j .

Parmi les modèles sélectionnés nous avons choisi celui à trois variables: logP, ε -HOMO et log α dont l'équation est:

$$\mathbf{LogIC50} = -2.224 + 0.120 * \mathbf{LogP} - 0.026 * \mathbf{\varepsilon-HOMO} - 1.240 * \mathbf{Log\alpha} \quad (3)$$

La qualité de l'ajustement est évaluée par le coefficient de détermination, R^2 et L'écart quadratique moyen.

III.3.2.1. Coefficient de détermination R^2

Le coefficient de détermination R^2 varie entre 0 et 1 ($0 \leq R^2 \leq 1$), il 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 l'équation:

$$R^2 = 1 - \frac{SCE}{SCT} = 1 - \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2} \quad (4)$$

SCE : Somme des carrés des écarts.

SCT: Somme des carrés totale.

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

La racine de l'écart quadratique moyen notée RMSE (Root Mean Squared Error)

$$\text{RMSE} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{n}} \quad (5)$$

n : le nombre total des composés

Les paramètres statistiques montrent que les trois descripteurs logP, ε -HOMO et log α permettent de corrélérer LogIC50 à 25 dérivés du dichlorotitanocène.

Le coefficient de détermination ($R^2=77.71$) signifie que 77.71% de la variabilité de IC50 peut être expliquée par ces trois descripteurs voir **Tableau III.3**.

III.3.2.2. Le coefficient de détermination ajusté $R^2_{\text{ajusté}}$

Le coefficient de détermination ajusté $R^2_{\text{ajusté}}$ tient compte de l'augmentation du nombre de variables explicatives. Souvent, il produit des modèles non robustes.

Le coefficient $R^2_{\text{ajusté}}$ est calculé selon la formule suivante :

$$R^2_{\text{ajusté}} = R^2 - \frac{k(1-R^2)}{n-k-1} = 1 - \frac{(1-R^2)(n-1)}{n-k-1} \quad (6)$$

k : nombre de variables utilisées

Le coefficient de détermination ajusté R^2_{adj} (73.53) voir **Tableau III.3** montrent aussi la qualité de l'ajustement.

III.3.2.3. test de Fisher F

Le test de Fisher mesure le rapport entre la variable à expliquer et explicative par le modèle de régression. Plus la valeur de F est grande, plus la probabilité que l'équation appropriée augmente.

$$F = \frac{R*(n-k-1)}{(1-R^2)*k} \quad (7)$$

(n-k-1): nombre de degrés de liberté.

Ce modèle est significatif car la valeur du paramètre de Fisher: $F = 18.59$ est acceptable.

III.3.3. Validation des modèles

Au cours de la validation des modèles il faut éviter les erreurs, au moment de la validation ainsi qu'au moment de l'exploitation.

III.3.3. 1. Validation interne

Validation croisée CV (*cross validation*), est une technique employée pour la validation interne, les trois types de la validation croisée: Q^2_{LMO} (*Leave-Many-Out*); Q^2_{boot} (bootstrap), et (Q^2_{LOO} (*Leave- One-Out*)).

La validation croisée LOO (leave-one-out) [27], calcule le modèle sur (n-1) objets. Le PRESS est utilisé pour déterminer le coefficient de prédiction (Q^2_{LOO}), et l'écart quadratique moyen de prédiction ou *EQMP* (Ecart quadratique moyen of prediction.):

$$EQMP(SDEP) = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_1^n (y_i - \hat{y}_{(i)})^2} = \sqrt{\frac{PRESS}{n}} \quad (8)$$

$$Q^2_{LOO} = \frac{SCT - PRESS}{SCT} \quad (9)$$

PRESS : Somme des carrés des erreurs de prédiction.

La méthode LMO (leave-many-out) est appliqué pour écarter les nombres d'éléments défavorable. 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 [28-29].

La technique du bootstrap Q^2_{boot} (Bootstrapping) [30-32] est application utilisée aussi pour une validation interne.

Les résultats de la validation interne voir **Tableau III.3** montre bien que le carré du coefficient de corrélation de la validation croisée du modèle est $Q^2_{LOO}=68.96\%$, ce qui montre une bonne corrélation entre l'activité prévue et l'activité réelle, et sa valeur représente la précision des modèles étudiés. La valeur entre EQMP et EQMC voir **Tableau III.3** signifie que les capacités de prédiction internes des modèles ne sont pas trop différentes de leurs pouvoirs d'ajustement.

Le léger écart entre Q^2_{LOO} (68.96) et $Q^2_{LMO30\%}$ (67.84) montre une stabilité entre la validation interne et la validation du bootstrap ($Q^2_{boot} =57.01$), et elle certifie à la fois la capacité de la prédiction interne et la stabilité des modèles.

III.3.3.2. Validation externe

La validation externe est indispensable pour tester le pouvoir prédictif, cette technique consiste à diviser les composés en deux partie, une partie pour un contrôle additionnel sur les capacités prédictives du modèle, et une autre pour calculer le modèle, La valeur de la prédiction est déterminée par Q^2_{ext} :

$$Q^2_{\text{ext}} = 1 - \frac{\sum_{i=1}^{n_{\text{ext}}} (y_i - \hat{y}_{(i)})^2 / n_{\text{ext}}}{\sum_{i=1}^{n_{\text{tr}}} (y_i - \bar{y}_{\text{tr}})^2 / n_{\text{tr}}} = 1 - \frac{\text{PRESS} / n_{\text{ext}}}{\text{SCT} / n_{\text{tr}}} \quad (10)$$

Le paramètre $EQMP_{\text{ext}}$ est aussi nécessaire.

$$EQMP_{\text{ext}} (\text{SDEP}_{\text{ext}}) = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n_{\text{ext}}} (y_i - \hat{y}_i)^2}{n_{\text{ext}}}} \quad (11)$$

La valeur de la validation externe Q^2_{ext} (68.75%), $EQMP_{\text{ext}}$ (0.29) voir **Tableau III.3** confirment une capacité prédictive des modèles n'ayant pas participé au calcul. On peut dire que notre modèle équation (3) possède une meilleure performance.

III.3.3.4. Règle de quik

Quik (Q sous l'influence de K) [33], est une règle appliqué pour éviter le problème de colinéarité des descripteurs moléculaires sélectionnés, cette règle est basée sur l'indice de corrélation multi varié K [34], qui mesure la corrélation des variables:

$$K = \frac{\sum (\lambda_j / \sum_j \lambda_j)^{-1/p}}{2(p-1)/p} \quad j=1 \dots p \text{ et } 0 \leq K \leq 1 \quad (12)$$

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

Les trois descripteurs logP, log α et ϵ -HOMO sont moyennement corrélés ($k_x = 42.1$). Cependant, le plus important, c'est la différence dans la corrélation des variables du bloc X plus la réponse Y (k_{xy}) et celle du bloc X (k_x) est faible ($\Delta = k_{xy} - k_x = 5.1$) **Tableau III.3**.

Tableau III.3: Statistiques du diagnostic du modèle sélectionné

R^2	R^2_{adj}	Q^2_{LOO}	$Q_{\text{LMO}} 30 \%$	Q^2_{boot}	Q^2_{ext}	F	PRESS
77.71	73.53	68.96	67.84	57.01	68.75	18.59	1.66
$EQMP_{\text{ext}}$	$EQMC$	$EQMP$	RMSE	N_{TR}	N_{TEST}	K_x	K_{xy}
0.29	0.24	0.28	0.27	20	5	42.1	47.2

III.3.3.5. Domaine d'application

Le domaine d'application DA [29,31] représente les résidus de prédiction standardisés en fonction des valeurs des leviers h_i . L'équation (13) définit le levier d'un composé dans l'espace original des variables indépendantes (x_i):

$$h_i = x_i^T (X^T X)^{-1} x_i \quad (i = 1, \dots, n) \quad (13)$$

x_i : le vecteur ligne des descripteurs du composé i .

X ($n \times p$) : la matrice du modèle déduite des valeurs des descripteurs de l'ensemble de calibration.

T: désigne le vecteur transposé.

Les calculs effectués par le logiciel QSARINS [35] entre les résidus standardisés et les leviers, donne les résultats présentés dans le **Tableau III.4**. Les valeurs des résidus standardisés sont toutes comprises dans les bandes ± 3 . Le diagramme de Williams montre que les complexes se trouvent dans le domaine d'application de l'équation (3). Les valeurs h_i de tous les composés de calibration et du test sont inférieures à la valeur critique ($h^*=0.602$) et aucun de ces composés n'est inactif. La **Figure III.1** représente la variation des résidus standardisés en fonction des leviers h_i des composés, elle ne présente aucun point aberrant.

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

N°	code	h_i	résidus standardisés
1	b1	0.091	1.72
2	b4	0.189	0.02
3	b5	0.080	0.66
4	b6	0.492	1.15
5	b8	0.093	0.59
6	b9	0.055	-0.40
7	b15	0.062	-1.88
8	b22	0.113	-1.75
9	b26	0.082	-0.35
10	b27	0.123	-0.03
11	b29	0.518	-0.11
12	b32	0.154	-0.13
13	b33	0.226	-1.16
14	b38	0.122	0.23
15	b37	0.108	1.64
16	b41	0.260	0.70
17	b42	0.316	-1.33
18	b46	0.593	-1.71
19	b48	0.202	-1.25
20	b44	0.123	2.24
21	b2*	0.198	1.03
22	b18*	0.162	-2.17
23	b30*	0.199	0.85
24	b31*	0.213	-0.05
25	b36*	0.248	0.56

* composés test

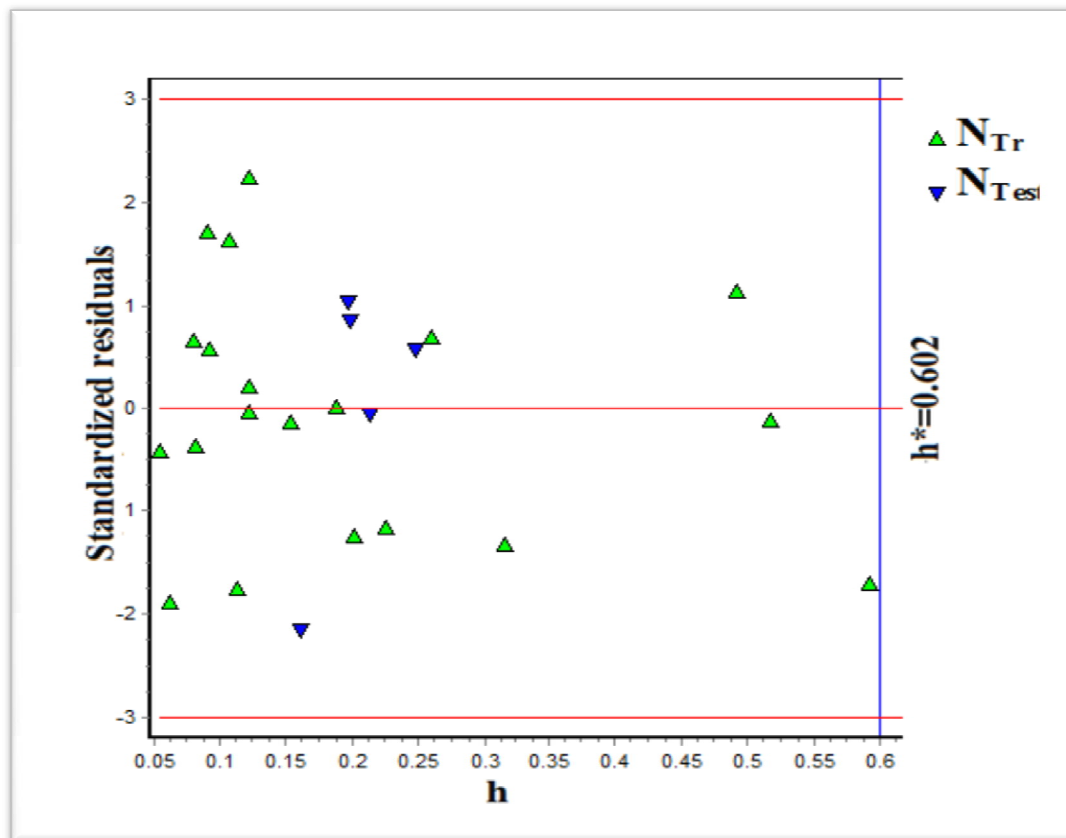


Figure III.1: diagramme de williams des résidus standardisés par rapport aux leviers
($h^*=0.602$)

III.3.3.6 Diagramme de régression

L'application de l'algorithme génétique GA (Genetic algorithm) du logiciel QSARIN a conduit au modèle de la prédiction de LogIC50, 25 complexes des dérivés du dichlorotitanocène voir **Tableau III.5** sont répartis en deux séries appelées 'training set' (20 composés) et 'test set' (05 composés) dans le but de construire le meilleur modèle QSAR, Les données de l'activité expérimentale est leur prédiction donnée par l'équation (3) et les tests sont présentés dans le **Tableau III.5**.

