

*REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE*

*MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE  
LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE*

*UNIVERSITE DES SCIENCES ET DE LA TECHNOLOGIE HOUARI  
BOUMEDIENE (U.S.T.H.B.)*

*FACULTE DE CHIMIE*



**THESE DOCTORAT EN SCIENCES**

*Présentée pour l'obtention du grade de DOCTEUR*

*En : CHIMIE*

*Spécialité: Chimie Physique et Théorique*

*Par : HADDADI Zehira épouse HAMID*

**Sujet :**

*Etude théorique dans les séries hétérocycliques : structure, réactivité, relations structure-activité et sélectivité dans les réactions d'hétérocyclisation.*

*Soutenue Publiquement le 16 /12 /2019, devant le Jury composé de :*

- M<sup>r</sup> MOUZALI Mohamed, Professeur, U.S.T.H.B ..... Président  
M<sup>r</sup> MEGHEZZI Hacène, Professeur, U.S.T.H.B ..... Directeur de Thèse  
M<sup>me</sup> HAMMOUTENE Dalila, Professeur, U.S.T.H.B ..... Examinatrice  
M<sup>r</sup> MEKELLECHE Sidi Mohamed, Professeur, U. de TLEMCEM..... Examineur  
M<sup>r</sup> FERHATI Azedine, Professeur, U. de BATNA.1 ..... Examineur  
M<sup>r</sup> ZOUCOUNE Bachir, Professeur, U. d'OUM EL BOUAGHI ..... Examineur

## Dédicaces

*A mon mari **Arezki** qui m'a toujours encouragé et soutenu pendant toutes ces années.*

*A mes très chers enfants : **TAHAR, AMINE et IMENE***

*A mon très cher Père*

***Youcef***

*A ma mère que j'aime beaucoup*

***Malika***

*A mes sœurs: **Hamida, Nassima, Naçira, Celia et Mimi***

*A mes frères: **Mhamed, Tarek et Said***

*A Toute la famille **HADDADI, HAMID, BOUIZGARENNE, FITAS, BERKAL**  
grands et petits*

*A la Mémoire de mon frère Samir et de mes Grands Parents.*

# Remerciements

*Ce travail a été réalisé au Laboratoire de Thermodynamique et Modélisation Moléculaire (L.T.M.M.), de la Faculté de Chimie de l'U.S.T.H.B, sous la direction Monsieur le Professeur Hacène MEGHEZZI de l'U.S.T.H.B.*

*En premier lieu, je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à mon Directeur de thèse Monsieur Hacène MEGHEZZI, Professeur à l'U.S.T.H.B., pour m'avoir guidée durant mon travail avec une disponibilité permanente et m'avoir fait bénéficier de ses connaissances en chimie quantique. Je ne saurais trop le remercier, pour ses précieux conseils, son soutien constant et pour la confiance qu'il m'a accordée.*

*J'exprime ma profonde et respectueuse gratitude à Monsieur Mohamed MOUZALI, Professeur à l'U.S.T.H.B, qui m'a fait l'honneur d'accepter de présider le Jury de cette Thèse.*

*J'adresse mes vifs remerciements à Madame Dalila HAMMOUTENE, Professeur à l'U.S.T.H.B, d'avoir accepté de faire partie de ce Jury.*

*Je remercie vivement Monsieur Sidi Mohamed MEKELLECHE Professeur à l'Université de TLEMCEM ; de faire le déplacement à Alger pour participer au Jury.*

*J'adresse mes sincères remerciements à Monsieur Azedine FERHATI, Professeur à l'Université de BATNA 1; d'avoir accepté de juger ce travail.*

*Je remercie Monsieur Bachir ZOUCOUNE, Professeur à l'Université d'OUM EL BOUAGHI ; pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant d'examiner ce travail.*

*Mes remerciements sont adressés également à Monsieur Abdou BOUCEKKINE Professeur à l'Université de Rennes, France, pour sa collaboration.*

*J'adresse mes remerciements tout particulièrement à Madame Anissa AMAR MCB à U.M.M. de Tizi Ouzou, pour son aide continuelle.*

# Remerciements

*Je remercie Monsieur Salah BELAIDI, Professeur à l'Université Mohamed Khider de Biskra pour sa collaboration.*

*Je remercie aussi tous les membres de notre Laboratoire (L.T.M.M.), Mrs H. MEGHEZZI, M. NAIT ACHOUR et Mme D. HAMMOUTENE Enseignants chercheurs à la Faculté de Chimie de l'U.S.T.H.B.*

*J'exprime toute ma reconnaissance à Mmes : B. KOLLI, N. BENNAMANE et S. BOUZROURA ; Professeures à l'U.S.T.H.B et à tous les membres du Laboratoire de chimie Organique Appliquée (L.C.O.A), pour leur aimable collaboration.*

*Je remercie la Direction de la Faculté de Chimie de l'U.S.T.H.B, ainsi que les Enseignants, le personnel administratif et technique pour leur bienveillance.*

*Je remercie également les Autorités Universitaires de l'U.S.T.H.B, pour nous avoir donné les moyens nécessaires à la réalisation de ce travail.*

