

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

**UNIVERSITE MOULOU MAMMERI
TIZI OUZOU**



**Soutenance de mémoire de master le 03/07/2016
Spécialité : Chimie
Option : Chimie Pharmaceutique**

**Présenté par
Mlle BENZAI Amal**

Intitulé

**ETUDE THEORIQUE D'UNE NOUVELLE MOLECULE
ANTIPALUDIQUE**

Devant le jury composé de:

M. SAAL Amar	M.C.B à l'UMMTO	Président
M. BENKHEMOU Malika	M.A.A à l'UMMTO	Examinatrice
M. MAKHLOUFI Malika	M.C.A à l'UMMTO	Examinatrice
M. AMAR Anissa	M.C.B à l'UMMTO	Examinatrice
M. GUECHTOULI Nabila	M.C.B à l'UMMTO	Promotrice

Promotion 2015/2016

Résumé

La famille des métallocènes, et en particulier le ferrocène, suscite l'intérêt des chimistes tant pour ses propriétés physico-chimiques que pour ses propriétés biologiques. La synthèse de nouveaux complexes organométalliques, contenant le ferrocène et ses dérivés, biologiquement actifs, susceptibles d'aboutir à de nouveaux médicaments antipaludiques, est en plein essor. L'hybridation du ferrocène et les molécules quinoniques précisément la 2-hydroxy-1,4-naphtoquinone (lawsone) donne lieu au complexe ferrocène-naphtoquinone, qui présente des propriétés antipaludiques souhaitées. Dans ce travail, nous nous sommes proposées d'étudier la molécule du ferrocène (Fc), la molécule de la naphtoquinone (N) et la nouvelle molécule hybride antipaludique : ferrocenylméthyl-2-hydroxy-1,4-naphtoquinone (FN). L'objectif, c'est d'étudier théoriquement l'effet de l'insertion du groupement ferrocénique dans la naphtoquinone, sur les paramètres énergétiques, structuraux, électroniques et spectraux. La réactivité de cette nouvelle molécule a été étudiée et comparée à celle de la ferroquine, qui est un antipaludique synthétisé et déjà testé. La méthode de calcul utilisée est la DFT, avec la fonctionnelle B3LYP et la base 6-31+G**, Les résultats théoriques obtenus à l'issue de ce travail ont montré que la structure FN est stabilisée par la formation de deux liaisons hydrogènes intramoléculaires. Le faible gap énergétique du FN responsable de sa réactivité biologique lui confère une activité antipaludique meilleure que celle de la ferroquine.

Mots clés : Antipaludique, Ferrocène, Naphtoquinone, Ferroquine, DFT.

Dédicaces

Avec de grands sentiments, Je dédie ce modeste travail :

Aux personnes les plus chères et proches de mon cœur : Mes parents, qui

m'ont soutenus durant tout le cursus, que Dieu les protège.

À mes adorables sœurs, frère : Wahiba, Nardjes, Amina, Yasmine et

Amine et à toute ma famille précisément ma Grande-Mère que dieu la guérisse,

mes tantes Djamila et Dalila, mes cousins Yacine, Sylia, Nadia.

À mes meilleures et vraies amies

Amel, Djidji, Razika et Milad.

A tous mes amis, et tous ceux qui me sont chers, qui occupent une place

dans mon cœur.

À toute la promotion Master 2 Chimie Pharmaceutique.

A toutes personnes ayant contribué de près ou de loin

pour la réalisation de ce travail.

Je dédie ce travail...

Amel

REMERCIEMENTS

Je tiens tous d'abord à remercier Dieu le tous puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.

En second lieu, Je tiens particulièrement à remercier ma Directrice de thèse, Madame N. Guechtouli, Maitre de Conférences à l'UMMTO, qui par son expérience et sa disponibilité a toujours su me conseiller, me guider. Pour la confiance qu'elle m'a accordée dans la réalisation de mes travaux. Merci à vous. Sans votre soutien permanent, ce travail n'aurait jamais vu le jour.

Monsieur A. Saal, Maitre de Conférences à l'UMMTO me fait l'honneur de présider le jury de cette thèse. Je la prie de croire à ma respectueuse reconnaissance.

J'adresse mes sincères remerciements à Madame M. Benkhemou, Maitre assistantes à l'UMMTO qui a accepté d'examiner ce travail.

Je tiens également à exprimer mes remerciements à Madame M. Makhloufi, Maitre de Conférences à l'UMMTO qui a accepté d'évaluer ce travail.

Mes remerciements vont aussi à Madame A. Amar, Maitre de Conférences à l'UMMTO pour avoir accepté de juger ce travail.

Je remercie énormément M^{elle} I. Idris qui m'a vraiment aidée

Je tiens à exprimer ma plus profonde gratitude à mes enseignants de Master, chimie pharmaceutique, pour m'avoir aidé durant toutes ces années. Je les remercie.

Mes remerciements vont également aux enseignants, ainsi que le personnel administratif et technique de la Faculté de Chimie, pour leur bienveillance.

TABLE DES MATIERES

Résumé	
Dédicaces	
Remerciements	
Liste des abréviations	
Glossaire	
Liste des illustrations	
Liste des tableaux	
INTRODUCTION GENERALE.....	1
Bibliographie.....	5
Chapitre I : Partie bibliographique	
I. Introduction.....	6
II. Ferrocène	6
A. Les métallocènes	6
B. La découverte du ferrocène.....	6
C. La correction de la structure de ferrocène.....	7
D. Propriétés physiques.....	7
E. Propriétés chimiques	8
F. Propriétés aromatiques	8
1. Stabilité.....	9
G. Liaisons et structures électroniques du ferrocène :	9
H. Les dérivés ferrocéniques en chimie pharmaceutique	10
1. Propriété antibactérienne	10
2. Propriété antiparasitaire.....	10
3. Propriété anticancéreuse.....	10
III. Naphthoquinones	11
A. Lawsone: 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone	13
B. Propriétés cosmétiques de la lawsone	15
C. Propriétés thérapeutiques de la lawsone	15
D. Extraction de la Lawsone à partir de la Lawsonia Inermis (l'henné)	16

IV. Ferrocène-naphtoquinone	16
A. La synthèse de 3-(ferrocenylmethyl)-2-hydroxy-1,4- naphthoquinone	17
Bibliographie.....	18

Chapitre II: Aspect Théorique et Méthodologie

I. Introduction	19
II. Equation de Schrödinger	19
A. Méthode de Hartree-Fock (HF).....	22
B. Méthode de Hartree-Fock-Roothaan (HFR):	25
III. Méthodes rigoureuses (ab initio).	26
A. Choix de la base.	26
B. Fonctions de polarisation et fonctions diffuses.	27
IV. Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT).....	27
Bibliographie.....	30

Chapitre III: Résultats et discussions

I. Introduction	31
II. Méthode de calcul	31
III. Ferrocène, 2- hydroxy 1,4- naphthoquinone et ferrocènylmethyl-2-hydroxy-1,4- naphthoquinone (FN)	33
A. Ferrocène.....	33
1. Structure géométrique	34
2. Analyse des charges	36
3. Spectre Infra-Rouge	37
B. 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone (Lawsonie)	37
1. Structure géométrique.	38
2. Analyse des charges	40
3. Spectre Infra-Rouge	41
C. ferrocènylmethyl-2-hydroxy-1.4-naphthoquinone.....	42
1. Structure géométrique	42
2. Analyse des charges	46
3. Spectre IR.....	47
IV. Ferroquine	48

V. Analyse des orbitales frontières.....	49
VI. Etude de la réactivité globale.....	50
Bibliographie.....	51
CONCLUSION GENERALE.....	53

Liste des abréviations

CCM : Chromatographie sur Couche Mince.

CCSD : Coupled-Cluster Singles and Doubles

CCSD(T) : Coupled-Cluster Singles and Doubles with a perturbative Triples excitation.

col. : collaborateurs.

Cp₂M : Métallocène.

CQ : Chloroquine.

DFT : Théorie de la fonctionnelle de la densité (Density Functional Theory).

DMF : DiméthylFormamide.

DMSO : DiMéthylSulfOxyde.

Fc : Ferrocène.

FN : Ferrocène-Naphtoquinone

FQ : Ferroquine.

HIV : Virus d'Immunodéficience Humaine.

HOMO: Orbitale Moléculaire la plus Haute Occupée (Highest Occupied Molecular Orbital).

HPLC : Chromatographie en phase liquide à haute performance (High performance liquid Chromatography).

LUMO: Orbitale Moléculaire la Basse Vacante (Lowest Unoccupied Molecular Orbital).

MP2 : Méthode de perturbation de Møller-Plesset au deuxième ordre

P: Plasmodium.

pH : Potentiel d'Hydrogène.

SE : Substitution Electrophile.

THF : Tétrahydrofurane.

UV : Ultra violet.

Glossaire

Anophèle : Regroupe des moustiques responsables de la transmission du paludisme.

Hypnozoïte : Forme latente des parasites de deux espèces de parasites du paludisme Plasmodium vivax et Plasmodium ovale.

Hépatocyte : Sont des cellules du foie. Ce sont de véritables usines biochimiques, assurant de nombreuses fonctions métaboliques.

Protozoaire : Parasite unicellulaire

Plasmodium : Est un protozoaire parasite responsable du paludisme.

Sporozoïte : Une forme de parasite du paludisme qui passe du moustique à l'homme lors de la pique.

Schizonte : Nom donné aux protozoaires responsables du paludisme lorsqu'ils deviennent actifs après la phase d'incubation

Sporozoïte : Cellules qui infectent de nouveaux hotes. Par exemple, chez les parasites qui provoquent le paludisme

Vacuole digestive : Une membrane où s'effectue la digestion

Liste des illustrations

Figure 1. Structures de la chloroquine et la ferroquine.....	2
Figure 2. Structures du tamoxifène et des ferrocifènes.....	3
Figure 3. Structure de ferrocène-naphtoquinone.....	3
Figure 4. Structure de la naphtoquinone.....	3
Figure 5 : La structure de résonance proposée par Kealy et Pauson en 1951.....	6
Figure 6: Structure de la molécule de ferrocène.	7
figure 7 : La poudre du ferrocène.....	8
Figure 8 : Les deux conformations du ferrocène.	8
Figure 9 : Structures de l'hydroxytamoxifène et de l'hydroxyferrocifène	11
Figure 10 : Structures du chalcone ferrocénique	11
Figure 11 : structure chimique du naphtalène (1), et de la 1,4-naphtoquinone (2).....	12
Figure 12 : Les composés naturels de hydroxy-1,4-naphtoquinone.	13
Figure 13: Formes tautomères de la lawsone.....	14
Figure 14 : Synthèse de ferrocène-naphtoquinone.....	17
Figure 15:Structure optimisée du ferrocène en DFT//B3LYP/6-31+G**.....	34
Figure 16: Charges atomiques de Mulliken du ferrocène obtenues en DFT//B3LYP/6-31+G**	36
Figure 17: Le spectre Infra Rouge simulé du ferrocène.	37
Figure 18 : Structure optimisée de la 2-hydroxy-1,4-naphtoquinone en DFT//B3LYP/6-31+G**.....	38
Figure 19 : Charges atomiques de Mulliken de la 2-hydroxy-1,4-naphtoquinone obtenues en DFT//B3LYP/6-31+G**.....	40

Figure 20 : Le spectre Infra Rouge simulé de la 2-hydroxy-1,4-naphtoquinone.....	41
Figure 21 : Structure optimisée du ferrocénylméthyl-2-hydroxy-1.4-naphtoquinone.....	42
Figure 22 : liaisons intramoléculaire du FN obtenues en méthode DFT//B3LYP/6-31+G**.	45
Figure 23 : Charges atomiques de Mulliken du ferrocénylméthyl-2-hydroxy-1.4- naphtoquinone obtenues en méthode DFT//B3LYP/6-31+G**.....	46
Figure 24 : Le spectre Infra Rouge simulé de ferrocenymethyl-2-hydroxy-1,4- naphtoquinone.....	47
Figure 25: Structure de la ferroquine.....	48
Figure 26 : Orbitales frontières du ferrocène, ferroquine et ferrocène-naphtoquinone obtenues au niveau B3LYP/6-31+G**.....	49

Liste des tableaux

Tableau 1 : Paramètres structuraux Calculés en DFT//B3LYP/6-31+G**.....	34
Tableau 2 :Coordonnées internes du 2-hydroxy-1,4-naphtoquinone obtenues en DFT//B3LYP/6-31+G**.....	39
Tableau 3 : Paramètres énergétiques du ferrocenylméthyl-2-hydroxy-1,4-naphtoquinone.....	43
Tableau 4 : Paramètres géométriques du ferrocenylméthyl-2-hydroxy-1.4-naphtoquinone	43
Tableau 5 :Valeurs de la dureté chimique, du potentiel chimique et de l'indice d'électrophilie-pour le ferrocène, la ferroquine et le ferrocène-naphtoquinone obtenues au niveau B3LYP/6-31+G**.....	50

INTRODUCTION GENERALE

Au cours de ces dernières années, la famille des métalloènes, et en particulier le ferrocène, suscite l'intérêt des chimistes tant pour ses propriétés physico-chimiques que pour ses propriétés biologiques [1-2]. Ces composés stables et de petites tailles, sont des anticancéreux et antibactériens, ils peuvent être aussi utilisés comme inhibiteurs enzymatiques [3-4]. La synthèse de nouveaux complexes organométalliques, biologiquement actifs, susceptibles d'aboutir à de nouveaux médicaments, est en plein essor [5].

Le paludisme est une maladie parasitaire, potentiellement mortelle due à des parasites transmis à l'homme par des piqûres de moustiques femelles infectés. 3,2 milliards de personnes environ (principalement des enfants de moins de 5 ans), soit près de la moitié de la population mondiale sont exposées au risque de contracter le paludisme. En effet, chaque année, plus de 200 millions de cas de paludisme dans le monde sont observés, et plus de 600.000 décès sont survenus. Il cause de fortes fièvres qui doivent être traitées rapidement avec des médicaments antipaludéens [6].

Cinq espèces de Plasmodium sont pathogènes pour l'homme : *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* et *P. knowlesi* [7].

Le *P. falciparum* est la forme la plus pathogène et la seule à être fréquemment mortelle. Sa résistance aux antipaludiques actuels ne fait que croître [8].

Le cycle parasitaire est constitué de deux phases : une phase asexuée chez l'homme et une phase sexuée qui débute chez l'homme et se termine chez le moustique.

Lors d'un repas de sang, le moustique femelle anophèle injecte le parasite à son hôte. Le parasite se présente alors sous la forme d'un sporozoïte. Il circule dans le sang et pénètre rapidement dans le foie (en 30 minutes) [9]. Dans les hépatocytes, le sporozoïte se multiplie par schizogonie pendant 5 à 7 jours donnant des milliers de cellules formant un schizonte hépatique : c'est la phase pré-érythrocytaire. Cette phase va permettre à certaines espèces de survivre longtemps dans l'organisme alors qu'il aura disparu du sang. Chez le *P. vivax* et le *P. ovale*, les sporozoïtes qui colonisent avec succès l'hépatocyte ne se développent pas immédiatement pour former un schizonte hépatique. On appelle cette phase « la phase dormante » : le parasite ne se réplique plus et porte le nom hypnozoïte. Les hypnozoïtes dorment pendant une période plus ou moins longue, puis en fonction de facteurs encore mal connus, ils entrent en développement et provoquent des accès

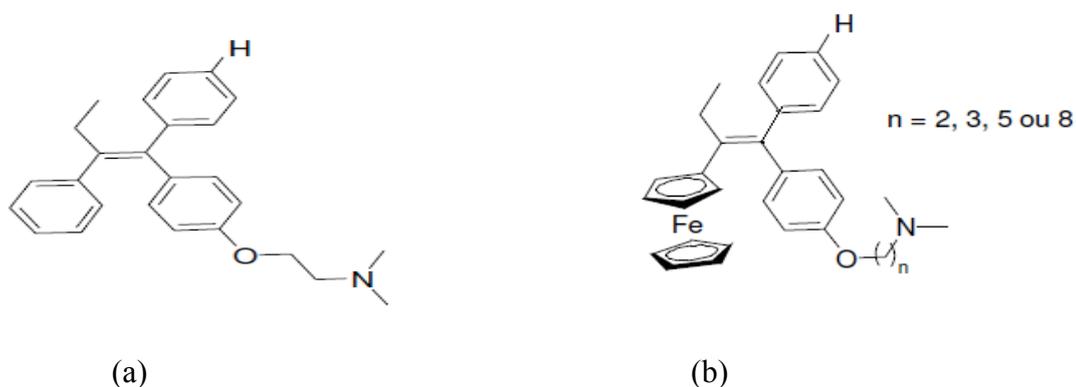


Figure 2. Structures du tamoxifène (a) et des ferrocifènes (b).

L'équipe de P.M. García-Barrantes (2013) a synthétisé les ferrocènes-naphtoquinones (figure 3), qui résultent de l'insertion du ferrocène dans la naphtoquinone (figure 4). Ces molécules sont très efficaces contre le paludisme.

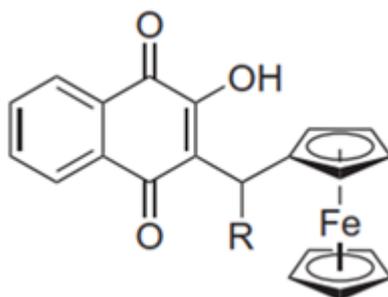


Figure 3. Structure du ferrocène-naphtoquinone.