Les valeurs expérimentales de LogIC50 des dérivés du dichlorotitanocène par rapport aux valeurs prédites sont présentées graphiquement voir **Figure III.2**, elles montrent une faible dispersion caractéristique d'un bon ajustement, identiquement confirmée par la valeur élevée de $Q^2_{LOO} = 68.96\%$.

Tableau III.5: Les valeurs expérimentales, prédites et calculées pour l'IC50 et les valeurs des descripteurs

code	logIC50 _{Exp.}	logIC50 _{Pred}	logIC50 _{cal}	logP	ε-HOMO(Kcal)	logα
b1	-4.55	-4.1	-4.55284	0.4200	-113.3530	4.01085
b4	-4.28	-4.27	-4.27572	-0.8100	-116.5820	4.06217
b5	-4.21	-4.04	-4.21467	0.6800	-117.5530	4.05174
b6	-5.27	-5.04	-5.26761	-1.0800	-99.6360	4.38617
b8	-3.8	-3.64	-3.7986	2.0600	-122.5460	3.97225
b9	-4.06	-4.16	-4.05552	1.9200	-111.4570	4.12283
b15	-3.62	-4.12	-3.61979	1.1100	-114.8650	4.06317
b22	-3.68	-4.13	-3.67778	0.5600	-120.0460	4.11256
b26	-3.85	-3.95	-3.85387	1.9500	-112.0900	3.96503
b27	-3.62	-3.63	-3.61979	3.3300	-119.3500	4.00089
b29	-4.42	-4.44	-4.42022	7.2300	-95.8840	4.52471
b32	-3.74	-3.77	-3.73518	2.4200	-125.7530	4.15918
b33	-3.52	-3.8	-3.52288	3.6300	-126.0920	4.26421
b38	-4.44	-4.38	-4.4437	2.5500	-113.1510	4.41055
b37	-4.62	-4.2	-4.61979	3.3600	-113.6290	4.37779
b41	-4.35	-4.18	-4.34679	3.0500	-99.4630	4.03226
b42	-4.27	-4.57	-4.26761	2.0200	-95.5040	4.04838
b46	-2.7	-3	-2.69897	-0.6000	-130.0660	3.20018
b48	-4.11	-4.41	-4.10791	4.1500	-113.5260	4.54043
b44	-4.05	-3.47	-4.04576	2.3400	-124.5040	3.94695
b2*	-3.92	-3.67	-	3.4600	-111.7830	3.88565
b18*	-3.57	-4.11	-	2.9700	-104.2070	4.03504
b30*	-4.35	-4.14	-	5.1600	-112.5840	4.4471
b31*	-4.11	-4.12	-	3.3400	-121.2270	4.43962
b36*	-4.37	-4.23	-	5.7300	-109.6320	4.51499

* composés test

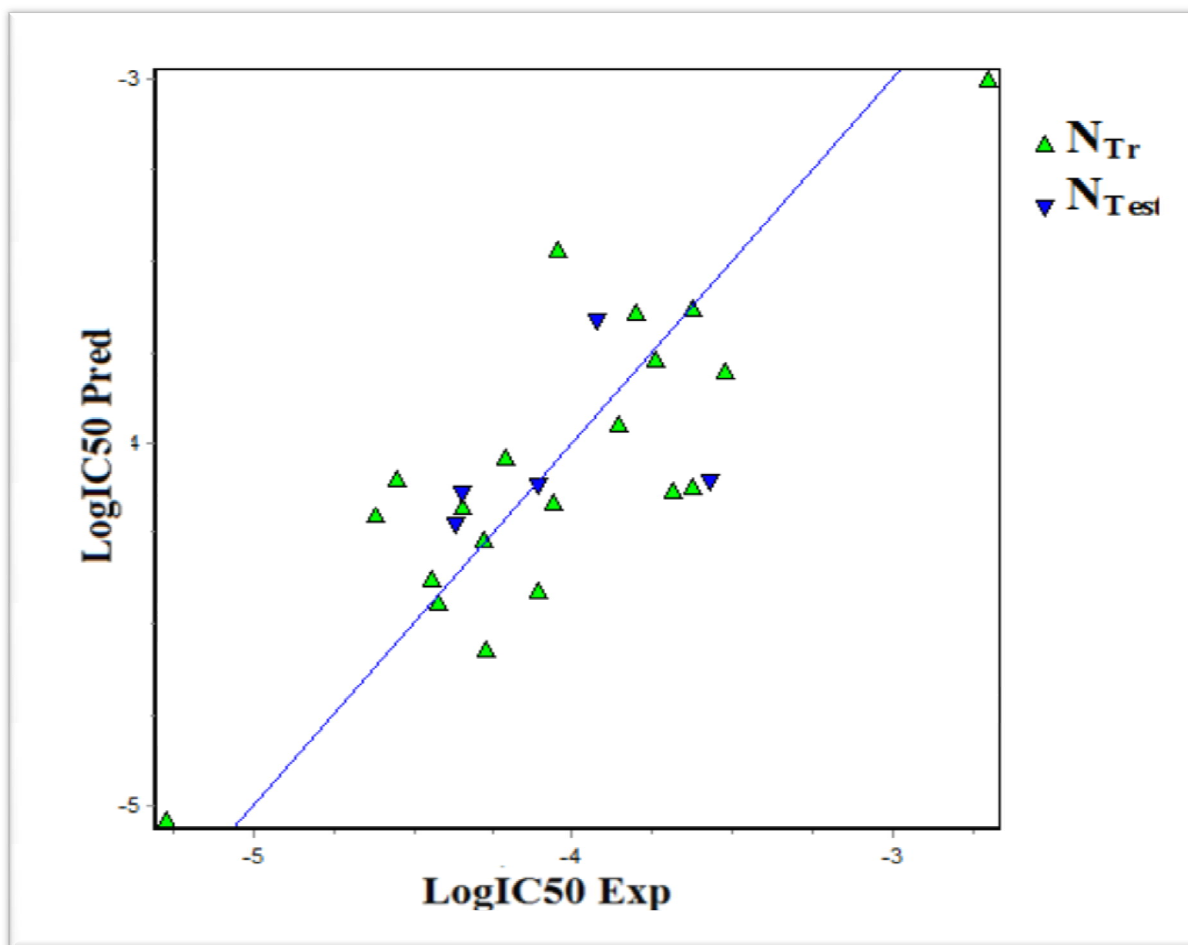
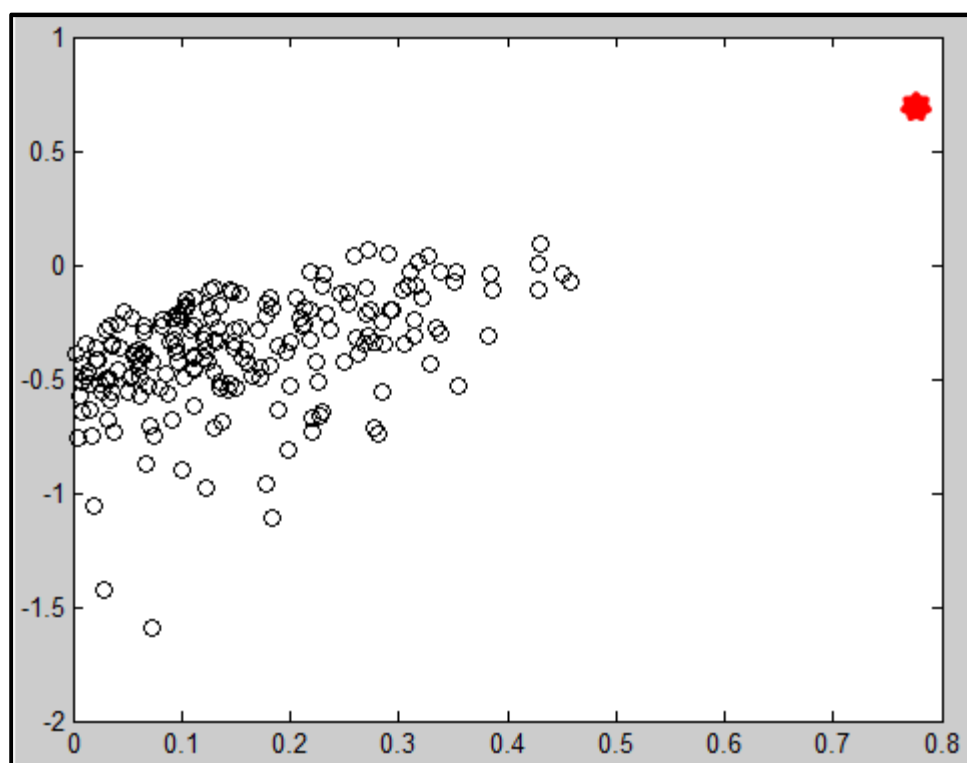


Figure III.2 : La ligne de régression des valeurs expérimentales et prédites de LogIC50

III.3.3.7. Test de randomisation

Le test de randomisation [36], consiste à construire un vecteur de propriété dont les composants sont ceux du vecteur réel, mais permuté au hasard dans leurs positions. Ce nouveau vecteur d'activité est utilisé comme si c'était vraiment expérimental, et le modèle QSAR est calculé de manière habituelle. Le coefficient randomisés R^2_{Ranom} obtenus ne doit pas être supérieur au R^2 du modèle développé. Les modèles randomisés doivent avoir des coefficients inférieurs à ceux de notre modèle. Ce processus est répété 250 itérations, afin de tester le facteur de capacité du modèle. Le test de randomisation, montre que notre modèle n'est pas dû au hasard voir **Figure III.3**.



- ★ Correspond aux activités réelles
- Représentent les activités ordonnées au hasard

Figure III.3: Test de randomisation associé au modèle QSAR

III.4. Discussion des résultats

Dans l'analyse quantitative des structures aux multiples types de ligands ; le modèle QSAR montre une corrélation significative des trois descripteurs $\log P$, $\log \alpha$ et ε -HOMO à l'IC₅₀ et a donné des prédictions avec un bon accord entre les valeurs expérimentales, pour les concentrations d'inhibition. Les résultats trouvés dans ce travail montrent la capacité potentielle du modèle QSAR. D'après les données de l'analyse de régression linéaire de l'équation (3), on peut déduire que les paramètres $\log P$, $\log \alpha$ et ε -HOMO jouent un rôle convaincant dans l'amélioration des valeurs de la concentration d'inhibition IC₅₀.

III.5. Test du modèle QSAR

Le modèle présenté par la méthode QSAR équation (3), nous a permis de prédire l'IC₅₀ d'une nouvelle molécule non synthétisée comme (RCp)₂TiCl₂ où R=CH₃ bis-méthyl du dichlorotitanocène où le IC₅₀=72.3E-5(M) cette valeur dépasse la valeur de la molécule

mère ou R=H. Un test a été réalisé par le modèle QSAR sur une molécule bimétallique [37]. Le résultat a donné une valeur d'IC50 voir **Tableau III.6**.

Tableau III.6: Modèle prédit

Composés	logP	log α	ϵ -HOMO(Kcal)	IC50 _(M)
[(η 6-p-cymene)(η 5-C5H5)(μ - η 5: κ 1-C5H4-(CH2)4PPh2)TiCl2]RuCl2]	2.54	4.307	-103.49	2.69E-5 5E-6(exp)
Bis-methyl titanocene dichloride	-0.44	3.33	-125.65	72.3E-5

III.6. Conclusion

La concentration IC50 est corrélée à trois descripteurs; descripteur quantique ϵ -HOMO et descripteurs physicochimiques polarisabilité $\log\alpha$ et coefficient de partage $\log P$.

Le modèle trouvé par la méthode QSAR est robuste, avec un bon pouvoir de validation interne et externe et une bonne qualité d'ajustement. Ce modèle est capable de représenter l'activité inhibitrice (IC50) et pourrait être utilisé pour prévoir cette propriété pour de nouveaux composés.