*J'adresse mes meilleurs sentiments à mes amies et à mon équipe de recherche.*

# ***SOMMAIRE***

<b>INTRODUCTION GENERALE</b> .....	<b>1</b>
<b>CHAPITRE I : Méthodes de la chimie quantique</b>	
<b>I. Introduction</b> .....	<b>4</b>
<b>II. Equation de Schrödinger</b> .....	<b>4</b>
<b>1. Approximation de Born-Oppenheimer</b> .....	<b>6</b>
<b>2. Approximation orbitalaire</b> .....	<b>6</b>
<b>3. Approximation CLOA (Combinaison Linéaire d'Orbitales Atomiques)</b> .....	<b>7</b>
<b>III. Méthodes ab initio</b> .....	<b>9</b>
<b>1- Méthode Hartree-Fock - Roothaan: (HFR)</b> .....	<b>9</b>
<b>2-Le champ auto-cohérent</b> .....	<b>11</b>
<b>3-Bases d'orbitales atomiques</b> .....	<b>12</b>
<b>4-Méthodes Post Hartree-Fock</b> .....	<b>16</b>
<b>4-1. La corrélation électronique</b> .....	<b>16</b>
<b>4-2. Méthode d'interaction de configuration (IC)</b> .....	<b>17</b>
<b>4-3. Méthode de perturbation Møller Plesset (MP)</b> .....	<b>17</b>
<b>IV. Méthodes empiriques</b> .....	<b>20</b>
<b>V. Méthodes semi-empiriques</b> .....	<b>20</b>
<b>VI. Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)</b> .....	<b>22</b>
<b>VI.1.Le premier théorème de Hohenberg et Kohn</b> .....	<b>23</b>
<b>VI.2.Le deuxième théorème de Hohenberg et Kohn</b> .....	<b>24</b>
<b>VI.3. Formalisme de Kohn-Sham</b> .....	<b>25</b>
<b>a. Les fonctionnelles locales (LDA)</b> .....	<b>27</b>
<b>b. Les fonctionnelles à correction de gradient (GGA)</b> .....	<b>28</b>
<b>c. Les fonctionnels hybrides</b> .....	<b>28</b>
<b>VI.4.Les applications de la DFT</b> .....	<b>28</b>
<b>VII. Analyse de population</b> .....	<b>29</b>
<b>VII.1.Analyse de population de Mulliken (MPA)</b> .....	<b>30</b>
<b>VII.2.Analyse de population naturelle (NPA)</b> .....	<b>31</b>
<b>VII.3.Analyse de population des charges dérivant du potentiel électrostatique (MK)</b> .	<b>31</b>
<b>VIII. Analyse NBO (Natural Bond Orbital)</b> ... ..	<b>31</b>

Bibliographie.....	33
<b>CHAPITRE II : <i>Partie 1 : Les Propriétés relation quantitative structure-activité (QSAR)</i></b>	
1. Introduction.....	36
2. Les propriétés QSAR.....	37
2.1. Volume et surface moléculaire .....	37
2.2. Polarisabilité ( $\alpha$ ) et réfractivité molaire (MR).....	38
2.3. Poids moléculaire (MW) .....	39
2.4. Energie libre d'hydratation ( $\Delta G_{\text{Hyd}}$ ).....	40
2.5. Coefficient de partition (log p) .....	41
3. Les propriétés « drug-like ».....	44
<i>Partie 2: Application</i>	
<i>Etude DFT et QSAR des effets de substitution sur les dérivés de la pyrazolooxazine:</i>	
<i>Prédiction de l'activité.</i>	
1. Introduction.....	45
2. Détails de calcul.....	47
3. Résultats et discussion .....	48
3.1. Analyse des orbitales moléculaires frontières (FMO).....	48
3.2. Analyse NBO des systèmes de pyrazolooxazine .....	50
3.3. Surface à potentiel électrostatique moléculaire (MEP) des pyrazolooxazines .....	51
3.4. Etude qualitative de la relation structure-activité des dérivés de pyrazolooxazine... .....	52
3.5 Descripteurs QSAR des dérivés de pyrazolooxazine .....	54
3.6. Détermination des propriétés médicamenteuses et calcul de l'efficacité lipophile (LipE).....	57
4. Conclusion.....	59

**CHAPITRE III : Partie 1 : Les descripteurs Chimiques de la DFT Conceptuelle et le nouveau Descripteur Dual de la Sélectivité**

<b>I-Introduction .....</b>	<b>60</b>
<b>II- Principe HSAB (Hard and Soft Acids and Bases)... ..</b>	<b>61</b>
<b>III- La régiosélectivité .....</b>	<b>61</b>
<b>IV- Modèle théorique basé sur la théorie de l'état de transition (TST).....</b>	<b>62</b>
<b>V- Modèle théorique basé sur la théorie des orbitales moléculaires frontières.....</b>	<b>64</b>
<b>1- Théorie des orbitales moléculaires frontières (FMO).....</b>	<b>64</b>
<b>a- Contrôle de charges et contrôle frontalier .....</b>	<b>64</b>
<b>b- Caractère électrophile et nucléophile.....</b>	<b>64</b>
<b>2- Equation de Klopman-Salem. ....</b>	<b>65</b>
<b>VI- Modèle théorique basé sur la théorie de la fonctionnelle de la densité.....</b>	<b>67</b>
<b>1- Descripteurs globaux.....</b>	<b>67</b>
<b>a- Le potentiel chimique.....</b>	<b>67</b>
<b><math>\alpha</math>- Potentiel d'ionisation I .....</b>	<b>68</b>
<b><math>\beta</math>- Affinité électronique A .....</b>	<b>68</b>
<b>b- La dureté chimique et la mollesse globale.....</b>	<b>69</b>
<b>c- Indice d'électrophilicité .....</b>	<b>69</b>
<b>d- Indice de nucléophilicité .....</b>	<b>70</b>
<b>2- Descripteurs locaux.....</b>	<b>71</b>
<b>a- Indice de Fukui.....</b>	<b>71</b>
<b>b- Mollesse locale .....</b>	<b>72</b>
<b>c- Le pouvoir électrophile local.....</b>	<b>72</b>
<b>VII- Nouveau descripteur dual de la sélectivité.....</b>	<b>74</b>
<b>VIII-Technique de calcul .....</b>	<b>76</b>