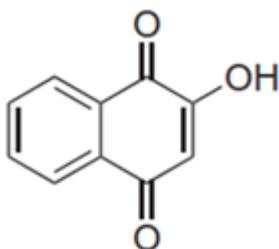


Figure 4. Structure de la naphtoquinone.

Dans le cadre de ce travail, nous nous sommes intéressées à l'étude théorique d'un des dérivés du ferrocène-naphtoquinone (R=H). Une étude structurale, énergétique, électronique et spectrale a été réalisée, au moyen de la méthode DFT, avec la fonctionnelle B3LYP et la base 6-31+G**, en utilisant le Gaussian 09 [17]

Ce travail s'articule en trois chapitres :

Le premier chapitre est consacré à une étude bibliographique, composée de trois parties :

- La première partie concerne « le ferrocène et ses dérivés » : un historique sur sa découverte, ses propriétés physico-chimiques, sa stabilité, sa réactivité, ainsi que ses applications dans le domaine pharmaceutique.
- La deuxième partie, intitulée « généralités sur les naphtoquinones » : la structure de la lawsone et ses applications.
- La troisième partie combine le ferrocène et la lawsone qui donne naissance à une nouvelle molécule avec une propriété antipaludique, sa synthèse a été développée.

Le deuxième chapitre est consacré à un rappel des principales méthodes utilisées en chimie quantique. Dans le troisième chapitre, nous présentons l'ensemble des résultats obtenus dans le cadre de ce travail ainsi que les discussions que nous avons jugé utile de faire. Nous terminerons par une conclusion générale.

Bibliographie

- [1] R. D. Adams, *J. Organomet. Chem.* **694** (2009) 801.
- [2] A. Vessieres, S. Top, W. Beck, E. Hillard, G. Jaouen, *Dalton Trans.* **4** (2006) 529.
- [3] P. C. Bruijninx, Sadler, P.J. *Chem. Biol.* **12** (2008) 197.
- [4] D. R. van Staveren, N. Metzler-Nolte, *Chem. Rev.* **104** (2004) 5931.
- [5] B. Pradine, H. Vial, P. Olliaro, *Med. Trop.* **63** (2003) 79.
- [6] Paludisme : vers la commercialisation prochaine d'un vaccin Le 30 juillet 2014 à 12h00
- par Agathe Mayer
- [7] Daher, W. 2006, thèse de Parasitologie- biologie moléculaire.
- [8] N. Chavain, Thèse de doctorat, Lille 1, (2008).
- [9] Yuda, M.; Ishino, T, *Cell. Microbiol.* **6** (2004) 1119
- [10] Greenwood et col. *J. Clin. Invest.* 2008, 118, 1266.
- [11] Marie-Céline Jacquier, Futura-Sciences, <http://www.futura-sciences.com/>,
L'espérance d'un nouveau traitement contre le paludisme.
- [12] F. Benoit Vical, A Robert, B Meunier, *Antimicrob Agents Chemother* **43** (1999)
2555.
- [13] C. Biot, L. Delhaes, H. Abessolo, *J. Org. Chem.* **589**(1999) 59.
- [14] J. Brocard, J. Lebib, L. Maciejewski, French Patent (1996) 2733985.
- [15] (a) M. A. L. Blackie, P. Beagley, S. L. Croft, H. Kendrick, J. R. Moss, K. Chibale, *Bioorg. Med. Chem.* **15** (2007) 6510. (b) D. R. Van Staveren, N. Metzler-Nolte, *Chem. Rev.* **104** (2004) 5931.
- [16] G. Jaouen, S. Top, A. Vessièrès, G. Leclercq, M. J. McGlinchey, *Curr. Med. Chem.*
11 (2004) 2505.
- [17] Gaussian 09, Revision A.1, M. J. Frisch, et col., J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh
PA, (2009).

CHAPITRE I :
PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

I. Introduction

L'hybridation des molécules organométalliques stables ayant des propriétés thérapeutiques telles que le ferrocène et les molécules quinonique précisément la 2-hydroxy-1,4-naphtoquinone (lawsone) donne lieu au complexe ferrocène-naphtoquinone, qui présente des propriétés antipaludiques souhaitées.

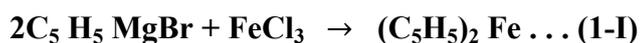
II. Ferrocène

A. Les métallocènes

Les métallocènes sont des complexes cyclopentadiényles de formule générale Cp_2M : deux anions cyclopentadiényles s'associent à un métal de transition (bloc *d*) central dans son état d'oxydation II. Les deux anions cyclopentadiényles sont parallèles avec des longueurs et des forces de liaisons égales. Ces complexes possèdent une structure sandwich. Le plus connu est le ferrocène dont le nom de « métallocène » en est dérivé [1].

B. La découverte du ferrocène

En 1951, Kealy et Pauson [2] ont publié pour la première fois dans un article célèbre au journal Nature, la synthèse de bis(cyclopentadiényl)fer ou ferrocène (Fc). Ils ont essayé de préparer le dihydrofulvalène par oxydation d'un réactif de Grignard de cyclopentadiényle suivant l'équation (1-I).



La structure proposée par Pauson pour ce composé est une forme de résonance dans laquelle le fer est lié au cyclopentadiényle par une liaison sigma avec une formule ionique canonique (figure 5).

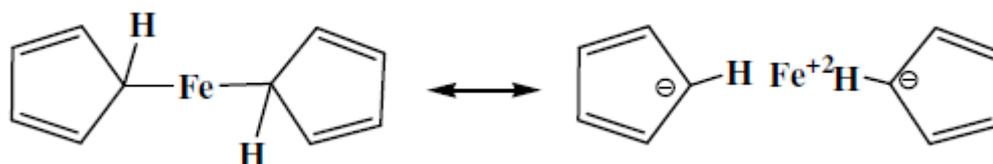


Figure 5 : La structure de résonance proposée par Kealy et Pauson en 1951[3].

C. La correction de la structure du ferrocène

C'était le chimiste anglais Geoffrey Wilkinson et le physicien allemand Ernst Fischer, qui ont joué un rôle essentiel dans la correction de la structure proposée par Pauson, et la découverte de la nature exacte de la liaison fer carbone dans le ferrocène.

La structure correcte du ferrocène et de son aromaticité a été éditée rapidement sous forme de communication dans le journal de la société américaine de chimie [4]. En 1952 E. O. Fischer a commencé indépendamment l'étude de la structure du ferrocène dans son laboratoire à Munich. Ses conclusions étaient basées sur les données de la cristallographie de rayons X, à partir desquelles il a conclu que la molécule doit être constituée d'un atome de fer(II) situé entre les deux cyclopentadiényles comme ligands.

Fischer et col. ont immédiatement synthétisé le cation de ferrocénium, et ont commencé à explorer des molécules similaires, telles que le cobaltocène [5]. Les structures proposées par Wilkinson et col. étaient vraiment révolutionnaires.

L. E. Orgel a commencé la description des orbitales moléculaires de cette nouvelle structure qui a été déjà déterminée par Dunitz [6]. Le titre de sa publication contenait la description sandwichée [7].

Ainsi, la découverte de la structure sandwich du ferrocène, a constitué le point de départ de l'expansion rapide de la chimie organométallique et ouvert un nouvel axe dans la chimie organométallique, qui a mené à la récompense du prix Nobel à Wilkinson et à Fischer.

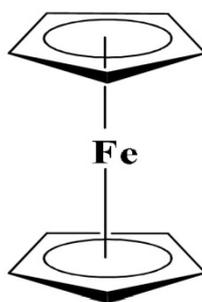


Figure 6: Structure du ferrocène [8].

D. Propriétés physiques

Le ferrocène est un solide cristallin orange, de masse molaire 186,04 g. mol⁻¹, son point d'ébullition est de 249°C et son point de fusion est de 173-174 °C. Il est soluble dans la plupart des solvants organiques, sa solubilité dans l'eau est d'environ 0,1 mg/ml à 21°C, 100 mg/ml dans le DMSO à 19.5°C. Le ferrocène est également soluble dans l'acide

nitrique dilué, l'éther, le benzène, l'acide sulfurique concentré mais insoluble dans l'acide chlorhydrique concentré. Il est stable à haute température, jusqu'à 400°C, d'une odeur de camphre. Les études ont montré qu'il est sensible à l'exposition prolongée à l'air et à la lumière [9].



Figure 7: La poudre du ferrocène.

E. Propriétés chimiques

Le ferrocène peut adopter deux conformations la première est de symétrie D_{5h} : les deux cycles sont éclipsés. Cette conformation a été établie par diffraction des rayons X et diffraction des neutrons. La deuxième est de symétrie D_{5d} : les cycles sont alors décalés, le ferrocène se trouve généralement dans cet état lorsqu'il est substitué [1]. La diffraction électronique en phase gazeuse indique que la conformation la plus stable est celle dans laquelle les deux cycles sont pratiquement éclipsés [9].

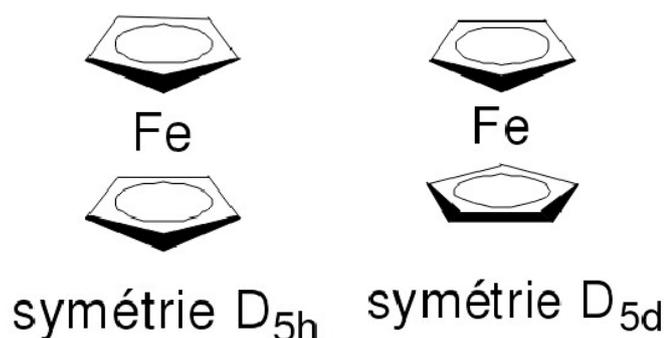


Figure 8 : Les deux conformations du ferrocène.

F. Propriétés aromatiques

D'après la règle de Hückel, les espèces carbocycliques possédant $(4n + 2)$ électrons π dans un système délocalisé, doivent présenter des propriétés aromatiques.

Une caractéristique d'un système aromatique dérivé des espèces carboxyliques de C_5H_5 est que le noyau doit être plan. Cette planéité est conservée dans les complexes de

métaux de transition dérivés de l'espèce C_5H_5 , où tous les atomes de carbone annulaires participent à la liaison avec le métal de transition. On doit donc s'attendre à ce que dans leurs complexes, les ligands continuent à présenter les propriétés chimiques caractéristiques des composés aromatiques, en particulier, la propriété de subir, en présence d'électrophiles, des réactions de substitution plutôt que des réactions d'addition.

R. B. Woodward et col [10]. ont remarqué que le ferrocène n'est pas hydrogéné dans les conditions normales et qu'il ne subit pas la réaction de Diels-Alder, qui est caractéristique des diènes conjugués. Il peut, cependant, être facilement acétylé dans les conditions de Fridel et Crafts. Ceci révèle les propriétés aromatiques du cycle π -cyclopentadiényle [11].

Le ferrocène possède une réactivité plus grande qu'un composé aromatique ordinaire. C'est pourquoi, on le qualifie d'aromatique activé [1].

1. Stabilité

La stabilité cinétique des composés organométalliques peut être associée à la présence d'une couche électronique complète, souvent de symétrie essentiellement sphérique, autour de l'atome de métal.

Dans les métaux de transitions, le concept de la couche extérieure complète demeure, mais peut s'appliquer de différentes manières la plus classique de celle-ci étant lorsque la couche complète comporte 18 électrons c'est-à-dire ns^2 , np^6 et $(n-1) d^{10}$.

Naturellement, une faible densité en électrons devra être comblée si l'on doit former des composés organométalliques thermiquement stables.

Généralement, les composés organométalliques sont thermodynamiquement instables vis-à-vis de l'oxydation, certains sont aussi cinétiquement instable à l'oxydation à température ambiante.

Les complexes «sandwichs» bis- π -cyclopentadiényle sont assez stables thermiquement et plusieurs fondent par décompositions vers 173 °C. Ils sont stables vis-à-vis de l'hydrolyse, cependant leur stabilité vis-à-vis de l'oxydation varie fortement avec la nature du métal. A la température ambiante, le ferrocène ne réagit pas avec l'oxygène [11].

G. Liaisons et structures électroniques du ferrocène :

La longueur moyenne de la liaison C-C dans les deux cycles pentadiényle du ferrocène est de 1.389Å, une valeur qui est très proche de celle du benzène (1.395Å). Une autre liaison caractéristique de chaque métallocène est celle de M-C. Pour le ferrocène, la longueur Fe-C est égale à 2.03Å. Dans le cobaltocène, la distance Co-C est de 2.096Å,

avec une distance de C-C égale à 1.41Å. Dans le nickelocène, la distance de Ni-C est 2.185Å. La distance de la liaison Mn-C dans le manganocène est 2.304Å.

Le ferrocène est de loin le plus stable des métallocènes. Chaque ligand $C_5H_5^-$ étant un donneur de six électrons, ainsi que les six électrons de Fe (II), on réalise alors une configuration de 18 électrons [11].

H. Les dérivés ferrocéniques en chimie pharmaceutique

Le Fc est très stable dans les environnements non-oxydants. Cette molécule est lipophile et facilement fonctionnalisable. Sa relative faible toxicité (1320 mg/kg par voie orale et 500 mg/kg par voie intra-péritonéale chez le rat) en fait un composé intéressant dans le développement de molécules médicinales.

1. Propriété antibactérienne

Le Fc a été utilisé dans le remplacement de groupements fonctionnels dans des médicaments existants. Néanmoins, les résultats sont contrastés. En effet, dans certaines molécules comme les amphétamines, l'activité de la molécule initiale a été complètement perdue. Cependant, le spectre thérapeutique d'autres molécules, comme la pénicilline a été améliorée grâce à l'introduction du Fc. En effet, une diminution de la toxicité et une augmentation de l'activité antibactérienne sur des souches résistantes à la pénicilline de *Staphylococcus aureus* ont été observées [12].

2. Propriété antiparasitaire

La ferroquine est un dérivé ferrocénique de la chloroquine ; cette dernière est un antipaludique découvert dans les années 1930 qui connaît beaucoup de problèmes de souches résistantes. La ferroquine est au contraire active sur plusieurs de ces souches, ce qui est en fait l'antipaludique numéro un de Sanofi-aventis. La ferroquine est en phase II de tests cliniques [13].

3. Propriété anticancéreuse

Un autre exemple de molécule ferrocénique biologiquement active est le ferrocifène, dérivé ferrocénique du tamoxifène. Les métabolites actifs de ces deux molécules sont présentés en figure 9. Le tamoxifène est un antagoniste de certains récepteurs à œstrogènes situés dans le sein, et à ce titre il enrayer la prolifération du cancer du sein hormono-dépendant ; la prolifération de celui-ci est rythmée par la détection d'œstrogènes par ces récepteurs. Le spectre thérapeutique du tamoxifène est limité, à

l'inverse de celui de son analogue ferrocénique qui est actif sur tout type de cancer du sein [14]. La source de l'activité de ces dérivés ferrocénique semble être les propriétés redox du ferrocène, qui permettent une oxydation intramoléculaire produisant ainsi de métabolite toxique [15].

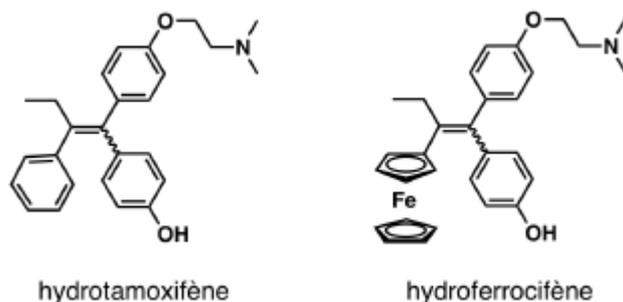


Figure 9 : Structures de l'hydroxytamoxifène et de l'hydroxyferrocifène

Ainsi, la combinaison du ferrocène et des flavonoïdes semble être prometteuse pour l'obtention de molécules bioactives. Les chalcones ferrocéniques (figure 10) sont connues depuis les années 1950, bien que leurs activités biologiques n'aient été explorées que récemment. Cependant, aucune des autres sous-classes de flavonoïdes n'avaient été précédemment décrites [16].

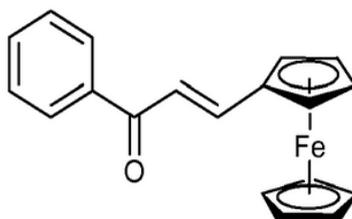


Figure 10 : Structure du chalcone ferrocénique.

III. Naphthoquinones

Les quinones sont des composés organiques aromatiques qui sont largement distribués dans la nature, elles peuvent être trouvées dans plusieurs familles de plantes, ainsi que les champignons isolés, les algues et les bactéries. Les quinones sont classées en : benzoquinones, anthraquinones et naphthoquinones selon leurs structures chimiques [17].

Les naphtoquinones sont structurellement liées au naphthalène (figure 11 (1)), elles sont caractérisées par deux groupements carbonyles en positions 1 et 4, nommées 1,4-naphtoquinones (figure 11 (2)). Le groupement carbonyle peut aussi être présent en position 1 et 2 (figure 11 (3))[17]. Elles sont fortement réactives, utilisées comme colorants naturels et synthétiques dont la couleur varie du jaune au rouge. Ces composés et leurs dérivés sont des composés carbonylés α,β -insaturés. La conjugaison entre le groupement carbonyle et les doubles liaisons donne lieu à 1,4-naphtoquinone, ce qui a une coloration intense [18].