III.7. Références

- [1] D.A. Winkler, *Brief. Bioinf.*, **2002**, 3, 73-86
- [2] H. Gao, J.A. Katzenellenbogen, R. Garg, C. Hansch, *Chem. Rev.*, **1999**, 99, 723-744
- [3] C.D. Selassie, R. Garg, S. Kapur, A. Kurup, R.P. Verma, S.B. Mekapati, C. Hansch, *Chem. Rev.*, **2002**, 102, 2585-2606
- [4] S.P. Bradbury, *Toxicol. Lett.*, **1995**, 79, 229-237
- [5] R. Garg, S.P. Gupta, H. Gao, M.S. Babu, A.K. Debnath, C. Hansch, *Chem. Rev.*, **1999**, 99, 3525-3602
- [6] M. Grover, B. Singh, M. Bakshi, S. Singh, *Pharm. Sci. Tech. Today*, **2000**, 3, 50-57
- [7] M. Grover, B. Singh, M. Bakshi, S. Singh, *Pharm. Sci. Tech. Today*, **2000**, 3, 28-35
- [8] A.R. Katritzky, M. Karelson, V.S. Lobanov, *Pure Appl. Chem.*, **1997**, 69, 245-248
- [9] A.R. Katritzky, V.S. Lobanov, M. Karelson, *Chem. Soc. Rev.*, **1995**, 24, 279-287
- [10] J. Taskinen, J. Yliruusi, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **2003**, 55, 1163-1183.
- [11] M. Karelson. Molecular descriptors in QSAR/QSPR. Wiley- Interscience., **2000**, 385
- [12] A. Crum Brown, T.R. Fraser, *Trans. Roy.Soc. Edinburgh.*, **1868**, 25, 151-203
- [13] Baerends E J, Ellis D E, Ros P. Self-consistent molecular Hartree-Fock-Slater calculations. The computational procedure. *Chem. Phys.*, **1973**, 2, 41
- [14] J. Claffey, H. Müller-Bunz, M. Tacke *J. Organomet. Chem.*, **2010**, 695, 2105 – 2117.
- [15] J. Claffey, M. Hogan, H. Müller-Bunz, et all., *J. Organomet. Chem.*, **2008**, 693, 526 – 536
- [16] C. Pampillón, J. Claffey, K. Strohfeltdt, et all., *Eur. J. Med. Chem.*, **2008**, 43, 122 – 128
- [17] C. Pampillón, N. J. Sweeney, K. Strohfeltdt, et all., *J. Organomet. Chem.*, **2007**, 692, 2153 – 2159
- [18] M. Hogan, J. Claffey, C. Pampillón, et all., *Organometallics.*, **2007**, 26, 2501 – 2506
- [19] C. Pampillón, N. Sweeney, K. Strohfeltdt, et all., *Inorg. Chim. Acta.*, **2006**, 359, 3969 – 3975
- [20] C. Pampillón, O. Mendoza, N. Sweeney, et all., *Polyhedron.*, **2006**, 25, 2101 – 2108
- [21] N. Sweeney, O. Mendoza, H. Müller-Bunz, et all., *J. Organomet. Chem.*, **2005**, 690, 4537 – 4544
- [22] M. Tacke, L. T. Allen, L. P. Cuffè, et all., *J. Organomet. Chem.*, **2004**, 689, 2242 – 2249
- [23] M. Tacke, L. P. Cuffè, W. M. Gallagher, et all., *J. Inorg. Biochem.*, **2004**, 98, 1987 – 1994

- [24] R. Todeschini, V. Consonni, Handbook of Molecular Descriptors, Wiley, Weinheim., **2000**
- [25] G.L. Patrick, H.D. Winter, W. Langenaeker, J.P. Tollenaere, Computational Medicinal Chemistry for Drug Discovery, Marcel Dekker, New York., **1995**
- [26] M. Lejeune, Statistiques : la théorie et ses applications, Springer-Verlag, Paris., **2004**
- [27] Allen, D.M. The relationship between variable selection and data augmentation and a method for prediction. Technometrics., **1974**, 16: 125-127
- [28] A. Golbraikh, A. Tropsha, J. Mol. Graph. Model., **2002**, 20, 269-276
- [29] A. Tropsha, P. Gramatica, K.V. Gombar, QSAR Comb. Sci., **2003**, 22, 69-77
- [30] R. Wehrens, H. Putter, L. M. C. Buydens. Chemom. Int. Lab. Syst., **2000**, 54, 35- 52
- [31] L. Eriksson, J. Jaworska, A. P. Worth, M. T. D. Cronin, R. M. McDowell, P. Gramatica. Environmental Health Perspectives., **2003**, 111, 1361-1375
- [32] N. R. Draper, H. Smith. Applied Regression Analysis, 3rd ed; Wiley Series in Probability and Statistics., **1998**, 1361-1375
- [33] 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
DOI: 10.1016/S0169-7439(98)00124-5
- [34] Todeschini, R. Data correlation, number of significant principal components and shape of molecules. The K correlation index.. Anal. Chim. Acta., **1997**, 348: 419-430
DOI: 10.1016/S0003-2670(97)00290-0
- [35] 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
- [36] S. Wold, L. Eriksson, Statistical Validation of QSAR Results, Validation Tools in Chemometrics Methods in Molecular Design, VCH Publishers, New York., **1995**, pp.309-318
- [37] F. Pelletier, V. Comte, A. Massard, et all., j. med. chem., **2010**, 53, 6923-6933

Publication



Scholars Research Library

Der Pharmacia Lettre, 2015, 7 (5):307-312
(<http://scholarsresearchlibrary.com/archive.html>)



A predictive study of titanocene dichloride derivatives activity inside DFT

Sameh Lebaal^a, Mohamed Abd Esselem Dems^{a, b} and Nadia Ouddai^{a, *}

^aLaboratoire de chimie des matériaux et des vivants : Activité, Réactivité, University Hadj-Lakhdar Batna, Algeria

^bBiotechnology Research Center, Ali Mandjili Nouvelle Ville UV 03 BP E73, Constantine, Algeria

ABSTRACT

A **QSAR** (Quantitative Structure- Activity Relationship) study was performed to evaluate the relative toxicity of 25 of titanocene dichloride derivatives. The quantum chemical descriptor molecular was calculated using DFT methods. The validations indicated that the QSAR model built was robust and satisfactory ($R^2=77.71$; $Q^2_{LOO}=68.96$; $RMSE=0.27$; $F=18.59$; $Q^2_{ext}=68.75$). This validation afforded good predictive performance as assumed from internal and external confirmation. We have therefore apply this model to predict the biological activity of Bis-methyl titanocene dichloride, the value obtained for the IC_{50} $72.3E-5M$ is widely better than tamoxifen substituted with titanocene.

Key words: QSAR model, DFT, titanocene dichloride, inhibitory concentrations, molecular descriptor

INTRODUCTION

Cancer is one of the leading causes of death; there is no chemotherapy available for the treatment of many varieties of this disease. The use of organometallic compounds against cancer is one of the field of chemistry known as bio-organometallic [1-3]. In 1985 the term bio-organometallic chemistry was first applied to the synthesis and study of organometallic species of biological and medical interest.

In recent years, a large number of antitumor agents have been discovered at different levels [4] and which have higher efficacy and lower toxicity than existing treatments. Metal-based drugs, for example metallocene dichloride (CP_2MCl_2) (e.g., Fig. 1) with $M=Ti, Fe, V, Nb$ and Mo show remarkable antitumor activity. Titanium in particular is showing promising results [5-10]. The tamoxifen is the most commonly sold treatment for advanced-stages breast cancer, it is commercialized under the brand nolvadex and his activity is enhanced during the titanocene dichloride fixation [11]. QSAR analysis correlates the chemical structural characteristics with biological activity; the model can serve as screening tools to predict the biological activity of the untested compounds [12]. This technique should be remarked as titanium dichloride derivatives have been widely used to predict anticancer activity taking into account different molecular descriptors and statistical techniques. With the method quantitative structure-activity relationship in our knowledge does not have was made, the main idea behind the research presented in this paper has focused on the studies of derivatives titanocene dichloride synthesized and evaluated against **LLC-PK** (long-lasting cells-pig kidney) in term of the **IC₅₀** (inhibitory concentration 50%) values were determined from the drug concentration that induced a 50 % reduction in light absorbance.

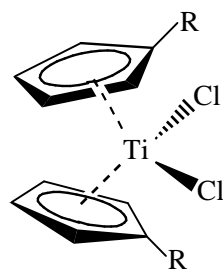


Fig1: Titanocene dichloride derivatives

MATERIALS AND METHODS

Compounds studied

The set of 25 compounds presented in (e.g., table 1) with known biological activity analyzed in this study. The anti-tumor activity expressed as log IC₅₀ were **IC₅₀** (inhibitory concentration 50%) values represents the concentration that induced a 50 % reduction in light absorbance.

R=H, A, B, C, D, E, F, G and K

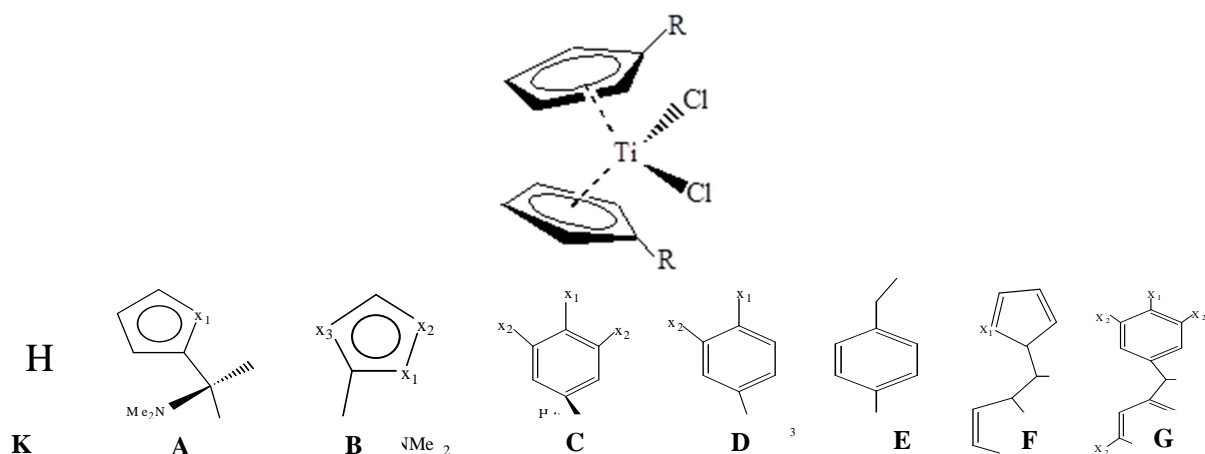


Table 1: Inhibitory concentration of Substituted titanocene dichloride Derivatives

R	X1	X2	X3	Nomenclature	
K	b46	/	/	/	Titanocene dichloride
A	b1	O	/	/	N, N-dimethylamino-2-thiophenylmethyl
	b15	S	/	/	N,N-dimethylamino-2-(N-methylpyrrolyl) methyl
B	b4	N(Me)	/	C	N,N-dimethylamino-5-(N-methyl) pyrazolylmethyl
	b5	S	/	N	N,N-dimethylamino-2-thiazolylmethyl
	b6	N(N(Me) ₂)	N	N	N, N-dimethylamino 2(N, N-dimethylamino) methylimidraz-olyl) methyl
C	b18	N(Me) ₂	C	/	1,2-di(p-N,N-dimethylaminophenyl)ethanediyl
	b22	H	C	/	1,2-bis(m-dimethoxy-phenyl-ethanediyl)
D	b2	N(Me) ₂	H	H	p-dimethylaminobenzyl
	b8	H	OMe	H	3-methoxy-benzyl
	b9	OMe	OMe	H	3,4-bismethoxy-benzyl
	b44	N(Me) ₂ HCL	H	H	Dihydrochlorid derivative of P-dimethylaminobenzyl
	b41	OMe	H	N(Me) ₂	N, N-dimethylamino-p-N, N-dimethylanyl methyl
	b42	N(Me) ₂	H	N(Me) ₂	p-anisyl-N,N-dimethylaminomethyl
E	b32	OMe	/	/	4-methoxymethyl-benzyl
	b33	OEt	/	/	4-ethoxymethyl-benzyl
	b36	N((CH ₂) ₃) ₂	/	/	4-di-iso-propylamonomethyl-benzyl
	b37	N(CH ₂ CH ₂) ₂	/	/	4-pyrrolidin-1-ylmethyl-benzyl
	b38	N(CH ₂ CH ₂) ₂ O	/	/	4-morpholinomethyl-benzyl
F	b26	O	/	/	Di-(2-furyl) methyl
	b27	S	/	/	Di-(2-thiophenyl)methyl
G	b29	N(Me) ₂	H	/	Di-(p-N, N dimethylaminomethyl)-methyl
	b31	H	OMe	/	di-(3,5 dimethoxyphenyl) methyl
	b30	OMe	H	/	Di-(p-methoxyphenyl)-methyl
	b48	H	OMe	/	di-(3,5 dimethoxyphenyl)methyl

DFT calculations

The first step, the structures of the 25 compounds were synthesized by Matthias tacke et all [13-22]. All calculations for the optimization of the geometries of molecules were performed at the density functional theory DFT using the ADF (Amsterdam density function) software [23]. The most stable structure for each compound was generated and used for calculating various quantum chemical descriptors and polarizability. The optimized geometries were loaded in HyperChem, software which is used to calculate partition coefficient LogP (e.g., table 2).