**Partie 2 : Application**

*Etude DFT de la régiosélectivité, caractérisation et réactivité chimique de la maléïmide  
vis-à-vis d'une pyridine-1, 2- diamine.*

1. Introduction .....	77
2. Détails de calcul .....	78
3. Résultats et discussions .....	79
3.1. Gap énergétique.....	79
3.2. Descripteurs chimiques.....	80
a. Distribution des charges de 1 et 2 .....	82
b. Coefficients des orbitales frontières de 1 et 2 .....	83
c. Indice de Fukui et descripteur dual pour le composé 1 et le composé 2 .....	85
3.3. Analyse NBO.....	87
3.4. Fréquences (Cm <sup>-1</sup> ).....	89
4. Stabilité, barrière et profil énergétique .....	90
5. Conclusion.....	94
<b>Bibliographie.....</b>	<b>95</b>
<b>CONCLUSION GENERALE .....</b>	<b>102</b>
<b>ANNEXE:</b>	
<b>Représentations des spatiale des composés optimisés et des états de la réaction     d'obtention des isomères.....</b>	<b>105</b>
<b>Article issu du travail de Doctorat.....</b>	<b>106</b>

**A:**

**a.u:** Atomic Units.

**A:** Electron Affinity

**B:**

**B3LYP:** Becke 3-Parameter Lee- Yang et Parr.

**B88:** Becke 1988

**C:**

**CNDO:** Complete Neglect of Differential Overlap.

**CGTO:** Contracted Gaussian Type Orbital.

**D:**

**DFT:** Density Functional Theory.

**E:**

**EHT:** Extended Hückel Theory.

**E<sub>HOMO</sub>:** Energy of Highest Occupied Molecular Orbital

**E<sub>LUMO</sub>:** Energy of Lowest Unoccupied Molecular Orbital.

**F:**

**FMO:** Frontier Molecular Orbitals.

**G:**

**GGA:** Generalized Gradient Approximation.

**GTO:** Gaussian Type Orbital.

**H:**

**HF:** Hartree-Fock.

**HFR:** Hartree-Fock-Roothaan.

**HK:** Hohenberg and Kohn.

**HOMO:** Highest Occupied Molecular Orbital.

**HSAB:** Hard and Soft Acide and Bases

**I:**

**I:** Ionization Energy

**CI:** Configuration Interaction

**INDO:** Intermediate Neglect Differential Overlap.

**IRC:** Intrinsic Coordinate of Reaction.

**IR:** Infrared spectrum

**K:**

**KS:** Kohn and Sham.

**L:**

**LCAO:** Linear Combination of Atomic Orbitals.

**LDA:** Local Density Approximation.

**LSD:** Local Spin Density.

**LSDA:** Local Spin Density Approximation.

**LUMO:** Lowest Unoccupied Molecular Orbital.

**LYP :** Lee- Yang et Parr.

**M:**

**MESP:** Molecular electrostatic potential surfaces

**MPA:** Mulliken Population Analysis

**MP:** Møller Plesset.

**MNDO:** Modified Neglect of Diatomic Differential Overlap.

**MK:** Merz-Singh-Kollman Population

**N:**

**NBO:** Natural Bond Orbital

**NPA:** Natural Population Analysis

**NDDO:** Neglect of Diatomic Differential Overlap.

**O:**

**OA :** orbitale atomique.

**OM :** orbitale moléculaire.

**P:**

**PES:** potential energy surface.

**PM3:** Parametric Method 3.

**Q:**

**QSAR:** Quantitative Structure-Activity Relationship

**QSTN:** Synchronous Transit-Guided Quasi-Newton

**R:**

**RDN :** Recouvrement Différentiel Nul.

**S:**

**SCF:** Self Consistent Field.

**SCRf:** Self-Consistent Reaction Field.

**STO:** Slater Type Orbital.

**T:**

**TCE:** Tetracyanoethylene.

**Z:**

**ZDO:** Zero Differential Overlap

# ***INTRODUCTION GENERALE***

## **I. Introduction générale :**

La synthèse de nouveaux composés chimiques et biochimiques est aujourd'hui souvent associée à une étude par modélisation moléculaire. Le souhait d'un chimiste théoricien est d'être capable de prédire, confirmer ou interpréter l'expérience à l'aide de la modélisation moléculaire. [1] Cette dernière est un outil de choix pour la découverte et la conception orientée de nouvelles molécules actives. [2]