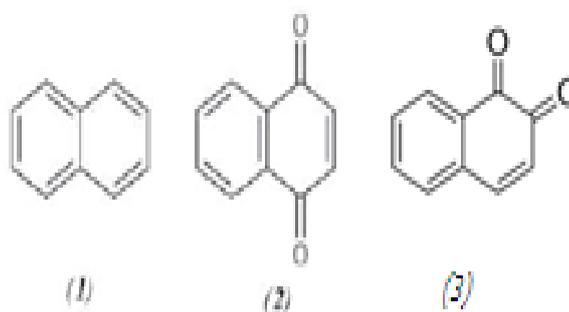


Figure 11 : Structure chimique du naphthalène (1), et de la 1,4-naphtoquinone (2), 1,2-naphtoquinone (3).

Les 1,4-naphtoquinones sont largement distribuées dans la nature, spécialement dans plusieurs familles de plantes supérieures. Elles se présentent aussi dans les algues, les champignons, certains animaux et comme produits de métabolismes de quelques bactéries [17-18].

Les naphtoquinones se présentent comme des métabolites secondaires des plantes et des microorganismes ; elles confèrent une activité dans divers processus biologique oxydatif et elles représentent une défonce chimique utilisée par beaucoup de plantes. Lapachol, lawsone, juglone and plumbagin sont des exemples de naphtoquinones isolées naturellement à partir des plantes, et elles peuvent être distinguées par leur utilisation dans la médecine indienne traditionnelle [19].

En plus, les composés hydroxy-1,4-naphtoquinones et leurs dérivés ont été démontré d'avoir des activités biologiques importantes, comme propriétés antipaludiques, antibactériennes, antifongiques et anticancéreuses. Parmi les hydroxynaphtoquinones naturelles la lawsone (figure 12(3)), qui peut être obtenue à partir des feuilles et des tiges

de henné (*Lawsonia inermis* L.) [19] ; la plumbagin (figure 12(4)), qui est principalement extraite des racines de *Plumbago scandens* L. utilisée dans le traitement de la lèpre et la tuberculose ; la lapachole (figure 12 (5)), qui peut être isolée du cœur du bois des plantes du genre *Tabebuia* spp, *Tecoma* spp. Et *Tecomella undulata*; la juglone (figure 12 (7)), qui est obtenue des racines, des feuilles, des noix, la barque et le bois de noix noire (*Juglans nigra*), la noix européenne (*Juglans regia*) et la noix blanche américaine (*Juglans cinerea*); la naphthazarin (figure 12 (8)), qui est naturellement produite dans la barque en bois d'arbre *Lomatia obliqua* et espèce d'*Alkana*; la mompain (figure 12 (9)), isolée à partir des champignons *helicobasidium mompa* ; la shikone (figure 12 (6)), qui est le maire des constituants d'extraits rouges des racines plante *Lithospermum* ; et l'énantiomère alcalin (figure 12 (10)) qui est trouvé dans les racines d'*alkanna tinctoria* [20].

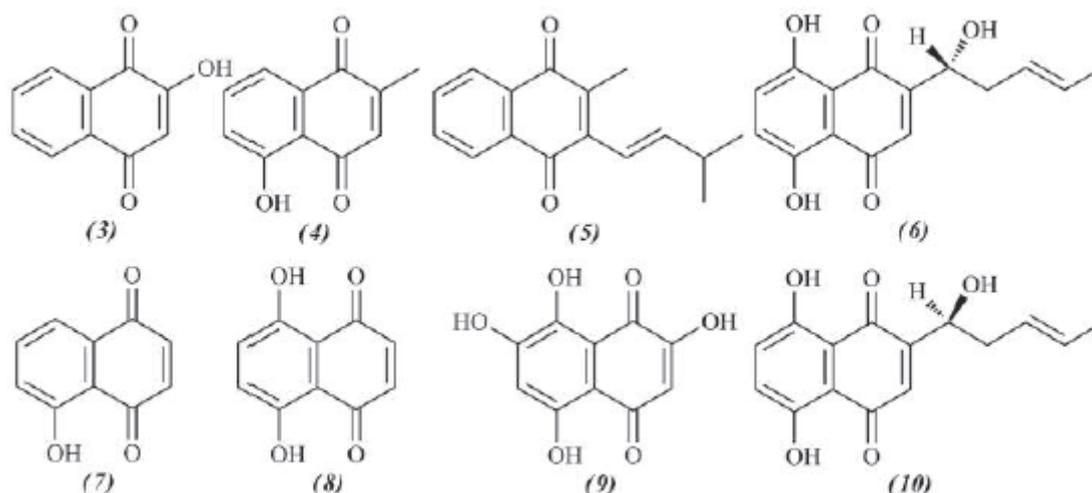


Figure 12: Les composés naturels de hydroxy 1,4-naphthoquinone.

A. Lawsone: 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone

Les hydroxynaphthoquinones sont avérées efficaces en raison de leurs propriétés chimiques et pharmacologiques. Parmi ces importants dérivés : la 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone, appelée aussi lawsone [21].

La lawsone (figure 12 (3)) est le principe actif de la plante henné [19]. Cette dernière est une poudre fine de couleur brune-verte. La plante de henné est un grand arbuste de fleurs ou d'arbres de 2-5 m de hauteur, ses originaires tropicales et subtropicales de l'Afrique, l'Inde, le Sri Lanka et le Moyen-Orient [22]. Elle a été d'abord isolée à partir des feuilles de *lawsonia inermis* en 1959. Les jeunes plantes henné n'ont pas d'épines. Et

la quantité de lawsone obtenue de ces plantes est faible en comparaison des plantes matures qui ont des épines [23].

La 2-Hydroxy-1,4-naphthoquinone est le colorant naturel principal (orange rouge) dans les feuilles de plantes de henné, Présente à une concentration de 1.0-1.4 %. Les êtres humains ont utilisé des extraits contenant la lawsone (henné) comme une teinture cosmétique pour peau et cheveux pendant plus de 5000 ans [24]. Ainsi, elle a été rapportée depuis 1890 et a été largement distribuée en Europe; aujourd'hui elle est largement disponible dans des marchés dans le monde entier en forme des teintures ou des produits capillaires. Dans plusieurs parties du monde elle est traditionnellement utilisée aux festivals divers et des célébrations et est fréquemment appliquée aux enfants en bas âge nouveau-nés pour des buts cérémoniaux [22].

Cette molécule réagit chimiquement avec la kératine des cheveux et de la peau par une réaction d'addition de Michael, aboutissant à une coloration permanente qui dure jusqu'à ce que la peau se détache ou les cheveux tombent. De plus, la lawsone absorbe fortement la lumière UV, donc ses extraits aqueux peuvent être utilisés comme des crèmes solaires efficaces [25]. La formule moléculaire de lawsone est $C_{10}H_6O_3$, son point de fusion est de 190 °C. elle se présente dans trois formes tautomères (figure 13) ; la structure de 1.4-naphtoquinone (figure 13(11)) est la forme la plus stable suivi de 1.2-naphtoquinone (figure 13(12)) et 1,2,4-naphthotrione (figure 13 (13)); Le système trione est le moins stable, mais il est probablement en équilibre dans une solution avec les deux autres formes tautomériques. Cette stabilité est due à l'annulation du moment dipolaire de groupement carbonyle, en combinaison avec des liaisons d'hydrogène intramoléculaires dans l'isomère 1,4 [21].

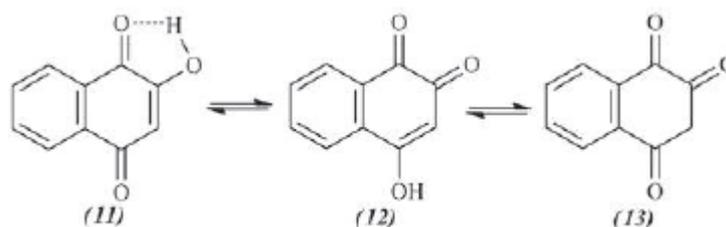


Figure 13: Formes tautomères de la lawsone.

B. Propriétés cosmétiques de la molécule lawsone

La lawsone fait partie des composés chimiques largement étudiées dans le domaine de la cosmétologie. En effet, elle est employée comme un agent antioxydant de coloration et aussi pour teindre les cheveux, les ongles, la paume des mains, la plante des pieds et même la barbe des hommes.

Cependant, il s'agit d'une molécule qui se fixe sur les groupes thiols de la kératine. Elle est capable de se fixer sur les cheveux et les ongles par des liaisons entre le carbone numéro 3 de la lawsone et les fonctions libres –SH ou –NH₂ de la kératine [26].

C. Propriétés thérapeutiques de lawsone

Les dérivés de la lawsone sont des molécules biologiques intéressantes comme ils présentent une large activité biologique ; telles que l'activité antibactérienne, antifongique et antispasmodique.

En 1995, S. Ali et col [27] ont découvert que la lawsone extraite à partir du henné a montré, *in vivo*, une activité anti-inflammatoire, analgésique et antipyrétique chez les rats. En plus, ils ont trouvé cliniquement que cette molécule et certains de ses dérivés présentent des propriétés thérapeutiques contre la toxoplasmose cérébrale des enfants et adultes infectés par le virus de HIV. Ils ont aussi vérifié qu'elle peut agir comme étant un inhibiteur de la respiration pour certaines cellules tumorales. En plus, certains auteurs rapportent que la lawsone possède des propriétés contraceptives féminines intéressantes.

Dans une étude réalisée par Park et col. (2006), la lawsone a montré, à la dose de 0,1 mg/disque, une forte activité antibactérienne vis-à-vis de la souche *Helicobacter pylori* ATCC 43504. Le diamètre de la zone d'inhibition obtenu était de l'ordre de 43 mm.

Les dérivés 3-alkyl-2-hydroxy-1,4-naphthoquinones montrent une activité contre plusieurs organismes y compris les champignons, les parasites, protozoaires, mites et insectes. En 2012, da Silva et col montrent que les dérivés 2-hydroxy-3-méthylamino et 1,2,3-triazolic naphthoquinoidal inhibent la croissance de *Trypanosoma cruzi* en raison de l'influence sur les parasites respiratoires. En outre, ces études ont démontré que la toxicité de 2-hydroxy-3-phenylsulfanylméthyl-1,4-naphthoquinone contre le *plasmodium falciparum* est par interaction avec la chaîne respiratoire dans les mitochondries de parasite [26].

D. Extraction de la lawsone à partir de la Lawsonia Inermis (henné)

Plusieurs recherches ont été décrites dans la littérature étudiant l'extraction du lawsone dans différents milieux. Elle a été isolée et identifiée pour la première fois par G. Tommasi, en 1920, utilisant l'UV-visible et HPLC [28].

Des années plus tard (en 1938), H. E. Cox a montré que l'henné contient 1 % de lawsone et 6% d'acide gallique.

Par contre, en 1969, S. M. Karawya a utilisé la spectrophotométrie pour identifier les compositions de l'henné telle que la lawsone [28].

En 1980, Z. F. Mahmoud et col. ont isolés à partir des feuilles du henné, la lawsone avec une proportion de 0,43 % et d'autres composés tel que lutéoline (flavonoïde) [28].

En 1984, Chadwik et Craker ont trouvé que la poudre fraîche des feuilles de la Lawsonia Inermis contient à peu près entre 0,5-1,5% de la lawsone. [29].

En 1993, B. M. Badri et col. ont utilisés la HPLC pour déterminer la proportion du lawsone dans le henné, ils ont trouvé que cette dernière contient 0,75%. La même méthode a été utilisée, en 1997[30], par A. T. Bakkali et col., qui ont trouvé une très bonne proportion en lawsone de l'ordre de 1,44%.

En 2008, A. Shaukat et col. ont proposé une nouvelle méthode d'extraction de la lawsone. Ils ont utilisé un milieu aqueux basique ($H_2O + x \%$ de NaOH). [31].

IV. Ferrocène-naphthoquinone

Pour la synthèse des dérivés ferrocène-naphthoquinone désirés, Il est nécessaire d'obtenir le ferroceneméthanol. Leur préparation a été effectuée dans trois étapes, utilisant le ferrocène et l'acide carboxylique correspondant comme matériels de départ. Chlorures d'acyle obtenus et des acides correspondants par un traitement avec chlorure de thionyle ont été utilisés pour l'acylation du ferrocène, selon la procédure de Friedel Crafts classique, L'utilisation de $AlCl_3$ comme un acide de Lewis et après une procédure de littérature pour minimiser les sous-produits diacylation. Les rendements inférieurs ont été atteints en utilisant les chlorures acyle aromatiques qui peuvent réagir avec eux, pour la réduction de cétone, $LiAlH_4$ dans THF ont été employés et le ferroceneméthanol a été obtenu avec de haut rendement et un temps de réaction court et absence de sous-produits. Il a été observé que ces ferroceneméthanols s'oxydent lentement lorsqu'ils sont exposés à l'air. Donc, ces composés ont été utilisés immédiatement après la purification. La réaction de couplage se fait entre le ferroceneméthanol et la lawsone pour produire le 3-ferrocenylméthyl-1,4-

naphthoquinone, utilisant une procédure "sur-eau" hétérogène. En général, les ferrocènescarbinols ne sont pas réactifs à la substitution nucléophile et souvent ils doivent être dérivatifs pour former un meilleur groupement de départ [32].

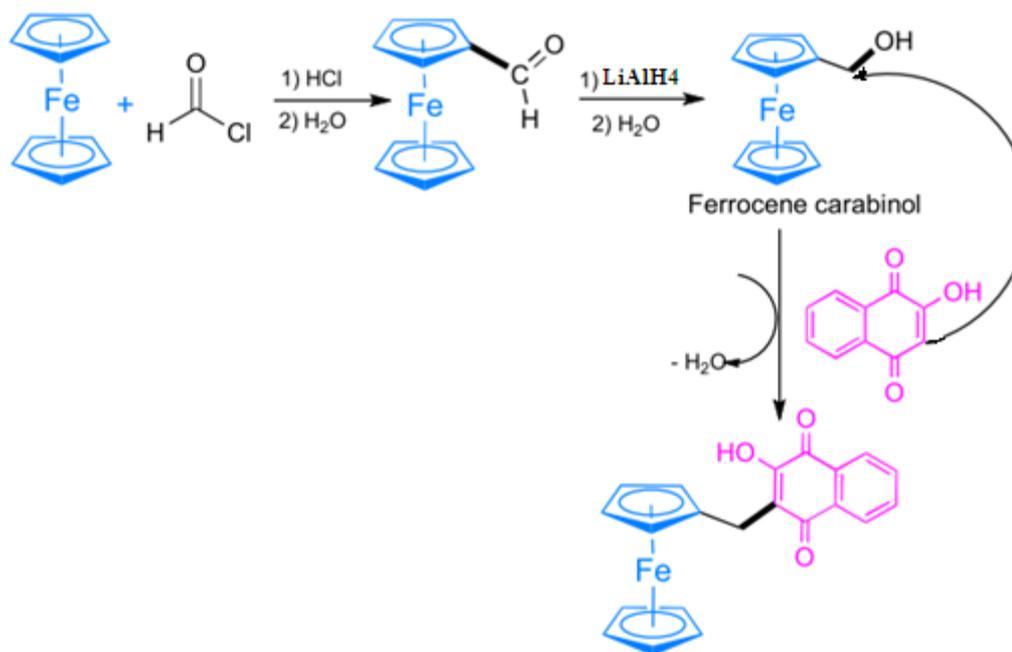


Figure 14 : Synthèse du ferrocène-naphthoquinone.

A. La synthèse du 3-(ferrocenylméthyl)-2-hydroxy-1,4-naphthoquinone

Mettant dans un flacon rond bien propre et sec 3-5 mmol du ferrocenylméthanol, la même quantité du 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone et 20 ml de l'eau ont été rajoutés. Le mélange a été remué et chauffé à 40°C ou 70°C ; la formation de solide vert dans les parois du flacon a été observé. La réaction a été arrêtée quand aucun changement n'a été détecté par CCM [32].

Bibliographie.