Table 2: calculated logIC50 and Values of three selected descriptors of 25 titanocene dichloride derivatives

N°	code	logIC50	logP	HOMO(Kcal)	log α
1	b1	-4.55284	0.4200	-113.3530	4.01085
2	b4	-4.27572	-0.8100	-116.5820	4.06217
3	b5	-4.21467	0.6800	-117.5530	4.05174
4	b6	-5.26761	-1.0800	-99.6360	4.38617
5	b8	-3.7986	2.0600	-122.5460	3.97225
6	b9	-4.05552	1.9200	-111.4570	4.12283
7	b15	-3.61979	1.1100	-114.8650	4.06317
8	b22	-3.67778	0.5600	-120.0460	4.11256
9	b26	-3.85387	1.9500	-112.0900	3.96503
10	b27	-3.61979	3.3300	-119.3500	4.00089
11	b29	-4.42022	7.2300	-95.8840	4.52471
12	b32	-3.73518	2.4200	-125.7530	4.15918
13	b33	-3.52288	3.6300	-126.0920	4.26421
14	b38	-4.4437	2.5500	-113.1510	4.41055
15	b37	-4.61979	3.3600	-113.6290	4.37779
16	b41	-4.34679	3.0500	-99.4630	4.03226
17	b42	-4.26761	2.0200	-95.5040	4.04838
18	b46	-2.69897	-0.6000	-130.0660	3.20018
19	b48	-4.10791	4.1500	-113.5260	4.54043
20	b44	-4.04576	2.3400	-124.5040	3.94695
21	b2*	-3.92082	3.4600	-111.7830	3.88565
22	b18*	-3.56864	2.9700	-104.2070	4.03504
23	b30*	-4.34679	5.1600	-112.5840	4.4471
24	b31*	-4.10791	3.3400	-121.2270	4.43962
25	b36*	-4.36653	5.7300	-109.6320	4.51499

* Test set compound P Coefficient of division α polarisability

QSAR method

The QSAR (quantitative structure–activity relationship) equations were obtained by the stepwise MLR (multiple linear regression) analysis using the QSARINS software [24] and the GA-VSS (genetic algorithm-variable subset selection). We applied the rule QUICK (Q under Influence of K) [25] is only the models with the K_{XY} correlation among the [X+Y]–variables greater than the K_X correlation among the [X]–variables can be accepted. In general, the best predictive models were selected by maximizing the $\Delta K (K_{XY} - K_X)$ values; in any case, negative threshold values are not allowed, being theoretically unacceptable models with negative differences. The robustness of the models and their predictive were evaluated by the coefficient of determination (R^2), standard deviation (s), Fisher's value (F) and both cross-validation techniques (Q^2_{LMO} ; bootstrap), and (Q^2_{LOO}) [26]. A value $Q^2 > 0.5$ is generally regarded as a good result and $Q^2 > 0.9$ as excellent [27-28]. In fact, if a large value of Q^2_{LOO} is a prerequisite for a possible high predictive ability of a model, this condition alone is not sufficient. To avoid an over estimation of the predictive ability of the model, the procedure LMO (leave-more-out) was also applied, repeated 8000 times, excluding 30% of the objects at each stage (Q^2_{LOM} 30%). The real predictive capability of each model developed on the training set is verified on an external validation parameter Q^2_{EXT} . The application domain has been discussed with the Williams diagram treated in [28]; representing residues standardized in terms of the prediction values of hi levers. In this diagram the horizontal and vertical straight lines indicate the limits of normal values: the first for the Y outliers (i.e. compounds with cross-validated standardized residuals greater than 3.0 standard deviation units, $\pm 3.0\sigma$).

RESULTS AND DISCUSSION

The correlation matrices between biological activities, logIC50, the descriptors, logP, log α and HOMO are given in (e.g., Table 3). The relationship between the structural descriptors and the activities log IC50 for 25 compounds is modeled by equation (1).

Table 3: Correlation matrix between biological activities, logIC50, and physicochemical descriptors

$$\text{LogIC50} = -6.462420.08651 * \text{LogP} + 0.02906 * \text{HOMO} - 0.01763 * \text{Log} \alpha \quad (1)$$

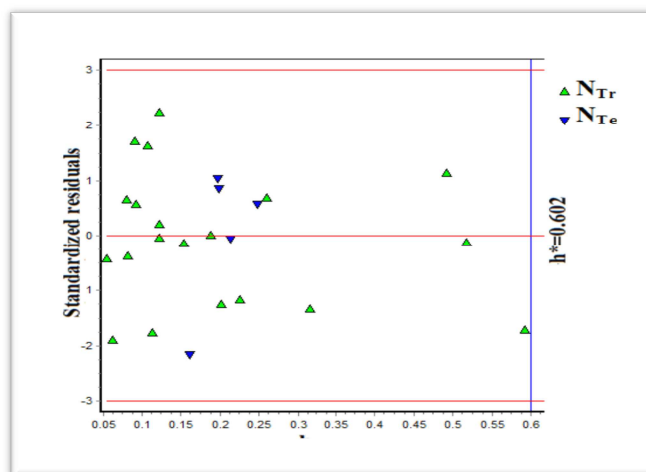
	logIC50	LogP	HOMO(Kcal)
LogP	-0.09		
HOMO(Kcal)	-0.61	0.25	
Log α	-0.66	0.56	0.37

a polarizability

This model exhibits a good coefficient of determination squared correlation coefficient (R^2), $R^2=77.71$ explains a 77.71% variance in biological activity, with an F-value of 18.59. The cross-validated square correlation coefficient of the model is $Q^2_{\text{LOO}} = 68.96\%$, which showed good correlation between predicted activity and actual activity, and this value reflects the accuracy of the models. The similarity SDEP and SDEC means that internal capacity prediction models are not too dissimilar from their adjustment authority. The very small differences between Q^2_{LOO} (68.96%) and $Q^2_{30\%}$ (67.84%) show good stability in internal validation, the validation by the bootstrap ($Q^2_{\text{boot}} = 57.01\%$) at the same time confirms the ability of the stability and internal prediction model. the quality of Q^2_{ext} (68.75%) and the small (RMSE = 0.27) values confirm the good predictivity of this model (e.g., Table 4). The plot of values predicted and experimental of log IC50, shown in (e.g., Fig. 2) suggests that the 20 compounds from the training set and 05 from the test set fit a straight line. The predicted radical scavenging activities given by Equation (1) are shown in (e.g., Table 2). The Williams plot of the standardized residual in terms of the leverages illustrated in (e.g., Fig. 2) shows that most compounds lie within the AD of equation (1) were calculated correctly. The values of all the compounds of calibration and testing are below the critical value ($h^* = 0.602$) and none of these compounds is not influential. The difference between R^2 and Q^2_{LOO} is not large. In view of these observations, we conclude that the QSAR model of equation is fairly robust. Experimental versus calculated and predicted logIC50 values of titanocene dichloride derivatives are presented graphically in (e.g., Fig. 3), they show a dispersion characteristic of a good fit, also confirmed by the value of Q^2_{LOO} (68.96%). The biological activity data listed in (e.g., Table 4) are the IC50 of titanocene dichloride derivatives. QSAR demonstrated a significant correlation of logP, HOMO and log α with IC50 and provided predictions in good agreement with experimental values.

Table 4: Diagnostic statistics for the Selected Model

R^2	Q^2_{LOO}	Q^2_{ext}	R^2_{adj}	SDEP	N_{TR}	F	$Q_{\text{LMO}} 30\%$
77.71	68.96	68.75	73.53	0.28	20	18.59	67.84
SDEP _{ext}	SDEC	K_{xy}	RMSE	PRESS	N_{TEST}	K_x	Q^2_{boot}
0.29	0.24	47.2	0.27	1.66	5	42.1	57.01

Fig 2: Plot of standardized residuals versus leverages, dash lines represent ± 3 standardized residual, dotted line represents warning leverage ($h^*=0.602$)

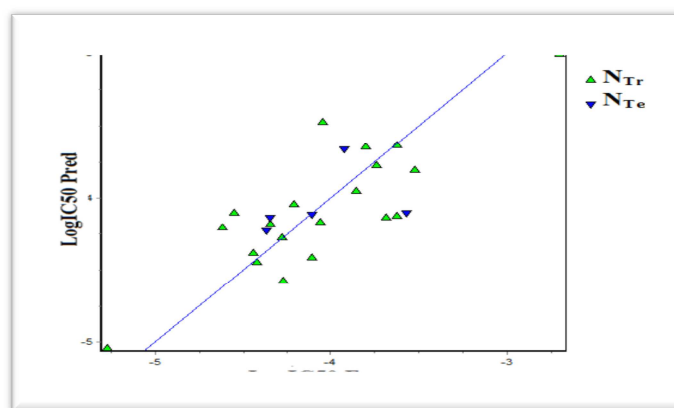


Fig 3: Regression line of the experimental and predicted values of Log IC₅₀ for QSAR model generated by MLR

Testing

The predicted IC₅₀ made by our model of bis-methyl titanocene dichloride is equal to 72.3E-5, this value concurrency those of drugs such as Tamoxifen. The QSAR model was tested on molecule with two metals[29]. The result obtained for IC₅₀ is in agreement with the experimental value (see Table 5).

Table 5: predictive model

Compound	logP	log α	HOMO(Kcal)	IC _{50(M)}
[(η 6-p-cymene)(η 5-C ₅ H ₅)(μ - η 5: κ 1-C ₅ H ₄ -(CH ₂) ₄ Ph ₂)TiCl ₂]RuCl ₂	2.54	4.307	-103.49	2.69E-5
Bis-methyl titanocene dichloride	-0.44	3.33	-125.65	72.3E-5

CONCLUSION

The LogIC₅₀ was correlated with three descriptors, quantum chemical descriptor HOMO and physicochemical descriptors polarizability(α) and Coefficient of division LOGP.

The found QSAR model is robust, with good internal and external predictive power and good quality of fit. This model is capable of accounting for the inhibitory activity (IC₅₀) and could be utilized in predicting this property for novel compounds.

Acknowledgements

The authors are very thankful to the « Université Lyon 1 and CNRS UMR 5180 Sciences Analytiques; Laboratoire de Chimie Physique Théorique, bâtiment Dirac, 43 boulevard du 11 Novembre 1918, 69622 Villeurbanne Cedex (France) » for offering the computing facilities and helpful discussion with the scientists.

REFERENCES

- [1] S. Top. G. Jaouen, A. Vessières, Bioorganometallics; Wiley-VCH: Weinheim, **2006**.
- [2] G. Jaouen, P. J. Dyson. in Comprehensive Organometallic Chemistry III, (Eds.: R. H. Crabtree, D. M. P. Mingos) ed, Elsevier, Ltd.: Oxford Vol. 12, **2007**.
- [3] C. G. Hartinger, P. J. Dyson, *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, 38, 391-401.
- [4] Kaplow, R. Nurs. Clin. North. Am., **2005**, 40, 77.
- [5] P. Köpf-Maier, H. Köpf, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1979**, 18, 477-478.
- [6] P. Köpf-Maier, H. Köpf, *Chem. Rev.*, **1987**, 87, 1137.
- [7] G. Lommen, H. Sperling, H. Luboldt, et al., *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **1998**, 42, 415-417.
- [8] G. Lally, A. Deally, F. Hackenberg, et al., *Letters in Drug Design & Discovery*, **2013**, submitted.
- [9] J. Fernández-Gallardo, T. BenelitaElie, F. J. Sulzmaier, et al., *Organometallics.*, **2014**, 33 (22), 6669-6681.
- [10] Z. Guo, P. J. Salder, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1999**, 38, 1512.
- [11] S. Top, E. B. Kaloun, A. Vessières, et al., *J. organ. chem.*, **2002**, 350-356.
- [12] G. Ankley, S.P. Bradbury, J. Hermens, et al., Proceedings of the EMWAT Workshop, SETAC-Europe The Netherlands, **1997**, 19-40.
- [13] J. Claffey, H. Müller-Bunz, M. Tacke *J. Organomet. Chem.*, **2010**, 695, 2105 – 2117.
- [14] J. Claffey, M. Hogan, H. Müller-Bunz, et al., *J. Organomet. Chem.*, **2008**, 693, 526 – 536.
- [15] C. Pampillón, J. Claffey, K. Strohfeldt, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **2008**, 43, 122 – 128.

- [16] C. Pampillón, N. J. Sweeney, K. Strohfeldt, et al., *J. Organomet. Chem.*, **2007**, 692, 2153 – 2159.
- [17] M. Hogan, J. Claffey, C. Pampillón, et al., *Organometallics.*, **2007**, 26, 2501 – 2506.
- [18] C. Pampillón, N. Sweeney, K. Strohfeldt, et al., *Inorg. Chim. Acta.*, **2006**, 359, 3969 – 3975.
- [19] C. Pampillón, O. Mendoza, N. Sweeney, et al., *Polyhedron.*, **2006**, 25, 2101 – 2108.
- [20] N. Sweeney, O. Mendoza, H. Müller-Bunz, et al., *J. Organomet. Chem.*, **2005**, 690, 4537 – 4544.
- [21] M. Tacke, L. T. Allen, L. P. Cuffe, et al., *J. Organomet. Chem.*, **2004**, 689, 2242 – 2249.
- [22] M. Tacke, L. P. Cuffe, W. M. Gallagher, et al., *J. Inorg. Biochem.*, **2004**, 98, 1987 – 1994.
- [23] E. J. Baerends, D. E. Ellis, P. Ros, *Chem. Phys.*, **1973**, 2, 41.
- [24] P. Gramatica, S. Cassani, N. Chirico, *Computational Chemistry, software and new update.*, **2014**, 35, 1036-1044.
- [25] R. Todeschini, A. Maiocchi, V. Consonni, *Int. Lab. Syst.*, **1999**, 46, 13-29.
- [26] D.M. Allen, *Technometrics.*, **1974**, 16, 125-127.
- [27] L. Eriksson, J. Jaworska, A. Worth, et al., *Environmental Health Perspectives.*, **2003**, 111(10), 1361- 1375.
- [27] A. Tropscha, P. Gramatica, V. K. Grombar, *QSAR & Combinatorial Science.*, **2003**, 22(1), 69-77.
- [29] F. Pelletier, V. Comte, A. Massard, et al., *j. med. chem.*, **2010**, 53, 6923-6933.