La modélisation moléculaire est un outil destiné aux chercheurs préoccupés par la structure et la réactivité des molécules. La connaissance de la structure des édifices moléculaires permet de comprendre ce qui est réalisé dans une transformation physique, chimique ou biologique. Elle peut permettre aussi de prévoir de telles transformations. La compréhension comme la prévision sont considérablement facilitées lorsque l'on peut visualiser les structures. Une molécule est correctement décrite par sa géométrie et ses propriétés thermodynamiques. La visualisation doit rendre compte de l'ensemble de ces caractéristiques. La question essentielle est de représenter une molécule sur l'écran de la façon la plus proche possible de la "réalité". [3]

En effet, la persévérance des chercheurs, et surtout la puissance de leurs moyens informatiques jouent en faveur de la chimie théorique, et de son champ d'application. [4]

Les hétérocycles, qui font l'objet de notre intérêt, jouent un rôle important dans la chimie médicinale et entrent dans l'élaboration de nouvelles molécules ayant des activités biologiques et pharmacologiques [5,6]. Notre travail de thèse est basé tout sur le point de vue de leur structure, que de leur réactivité chimique ainsi que les relations structures - activité. Ce travail constitue une approche théorique à divers problèmes posés par les expérimentateurs.

Deux principales parties ont été réalisées.

Dans la première partie, les dérivés de pyrazolooxazines ont été synthétisés au *Laboratoire de chimie Organique Appliquée (L.C.O.A)*, l'évaluation de leurs propriétés pharmacologiques a montré que ces composés présentent une activité anti-inflammatoire intéressante. [7, 8] Nous avons étudié théoriquement les dérivés de pyrazolooxazine à l'aide de calculs la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) au niveau B3LYP / 6-311 ++ G (d, p) et au moyen de la chaîne de programme Gaussian G09. [9-13]

Des surfaces de potentiel électrostatiques moléculaires (MESP) ont été utilisées pour déterminer les sites d'activité de ces espèces. [14, 15] Le principe HSAB de Pearson (acides et bases durs et mous) a permis de déterminer la réactivité ainsi que l'effet de la substitution de groupes sur les molécules. [16] La stabilité de ces composés a été analysée à l'aide d'analyses orbitales de liaisons naturelles NBO. [17] Les modèles de relations structure-activité (RSA) et relations quantitative structure-activité (QSAR), sont des modèles mathématiques pouvant être utilisés pour prédire les propriétés physico-chimiques, biologiques et de devenir dans l'environnement des composés. [15] Nous avons étudié la série des dérivés de pyrazolooxazine à l'aide du logiciel HyperChem 8.0.7 et la base de données en ligne Molinspiration. [18, 19] En tenant compte de la «règle de cinq» de Lipinski. [20]

Dans la deuxième partie, nous avons effectué une étude de la réaction de sélectivité dans la synthèse d'imidazopyridinylacétamide qui a été faite au *Laboratoire de chimie Organique Appliquée (L.C.O.A)* à l'aide des calculs de la méthode semi empirique PM3 et la méthode DFT/B3LYP//6-311+G\* en utilisant Gaussian G09. [10-13, 21] Les géométries de ces composés ont été complètement optimisées. Leurs indices dérivants de la DFT conceptuelle et le descripteur dual sont calculés pour déterminer la réactivité globale et locale ainsi que l'orientation privilégiée de la réaction à été étudiée. [22] Nous avons tracé le profil énergétique en déterminant les grandeurs caractéristiques (enthalpie, énergie d'activation).

Les résultats obtenus sont comparés aux données disponibles.

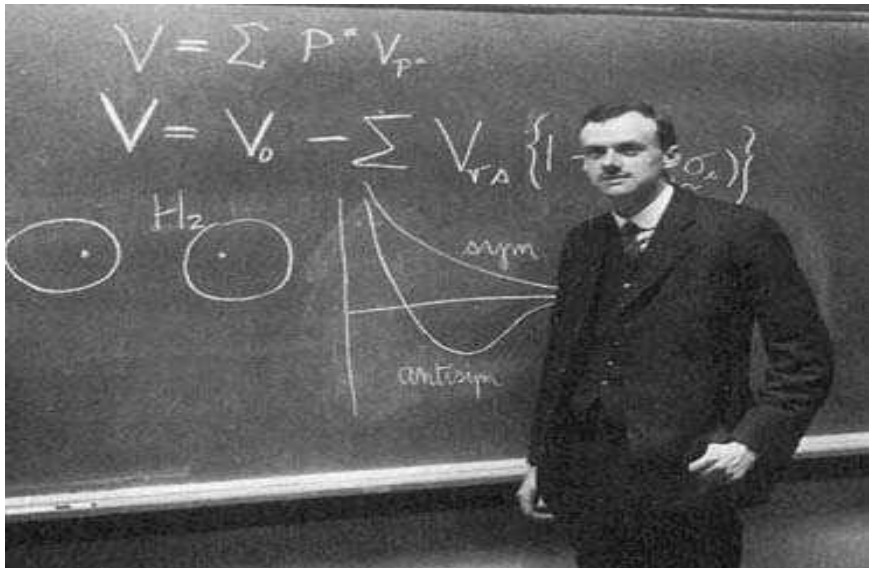
Les chapitres de ce manuscrit seront organisés de la manière suivante :

Après une introduction générale, nous présentons dans les chapitres I les méthodes de chimie quantique. Nous donnons dans le chapitre II et comme première partie, les propriétés QSAR. Dans la deuxième partie, « Etude DFT et QSAR des effets de substitution sur les dérivés de la pyrazolooxazine: Prédiction de l'activité ».