- [1] N. Chavain, Thèse de doctorat, Lille 1, (2008).
- [2] T. J. Kealy et P. L. Pauson, *Nature*, (1951), 168, 1039.
- [3] S. A. Miller, J. A. Tebboth, J. F. Tremaine, *J. Chem. Soc.* (1952), 632.
- [4] G. Wilkinson, et col., *J. Am. Chem. Soc.* (1952), 74, 2125.
- [5] E. O. Fischer, W. Pfab, *Z. Naturforsch. B* (1952), 7, 377.
- [6] J. D. Dunitz, *Origins Life and Evolution of the Biosphere* (1997), 27, 421
- [7] L. E. Orgel, J. D. Dunitz, *Nature* (1953), 171, 121.
- [8] R. B. Woodward, M. Rosenblum, M. C. Whiting, *J. Am. Chem. Soc.* (1952), 74, 3458.
- [9] K. L. Rinchart, et col., *J. Am. Chem. Soc.* (1960), 82, 4111.
- [10] R. B. Woodward et col., *J. Am. Chem. Soc.*, (1958), 80 (20), 5443–5449.
- [11] T. Lanez, Thèse de doctorat, El Oued , (juillet 2012).
- [12] F. Dubar. Thèse de doctorat, Lille 1, (2012).
- [13] L. Delhaes, et col. *Parasitol. Res.* (2001) 87(3), 239-244.
- [14] S. Top, et col. *Chem. Eur. J.* (2003) 9, 5223-5236.
- [15] E. Hillard, et col. *Angew. Chem. Int. Ed.* (2006) 45, 285-290.
- [16] C. R. Hauser, et col. *J. Org. Chem.* (1957) 22(5), 482-485.
- [17] Y. Kumagai. et col. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* (2012) 52 221-247.
- [18] Ll López, et col. *Rev Mex Cienc Farm.* 2011 Jan-Mar; 42 (1): 6-17.
- [19] SMG Saeed. *Pakistan J Bot.* 2013 Jul; 45 (4): 1431-1436.
- [20] D.L. Iuvia, et col. *Revista de la faculta, colombia* (2014), 21(3) 2145-2660
- [21] G. Lamoureux G, et col. *Phys Org Chem.* 2008 Dec; 21 (12): 1022-1028.
- [22] KN. Jallad , et col. *Sci Total Environ.* 2008 Jul; 397 (1-3): 244-250.
- [23] VC Jain, et col. *Rom J Biol Plant Biol.* 2010; 55 (2): 127-133.
- [24] SR. De Paiva, et col. *An. Acad. Bras. Cienc.* 2004 Sep; 76 (3): 499-504.
- [25] A. Ashnagar, et col. *Int J ChemTech Res.* 2011 Oct-Dec; 3 (4): 1941-1944.
- [26] M. Benabdellah. Thèse de doctorat. Tlemcen (2012).

- [27] Comparative Biochemistry & Physiology Part C : Pharmacology, toxicology & Endocrinology 1995, 112, 119-128.
- [28] Dyes & pigments 1993, 22, 15-25.
- [29] Phytotherapy Res. 2007, 21, 827-831.
- [30] Plant Cell, Tissue & Organ Culture 1997, 51, 83-87.
- [31] J. Cleaner Production 2008, 1-6.
- [32] M. Pedro. et col. Euro. J. of. Medec. Chem 70 (2013) 548-557.

CHAPITRE II :

Aspect théorique et méthodologie

I. Introduction

Avec l'accroissement fulgurant des possibilités de calcul numérique, nous assistons à un perfectionnement continu des méthodes de la chimie théorique. Les méthodes fondées sur les principes de la mécanique quantique, visent à déterminer la fonction d'onde du système polyélectronique considéré, en résolvant l'équation de Schrödinger correspondante. Cette équation ne peut être résolue rigoureusement que pour des systèmes monoélectroniques à cause du terme de répulsions électroniques figurant dans l'hamiltonien. Dans le cas général, on doit donc se contenter de solutions approchées, qui doivent cependant être suffisamment proches de la solution exacte pour être utilisables et permettre l'interprétation des phénomènes étudiés.

Dans ce chapitre, nous décrirons brièvement l'ensemble des principes de base de la chimie quantique.

II. Equation de Schrödinger

En mécanique quantique, le traitement de tout système polyélectronique moléculaire, comportant n électrons et M noyaux, passe par la résolution de l'équation de Schrödinger [1] relative aux états stationnaires. Celle-ci s'écrit:

$$\hat{H} \Psi = E \Psi \quad (\text{II-1})$$

\hat{H} est l'opérateur hamiltonien décrivant les interactions entre les particules constituant le système étudié. E est l'énergie totale et Ψ la fonction d'onde décrivant l'état du système.

L'opérateur hamiltonien pour un système moléculaire comprenant des électrons de coordonnées (r) et des noyaux de coordonnées (R) s'écrit (en ua)

$$\hat{H} = \hat{T}_E(r) + \hat{T}_N(R) + \hat{V}_{EE}(r) + \hat{V}_{NN}(R) + \hat{V}_{EN}(r, R) \quad (\text{II-2})$$

Dans cette expression les termes \hat{T}_E et \hat{T}_N sont les opérateurs énergie cinétique des électrons et des noyaux, s'exprimant tous deux sous la forme de sommes de contributions individuelles, (en ua):

$$\hat{T}_E(r) = -\sum_{i=1}^n \frac{\Delta_i}{2} \quad (\text{II-3})$$

$$\hat{T}_N(R) = -\sum_{K=1}^M \frac{\Delta_K}{2M_K} \quad (\text{II-4})$$

Δ_i est l'opérateur Laplacien relatif à l'électron i et s'écrit:

$$\Delta_i = \frac{\partial^2}{\partial x_i^2} + \frac{\partial^2}{\partial y_i^2} + \frac{\partial^2}{\partial z_i^2} \quad (\text{II-5})$$

Les termes \hat{V}_{EE} , \hat{V}_{NN} et \hat{V}_{EN} , sont respectivement les opérateurs énergie potentielle électron-électron, noyau-noyau et électron-noyau, d'expressions (en ua):

$$\hat{V}_{EE}(r) = \sum_{i<j}^n \frac{1}{r_{ij}} \quad (\text{II-6})$$

$$\hat{V}_{NN}(R) = \sum_{K<L}^M \frac{Z_K Z_L}{r_{KL}} \quad (\text{II-7})$$

$$\hat{V}_{EN} = -\sum_{i=1}^n \sum_{K=1}^M \frac{Z_K}{r_{iK}} \quad (\text{II-8})$$

Z_K et Z_L désignent les charges du $K^{\text{ème}}$ et $L^{\text{ème}}$ noyau. Les grandeurs r_{iK} , r_{ij} et r_{KL} caractérisent respectivement la distance entre l'électron i et le noyau K , la distance entre les deux électrons i et j et enfin la distance entre les noyaux K et L .

L'Hamiltonien s'écrira alors en unités atomiques:

$$\hat{H} = -\sum_{i=1}^n \frac{\Delta_i}{2} - \sum_K^M \frac{\Delta_K}{2M_K} + \sum_{i<j}^n \frac{1}{r_{ij}} + \sum_{K<L}^M \frac{Z_K Z_L}{r_{KL}} - \sum_{i=1}^n \sum_{K=1}^M \frac{Z_K}{r_{iK}} \quad (\text{II-9})$$

L'opérateur hamiltonien du système (II-9) étant fonction des coordonnées électroniques et nucléaires, la fonction d'onde totale du système $\Psi_{(r,R)}$ est également fonction des coordonnées électroniques (r) et nucléaires (R), cela rend la résolution mathématique de l'équation de Schrödinger (II-1) pour les systèmes moléculaires, très complexe. De ce fait, la résolution de l'équation (II-1) nécessite de faire appel aux approximations.

- ✓ L'approximation non relativiste qui consiste à négliger la variation de la masse d'une particule en fonction de sa vitesse ainsi que les couplages spin-spin et spin-orbite.
- ✓ L'approximation de Born Oppenheimer [2] (approximation adiabatique) qui permet de séparer le mouvement des électrons de celui des noyaux. Cette approximation est basée sur le fait que les électrons se déplacent beaucoup plus rapidement que les noyaux du fait de la masse beaucoup plus faible des électrons

L'utilisation de la dernière approximation permet d'exprimer $\Psi(r, R)$ sous forme de produit de fonctions électroniques $\Psi_e(r, R)$ et nucléaires $\Psi_N(R)$. R et r désignent respectivement l'ensemble des coordonnées nucléaires et électroniques.

La résolution de l'équation (II-1) se réduit alors à la résolution de l'équation de Schrödinger électronique:

$$\hat{H}_e \Psi_e(r, R) = E_e \Psi_e(r, R) \quad (\text{II-10})$$

E_e est l'énergie électronique et \hat{H}_e représente l'hamiltonien électronique dont l'expression est:

$$\hat{H}_e = \hat{T}_E(r) + \hat{V}_{EN}(r, R) + \hat{V}_{EE}(r) \quad (\text{II-11})$$

Et en (u.a.) nous obtenons:

$$\hat{H}_e = -\sum_{i=1}^n \frac{\Delta_i}{2} - \sum_{i=1}^n \sum_{K=1}^M \frac{Z_K}{r_{iK}} + \sum_{i<j}^n \frac{1}{r_{ij}} \quad (\text{II-12})$$

Des approximations s'avèrent nécessaires pour la résolution de l'équation de Schrödinger. Celles-ci portent généralement sur la simplification de l'hamiltonien \hat{H}_e ou de la forme analytique de la fonction d'onde Ψ_e .

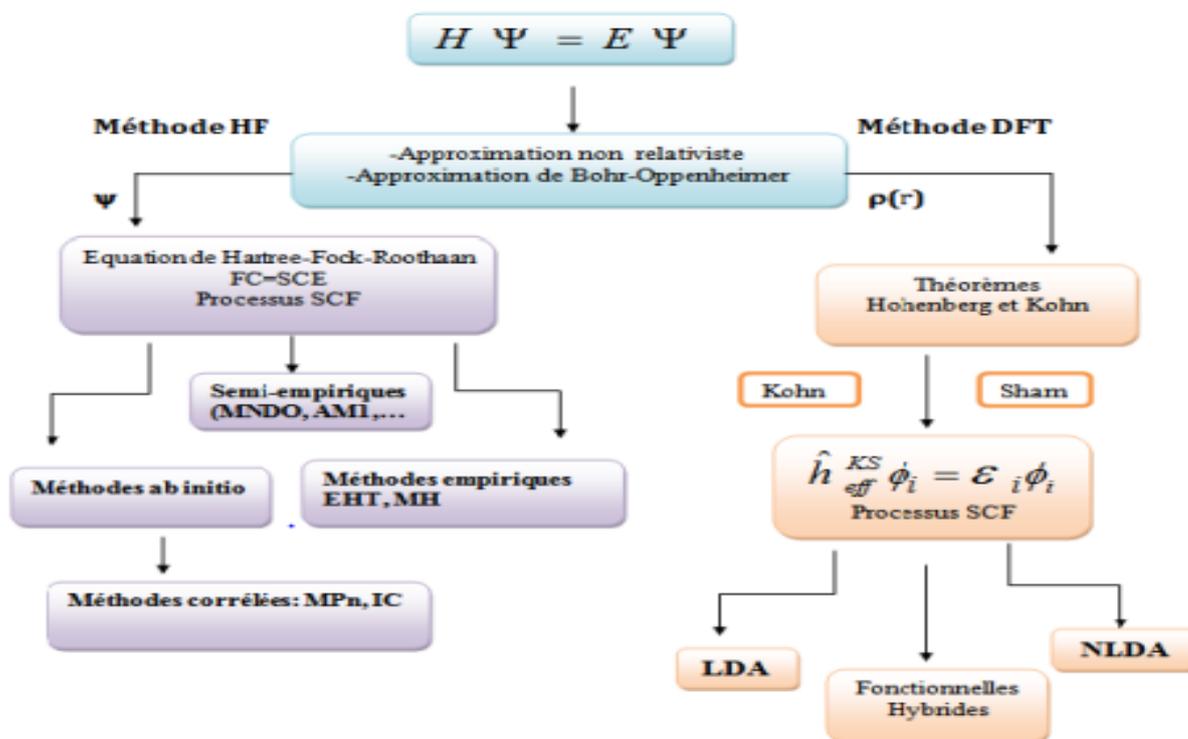
Deux catégories de méthodes quantiques sont distinguées:

- ✓ La première comprend les méthodes semi-empiriques et empiriques.
- ✓ La seconde est la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT).

Dans la première catégorie, la détermination des propriétés électroniques de tout système moléculaire nécessite la connaissance de la fonction d'onde, tandis que dans la

seconde, c'est plutôt la connaissance de la densité électronique qui détermine ces propriétés.

- Organigramme des méthodes utilisées en chimie quantique.



A. Méthode de Hartree-Fock (HF).

La méthode de Hartree-Fock [3-4] repose essentiellement sur le modèle à particules indépendantes, qui associe aux électrons des fonctions monoélectroniques Φ_K appelées orbitales moléculaires (OM). La fonction d'onde polyélectronique Ψ_e d'un système non radicalaire à nombre pair (n) d'électrons (à couches complètes), ayant $m = \frac{n}{2}$ orbitales doublement occupées, s'écrit sous la forme d'un produit antisymétrique (déterminant de Slater [5]) de spin orbitales moléculaires $\Phi_{i\alpha}$ et $\Phi_{i\beta}$ notées respectivement Φ_i et $\bar{\Phi}_i$ [6].

$$\Psi_e = \left| \Phi_1 \quad \bar{\Phi}_1 \quad \Phi_2 \quad \bar{\Phi}_2 \dots \Phi_m \quad \bar{\Phi}_m \right| \quad (\text{II-13})$$

L'énergie électronique totale du système associée à cette fonction d'onde Ψ_e s'exprimera alors :

$$E_e = \frac{\langle \Psi_e | \hat{H}_e | \Psi_e \rangle}{\langle \Psi_e | \Psi_e \rangle} \quad (\text{II-14})$$

De plus si la fonction Ψ_e est normée, la relation (II-14) devient:

$$E_e = \langle \Psi_e | \hat{H}_e | \Psi_e \rangle \quad (\text{II-15})$$

\hat{H}_e est l'opérateur hamiltonien donné par la relation (II-12).

En introduisant l'opérateur monoélectronique de cœur $\hat{h}^c(i)$, qui décrit le mouvement de l'électron i dans le seul champ des M noyaux et qui s'exprime par l'expression:

$$\hat{h}^c(i) = -\frac{1}{2} \Delta_i^2 - \sum_{K=1}^M \frac{Z_K}{r_{iK}} \quad (\text{II-16})$$

Dans l'équation (II-12), nous obtenons:

$$\hat{H}_e = \sum_{i=1}^n \hat{h}^c(i) + \sum_{i<j}^n \frac{1}{r_{ij}} \quad (\text{II-17})$$

Le développement de la relation (II-15) nous conduit à l'expression suivante de l'énergie:

$$E_e = \sum_{k=1}^m \left[2h^c_{kk} + \sum_{l=1}^m (2J_{kl} - K_{kl}) \right]$$

Le développement de la relation (II-15) nous conduit à l'expression suivante de l'énergie:

$$E_e = \sum_{k=1}^m \left[2h^c_{kk} + \sum_{l=1}^m (2J_{kl} - K_{kl}) \right] \quad (\text{II-18})$$

Dans laquelle h_{kk}^c , J_{kl} et K_{kl} représentent respectivement les intégrales de cœur, coulombiennes et d'échange, données par les relations ci-dessous:

$$h_{kk}^c = \left\langle \Phi_k(i) \left| \hat{h}^c(i) \right| \Phi_k(i) \right\rangle \quad (\text{II-19})$$

$$J_{kl} = \left\langle \Phi_k(i) \Phi_k(i) \left| \frac{1}{r_{ij}} \right| \Phi_l(j) \Phi_l(j) \right\rangle \quad (\text{II-20})$$

$$K_{kl} = \left\langle \Phi_k(i) \Phi_l(i) \left| \frac{1}{r_{ij}} \right| \Phi_k(j) \Phi_l(j) \right\rangle \quad (\text{II-21})$$

La condition d'énergie minimale du système ($\delta E = 0$ et $\delta^2 E > 0$) doit être réalisée en respectant la condition d'orthonormalisation des fonctions d'onde, en posant:

$$\langle \Phi_k | \Phi_l \rangle = \delta_{kl} \begin{cases} 1 & \text{si } k = l \\ 0 & \text{si } k \neq l \end{cases} \quad (\text{II-22})$$

L'utilisation de la méthode des multiplicateurs de Lagrange permet la résolution de ce problème et conduit aux équations de Hartree-Fock [3-4]:

$$\hat{F}(i) \phi_k(i) = \epsilon_k \phi_k(i) \quad (\text{II-23})$$

Où \hat{F} est l'opérateur monoélectronique de Fock d'expression:

$$\hat{F}(i) = \hat{h}^c(i) + \sum_{l=1}^m (2\hat{J}_l(i) - \hat{K}_l(i)) \quad (\text{II-24})$$

$\hat{h}^c(i)$ étant l'opérateur monoélectronique de cœur donné par l'expression (II-16),

$\hat{J}_l(i)$ est l'opérateur monoélectronique coulombien de Hartree donné par l'expression:

$$\hat{J}_l(i)\Phi_k(i) = \left[\int \Phi_l^*(j) \frac{1}{r_{ij}} \Phi_l(j) d\tau_j \right] \Phi_k(i) \quad (\text{II-25})$$

et $\hat{K}_l(i)$ est l'opérateur d'échange de Fock-Dirac défini comme suit:

$$\hat{K}_l(i)\Phi_k(i) = \left[\int \Phi_l^*(j) \frac{1}{r_{ij}} \Phi_k(j) d\tau_j \right] \Phi_l(i) \quad (\text{II-26})$$

Notons que la fonction d'onde polyélectronique Ψ_e est fonction propre de l'opérateur de Fock donné par la relation (II-24).

B. Méthode de Hartree-Fock-Roothaan (HFR):

L'approximation LCAO (Linear Combination of Atomic Orbitals) [7], introduite par Roothaan pour simplifier les équations de Hartree-Fock, consiste à exprimer chaque orbitale moléculaire Φ_k comme une combinaison linéaire d'orbitales atomiques (OA) φ_t et s'exprime comme suit:

$$\Phi_k = \sum_{r=1}^N C_{rk} \varphi_t \quad (\text{II-27})$$

Où N est la dimension de la base utilisée.