Chapitre IV

Etude théorique des

complexes

bimétalliques à base de

titane

IV.1. Introduction

Depuis quelques années, des efforts considérables ont été accomplis en chimie organométallique pour la synthèse et l'étude des composés bimétalliques associant deux métaux de transition. Les composés organo-bimétalliques ayant des fragments monométalliques connectés par un pont carboné sont très étudiés actuellement, notamment à cause de leurs propriétés biologiques anti-tumorale.

L'intérêt particulier porté sur les composés anticancéreux à base de titane (déjà vue dans le chapitre 1) s'est retourné vers un autre metallo drug le ruthénium ; à cause de l'échec de dichlorotitanocene [1], même après changement des ligands. La combinaison de ces deux métaux donne d'autres composés bimétalliques possédant une activité biologique anti-tumorale supérieure dans quelque cas [2]. Une corrélation semblable entre la toxicité et la concentration d'inhibition contre les cellules cancéreuses a été récemment décrite pour des complexes bimétalliques [3].

Après une étude théorique structurale des divers complexes de dichlorotitanocene pour pouvoir améliorer l'activité biologique, nous avons essayé de faire le même travail pour des composés bimétalliques à base de deux métaux ; le titane et le ruthénium synthétisés et évalués par Philippe Richard et al [4], de l'Institut de Chimie Moleculaire de l'Université de Bourgogne **Figure IV.1.**

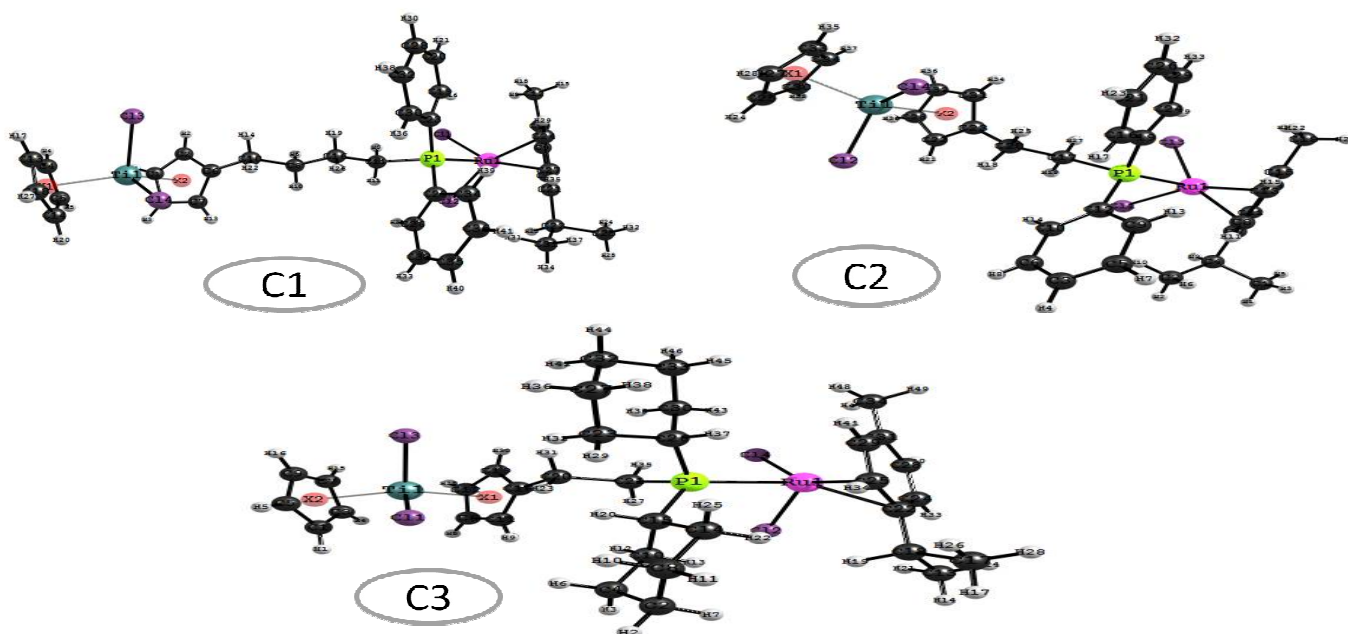


Figure IV.1: les composés bimétalliques

IV.2. Géométries optimisées

Les calculs en méthode DFT ont été effectués avec le programme ADF (*Amsterdam Density Functional*) [5]. Les distances et les angles obtenus pour les géométries optimisées des différents complexes bimétalliques [(η^6 -p-cymene)(η^5 -C₅H₅)(μ - η^5 : κ^1 -C₅H₄(CH₂)₄PPh₂)TiCl₂]RuCl₂ (C1)(η^6 -p-cymene)-[(η^5 -C₅H₅)(μ - η^5 : κ^1 -C₅H₄(CH₂)₂PPh₂)TiCl₂]RuCl₂(C2)[(η^6 -p-cymene)(η^5 -C₅H₅)(μ - η^5 : κ^1 -C₅H₄(CH₂)₂PCy₂)-TiCl₂]RuCl₂(C3) [4]; de la **Figure IV.1** sont rassemblés dans les **Tableaux IV.1 et IV.2** accompagnés de quelques valeurs expérimentales pour comparaison. On constate un bon accord entre théorie et expérience au niveau des distances et la même observation au niveau des angles.

Tableau IV.1: Les paramètres structuraux
(Les valeurs expérimentales sont en gras)

Distance (Å°)	C1	C2	C3
Ru-Cl3	2.42 (2.42)	2.42 (2.42)	2.42 (2.42)
Ru-Cl4	2.41 (2.41)	2.42 (2.41)	2.42 (2.42)
Ru-P	2.34 (2.34)	2.35 (2.35)	2.38 (2.38)
Ti-Cl1	2.36 (2.36)	2.37 (2.37)	2.37 (2.37)
Ti-Cl2	2.33 (2.33)	2.32 (2.32)	2.36 (2.36)
Ti-Cp1	2.05 (2.05)	2.07 (2.07)	2.05 (2.05)
Ti-Cp2	2.05 (2.05)	2.06 (2.06)	2.06 (2.06)
C1-C2 /C2-C ₃ /C3-C4	1.52/ 1.52 /1.52 (1.52)	1.50 (1.50)	1.53 (1.53)
C2-P	1.83 (1.83)	1.82 (1.82)	1.84 (1.84)
Cp-C1	1.49 (1.49)	1.51 (1.51)	1.50 (1.50)

Cp: cyclopentadiényle

Tableau IV.2 : Les paramètres structuraux (Les valeurs expérimentales sont en gras)

Angle(°)	C1	C2	C3
Cl3-Ru-Cl4	86 (86)	87 (87)	86 (86)
P-Ru-Cl4	87 (87)	86 (86)	86 (86)
P-Ru-Cl4	85 (85)	88 (88)	86 (86)
Cl1-Ti-Cl2	92 (92)	95 (95)	94 (94)
Cl1-Ti-Cp1	106 (106)	109 (109)	105 (105)
Cl1-Ti-Cp2	106 (106)	104 (104)	106 (106)
Cl2-Ti-Cp1	107 (107)	106 (106)	108 (108)
Cl2-Ti-Cp2	105 (105)	104 (104)	106 (106)
Cp1-Ti-Cp2	132 (132)	131 (131)	131 (131)
Ru-P-C2	114 (114)	114 (114)	113 (113)
P-C2-C1	116 (116)	115 (115)	115 (115)
Cp-C1-C2	110 (110)	110 (110)	113 (113)

Cp: cyclopentadiényle

IV.3. Analyse des charges

Les résultats des charges de Hirshfeld des trois composés bimétalliques sont illustrés dans le **Tableau III.3**. les charges de hirshfeld montre un abaissement des charges du Titane qui passe de +4 au 0.34 et celui de Ru de +2 au 0.25 ceci confirme l'existence d'une liaison covalente. Et On remarque aussi que la charge positive est localisée sur les deux métaux et une charge négative élevée ce localise dans les deux chlores. Ceci témoignent l'existence d'une liaison électrostatique.

Tableau IV.3: les charges de Hirschfeld

Charge Hirschfeld	C1	C2	C3
Ti	0.3421	0.3430	0.3434
Cl(Ti)	-0.3936	-0.3975	-0.3821
Ru	0.2525	0.2886	0.2543
Cl(Ru)	-0.5510	-0.5646	-0.5302
P	0.2510	0.2478	0.2696
Cp1 / Cp2	-0.2723/-0.4965	-0.2721/-0.1478	-0.2702 -2.2095
Ph1 / Ph2	-0.2367/-0.2207	-0.2396/-0.2158	-0.386 -0.3899
Pont	-0.2541	-0.1698	-0.1658
R	-0.4425	-0.5545	-0.5356

Cp: cyclopentadiényle R : radical (Ru)

IV.4. Analyse orbitale

L'allure du diagramme orbitale en DFT **Figure IV.2** indique une bonne stabilité des composés à cause du large écart énergétique séparant les orbitales occupées des orbitales vacantes. Il indique aussi que la réduction de ces complexes est facile à cause de l'écart énergétique entre les orbitales vacantes LUMO et LUMO+1. Comme le titane est un métal de transition pauvre en électron avec une orbitale vide basse en énergie à caractère majoritaire titane prêt à recevoir des électrons. La composition des orbitales frontières est donnée dans la **Figure IV.3** et le **Tableau IV.4**.