Nous poursuivons notre manuscrit avec le chapitre III qui décrit les modèles et indices de réactivité chimique dans la partie 1 et dans la partie 2, nous donnons une application qui est : « Etude DFT de la régiosélectivité, caractérisation et réactivité chimique de la maléimide vis-à-vis d'une pyridine-1, 2- diamine ».

Nous terminons ce travail par une conclusion générale, les perspectives à venir. Dans l'annexe, nous exposons les géométries optimisées, les géométries des états de la réaction et notre article issu du travail de Doctorat.

# **CHAPITRE I : *METHODES DE LA CHIMIE QUANTIQUE***



"The underlying physical laws necessary for the mathematical theory of a large part of physics and the whole of chemistry are thus completely known, and the difficulty is only that the exact application of these laws leads to equations much too complicated to be soluble."

---

"Les lois physiques sous-jacentes nécessaires à la théorie mathématique d'une grande partie de la physique et de l'ensemble de la chimie sont donc complètement connues, et la difficulté est seulement que l'application exacte de ces lois conduisent à des équations beaucoup trop compliquées pour être soluble. "

**P. A. M. Dirac, Proc. Roy. Soc., 123A, 714, (1929)**

## I. Introduction.

La chimie quantique applique les principes de la mécanique quantique aux systèmes moléculaires pour résoudre l'équation de Schrödinger. [23] En effet, le comportement électronique et nucléaire des molécules, étant responsable des propriétés chimiques, peut être décrit de façon réaliste à partir de cette équation. Différentes méthodes de résolution ont alors été développées. En particulier, le développement grandissant des moyens informatiques ont permis le développement de ces méthodes. [24] Nous distinguons trois approches :

- Les méthodes *ab initio* : elles visent la résolution de l'équation électronique de Schrödinger pour déterminer la fonction d'onde approchée du système étudié.

- Les méthodes semi-empiriques : elles sont une simplification des méthodes *ab initio* et sont paramétrées de façon à reproduire des résultats expérimentaux. Les méthodes semi-empiriques sont surtout utilisées pour des systèmes moléculaires de très grande dimension ou pour une première optimisation de structures moléculaires.

- La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) : elle recherche la densité électronique la plus proche possible en partant du principe que la densité électronique d'un système d'électron détermine toutes les propriétés de ce système ;

Cette dernière théorie est donc plus pratique dans l'étude des systèmes complexes et elle occupe une place importante dans les publications théoriques.

## II. Equation de Schrödinger.

En 1926, le physicien autrichien Erwin Schrödinger proposait une équation fondamentale dite équation de Schrödinger, dont la résolution, permet de déterminer toutes les informations du système étudié. [25] Cette équation s'écrit :

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

Où  $\Psi$  est la fonction d'onde du système.

$E$  désigne l'énergie totale associée à la fonction d'onde du système.

$\hat{H}$  est l'opérateur Hamiltonien du système et représente la somme des deux opérateurs énergie cinétique et énergie potentielle.

$$\hat{H} = \hat{T} + \hat{V} \quad (2)$$

Pour un système moléculaire comprenant des électrons de coordonnées ( $r$ ) et des noyaux de coordonnées ( $R$ ), l'opérateur hamiltonien est décomposé comme suit :

$$\hat{H} = \hat{T}_E(r) + \hat{T}_N(R) + \hat{V}_{EN}(r, R) + \hat{V}_{EE}(r) + \hat{V}_{NN}(R) \quad (3)$$

Les opérateurs exprimés en u.a, s'écrivent :

$$\hat{T}_E(r) = \sum_i^n -\frac{1}{2} \nabla_i^2 : \text{Opérateur énergie cinétique des électrons.}$$

$$\hat{T}_N(R) = \sum_K^M -\frac{1}{2M_K} \nabla_K^2 : \text{Opérateur énergie cinétique des noyaux de masse } M_K.$$

$$\hat{V}_{EN}(r, R) = \sum_i^n \sum_K^M -\frac{Z_K}{r_{iK}} : \text{Opérateur énergie d'attraction entre les noyaux et les électrons.}$$

$$\hat{V}_{EE}(r) = \sum_{i=1}^n \sum_{\substack{j=1 \\ j < i}}^n \frac{1}{r_{ij}} : \text{Opérateur énergie de répulsion électronique.}$$

$$\hat{V}_{NN}(R) = \sum_{\substack{K=1 \\ L < K}}^N \sum_{L=1}^N \frac{Z_K Z_L}{R_{KL}} : \text{Opérateur énergie de répulsion nucléaire.}$$

$$\nabla_i^2 = \frac{\partial^2}{\partial x_i^2} + \frac{\partial^2}{\partial y_i^2} + \frac{\partial^2}{\partial z_i^2} : \text{est l'opérateur Laplacien du } i^{\text{ème}} \text{ électron.}$$

La fonction d'onde, solution de l'équation de Schrödinger, doit être physiquement acceptable, elle existe seulement pour certaines valeurs de l'énergie  $E$ . L'interprétation de la fonction implique que l'énergie du système soit quantifiée. Dans le cas général des systèmes d'intérêt chimique, qui sont le plus souvent polyatomiques et multiélectroniques, cette équation ne peut être résolue analytiquement. Des approximations ont donc été proposées.