L'introduction de l'approximation LCAO dans les équations de HF (II-23), conduit aux équations de Hartree-Fock-Roothaan, qui s'écrivent sous la forme matricielle suivante:

$$F C_k = e_k S C_k \quad (\text{II-28})$$

Bien que les équations de HFR simplifient le problème polyélectronique en une somme de problèmes monoélectroniques, leur résolution ne devient pas pour autant si facile, à cause du fait que l'opérateur de Fock dépend des solutions des équations elles-mêmes. La procédure de résolution est donc itérative ce qui est appelée «méthode à champ auto cohérent» (ou SCF = Self Consistent Field).

III. Méthodes rigoureuses (ab initio).

Dans les méthodes de type ab initio [8], la résolution des équations HFR se fait sans aucune approximation. Les intégrales (rs/tu) sont calculées exactement sans introduction de paramètres empiriques. Cependant, bien que tous les électrons et toutes les intégrales soient pris en compte, les solutions des équations de Hartree-Fock-Roothaan ne sont pas très exactes. En effet, elles dépendent du choix de la base d'orbitales atomiques et du niveau de traitement de la corrélation électronique, laquelle n'est pas prise en compte dans un calcul de type Hartree-Fock.

A. Choix de la base.

Théoriquement, pour obtenir l'énergie électronique exacte du système, la meilleure représentation des fonctions monoélectroniques, doit être développée sur une base complète (infinie) de ϕ_r , dans ce cas nous aurions décrit correctement les OM. Mais dans la pratique, nous devons utiliser une base limitée d'OA. Le choix de cette base est déterminant pour obtenir des résultats ab initio fiables. Les fonctions de base doivent satisfaire trois critères essentiels:

- Elles doivent donner des résultats proches de ceux obtenus avec la vraie fonction d'onde.
- Elles doivent permettre le calcul analytique des intégrales afin de faciliter la tâche de calcul.
- Leur nombre ne doit pas être élevé pour ne pas risquer de rendre complexe le calcul des intégrales biélectroniques multicentres de type (rs/tu)

Nous distinguons deux types de bases habituellement utilisées dans un calcul ab initio:

- Celles formées par les orbitales de Slater.
- Celles formées par les orbitales gaussiennes.

La répulsion coulombienne entre les électrons empêche ceux-ci de s'approcher les uns des autres, il résulte que la position de tous les électrons de système est corrélée.

B. Fonctions de polarisation et fonctions diffuses.

Les fonctions de polarisation sont une extension de la base en incluant des OA de nombre quantique l plus élevé que celui qui est occupé dans l'état fondamental (p pour l'hydrogène, d pour l'oxygène, ..., etc). Elles servent à décrire l'hybridation et la polarisation du nuage électronique. L'inclusion des orbitales de polarisation est représentée par une étoile (*) pour les atomes lourds et deux étoiles (**) pour tous les atomes y compris l'atome d'hydrogène.

Par exemple, utiliser une base 6-31G** pour un calcul moléculaire signifie que les électrons de cœur des atomes sont décrits à l'aide d'une combinaison linéaire de 6 gaussiennes, les électrons de valence par 2 fonctions, l'une combinaison linéaire de 3 gaussiennes et l'autre constituée d'une gaussienne, et que, de plus, il y a un jeu de fonctions de polarisation sur tous les atomes de la molécule (fonctions de type p sur l'hydrogène et fonctions de type d, ou f ou g sur les autres atomes selon leur nature)[9].

Les fonctions diffuses sont des OA de nombre quantique n plus élevé que celui qui est occupé dans l'état fondamental de l'atome. Elles sont indispensables dans l'étude des ions négatifs et des molécules comportant des liaisons fortement ioniques. L'emploi des fonctions diffuses pour les atomes lourds est spécifié par (+) et pour tous les atomes y compris l'atome d'hydrogène par (++). Ainsi, utiliser une base 6-31++G signifie que les électrons de cœur sont décrits à l'aide d'une combinaison linéaire de 6 gaussiennes, les électrons de valence à l'aide de 2 fonctions, l'une combinaison linéaire de 3 gaussiennes et l'autre constituée d'une seule gaussienne ; de plus, chaque atome porte une fonction diffuse[10].

IV. Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT).

L'alternative de la DFT (Density Functional Theory) repose sur la description d'un système non pas à l'aide de la fonction d'onde, mais plutôt par la densité électronique $\rho(\mathbf{r})$. La fonction d'onde d'un système à N électrons dépend de $3N$ coordonnées (trois par électron). La densité électronique s'obtient en intégrant le carré de la fonction d'onde sur le spin ainsi que sur les coordonnées d'espace de $N-1$ électrons, elle dépend donc de trois coordonnées indépendamment du nombre d'électrons:

$$\rho(r) = N \int \left| \Psi(r_1, r_2, \dots, r_N) \right|^2 dr_1 dr_2 \dots dr_N \quad (\text{II-29})$$

En particulier, l'énergie électronique totale d'un système peut être écrite sous la forme d'une somme de fonctionnelles:

$$E = E[\rho] + E_{Ne}[\rho] + V_{ee}[\rho] \quad (\text{II-30})$$

Où

$T[\rho]$ est la fonctionnelle énergie cinétique.

$E_{Ne}[\rho]$ est la fonctionnelle énergie d'attraction électron-noyau:

$$E_{Ne}[\rho] = \int V(r) \rho(r) dr \quad (\text{II-31})$$

$V_{ee}[\rho]$ est la fonctionnelle énergie de répulsion électron-électron, qui est décomposée en deux fonctionnelles:

$$V_{ee}[\rho] = J[\rho] + E_{xc}[\rho] \quad (\text{II-32})$$

$J[\rho]$ est la fonctionnelle coulombienne des interactions classiques électron-électron telle que:

$$J[\rho] = \frac{1}{2} \iint \rho(r_1) \rho(r_2) \frac{1}{r_{12}} dr_1 dr_2 \quad (\text{II-33})$$

$E_{xc}[\rho]$ est la fonctionnelle d'échange et de corrélation qui contient les interactions électron-électron non classiques, cette dernière s'écrit généralement comme la somme d'une fonctionnelle d'échange $E_x[\rho]$ est d'une fonctionnelle de corrélation $E_c[\rho]$:

$$E_{xc}[\rho] = E_x[\rho] + E_c[\rho] \quad (\text{II-34})$$

Les premiers travaux sur la DFT remontent à 1927, Thomas et Fermi [11,12] eurent l'idée de traiter les électrons d'un système comme un gaz homogène d'électrons libres non interagissant, conduisant à une forme analytique de l'énergie:

$$E_{TF}[\rho(r)] = C_F \int \rho^{5/3}(r) dr - Z \int \frac{\rho(r)}{r} dr + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{|r_1 - r_2|} dr_1 dr_2 \quad (\text{II-35})$$

-Le premier terme représente la fonctionnelle énergie cinétique déduite par Thomas et Fermi.

-Le deuxième terme donne la fonctionnelle énergie d'attraction électron-noyau.

-Le dernier terme est l'intégrale coulombienne correspondant à la fonctionnelle énergie de répulsion électronique.

La densité électronique est obtenue par la minimisation de $E_{TF}[\rho(r)]$, sous la contrainte:

$$N = \int \rho(r) d(r) \quad (\text{II-36})$$

N est le nombre total d'électrons.

Toujours à partir du modèle d'un gaz d'électrons libres, Dirac [13] y a ajouté, en 1930, une fonctionnelle d'échange, calculée analytiquement, donnant lieu au modèle Thomas-Fermi-Dirac (TFD). Ces deux modèles (TF, TFD) ne peuvent pas reproduire la structure électronique en couche et en sous couche des atomes et restent incapables de traiter la liaison chimique. En s'appuyant sur les travaux de Wigner [14], en 1935, Weiszacker [15] a suggéré l'ajout d'un terme non local dépendant directement du gradient de la densité électronique à la fonctionnelle énergie cinétique, corrigeant ainsi l'énergie cinétique dans les modèles (TF, TFD). Cette nouvelle fonctionnelle de Weiszacker décrit correctement la liaison chimique mais ne permet pas de bien décrire les ions chargés négativement du fait de l'absence de la corrélation électronique.

Ce n'est que vers 1964 que fut réellement développée la théorie moderne de la fonctionnelle de la densité, grâce aux deux théorèmes énoncés par Hohenberg et Kohn [16].

Bibliographie

- [1] E. Schrödinger, Ann. Physik 79, 81 (1926) 361.
- [2] M. Born, J. R. Oppenheimer, Ann. Physik, 84 (1927) 457.
- [3] D. R. Hartree, Proc. Cambridge Phil. Soc., 24 (1928) 89.
- [4] V. Fock, Z. Physik, 61 (1930) 126.
- [5] J. C. Slater, Phys. Rev. 35 (1930) 509; *ibid*, 34 (1929) 1293.
- [6] J. A. Pople, D. L. Beveridge, "Approximate Molecular Orbital Theory", Mc Graw-Hill (Ed.), New York, 12 (1970) 31.
- [7] C. C. J. Roothaan, Rev. Mod. Phys., 23 (1951) 69.
- [8] L. C. Allen, A. M. Karro, Rev. Mod. Phys., 32 (1960) 275.
- [9] Becke. A. D. Phys. Rev. A. 38, (1988), 3098.[10] S. Wilson, "Electron Correlation in Molecules", Clarendon Press, Oxford, (1984).
- [10] Gross, E. K. U.; C. A. Ullrich and U. J. E. K. U. Gross and R. M. Dreizler. ed. Density Functional Theory. B. 337. New York: Plenum Press, Gossman, (1995).
- [11] L. H. Thomas, Proc. Camb. Phil. Soc., 23 (1927) 542.
- [12] E. Fermi, Rend. Accad. Naz. Lincei., 6 (1926) 602.
- [13] P. A. M. Dirac, Proc. Camb. Phil. Soc., 26 (1930) 376.
- [14] E. Wigner, Phys. Rev., 40 (1932) 749.
- [15] C. F. Von Weiszacker, Z. Physik, 96 (1936) 431.
- [16] P. Hohenberg, W. Kohn, Phys. Rev., 136 (1964) 864.

CHAPITRE III
RESULTATS ET DISCUSSIONS

I. Introduction

Le paludisme est une maladie infectieuse humaine fébrile, causée par un protozoaire du genre *Plasmodium* transmis par la piqure d'un moustique (ce qui est en fait une maladie vectorielle) appartenant au genre Anophèles. C'est un des problèmes majeurs de santé publique au monde selon l'Organisation Mondiale de la Santé [1].

Depuis l'introduction des premières molécules antipaludiques de synthèse, il y a environ 7 ans, seul un petit nombre d'entre elles ont été utilisées comme traitement [2].

Les composés organométalliques ont été évalués comme antipaludiques, anticancéreux, antifongiques, antivirales [3-4], anti-inflammatoires [5] et antituberculeux [6]. Les naphthoquinones-ferrocènes constituent une nouvelle classe d'antipaludiques. Ils ont été synthétisés en 2013 par le P.M. García-Barrantes [7].

Dans ce travail, nous nous sommes proposées d'étudier la molécule du ferrocène (Fc), la molécule de la naphthoquinone (FN) et la nouvelle molécule hybride antipaludique: ferrocenylméthyl-2-hydroxy-1,4-naphthoquinone (FN).

L'objectif, c'est d'étudier théoriquement la structure de cette nouvelle molécule et de comparer sa réactivité à la ferroquine, qui est un antipaludique synthétisé et déjà testé.

II. Méthode de calcul

Tous les calculs ont été réalisés au moyen de la méthode DFT [8] en utilisant le programme GAUSSIAN 09 [9]. La fonctionnelle d'échange exact de Becke (B3) [10] a été combinée avec la fonctionnelle du gradient de corrélation de Lee-Yang-Par (LYP) [11]. Le jeu de base gaussienne utilisé est: 6-31+G**.

Les calculs de la dureté chimique « Chemical Hardness » (η) et du potentiel chimique « Chemical potential » (μ) [12] ont été obtenus, en utilisant les formules proposées par Parr et Pearson [13] et le théorème de Koopmans et s'écrivent:

$$\eta = \frac{I - A}{2} \quad \text{et} \quad \mu = \frac{-(I + A)}{2}$$

I et A sont respectivement, le potentiel d'ionisation et l'affinité électronique.

La dureté chimique représente la résistance d'un système moléculaire au transfert d'électron, qu'il s'agisse d'un gain ou d'une perte. On peut parler donc d'une mesure de la réactivité globale d'une molécule au sens où plus la résistance à un transfert de charge est élevée, moins ce dernier a de chance de se produire [14].

L'expression du potentiel chimique est l'opposée de l'électronégativité définie selon Mulliken [15] :

$$\mu = -\chi \quad [16].$$

Il en ressort que le potentiel chimique rend compte de la disposition d'un système moléculaire à attirer les électrons.

Le potentiel chimique μ et la dureté η sont les deux descripteurs globaux de la réactivité à partir desquels peuvent être évalués d'autres indices globaux comme l'indice global d'électrophilie ω défini par l'expression suivante :

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad [16]$$

Il s'agit d'une grandeur positive : Plus la valeur de ω est élevée, plus le système est électrophile.

Pour l'analyse des charges, nous avons considéré les valeurs des charges atomiques selon l'analyse de population de Mulliken. Les charges de Mulliken sont les plus simples à déterminer par la mécanique quantique.

L'analyse de population de Mulliken distribue les charges en fonction de l'occupation des orbitales atomiques. La population de recouvrement entre les paires d'atomes est divisée équitablement entre les deux atomes, sans tenir compte d'éventuelles différences d'électronégativité. Les charges obtenues dépendent fortement de la base d'orbitales utilisée pour le calcul quantique. Cependant, elles permettent d'obtenir des indications qualitatives sur des effets de polarisation et de transfert de charge, et reste très utilisée du fait de la simplicité de l'analyse qui la rend disponible dans tous les logiciels.

III. Ferrocène, 2-hydroxy-1,4- naphthoquinone et ferrocenylméthyl-2-hydroxy-1,4- naphthoquinone (FN)

A. Ferrocène

Le ferrocène, appelé aussi composé sandwich [17] est un composé organométallique de formule $\text{Fe}(\text{C}_5\text{H}_5)_2$. Il fait partie de la famille des métallocènes et se compose de deux cycles pentadiényles entourant un centre métallique.

Le ferrocène est le plus stable des métallocènes. Il peut adopter deux conformations, la première est de symétrie D_{5h} : les deux cycles sont éclipsés, alors que la deuxième est de symétrie D_{5d} : les cycles sont décalés. La diffraction électronique en phase gazeuse indique que la conformation la plus stable est celle dans laquelle les deux cycles sont pratiquement éclipsés [17].

Le caractère aromatique et la réactivité très élevée du ferrocène ont permis la synthèse d'un très grand nombre de ses dérivés, qui sont employés comme des intermédiaires principaux dans la synthèse organique [18].

Le ferrocène fut rapidement identifié comme étant le métallocène de choix. En effet, c'est une petite molécule rigide et lipophile ($\log P = 3.28$) qui peut facilement pénétrer les membranes cellulaires. Cette propriété confère à la molécule une bonne biodisponibilité. De plus, son comportement électrochimique le rend attractif pour des applications biologiques et particulièrement pour la conception de médicaments [19].

Une optimisation complète de géométrie a été faite pour le ferrocène, suivie d'un calcul des modes normaux de vibration, au moyen de la méthode DFT// B3LYP/6-31+G**.

Toutes les fréquences obtenues sont réelles, ce qui confirme qu'on est dans un état stationnaire.

1. Structure géométrique

Nous reportons dans la figure 15, la structure optimisée au niveau B3LYP/6-31+G** du ferrocène éclipsé.

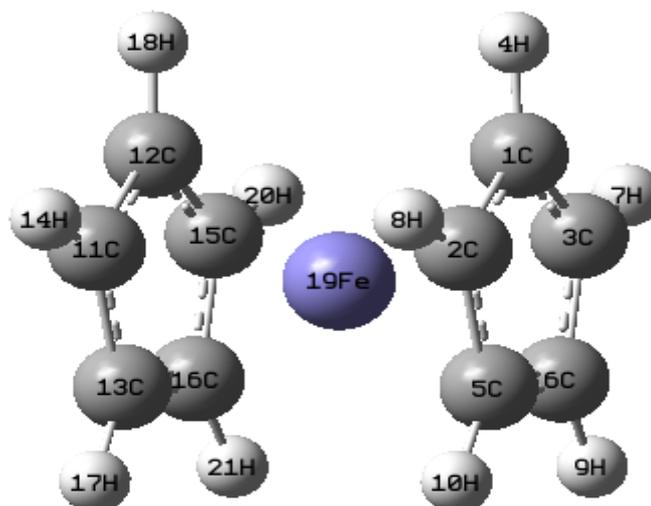


Figure 15. Structure optimisée du ferrocène en DFT//B3LYP/6-31+G**.

L'énergie du ferrocène obtenue dans notre calcul est de -1650.74762 u.a. Ce composé se caractérise par un grand gap énergétique HOMO/LUMO. Le moment dipolaire est de 0.0 D.

Nous donnons dans le tableau 1 les paramètres structuraux obtenus en méthode DFT, ainsi que d'autres résultats théoriques MP2 et expérimentaux DEG (Gas phase-Electron Diffraction), DN (Neutron Diffraction) et RX (X-ray Diffraction).

Tableau 1 : Paramètres structuraux Calculés en DFT//B3LYP/6-31+G**.