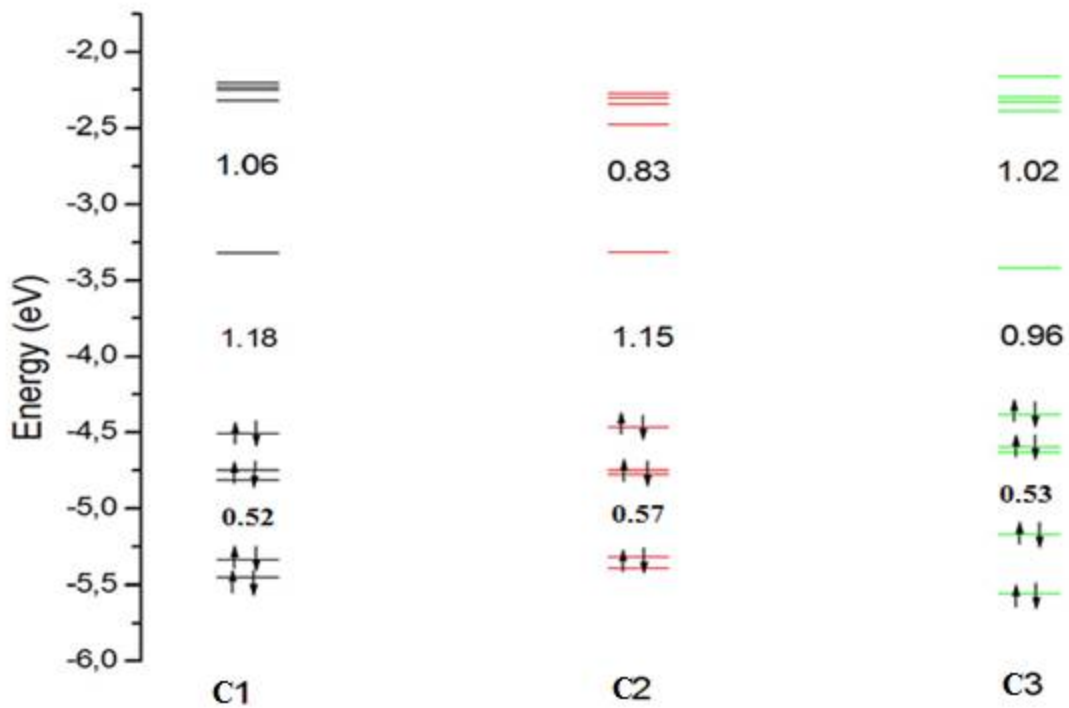


Figure IV. 2: diagrammes orbitales

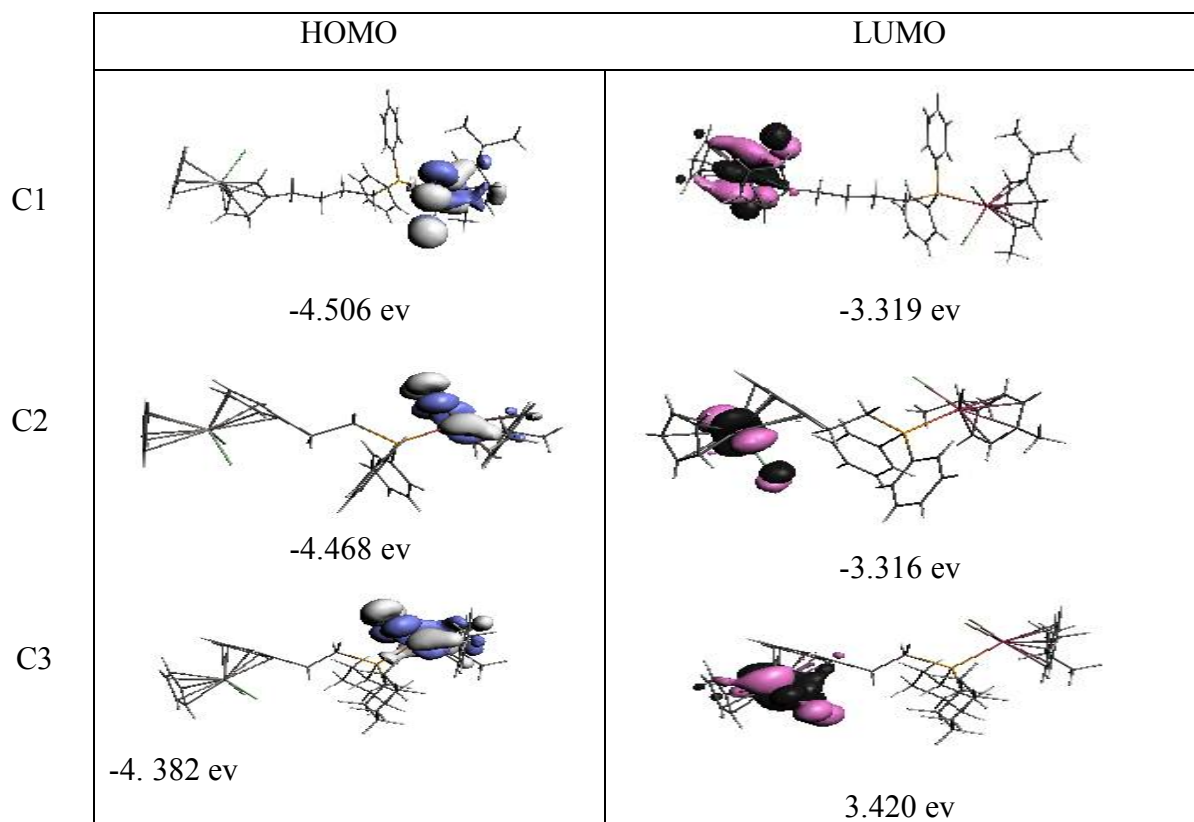


Figure IV.3: Dessins des HOMOs et LUMOs

Tableau IV.4: les énergies (E), l'occupation (Occ), les pourcentages (%) des OMs

C1	HOMO-4	HOMO-1	HOMO	LUMO	LUMO+1	LUMO+2
occ	2.00	2.00	2.00	0.00	0.00	0.00
Energie (ev)	-5.455	-4.752	-4.506	-3.319	-2.252	-2.321
Ti%	7	/	/	82	/	78
Cl%	39	/	/	15	/	/
Cp ₁ %/Cp ₂ %	23/31	/	/	3	/	12/10
Ru%	/	52	49	/	50	/
Cl%	/	44	40	/	23	/
R	/	4	11	/	27	/
P	/	/	/	/	/	/
C2	HOMO-4	HOMO-1	HOMO	LUMO	LUMO+1	LUMO+2
occ	2.00	2.00	2.00	0.00	0.00	0.00
Energie (ev)	-5.397	-4.752	-4.468	-3.316	-2.481	-2.345
Ti%	7	/	/	84	/	78
Cl%	38	/	/	15	/	/
Cp ₁ %/Cp ₂ %	23/32	/	/	1/	/	11/11
Ru%	/	52	50	/	56	/
Cl%	/	44	39	/	25	/
R	/	4	10	/	19	/
p	/	/	1	/	/	/
C 3	HOMO-4	HOMO-1	HOMO	LUMO	LUMO+1	LUMO+6
occ	2.00	2.00	2.00	0.00	0.00	0.00
Energie (ev)	-5.557	-4.594	-4.382	-3.420	-2.393	-1.852
Ti%	/	/	/	81	79	5
Cl%	/	/	/	15	1	/
Cp ₁ %/Cp ₂ %	/	/	/	2/2	11/9	/
Ru%	47	52	47	/	/	52
Cl%	40	44	40	/	/	8
R	11	1	11	/	/	14
p	2	1	2	/	/	21

Cp: cyclopentadiényle

R : radical (Ru)

IV.5. Analyse par la méthode AIM

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. Les résultats du calcul AIM des trois composés C1, C2 et C3 sont illustrés dans le **tableau IV.5**. Les résultats de cette analyse, indiquent clairement l'existence d'un point critique (BCP) entre chaque paire d'atomes liés [6]. Dans les complexes C1 et C2 on remarque l'existence de douze et onze points critiques **Figure IV.4** et **Figure IV.5** respectivement, ils sont caractérisés par des valeurs relativement basses de la densité électronique $\rho(r)$, la valeur positive du laplacien $\nabla^2\rho(r)$ et la valeur positive de $H(r)$. Ces paramètres; selon le classement de Espinosa et al correspondent à la liaison hydrogène très faible. Dans le troisième composé on distingue dix-neuf points critiques.

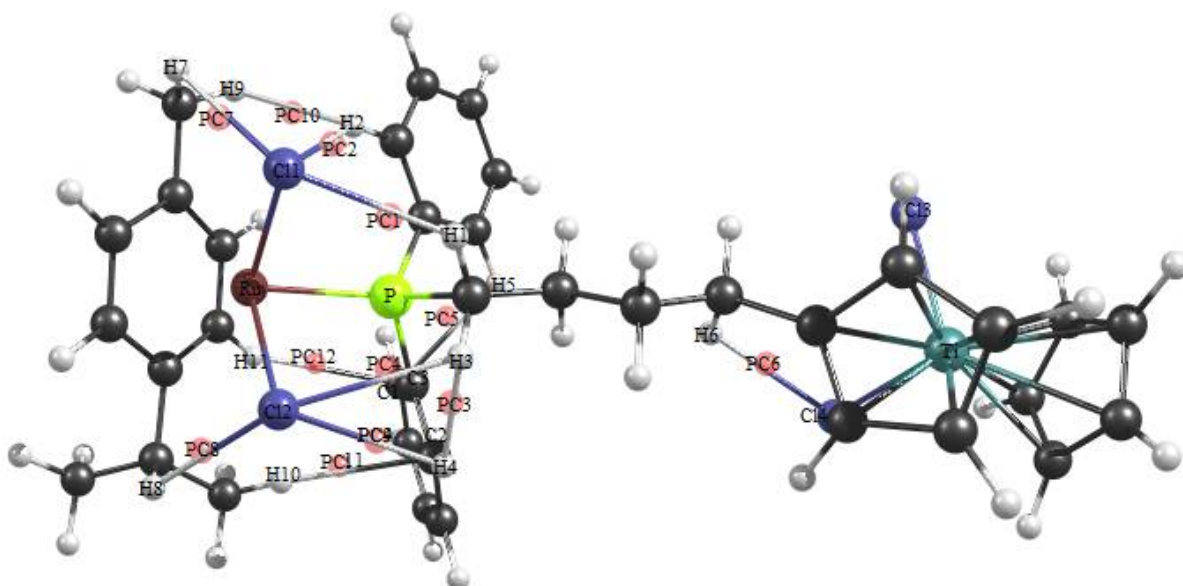


Figure IV.4: Représentation graphique du calcul AIM pour le composé C1

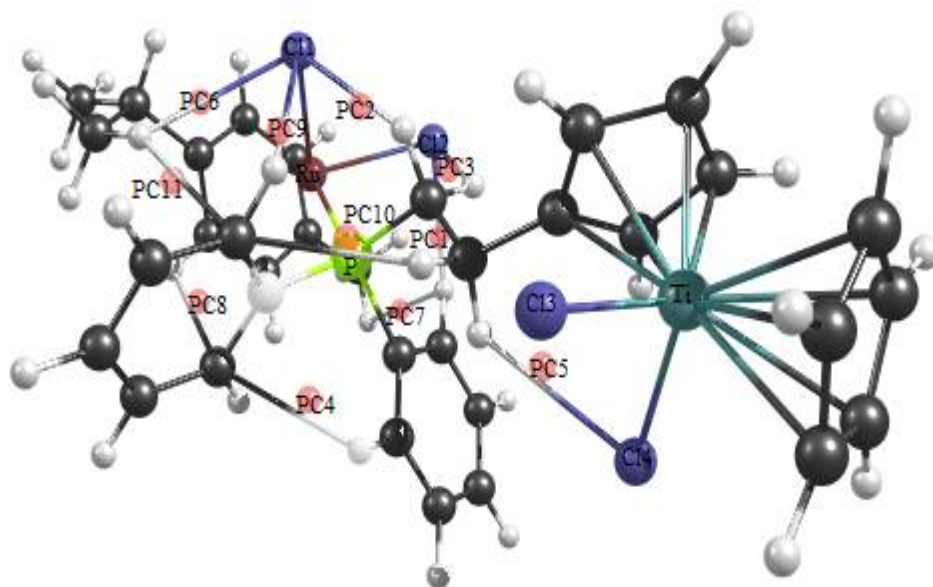


Figure IV.5: Représentation graphique de calcul AIM pour le composé C2

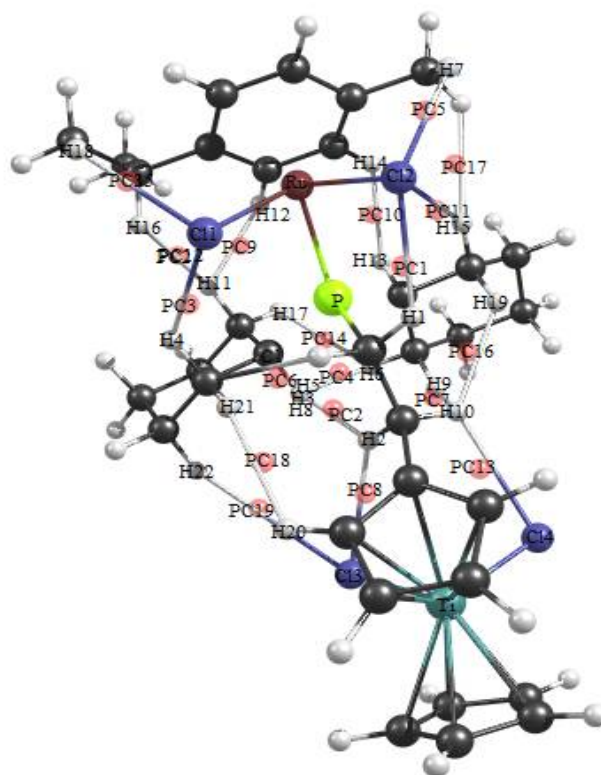


Figure IV.6: Représentation graphique de calcul AIM pour le composé C3

Tableau IV.5: Les propriétés topologiques (en unité atomique) aux niveaux des points critiques

Point critique C1	Liaison	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	$ V /G$	H(r)
PC1	C11-H1	0.0120	0.0388	0.8253	0.0014
PC2	C11-H2	0.0119	0.0364	0.8230	0.0014
PC3	H3-H4	0.0105	0.0384	0.7908	0.0017
PC4	C12-H3	0.0104	0.0349	0.8024	0.0014
PC5	C1-H5	0.0101	0.0377	0.7790	0.0017
PC6	C14-H6	0.0088	0.0300	0.7804	0.0013
PC7	C11-H7	0.0081	0.0279	0.7701	0.0013
PC8	C12-H8	0.0079	0.0264	0.7738	0.0012
PC9	C12-H4	0.0071	0.0227	0.7484	0.0011
PC10	H2-H9	0.0064	0.0227	0.7186	0.0012
PC11	C2-H10	0.0062	0.0209	0.7089	0.0012
PC12	C3-H11	0.0059	0.0197	0.7185	0.0011

Point critique C2	Liaison	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	$ V /G$	H(r)
PC1	C12-H1	0.0133	0.0404	0.8427	0.0014
PC2	C11-H2	0.0130	0.0418	0.8383	0.0015
PC3	C12-H3	0.0104	0.0345	0.8040	0.0014
PC4	C1-H4	0.0100	0.0369	0.7750	0.0017
PC5	C13-H5	0.0077	0.0276	0.7588	0.0013
PC6	C11-H6	0.0065	0.0213	0.7441	0.0011
PC7	C2-H7	0.0064	0.0246	0.7209	0.0013
PC8	C3-H8	0.0062	0.0204	0.7288	0.0011
PC9	H1-H10	0.0050	0.0165	0.7114	0.0009
PC10	H2-H6	0.0050	0.0181	0.6863	0.0011
PC11	C2-H10	0.0062	0.0209	0.7089	0.0012