### 1. Approximation de Born-Oppenheimer.

L'approche de Born et Oppenheimer est fondée sur le fait que les électrons, [26] dont la masse est beaucoup plus faible que celle des noyaux, se déplacent plus rapidement que ces derniers. Les noyaux sont donc figés et les électrons se déplacent dans leurs champs. Dans ce cas, la fonction d'onde d'une molécule  $\Psi(r, R)$  s'exprime sous forme de produit des fonctions électroniques  $\Psi_e(r, R)$  par les fonctions nucléaires  $\Psi_N(r, R)$  :

$$\Psi(r, R) = \Psi_e(r, R) \times \Psi_N(R) \quad (4)$$

$r, R$  Symbolisant, les coordonnées des électrons et des noyaux respectivement.

D'où l'équation de Schrödinger électronique s'écrit :

$$\hat{H}_e \Psi_e(r, R) = E_e \Psi_e(r, R) \quad (5)$$

$\Psi_e(r, R)$  : Fonction d'onde électronique.

$E_e$  : Energie électronique du système.

$\hat{H}_e$  : L'opérateur hamiltonien électronique est donné par :

$$\hat{H}_e = \hat{T}_E(r) + \hat{V}_{EN}(r, R) + \hat{V}_{EE}(r) \quad (6)$$

Le problème posé dans l'équation de Schrödinger est le terme de répulsion électronique, qui ne permet pas sa résolution exacte, qui n'est possible que pour les systèmes simples tels l'atome d'hydrogène et les systèmes hydrogénoïdes.

### 2. Approximation orbitalaire.

La fonction d'onde électronique  $\Psi_e$  est une fonction des coordonnées de tous les électrons du système. Si  $N$  est le nombre d'électrons,  $\Psi$  qui est fonction de  $3n$  variables est notée  $\Psi(1, 2, 3, \dots, n)$ .

L'approximation orbitalaire, introduite par Hartree en 1928, consiste à découpler les  $n$  électrons en développant la fonction  $\Psi(1, 2, 3, \dots, n)$  en un produit de  $n$  fonctions monoélectroniques, de sorte que : [27]

$$\Psi(1, 2, 3, \dots, n) = \varphi_1(1)\varphi_2(2)\varphi_3(3)\dots\varphi_n(n) \quad (7)$$

Dans ce cadre, l'énergie électronique est donnée par la somme des énergies orbitales :

$$E = \sum_{i=1}^n e_i, \text{ } i \text{ désigne l'orbital } i=1,2,\dots,n. \quad (8)$$

Ce modèle est appelé modèle à particules indépendantes. Pour décrire complètement la distribution des électrons, la coordonnée de spin  $S$  doit être introduite.

La fonction d'onde électronique  $\Psi_e$ , appelée spinorbitale est composée d'une partie spatiale et d'une partie de spin s'écrit comme suit :

$$\Psi_e(r, s) = \varphi(r)\eta(s) \quad (9)$$

Où  $r, s$  représentent respectivement les coordonnées d'espace et de spin.

$\eta$  Correspond à  $\alpha$  ou  $\beta$  et prend respectivement comme valeurs du spin  $-\frac{1}{2}$  et  $+\frac{1}{2}$ .

Une spinorbitale obéit au principe d'exclusion de Pauli, c'est-à-dire la fonction spinorbitale doit être antisymétrique par rapport à la permutation impaire des coordonnées d'espace et de spin. [28]

### 3. Approximation CLOA (Combinaison Linéaire d'Orbitales Atomiques).

L'approximation CLOA (Combinaison Linéaire d'Orbitales Atomiques) consiste à exprimer la fonction monoélectronique  $\Psi_i$  comme une combinaison linéaire d'orbitales atomiques centrées sur les atomes de l'édifice moléculaire : [29]

$$\Psi_i = \sum_u C_{ui} \varphi_u \quad (10)$$

avec :

$\Psi_i$  est la fonction relative aux orbitales moléculaires (OM).

$\varphi_u$  est la fonction servant à définir les orbitales atomiques (OA).

En utilisant le formalisme CLOA, La recherche des coefficients  $c_{ui}$  qui minimisent l'énergie électronique  $E$  conduit à l'écriture de l'équation précédente sous la forme des équations de Roothaan-Hall:[29,30]

$$\sum_{\nu} F_{\nu\nu} C_{\nu i} = \varepsilon_i \sum_{\nu} S_{\nu\nu} C_{\nu i} \quad (11)$$

$$F_{uv} = H_{uv}^c + \sum_{\lambda\sigma} P_{\lambda\sigma} \left[ (uv / \lambda\sigma) - \frac{1}{2} [(u\sigma / \lambda\nu)] \right] \quad (12)$$

avec :

$S_{uv}$  : élément de la matrice de recouvrement,

$F_{uv}$ : élément de la matrice de Fock,

$H_{uv}^c$ : élément de la matrice associée à l'hamiltonien de cœur,

$P_{\lambda\sigma}$  : élément de la matrice densité défini par :  $P_{\lambda\sigma} = 2 \sum_i^{occ} C_{ui} C_{\sigma i}$

$(uv|\lambda\sigma)$  et  $(u\sigma|\lambda\nu)$  : intégrales biélectroniques provenant respectivement des termes coulombien et d'échange définis précédemment :

$$(uv / \lambda\sigma) = \iint_{(1)(2)} \varphi_u(1)\varphi_v(1) \frac{1}{r_{12}} \varphi_\lambda(2)\varphi_\sigma(2) d\tau_1 d\tau_2 - \iint_{(1)(2)} \varphi_u(1)\varphi_\lambda(1) \frac{1}{r_{12}} \varphi_v(2)\varphi_\sigma(2) d\tau_1 d\tau_2 \quad (13)$$

Cependant, l'énergie obtenue dans le cadre des équations de Roothaan-Hall est égale à l'énergie de Hartree Fock dans le cas où la base de fonctions utilisée est infinie.