	B3LYP/631+G**(1)	MP2(2)	DEG(3)	RX(3)	DN(3)
Distances(Å)					
Fe-C ₁	2.070	1.910 [20]	2.054 [21]	2.059 [22]	
C ₁ -C ₂	1.429	1.441 [20]	1.435 [21]	1.431 [22]	
C ₁ -H ₄	1.082	1.076 [20]	1.080 [21]		
Fe-(C ₃ H ₅)	1.654	1.465 [20]	1.661 [23]		
C ₁ -C ₁₂	3.359				
H ₄ -H ₁₈	3.321				

Angles de valence (°)

H ₄ -C ₁ -Fe	124.7
C ₂ -C ₁ -C ₃	108.0

Angles dièdres (°)

C ₁ -C ₂ -C ₅ -C ₆	0.0			
C ₂ -C ₅ -C ₆ -C ₃	0.0			
C ₃ -C ₆ -C ₅ -C ₂	0.0			
H ₈ -C ₂ C ₅ H ₁₀	0.02	0.3 [20]	3.7 [24]	1.7 [25]

-
- (1) Nos calculs.
 (2) Résultats théoriques trouvés dans la littérature.
 (3) Résultats expérimentaux.

L'analyse de ce tableau montre que les résultats obtenus sont en accord avec les données trouvées dans la littérature. En effet, la distance Fe-C (2.070 Å) est en bon accord avec la distance expérimentale trouvée au moyen de la méthode DEG. Nous relevons une différence de 0.015 Å. La distance trouvée par les rayons x est plus proche que celle calculée dans notre travail. Cependant, elle est sous-estimée de 1.910 Å par la méthode théorique MP2.

Nous remarquons que toutes les distances calculées en méthode DFT sont plus proches que celles expérimentales, par comparaison à celles obtenues en méthode MP2. Nous constatons que la méthode DFT reproduit bien les longueurs de liaisons.

Les valeurs des angles dièdres obtenues indiquent que les atomes d'hydrogène des cycles pentadiényles n'occupent pas le même plan que les atomes de carbones auxquels ils sont liés. Donc, ils pointent légèrement vers l'atome de fer. Ce résultat a été bien montré par les deux méthodes expérimentales DEG et DN. La valeur de l'angle H₈C₂C₅H₁₀ vaut 3.7° en DEG et 1.7° en DN. Ces valeurs sont très supérieures par rapport à celles trouvées théoriquement. Elles valent 0.02° en DFT et de 0.3° en méthode MP2. Nous constatons que ces deux méthodes théoriques sous estiment largement le plan des atomes d'hydrogène.

2. Analyse des charges

La figure 16 donne les charges de Mulliken obtenues au niveau DFT//B3LYP/6-31+G** pour le ferrocène.

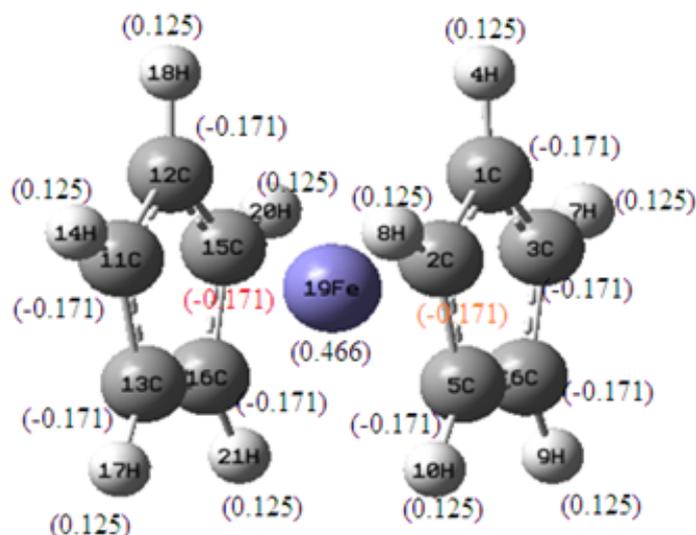


Figure 16: Charges atomiques de Mulliken du ferrocène obtenues en DFT//B3LYP/6-31+G**

L'examen des charges obtenues montre que tous les atomes de carbone portent une charge négative (-0.171). Tandis que les atomes d'hydrogène et l'atome de fer ont une charge positive ; 0.125 et 0.465, respectivement. Ce résultat est conforme avec l'électronégativité de chaque atome.

3. Spectre Infra Rouge

La figure 17 représente le spectre Infra Rouge du ferrocène.

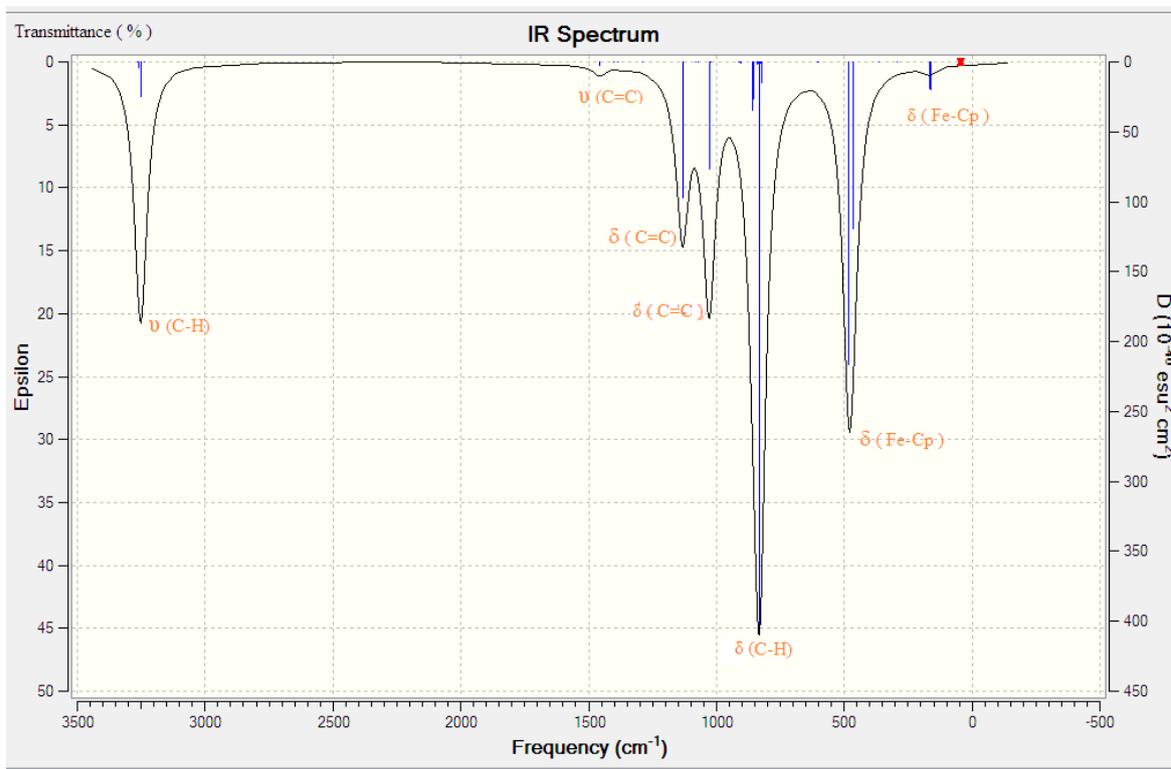


Figure 17: Le spectre Infra Rouge simulé du ferrocène.

Les pics les plus importants du spectre IR du ferrocène ont été interprétés, en les visualisant au moyen du logiciel Gaussview. Nous relevons deux vibrations très intéressantes, qui correspondent au mouvement du métal Fe, vers le haut et le bas des deux cycles pentadiényles. Elles correspondent à 164 et à 481 cm^{-1} . Nous observons également des vibrations d'élongation des liaisons C-H vers 3250 cm^{-1} , et des liaisons de C=C à 1457 cm^{-1} . Les vibrations de déformations sont aussi présentes. Citons, celles des liaisons C-H vers 901 cm^{-1} , et des liaisons C=C vers 1132 cm^{-1} et 1028 cm^{-1} .

B. 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone (Lawsonie)

Les produits ayant la structure quinonique appartiennent à la classe des composés phénoliques, connus pour leurs diverses activités biologiques. Ils jouent des rôles très importants dans la nature. Ce sont généralement les 1,4-naphthoquinones substituées sur le noyau quinonique et les 1,2-naphthoquinones.

La molécule qui a attiré l'attention de plusieurs chercheurs est la lawsonie. C'est une molécule appartenant à la famille des 2-hydroxy-1,4-naphthoquinones, largement répandus

dans la nature, connue essentiellement pour ses propriétés colorantes existant dans certaines plantes et utilisée comme modèle pour la conception et la synthèse de nouvelles molécules à visées thérapeutiques.

En conséquence, plusieurs travaux sont orientés principalement vers l'étude de la réactivité des dérivées de naphthoquinones et leurs activités biologiques comme composés capables d'exercer un effet antimalaria, antimicrobien et insecticide. D'autre part, des études *in vivo* ont montré que la lawsone et ses dérivés possèdent des activités anti-tumorales. Tandis que certains dérivés présentent des propriétés thérapeutiques contre la toxoplasmose cérébrale des enfants et des adultes infectés par le virus du HIV ; elles se sont montrées efficaces également dans le traitement topique de certaines maladies de la peau [26].

Nous avons effectué une optimisation complète de géométrie pour le 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone suivie d'un calcul des fréquences des modes normaux de vibration. Toutes les fréquences sont réelles, ce qui correspond à un état stationnaire.

1. Structure géométrique.

La figure 18 donne la structure optimisée en DFT//B3LYP/6-31+G**



Figure 18 : Structure optimisée de la 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone en DFT//B3LYP/6-31+G**.

L'énergie trouvée au niveau B3LYP/6-31+G** est de -610.38498 u.a., avec un bon écart HOMO/LUMO de 3.8 eV. Le moment dipolaire obtenu est de 3.2 D.

Le tableau 2 rassemble les résultats structuraux de la 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone obtenus en méthode DFT//B3LYP/6-31+G**.

Tableau 2 : Coordonnées internes de 2-hydroxy-1,4-naphtoquinone obtenues en DFT//B3LYP/6-31+G.**

Longueur de liaison (Å)		Angle de valence (°)		Angle dièdre (°)	
C ₁ -C ₂	1.397	C ₁ -C ₂ C ₃	120.1	C ₁ -C ₂ -C ₃ -C ₄	0.0
C ₂ -C ₃	1.396	C ₂ -C ₃ C ₄	119.5	C ₂ -C ₃ -C ₉ -C ₁₄	180.0
C ₃ -C ₄	1.410	C ₃ -C ₄ -C ₅	120.3	C ₅ -C ₄ -C ₁₀ C ₁₃	179.9
C ₄ -C ₅	1.400	C ₄ -C ₅ -C ₆	119.7	C ₂ -C ₃ -C ₉ -O ₁₈	0.0
C ₅ -C ₆	1.394	C ₁ -C ₆ -C ₅	119.9	C ₃ -C ₉ -C ₁₄ H ₁₅	179.9
C ₆ -C ₁	1.399	C ₆ -C ₁ -C ₂	120.4	C ₆ -C ₅ -C ₄ -H ₁₂	179.2
C ₃ -C ₉	1.504	C ₃ -C ₉ -C ₁₄	118.1		
C ₄ -C ₁₀	1.473	C ₄ -C ₁₀ -C ₁₃	118.1		
C ₉ -C ₁₄	1.465	C ₉ -C ₁₄ -C ₁₃	121.1		
C ₁₀ -C ₁₃	1.499	C ₁₄ -C ₁₃ -C ₁₀	122.1		
C ₁₃ -C ₁₄	1.352	C ₁₀ -C ₄ -C ₃	119.5		
C ₁ -H ₇	1.086	C ₄ -C ₃ -C ₉	120.8		
C ₂ -H ₈	1.084	C ₃ -C ₂ -H ₈	118.5		
C ₅ -H ₁₁	1.085	C ₁ -C ₂ -H ₈	119.6		
C ₆ -H ₁₂	1.085	C ₂ -C ₁ -H ₇	120.0		
C ₁₄ -H ₁₅	1.084	C ₁ -C ₆ -H ₁₂	121.2		
C ₉ -O ₁₈	1.230	C ₅ -C ₆ -H ₁₂	117.2		
C ₁₀ -O ₁₆	1.231	C ₆ -C ₅ -H ₁₁	121.2		
C ₁₃ -O ₁₇	1.338	C ₆ -C ₁ -H ₇	119.7		
O ₁₇ -H ₁₉	0.980	C ₄ -C ₅ -H ₁₁	118.9		
		C ₉ -C ₁₄ -H ₁₅	117.3		
		C ₁₃ -O ₁₇ H ₁₉	106.5		
		C ₃ -C ₉ -O ₁₈	120.6		
		C ₁₄ -C ₉ -O ₁₈	121.2		
		C ₁₃ .C ₁₀ O ₁₆	117.4		
		C ₄ -C ₁₀ -O ₁₆	124.4		

L'examen des résultats obtenus pour la 2-hydroxy-1,4-naphtoquinone nous permettent de faire les constatations suivantes:

La longueur des liaisons C-C varient entre 1.350 et 1.504 Å. La liaison C₃-C₉ est la plus longue (1.504 Å), preuve d'une liaison simple. La liaison la plus courte est la liaison C₁₃-C₁₄, ce qui confirme que c'est une liaison double. Les autres liaisons C-C sont délocalisées le long du cycle benzénique, ce qui est dû au caractère aromatique de ce dernier.

2. Analyse des charges

Nous représentons dans la figure 19 les charges de Mulliken obtenues au niveau B3LYP/6+31G** pour la 2-hydroxy-1,4-naphtoquinone.

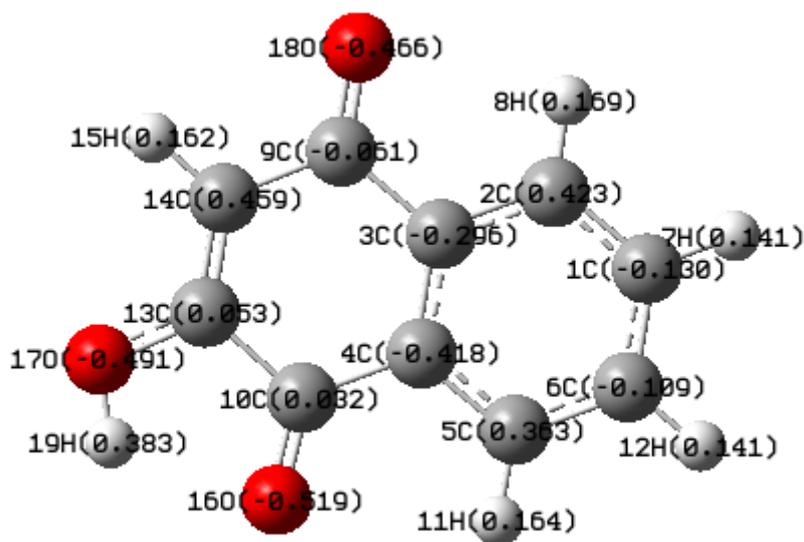


Figure 19 : Charges atomiques de Mulliken de la 2-hydroxy-1,4-naphtoquinone obtenues en DFT//B3LYP/6-31+G**.

L'exploitation des charges obtenues nous permet de faire les constatations suivantes :

- Tous les atomes d'oxygène sont chargés négativement. Alors que tous les atomes d'hydrogène sont chargés positivement. Donc, l'échelle d'électronégativité est respectée.
- L'hydrogène H₁₉ lié à l'oxygène O₁₇ porte la charge positive la plus importante (0.383), ce qui est dû au caractère électro-négatif de l'oxygène.

3. Spectre Infra Rouge

La figure 20 représente le spectre Infra Rouge de la 2-hydroxy-1,4-naphtoquinone.

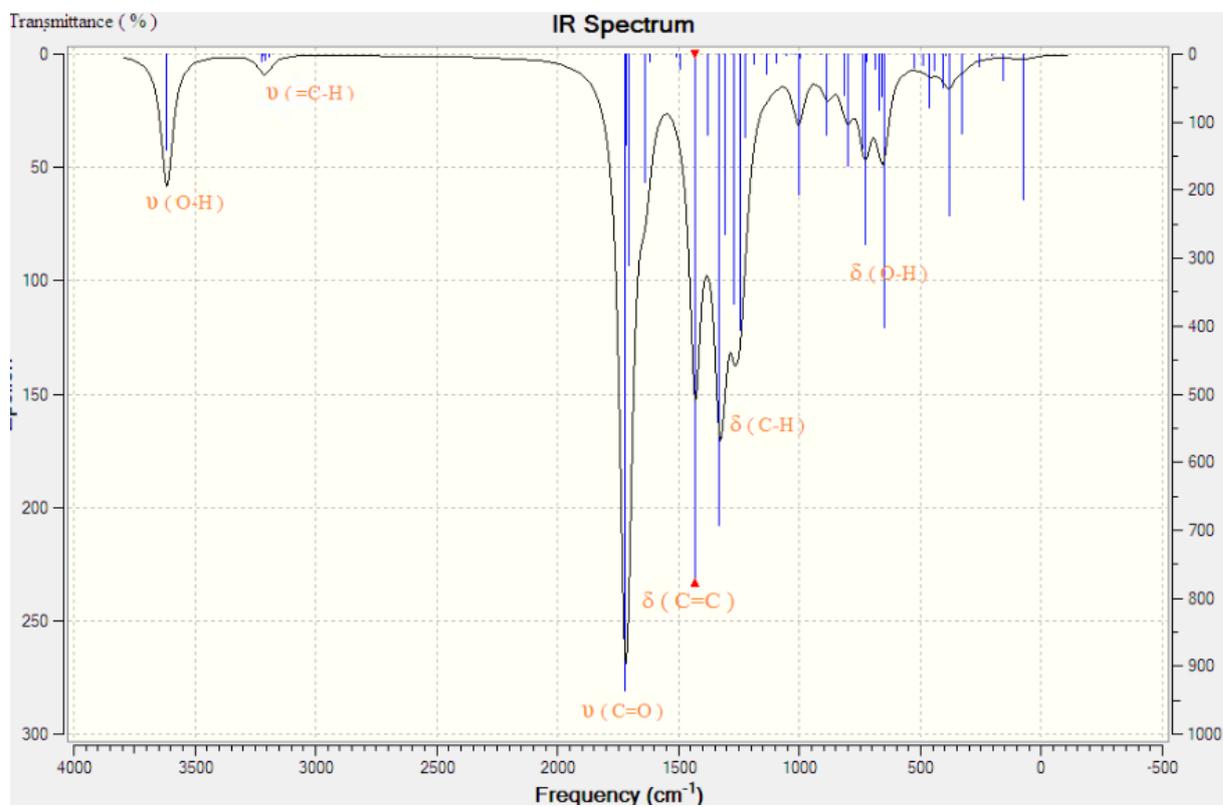


Figure 20 : Le spectre Infra Rouge simulé de la 2-hydroxy-1,4-naphtoquinone.