PC: Point Critique

Chapitre IV

Point critique C3	Liaison	$\rho(r)$	$\nabla^2 \rho(r)$	$ V /G$	$H(r)$
PC1	C12-H1	0.0146	0.0468	0.8575	0.0015
PC2	H3-H2	0.0116	0.0389	0.8206	0.0015
PC3	C11-H4	0.0113	0.0353	0.8199	0.0013
PC4	H5-H6	0.0111	0.0398	0.8133	0.0016
PC5	C12-H7	0.0108	0.0352	0.8091	0.0014
PC6	C1-H8	0.0103	0.0368	0.7964	0.0016
PC7	H9-H10	0.0097	0.0339	0.7786	0.0015
PC8	C13-H2	0.0095	0.0319	0.7900	0.0014
PC9	H11-H12	0.0093	0.0320	0.7763	0.0015
PC10	H13-H14	0.0092	0.0307	0.7831	0.0014
PC11	C12-H15	0.0090	0.0277	0.7874	0.0012
PC12	H11-H16	0.0089	0.0275	0.7756	0.0013
PC13	C14-H10	0.0078	0.0285	0.7641	0.0014
PC14	H17-H6	0.0070	0.0261	0.7470	0.0013
PC15	C11-H18	0.0063	0.0194	0.7365	0.0010
PC16	H10-H19	0.0056	0.0201	0.7165	0.0011
PC17	H20-H21	0.0037	0.0132	0.6632	0.0008
PC18	H22-H23	0.0029	0.0102	0.6264	0.0007
PC19	H24-H20	0.0016	0.0047	0.5963	0.0003

PC: Point Critique

IV.6. Propriétés optiques des composés étudiés

Les spectres Uv-Visible des trois complexes C1, C2 et C3 sont obtenus par des calculs théoriques au moyen de la méthode TD-DFT, La configuration électronique des transitions et la forces d'oscillateurs (f) pour les transitions optiques des bandes d'absorption dans les domaines UV et visible sont rassemblés dans le Tableau IV.7 Figure IV.7, Figure IV.8, Figure IV.9 et Les Figures IV.10, IV.11 et IV.12. Parmi les trois spectres simulés, celui du composé C3 manifeste une forte intensité d'absorption; cette propriété peut être attribuée à la délocalisation des électrons π des deux phényles

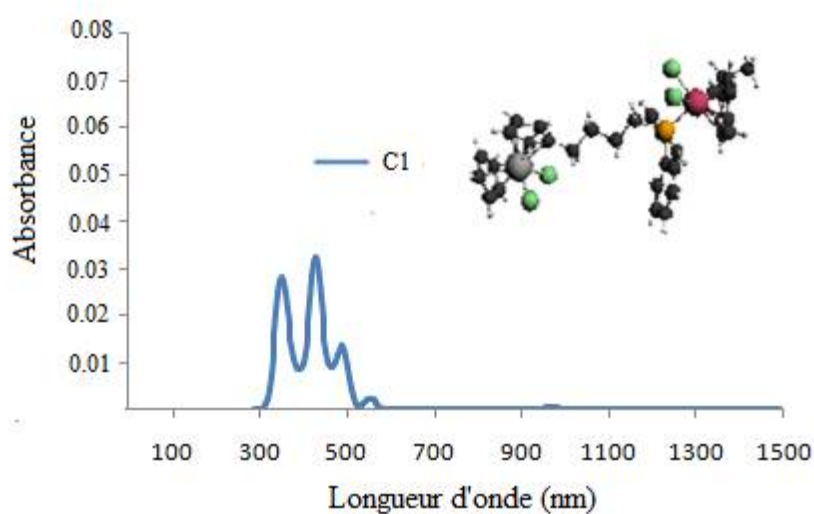


Figure IV.7: Spectres UV-visible du composé C1

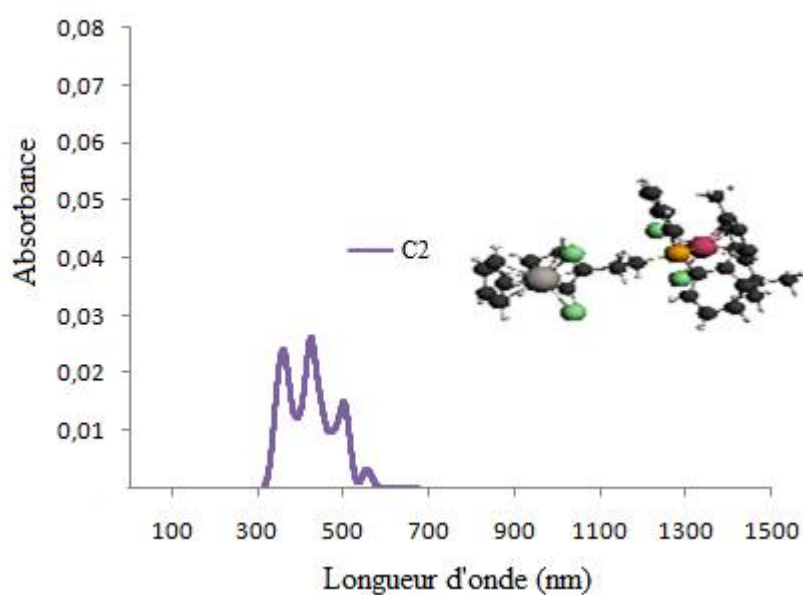


Figure IV.8: Spectres UV-visible du composé C2

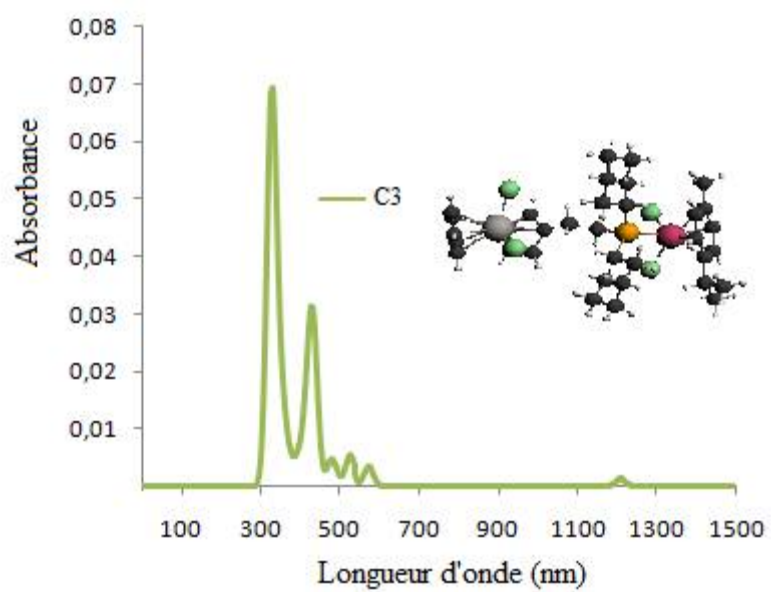


Figure IV.9: Spectres UV-visible du composé C3

Tableau IV.6: contributions et caractères des transitions électroniques lors de l'excitation des composés

C1			
λ (nm)	f	Composition %	caractère
1444	0.00009	100; HOMO→LUMO	M(Ru)-M(Ti) CT
552	0.002	99; HOMO-4→LUMO	LMCT(Ti)
494	0.007	90; HOMO→LUMO+3	ICT(Ru)
426	0.023	92; HOMO-6→LUMO	LMCT(Ti)
347	0/0027	92; HOMO-1→LUMO+10	LMCT(Ti)
C2			
λ (nm)	f	Composition %	caractère
1134	0.005	100 ; HOMO→LUMO	M(Ru)-M(Ti) CT
952	0.001	100 ; HOMO-1→LUMO	M(Ru)-M(Ti) CT
544	0.003	99; HOMO-4→LUMO	LMCT(Ti)
499	0.0001	98 ; HOMO-5→LUMO	LMCT(Ti)
423	0.019	83 ; HOMO-6→LUMO	LMCT(Ti)
359	0.004	48 ; HOMO-6→LUMO	LMCT(Ti)
C3			
λ (nm)	f	Composition %	caractère
1517	0.0005	100; HOMO→LUMO	M(Ru)-M(Ti) CT
1206	0.0012	100; HOMO-1→LUMO	M(Ru)-M(Ti) CT
573	0.003	99; HOMO-4→LUMO+10	LMCT(Ti)
523	0.003	84; HOMO→LUMO+3	ICT(Ru)
479	0.002	76; HOMO-1→LUMO+5	M(Ru)-M(Ti) CT
430	0.022	93; HOMO-7→LUMO	LMCT(Ti)
330	0.014	26; HOMO-5→LUMO+2	LMCT(Ti)
326	0.013	62; HOMO-6→LUMO+4	M(Ru)-M(Ti) CT