### III. Méthodes ab initio.

#### 1- Méthode Hartree-Fock - Roothaan: (HFR)

Hartree et Fock montrent que la fonction d'onde écrite sous la forme d'un déterminant construit à partir de spinorbitales, respecte le principe de Pauli. [27,31]

Le déterminant de Slater qui correspond à une configuration électronique s'écrit : [32]

$$\Psi_{(1,2,\dots,n)} = \frac{1}{\sqrt{n!}} \begin{vmatrix} \varphi_1(1)\alpha(1) & \varphi_1(1)\beta(1)\dots & \varphi_m(1)\alpha(1) & \varphi_m(1)\beta(1) \\ \varphi_1(2)\alpha(2) & \varphi_1(2)\beta(2)\dots & \varphi_m(2)\alpha(2) & \varphi_m(1)\beta(1) \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ \varphi_1(n)\alpha(n) & \varphi_1(n)\beta(n)\dots & \varphi_m(n)\alpha(n) & \dots \varphi_m(n)\beta(n) \end{vmatrix} \quad (14)$$

Pour  $m = 2n$  spinorbitales occupées.

$\frac{1}{\sqrt{n!}}$  : Facteur de normalisation de la fonction avec N est le nombre d'électrons.

Le problème est de rechercher les meilleures spinorbitales d'énergie les plus basses possibles du système.

L'énergie de Hartree- Fock du système s'exprime en utilisant le théorème variationnel qui donne: [33]

$$E^{HF} = \frac{\langle \Psi_e | \hat{H}_e | \Psi_e \rangle}{\langle \Psi_e | \Psi_e \rangle} \quad (15)$$

$$E^{HF} = \langle \Psi_e | \hat{H}_e | \Psi_e \rangle \geq E_0^{HF} \quad (16)$$

La fonction  $\Psi_e$  est supposée normée.

L'énergie Hartree-Fock se décompose en une somme d'intégrales biélectroniques :

$$E_0^{HF} = \langle \Psi_0 | H_e | \Psi_0 \rangle = \sum_{K=1}^m h_{kk}^c + \sum_{k=1}^m \sum_{l=1}^m (2J_{kl} - K_{kl}) \quad (17)$$

$h_{kk}^c$  : représente l'intégrale monoélectronique de cœur, donnée par :

$$h_{kk}^c = \int \Psi_k^*(i) \left| h^c \right| \Psi_k(i) dr_1 = \langle k | \hat{h}_i | k \rangle \quad (18)$$

$J_{kl}$  : représente l'interaction coulombienne moyenne, qui s'écrit :

$$J_{kl} = \iint \Psi_k^*(i) \Psi_k^*(i) \left| \frac{1}{r_{ij}} \right| \Psi_l(j) \Psi_l(j) dr_i dr_j \quad (19)$$

$K_{kl}$  : représente l'intégrale d'échange, donnée par:

$$K_{kl} = \iint \Psi_k^*(i) \Psi_l^*(i) \left| \frac{1}{r_{ij}} \right| \Psi_k(j) \Psi_l(j) dr_i dr_j \quad (20)$$

En appliquant le principe variationnel, nous pouvons déterminer les fonctions monoélectroniques de façon à obtenir l'énergie la plus basse du système.

La minimisation de l'énergie [ $\partial E = 0$  et  $\delta^2 E > 0$ ] doit être réalisée en tenant compte de la condition d'orthonormalisation des fonctions d'onde.

$$\langle \Psi_i | \Psi_j \rangle = \delta_{ij} \begin{cases} = 1 & \text{Si } i = j \\ = 0 & \text{Si } i \neq j \end{cases}$$

$\delta_{ij}$  : symbole de Kronecker.

Le principe variationnel conduit aux équations de Hartree-Fock suivantes :

$$\hat{F}(i)\varphi_k = e_k(i)\varphi_k(i) \quad (21)$$

Où  $e_k$  est l'énergie de l'OM  $\varphi_k$ .

$\hat{F}$  est l'opérateur de Fock, qui a pour expression :

$$\hat{F}(i) = \hat{h}^c(i) + \sum_{l=1}^m \left[ 2\hat{J}_l(i) - \hat{K}_l(i) \right] \quad (22)$$

$h^c(i)$  : Hamiltonien monoélectronique de cœur.

$\hat{J}_l(i)$  : Opérateur Coulombien.

$\hat{K}_l(i)$  : Opérateur d'échange.

## 2- Le champ auto-cohérent :

L'équation (21) n'est pas linéaire et doit être résolue de manière itérative. Une telle procédure porte le nom de méthode du champ auto-cohérent ou SCF (Self Consistent-Field). [34]

La démarche est la suivante : On génère un jeu initial de fonction  $\varphi_k$  à partir duquel est défini l'opérateur de Fock  $F$ , permettant ainsi de calculer un nouvel ensemble de fonctions propres  $\varphi_k$  qui vont à leur tour servir à définir de nouveaux opérateurs  $J$  et  $K$  et donc un nouvel ensemble de fonctions propres de l'opérateur de Fock  $F$ . Cette procédure est répétée jusqu'à ce que la cohérence interne du système soit atteinte.