Les bandes les plus importantes du spectre IR de 2-hydroxy-1,4-naphtoquinone ont été visualisées au moyen du logiciel Gaussview. Nous relevons les vibrations d'élongation, qui correspondent à une liaison O-H vers 3611 cm^{-1} , et des liaisons C-H aromatiques vers 3260 cm^{-1} . Nous remarquons une bande d'élongation vers 1725 cm^{-1} caractéristique de la liaison C=O d'acétone.

Nous remarquons l'existence d'une bande de déformation des liaisons C-H vers 1320 cm^{-1} . Ainsi qu'une bande de déformation des liaisons des C=C aromatiques vers 1400 cm^{-1} , et une liaison O-H vers 640 cm^{-1} .

C. Ferrocenylméthyl-2-hydroxy-1,4-naphtoquinone

Les organométalliques sont des réactifs largement utilisés en synthèse organique pour créer une liaison carbone-carbone. Cependant, nous nous sommes intéressées à leur utilisation sur la lawsone [26], pour préparer les dérivés du ferrocène-naphtoquinone.

Dans cette partie, nous allons examiner l'effet du greffage du ferrocène dans la molécule 2-hydroxy-1,4-naphtoquinone, sur les paramètres énergétiques et structuraux.

1. Structure géométrique

La figure 21 donne la structure du complexe FN optimisée en DFT//B3LYP/6-31+G**.

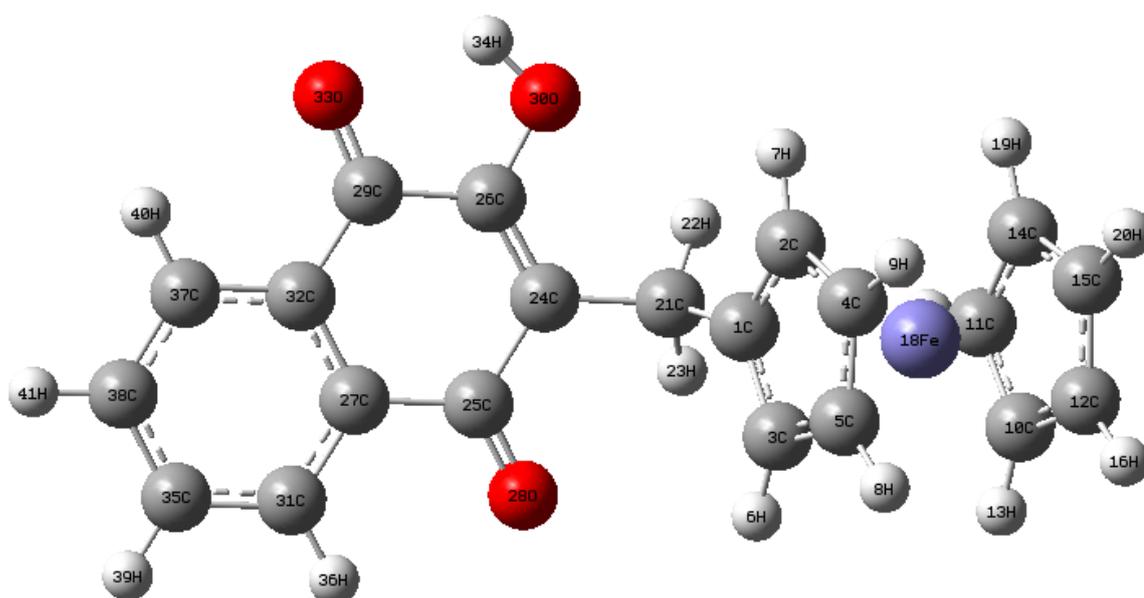


Figure 21 : Structure optimisée du ferrocenylméthyl-2-hydroxy-1,4-naphtoquinone en DFT//B3LYP/6-31+G**.

Les paramètres énergétiques et électroniques (énergie, écart HOMO/LUMO et moment dipolaire) obtenus au niveau B3LYP/6-31+G**, du complexe FN sont regroupés dans le tableau 3.

Tableau 3 : paramètres énergétiques du ferrocenylméthyl-2-hydroxy-1,4-naphtoquinone

Grandeurs énergétiques molécule	E (u.a)	Ecart HOMO/LUMO (eV)	Moment dipolaire (debye)
Ferrocenylméthyl 2-hydroxy-1,4- naphtoquinone	-2299.25252	1.88	2.678

Les paramètres géométriques (distances, angles de valences, angles dièdres) sont consignés dans le tableau 4.

Tableau 4 : paramètres géométriques du ferrocenylméthyl-2-hydroxy-1,4-naphtoquinone.

Longueur de liaison (Å)		Angle de valence (°)		Angle dièdre (°)	
C ₁ -C ₂	1.433	C ₂ -C ₁ -C ₃	107.4	C ₃ -C ₁ -C ₂ -C ₄	0.4
C ₁ -C ₃	1.432	C ₁ -C ₂ -C ₄	108.3	C ₁ -C ₂ -C ₄ -C ₅	-0.24
C ₃ -C ₅	1.428	C ₁ -C ₃ -C ₅	108.3	C ₁₁ -C ₁₀ -C ₁₂ -C ₁₅	0.00
C ₄ -C ₅	1.429	C ₄ -C ₅ -C ₃	107.9	C ₂₄ -C ₂₆ -O ₃₀ -H ₃₄	179.0
C ₂ -C ₄	1.428	C ₁₀ -C ₁₂ -C ₁₅	108.0	C ₃₂ -C ₂₇ -C ₂₅ -C ₂₈	-179.0
C ₁₀ -C ₁₂	1.429	C ₁₁ -C ₁₀ -C ₁₂	107.9	O ₃₃ -C ₂₉ -C ₂₆ -O ₃₀	0.7
C ₁₀ -C ₁₁	1.429	C ₁₁ -C ₁₄ -C ₁₅	107.9	C ₂ -C ₁ -C ₂₁ -H ₂₂	34.0
C ₁₁ -C ₁₄	1.429	C ₂ -C ₁ -C ₂₁	126.2	H ₇ -C ₂ -C ₄ -H ₉	-0.4
C ₁₄ -C ₁₅	1.429	C ₁ -C ₂₁ -C ₂₄	112.1	C ₂₉ -C ₃₂ -C ₃₇ -H ₄₀	0.2
C ₁₀ -C ₁₅	1.429	C ₂₁ -C ₂₄ -C ₂₆	122.4	C ₂₁ -C ₂₄ -C ₂₅ -H ₂₈	-2.4
C ₂ -H ₇	1.082	C ₂₄ -C ₂₅ -C ₂₇	123.5	H ₁₇ -C ₁₁ -C ₁₀ -H ₁₃	-0.1
C ₄ -H ₉	1.082	C ₂₅ -C ₂₄ -C ₂₆	118.9		
C ₅ -H ₈	1.082	C ₂₅ -C ₂₇ -C ₃₂	120.9		
C ₃ -H ₆	1.082	C ₂₄ -C ₂₆ -C ₂₉	123.5		
C ₁₀ -H ₁₃	1.082	C ₂₆ -C ₂₉ -C ₃₂	118.3		
C ₁₁ -H ₁₇	1.082	C ₂₉ -C ₃₂ -C ₂₇	119.1		
C ₁₂ -H ₁₆	1.082	C ₂₉ -C ₃₂ -C ₃₇	120.4		
C ₁₄ -H ₁₉	1.082	C ₃₂ -C ₃₇ -C ₃₈	119.6		
C ₁₅ -H ₂₀	1.082	C ₂₇ -C ₃₁ -C ₃₅	120.0		
C ₁ -C ₂₁	1.513	C ₁ -C ₂₁ -C ₂₂	109.6		
C ₂₄ -C ₂₁	1.512	C ₁ -C ₂₁ -C ₂₄	112.1		
C ₂₆ -C ₂₄	1.359	C ₁ -C ₂ -H ₇	125.4		
C ₂₆ -C ₂₉	1.493	C ₅ -C ₃ -H ₆	126.4		
C ₃₂ -C ₂₉	1.474	C ₅ -C ₃ -H ₆	119.6		
C ₂₇ -C ₃₂	1.409	C ₂₇ -C ₃₁ -H ₃₆	118.5		
C ₂₅ -C ₂₇	1.503	C ₃₅ -C ₃₁ -H ₃₆	121.3		
C ₂₄ -C ₂₅	1.479	C ₂₇ -C ₂₅ -O ₂₈	120.0		
C ₂₇ -C ₃₁	1.396	C ₂₆ -C ₂₉ -O ₃₃	117.5		
C ₃₁ -C ₃₅	1.397	C ₂₄ -C ₂₆ -O ₃₀	122.5		
C ₃₅ -C ₃₈	1.400	C ₂₆ -O ₃₀ -H ₃₄	106.0		
C ₃₇ -C ₃₈	1.395				
C ₃₂ -C ₃₇	1.400				
C ₂₅ -O ₂₈	1.231				
C ₂₉ -O ₃₃	1.233				

C ₂₆ -C ₃₀	1.345
O ₃₀ -H ₃₄	0.980
C ₃₇ -H ₄₀	1.085
C ₃₈ -H ₄₁	1.086
C ₃₅ -H ₃₉	1.086
C ₃₁ -H ₃₆	1.085
C ₂₁ -H ₂₂	1.093
C ₂ -Fe ₁₈	2.065
C ₃ -Fe ₁₈	2.067
C ₄ -Fe ₁₈	2.066
C ₅ -Fe ₁₈	2.067
C ₁₀ -Fe ₁₈	2.072
C ₁₁ -Fe ₁₈	2.071
C ₁₂ -Fe ₁₈	2.072
C ₁₄ -Fe ₁₈	2.072
C ₁₅ -Fe ₁₈	2.072
C ₁ -C ₁₁	3.346
C ₂ -C ₁₄	3.354
C ₃ -C ₁₀	3.350
C ₄ -C ₁₅	3.349
C ₅ -C ₁₂	3.349

L'examen du tableau 4, nous permet de faire les constatations suivantes:

- ❖ Les liaisons C₁-C₂ et C₁-C₃ deviennent plus longues que les autres liaisons C-C. Nous pouvons expliquer cette augmentation par le fait que les deux carbones C₂ et C₃ sont attachés au carbone C₁, qui accole les deux composés ferrocène et 2-hydroxy-1,4-naphtoquinone.
- ❖ Les autres liaisons C-H, C=O, et O-H ne changent pas pratiquement.
- ❖ Les valeurs des angles de valence proches au site C₁ où s'est greffée la molécule 2-hydroxy-1,4-naphtoquinone sont changées. Citons, l'angle C₂₆C₂₄C₂₅ (118,9 °), qui a augmenté de 2.17°. Les angles C₁C₃C₅ et C₃C₁C₂ valent, respectivement 107.4° et 108.4°.
- ❖ Dans l'ensemble, nous relevons une variation pour les angles dièdres qui varie entre 0.19° et 1.52°.
- ❖ Nous remarquons la formation de deux liaisons hydrogènes intramoléculaires, ce qui stabilise la molécule FN. Nous relevons une distance de 2.539 Å entre l'atome H₂₂ et l'atome d'oxygène O₃₀, et de 2.514 Å entre l'hydrogène H₂₂ et le l'oxygène O₂₈ (figure 22).

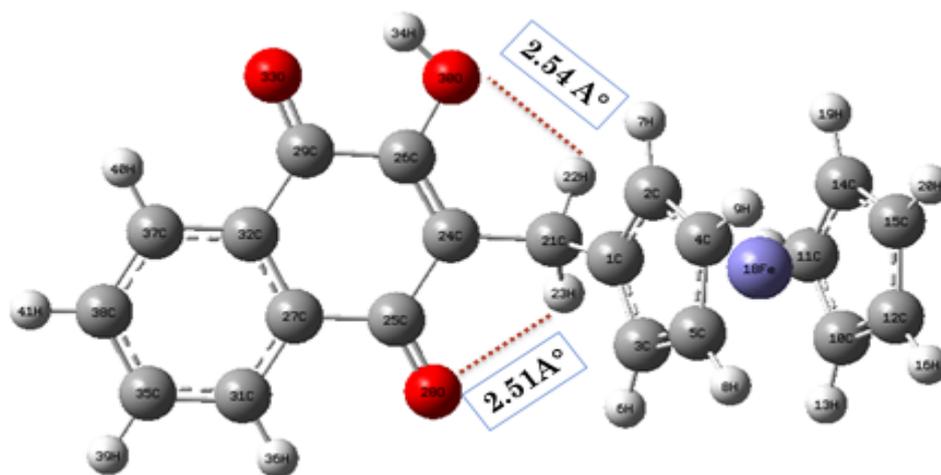


Figure 22 : liaisons intramoléculaire du FN obtenues en méthode DFT//B3LYP/6-31+G**.

Ces liaisons hydrogènes imposent à la molécule FN une conformation coudée, de telle sorte que l'atome de fer du composé sandwich soit plus libre, ce qui implique une réaction plus rapide et efficace du traitement. En effet, le fer est nécessaire à la croissance de la plupart des organismes bactériens, fongiques, parasites et des cellules animales, sa disponibilité joue un rôle important dans l'activité antipaludique, ce qui a été remarqué pour la FQ [27]. De nouvelles études ont montré aussi que la conformation coudée aiderait la FQ à se placer dans la vacuole digestive du parasite [28].

2. Analyse des charges

Les charges nettes de Mulliken sont consignées sur la figure 23.

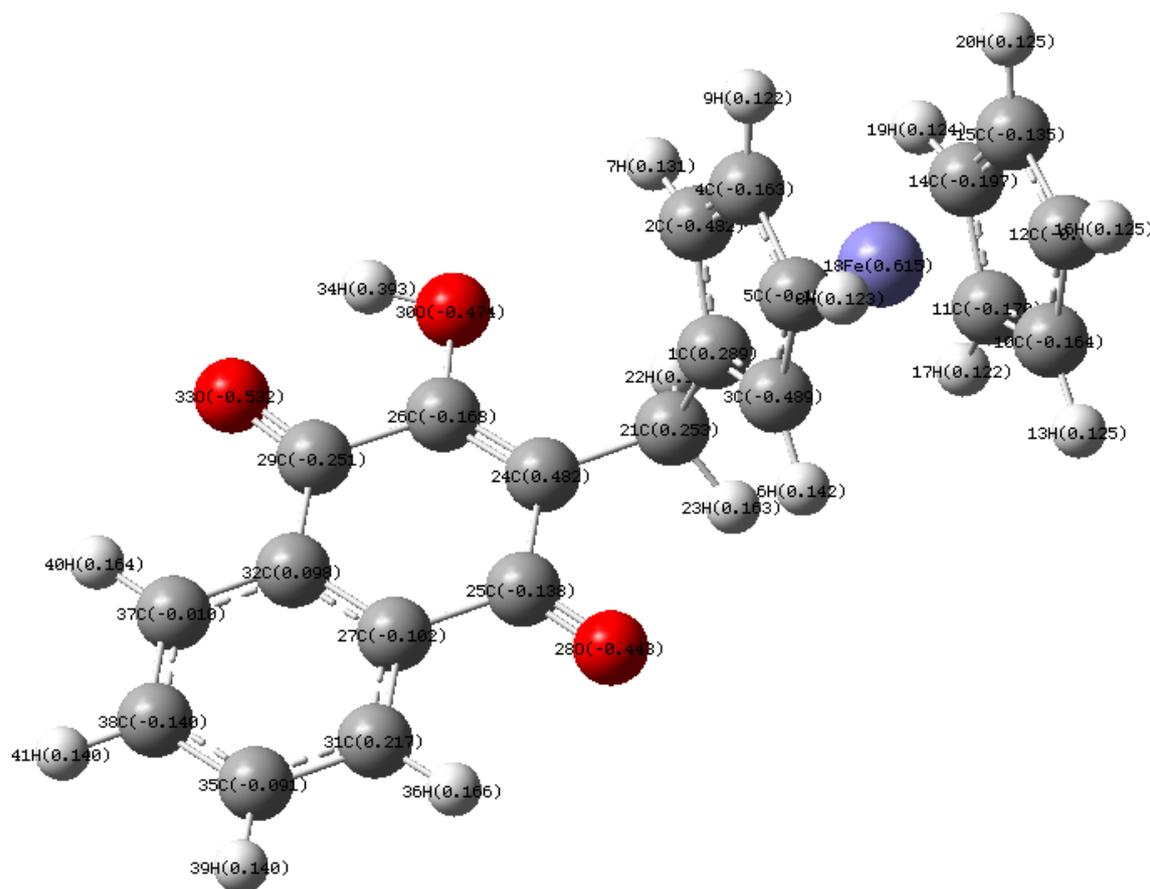


Figure 23: Charges atomiques de Mulliken du ferrocénylméthyl-2-hydroxy-1,4-naphtoquinone obtenues en méthode DFT//B3LYP/6-31+G**.