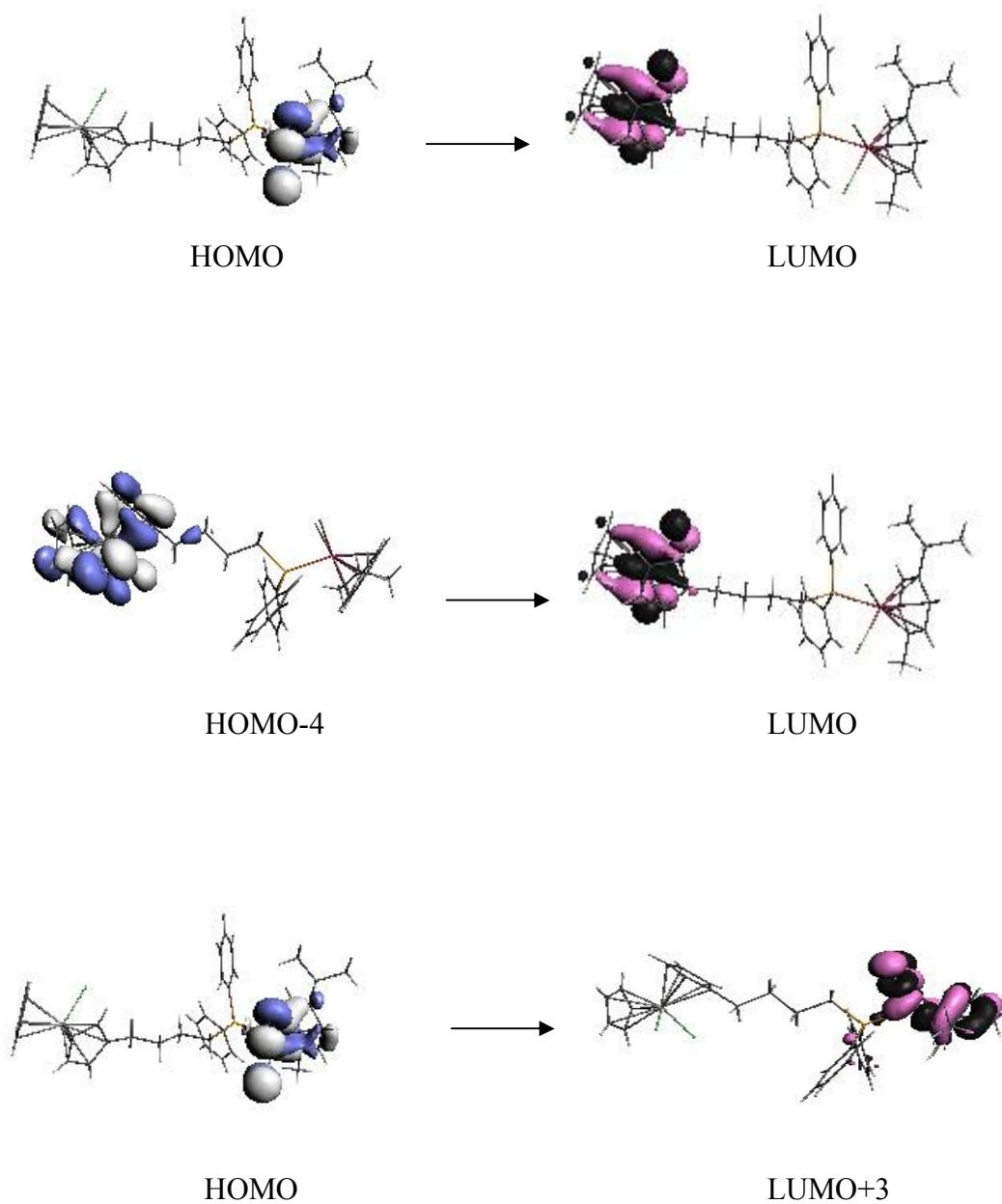


Figure IV.10: Orbitales frontières des transitions d'excitation du complexe C1

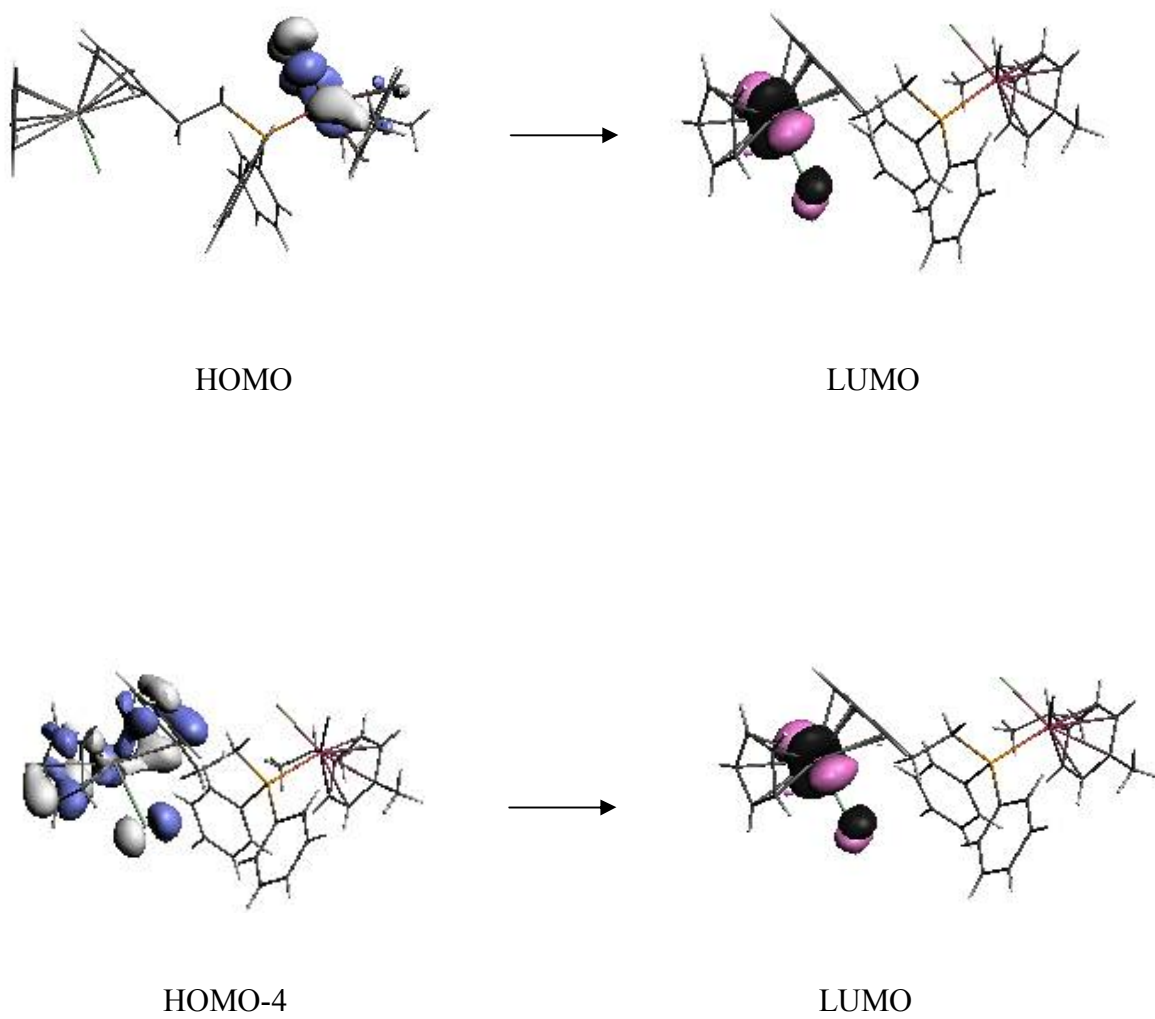


Figure IV.11: Orbitales frontières des transitions d'excitation du complexe C2

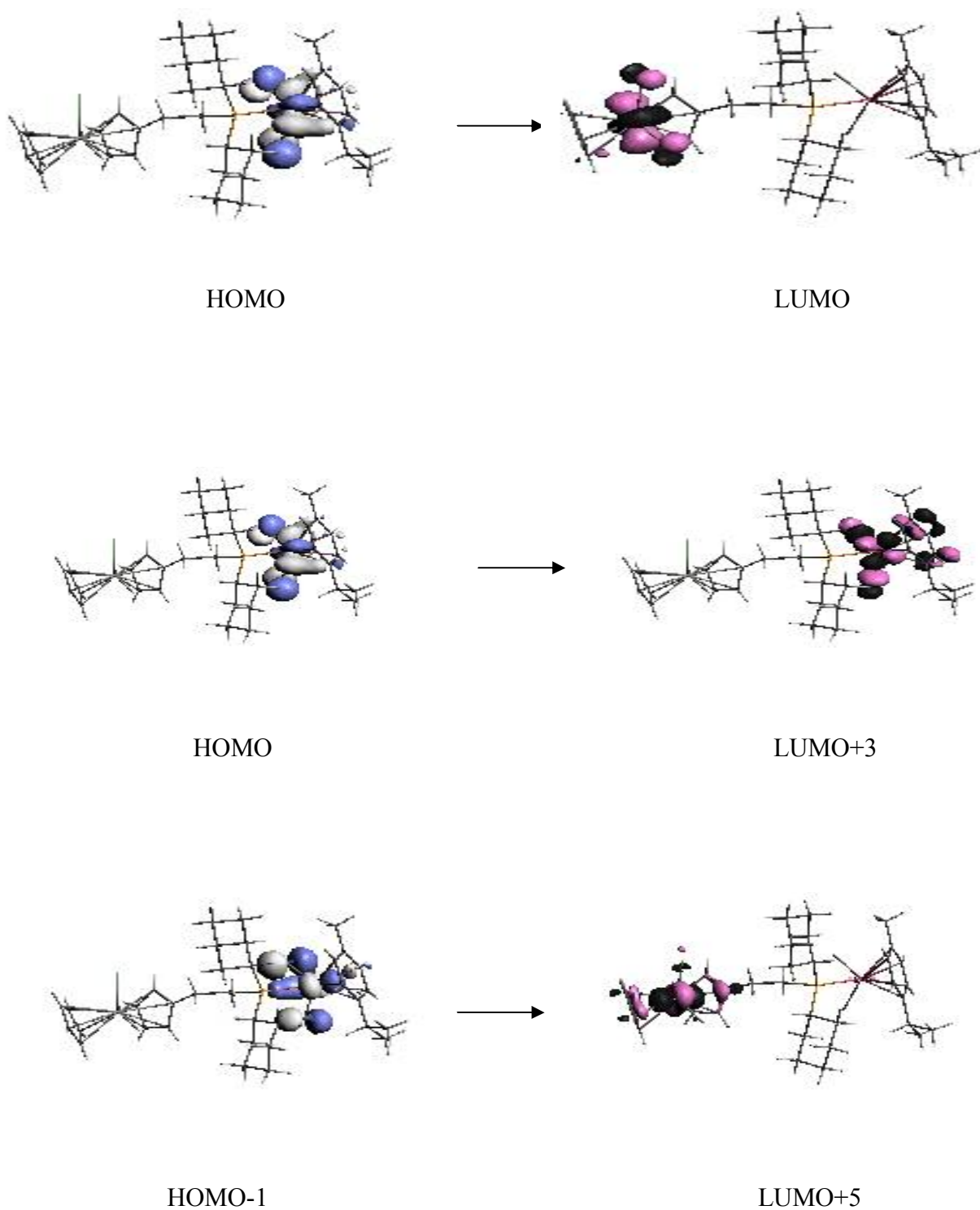


Figure IV.12: Orbitales frontières des transitions d'excitation du complexe C3

IV.7. Conclusion

En résumé, les résultats présentés dans ce chapitre ont permis d'éclairer la structure électronique de divers complexes organométalliques.

L'analyse rationnelle des paramètres géométriques et électroniques des composés bimétalliques à base de titane et ruthénium a été effectuée au moyen de la DFT et l'AIM. Les résultats théoriques ont montré que la réduction affectait un seul centre métallique ; le titane.

La comparaison des trois modèles a permis de montrer que la substitution du phényle aidait la molécule C3 à être plus facilement réductibles. L'effet de l'allongement du pont carboné est insignifiante dans l'analyse spectroscopique.

IV.8. References

- [1] G. Lummen, H. Sperling, H. Luboldt, T. Otto, H. Rubben, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **1998**, 42, 415
- [2] Bannon, J. H.; Fichtner, I.; O'Neill, A.; Pampill_on, C.; Sweeney, N. J.; Strohfeltd, K.; Watson, R. W.; Tacke, M.; Mc Gee, M. M. Substituted titanocenes induce caspase-dependent apoptosis in human epidermoid carcinoma cells in vitro and exhibit antitumour activity in vivo. *Br. J. Cancer.*, **2007**, 97, 1234–1241
- [3] Spencer, J.; Casini, A.; Zava, O.; Rathnam, R. P.; Velhanda, S. K.; Pfeffer, M.; Callear, S. K.; Hursthouse, M. B.; Dyson, P. J. Excellent correlation between cathepsin B inhibition and cytotoxicity for a series of palladacycle. *Dalton Trans.*, **2009**, 10731– 10735
- [4] F. Pelletier, V. Comte, Philippe Richard, *J. Med. Chem.*, **2010**, 53, 6923–6933
- [5] ADF2012.01, SCM; Theoretical Chemistry, Vrije University: Amsterdam, The Netherlands; <http://www.scm.com/>
- [6] Etienne. Derat, thèse doctorat, Étude théorique de la formation et de la réactivité de complexes organométalliques à base de zirconium, l'Université de Reims Champagne-Ardenne **2004**

Conclusion

Générale

Conclusion générale

Notre projet de recherche rapporte l'étude de composés organométalliques ayant des structures moléculaires originales et des propriétés biologiques intéressantes.

Le premier chapitre rappelle les méthodes de calculs de chimie quantique utilisées dans notre travail DFT, TD-DFT et AIM.

La seconde partie de cette thèse décrit différentes études ayant trait à des complexes mono titane. L'étude théorique a démontré que l'activité biologique ne dépend pas des propriétés intrinsèques de la molécule; d'où l'intérêt de passer à une étude statistique. Néanmoins l'approche théorique réalisée nous a permis d'interpréter deux propriétés; la stabilité relative est discutée par la présence des liaisons hydrogène et la réactivité détaillée par la DFT et TDDFT.

Dans le troisième chapitre nous avons utilisé l'approche QSAR (quantitative structure activity relationship) afin de trouver la correspondance entre l'activité biologique d'une famille de composés et leurs topologies. La corrélation est établie entre La concentration IC50 et les trois descripteurs ϵ -HOMO, $\text{Log}\alpha$ et le coefficient de partage LogP . Le modèle engendré est robuste et capable même de prévoir cette propriété pour de nouveaux composés.

Le quatrième et dernier chapitre concerne l'analyse rationnelle des paramètres géométriques et électroniques des composés bimétalliques à base de titane et ruthénium. Les résultats théoriques ont montré que la réduction affectait un seul centre métallique ; le titane.

La comparaison des trois modèles a permis de montrer que la substitution du phényle aidait la molécule C3 à être plus facilement réductibles. L'effet de l'allongement du pont carboné est insignifiant dans l'analyse spectroscopique.

ملخص

يركز عملنا على دراسة جزئية لمركبات التيتان احادية و الثنائية التي تملك نشاط بيولوجي يساهم بعلاج السرطان. تم إجراء التحليل عن طريق الحسابات الكوانتية و الإحصائية DFT, TD-DFT و QSAR.

لقد قمنا بدراسة نظرية للخصائص الالكترونية و البنوية و المرئية على سلسلة من مركبات التيتان احادية و الثنائية التي تحتوي على نفس الجزيء Cp_2TiCl_2 , و ذلك للحصول على علاقة تربط بين البنية و النشاط البيولوجي. المعطيات النظرية المتحصل عليها عن طريق الحسابات DFT لم تسمح لنا بالحصول على الارتباط البنية / النشاط البيولوجي.

باستعمال الطريقة QSAR, نريد الحصول على علاقة تربط بين المعطيات المحسوبة للجزيئات و النشاط البيولوجي و القدرة ايضا التنبؤ بها. حيث أعطت نتائج الدراسة QSAR نموذج موثوق به و متين قادر على التنبؤ بالنشاط البيولوجي للجزيئات التي لم يتم اختبارها تجريبيا.

Abstract

Our work consists of the molecular study of the compounds based on mono and bimetallic titanium that have a biological activity related to cancer treatment. The analysis was made by quantum and statistical calculations DFT, TD-DFT and QSAR.

We started with a theoretical study of the electronic, structural and optical properties on a series of mono and bimetallic compounds which has the same fragment Cp_2TiCl_2 , in order to establish a correlation between structure and activity and how to improve the structure to optimize the activity. The theoretical parameters obtained by calculations in DFT did not allow us to obtain the correlation structure / biological activity, that's what oriented us towards a statistical study.

By using the QSAR method, the wanted model connects the calculated parameters to the biological activity and can also predict it. The results of the QSAR study gave a reliable and robust model, able to predict the biological activity of the molecules that have not been experimentally tested.

Résumé

Notre travail porte sur l'étude moléculaire des composés à base de titane mono et bimétalliques possédant une activité biologique en rapport avec le traitement du cancer. L'analyse a été effectuée aux moyens de calculs quantiques et statistiques DFT, TD-DFT et QSAR.

Nous avons commencé par une étude théorique des propriétés électroniques, structurales et optiques sur une série de composés mono et bimétalliques qui possède le même fragment Cp_2TiCl_2 , afin d'établir une corrélation entre structure et activité et comment améliorer la structure pour optimiser l'activité. Les paramètres théoriques obtenus par des calculs en DFT ne nous ont pas permis l'obtention de la corrélation structure/ activité biologique; ce qui nous a orienté vers une étude statistique.

En utilisant la méthode QSAR, le modèle cherché relie les paramètres calculés à l'activité biologique et peut aussi la prédire. Les résultats de l'étude QSAR ont donné un modèle fiable, robuste et capable de prédire l'activité biologique des molécules non testées expérimentalement.