Nous remarquons que l'atome de fer dans la molécule FN présente une charge positive de 0.615. Elle est plus importante que celle du ferrocène, qui est de 0.465. Toutefois, les atomes de carbone du cycle pentadiényl liés au groupement de la naphtoquinone ont une charge négative plus importante que celle des atomes de carbone du ferrocène (-0.171).

Les atomes d'hydrogène du groupement ferrocénique acquièrent une charge positive (0.125) plus importante que celles du ferrocène.

Nous constatons que l'insertion du groupement ferrocénique influe sur la répartition des charges atomiques du FN.

3. Spectre IR.

Nous donnons dans la figure 24, le spectre IR théorique obtenu au niveau B3LYP/6-31+G**.

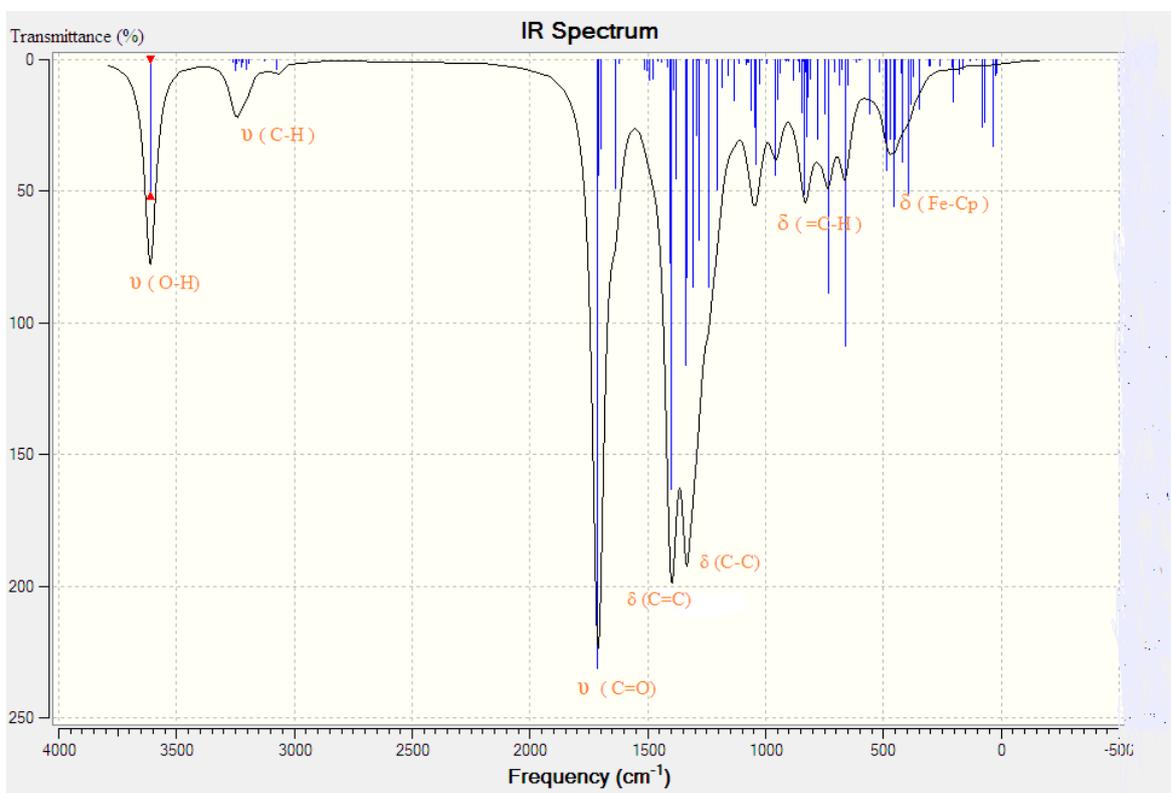


Figure 24: Le spectre Infra Rouge simulé de ferrocenymethyl-2-hydroxy-1,4-naphtoquinone.

Les bandes les plus importantes du spectre IR du ferrocenymethyl-2-hydroxy-1,4-naphtoquinone ont été visualisées au moyen du logiciel Gaussview et interprétées. Nous relevons les vibrations d'élongation, qui correspondent à une liaison O-H vers 3611 cm^{-1} , des liaisons C-H aromatiques vers 3260 cm^{-1} , et des liaisons C=O vers 1725 cm^{-1} .

Les vibrations de déformations sont aussi présentes. Citons celles des liaisons C=C vers 1400 cm^{-1} , des liaisons C-H aromatiques vers 600 cm^{-1} et 900 cm^{-1} , et des liaisons Cp-Fe vers 480 cm^{-1} .

Une bande vers 1337.15 cm^{-1} caractéristique à la vibration de déformation de la liaison C-H du carbone hybridé sp^3 .

L'insertion du groupement ferrocénique dans la molécule de 2-hydroxy-1,4-naphtoquinone influe sur les vibrations des atomes.

IV. Ferroquine

La ferroquine FQ (Figure 25) appartient à la classe des 4-aminoquinolines. Son squelette, dans lequel a été incorporé un motif ferrocénique, s'inspire de celui de la chloroquine CQ.

La ferroquine est l'un des premiers antipaludiques organométalliques qui a été synthétisé, ce candidat, actuellement en phase IIa d'essais cliniques présente une forte activité contre les souches chloroquino-résistantes. Contrairement à son analogue, la ferroquine s'accumule dans la vacuole digestive des parasites résistants à la chloroquine CQ [29].

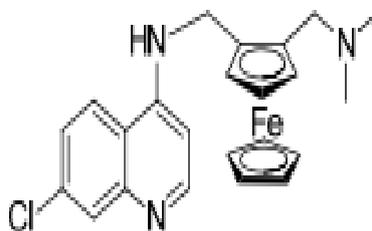


Figure 25: Structure de la ferroquine

La synthèse de la FQ est relativement simple et assez économique, ce qui la rend particulièrement intéressante pour le développement d'un médicament antipaludique [29].

Cette association CQ-ferrocène donne à la FQ toutes les propriétés requises pour être un antipaludique de choix. Le ferrocène seul ne semble pas avoir d'activité antipaludique mais augmente l'efficacité de la CQ lorsqu'il est introduit dans la molécule. Par sa grande lipophilie et ses propriétés électrochimiques, il permet à la molécule une bonne délivrance tissulaire, une bonne pénétration des membranes et des réactions de transfert d'électron.

Un criblage de plus de 50 molécules ferrocéniques a été effectué mais aucune molécule ne semble actuellement plus prometteuse que la FQ [29].

V. Analyse des orbitales frontières.

Dans la figure 26, nous représentons les orbitales moléculaires frontières et le gap HOMO/LUMO pour le ferrocène, la ferroquine et le complexe étudié FN.

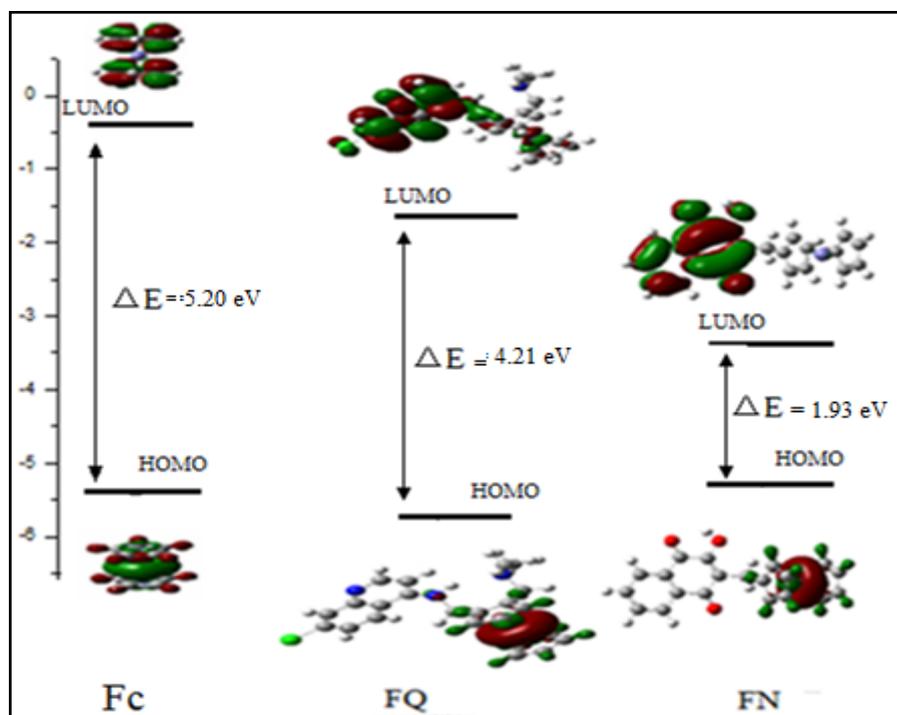


Figure 26: Orbitales frontières du ferrocène, ferroquine et ferrocène-naphtoquinone obtenues au niveau B3LYP/6-31+G**.

L'analyse orbitale des trois complexes par la méthode DFT//B3LYP/6-31+G** montre que pour les trois molécules, la HOMO est localisée sur le ferrocène. L'énergie de la HOMO est légèrement plus basse dans le cas de la FQ. Par contre, la LUMO est localisée sur des endroits différents, en comparant les trois composés. Elle est majoritaire sur les cycles pentadiényles dans le cas du ferrocène, alors qu'elle est localisée sur le groupement amino-4-quinoléine et l'atome de fer dans la FQ. Dans le complexe FN, elle occupe la naphtoquinone. L'énergie de la LUMO du FN est la plus basse.

La valeur de l'écart HOMO/LUMO est un indicateur de l'activité biologique d'une molécule [30]. Plus le gap est petit plus la molécule est biologiquement active. Nos résultats montrent que le FN possède le gap énergétique le plus petit, ce qui peut être responsable de son activité biologique confirmée expérimentalement par García-Barrantes et col. [31].

VI. Etude de la réactivité globale

Comme nous avons vu précédemment, les indices globaux de la réactivité (le potentiel chimique μ et la dureté η) donnent naissance à l'indice global d'électrophilie ω , plus la valeur de ω est élevée, plus la molécule est électrophile. Les résultats obtenus pour les trois molécules Fc, FQ et FN, au niveau B3LYP/6-31+G** sont reportés dans le tableau suivant.

Tableau 5 : Valeurs de la dureté chimique η , du potentiel chimique μ et de l'indice d'électrophilie ω pour le ferrocène, la ferroquine et le ferrocène-naphtoquinone obtenues au niveau B3LYP/6-31+G**.

	Fc	FQ	FN
η (eV)	2.567	2.081	0.943
μ (eV)	-2.866	-3.634	-4.412
ω (eV)	1.6	3.17	10.32

L'examen du tableau 5 nous permet de constater que :

- Le FN possède un η et un μ plus faible que les deux autres molécules Fc et FQ.
- La valeur de l'indice d'électrophilie montre que le FN est plus électrophile que le Fc et la FQ. Donc c'est le plus réactif.

Références.

- [1] cours parasitologie – protozoaire- 3ieme année médecine - UMMTO
- [2] F. Dubar. Thèse de doctorat. Lille 1 (2012).
- [3] M.F.R. Fouda, M.M. Abd-elzاهر, R.A. Abdelsamaia, A.A. Labib, On the medicinal chemistry of ferrocene, *Appl. Organomet. Chem.* 21 (2007) 613-625.
- [4] M. Soares, J. Oliveira, M. Santos, R. Ribeiro, P. Pigeon, G. Jaouen, A.E. Santana, M. Goulart, E. Hillard, Antiparasitic and immunomodulatory activities of 1,1- bis(4-hydroxyphenyl)-2-phenyl-but-1-ene and its protected and free 2- ferrocenyl derivatives, *Drug Develop. Res.* 71 (2010) 69-75.
- [5] B. Maryanoff, S. Keeley, F. Persico, Replacement of aromatic or heteroaromatic groups in nonsteroidal antiinflammatory agents with the ferrocene group, *J. Med. Chem.* 26 (1983) 226-229
- [6] A. Mahajan, L. Kremer, S. Louw, Y. Guéradel, K. Chibale, C. Biot, Synthesis and in vitro antitubercular activity of ferrocene-based hydrazones, *Bioorg. Med.Chem. Lett.* 21 (2011) 2866-2868.
- [7] *European Journal of Medicinal Chemistry* 70 (2013) 548-557.
- [8] A. D. Becke, *Phys. Rev. A* 38 (1988) 3098.
- [9] Gaussian 03, Revision A.1, M. J. Frisch, et col. J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, (2003).
- [10] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* 98 (1992) 1372.
- [11] C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* 37 (1988) 785.
- [12] J. B. Collins, P. V. R. Schleyer, J. S. Binkley and J. A. Pople. *J. Chem. Phys.* 64 5142 (1976).
- [13] R. G. Par, R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 7512.
- [14] R. G. Pearson, *J. Chem. Educ.* 64 (1987) 561.
- [15] R. S. Mulliken, *J. Chem. Phys.* 2 (1932) 782.
- [16] R. G. Parr. *J. Chem Phys* 68 (1978) 3801.

- [17] A. Khelef. Thèse de doctorat. Biskra (2014)
- [18] B. Terki. Thèse de doctorat. Batna (2007).
- [19] N. Chavain. Concep, Synth, Analy struc t activité anripaludique des derives de la FQ. Lille 1 (2008)
- [20] S. Coriani, A. Haaland, T. Helgaker, P. Jorgensen, *Chem. Phys. Chem* 7 (2006) 245.
- [21] H. P. Lüthi, *J. Mol. Struct.* 388 (1997) 299.
- [22] P. Seiler, J. D. Dunitz, *Acta Crystallogr.* 38 (1982) 1741.
- [23] A. Haaland, J. Nilsson, *Acta Chem. Scand.* 22 (1968) 2653.
- [24] A. Haaland, J. Luszyk, D.P. Novak, J. Brunvoll, K.B. Starowieysky, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1974) 54.
- [25] F. Takusagawa, T. M. Koetzle, *Acta Crystallogr.* 35 (1979) 1074.
- [26] M. Benabdellah. Prep et etude de la réactivité de qlq derivé de naphtoquinone. Tlemcen (2012).
- [27] R. A. Finkelstein, C. V. Sciortino, M. A. Mcintosh, *Rev. Infect. Dis.* 5 (1983) 759.
- [28] C. Biot, D. Taramelli, I. Forfar-Bares, L. A. Maciejewski, M. Boyce, G. Nowogrocki, S. Brocard, N. Basilico, P. Olliaro, T.J. Egan, *Mol. Pharm.* 2 (2005) 185.
- [29] M. Thevnin. Develop de nouveaux agents antiparasitaires. Paris Sud (2013)
- [30] A. Ghosh, A. Sarkar, P. Mitra, A. Banerji, J. Banerjee, S. Mandal, Manosi Das, *J. Mol. Struct.* 980 (2010) 7.
- [31] M. Pedro Garcia-Barrantes. et col. *Euro. J. of. Medec. Chem* 70 (2013) 548-557.

CONCLUSION GENERALE

Dans ce travail, nous nous sommes intéressées à l'étude d'une nouvelle molécule organométallique antipaludique, résultante de l'insertion du groupement ferrocénique dans la naphthoquinone. A cet effet, une étude énergétique, structurale, électronique et spectrale, ainsi que la réactivité a été effectuée pour cette molécule, au moyen de la méthode DFT//B3LYP/6-31+G**.

Nous avons, tout d'abord, étudié le ferrocène et le 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone (Lawsonie). Ensuite, la nouvelle molécule hybride : ferrocénylméthyl 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone (FN). Cette molécule a été comparée à la ferroquine.

Les résultats théoriques obtenus à l'issue de ce travail montrent que :

- La structure du complexe FN est stabilisée par la formation de deux liaisons hydrogènes intramoléculaires.
- Ces liaisons hydrogènes donnent à la molécule une conformation coude qui rend le ferrocène plus disponible et aiderait également le FN à se placer dans la vacuole digestive du parasite. Ce qui peut être responsable de la grande activité antipaludique du FN.
- Le faible gap énergétique HOMO/LUMO relevé pour la molécule FN, est responsable de sa réactivité biologique. En effet, La molécule FN étudiée possède une activité antipaludique meilleure que celle de la ferroquine.
- Les indices de réactivité calculés montrent que le FN est plus électrophile que le Fc et la FQ. Donc c'est le plus réactif.