Les expressions analytiques des orbitales moléculaires  $\varphi_k$  n'ont pas été définies dans le cadre de la méthode Hartree-Fock.

La méthode proposée par Roothaan et Hall, est basée sur l'approximation CLOA, permettant de résoudre l'équation de Hartree-Fock. En remplaçant l'expression (22) dans (20), nous obtenons les équations de Hartree-Fock-Roothaan sous la forme matricielle suivante :

$$FC_k = e_k SC_k \quad (23)$$

Le système séculaire correspondant est :

$$\sum_{t=1}^n C_{tk} (F_{tu} - e_k S_{tu}) = 0 \quad (24)$$

Où  $e_k$  est l'énergie de l'OM  $\phi_k$

$S$  : est la matrice des intégrales de recouvrement dont les éléments sont :

$$S_{tu} = \langle \varphi_{kt} | \varphi_{ku} \rangle \quad (25)$$

$F$  : est la matrice de Fock, dont les éléments sont donnés par :

$$F_{tu} = h_{tu}^c + \sum_{r,s} P_{rs} \left[ \langle tu | rs \rangle - \frac{1}{2} \langle tr | us \rangle \right] \quad (26)$$

$h_{tu}^c$  : sont les intégrales monoélectroniques de cœur.

$P_{rs}$  et  $\langle tu | rs \rangle$  étant respectivement, les éléments de la matrice densité et les intégrales de répulsion électroniques, données par les relations suivantes :

$$P_{rs} = 2 \sum_k^{occ} C_{rk} C_{sk} \quad (27)$$

$$\langle tu | rs \rangle = \iint \varphi_i^*(i) \varphi_u^*(i) \frac{1}{r_{ij}} \varphi_r^*(j) \varphi_s^*(j) d\tau_i d\tau_j \quad (28)$$

Le facteur 2 dans l'expression de  $P_{rs}$  indique que chaque OM est doublement occupée.

La résolution des équations de Hartree- Fock-Roothaan (HFR) à partir de l'équation (22) aboutit à l'expression de l'énergie totale suivante :

$$E = \sum_k^{occ} (e_k + h_{kk}^c) + \sum_{K>L} Z_K Z_L \frac{1}{r_{KL}} \quad (29)$$

$h_{kk}^c$  : est l'intégrale monoélectronique de cœur donnée par la relation (17).

### 3- Bases d'orbitales atomiques :

La précision des résultats ainsi que la rapidité des calculs sont basées sur le choix des fonctions de base. Il existe deux types d'orbitales atomiques, les orbitales utilisées dans les calculs moléculaires sont les orbitales de Slater. Elles proviennent des orbitales hydrogénoïdes, et qui portent une décroissance exponentielle en r. l'expression générale d'une orbitale atomique de Slater (STO : Slater Type Orbitals) est donnée par la relation suivante : [35]

$$\chi_{n',l,m}(r, \theta, \varphi) = N(n', l, \zeta) r^{n'-1} \exp(\zeta r) Y_{lm}(\theta, \varphi) \quad (30)$$

$\zeta$  : est l'exposant de Slater qui détermine la taille de l'orbitale, donné par :

$$\xi = \frac{Z_{ef}}{n' a_0}; \text{ Avec } Z_{ef} = Z - \sigma$$

$Z_{ef}$  : étant la charge nucléaire effective

$\sigma$  est la constante d'écran calculée avec les règles empiriques de Slater.

$N(n', l, \zeta)$  est le coefficient de normalisation donné par la relation :

$$N = \frac{(2\zeta)^{\frac{n'+1}{2}}}{\sqrt{(2n')!}} \quad (31)$$

$r, \theta, \varphi$  : représentent les coordonnées sphériques de l'électron.

$n'$  est le nombre quantique principal effectif.

$l$  est le nombre quantique secondaire.

$m$  est le nombre quantique magnétique.

$Y_{l,m}$  : représente les harmoniques sphériques.

L'inconvénient d'une STO est qu'elle ne donne pas une bonne description de l'orbitale atomique de Hartree-Fock au voisinage du noyau. Aussi l'utilisation de deux STO notées STO-DZ conduit vers une bonne description d'une orbitale de Hartree-Fock au voisinage du noyau.

Les bases STO présentent un inconvénient sur le calcul des intégrales bioélectroniques de type  $(rs/tu)$ , qui est un calcul très compliqué et long, aussi leur utilisation est limitée aux petits systèmes tels les atomes ou les molécules diatomiques.

Boys proposa en 1950, l'utilisation des fonctions gaussiennes avec une décroissante exponentielle en  $r^2$ , dans la forme générale d'une orbitale atomique gaussienne en coordonnées cartésiennes : [36]

$$g_A(\alpha, i, j, k) = N(\alpha, i, j, k) x_A^i y_A^j z_A^k e^{-\alpha r_A^2} \quad (32)$$

$\alpha$ , représente l'exposant positif de la gaussienne.

$-\alpha r^2$ , la partie radiale.

$x_A, y_A$  et  $z_A$ , sont les coordonnées de l'électron considéré par rapport au centre A.

$N(\alpha, i, j, k)$ , est le facteur de normalisation définit par :

$$N = \left[ \left( \frac{\pi}{2\alpha} \right)^{3/2} \frac{(2i-1)!(2j-1)!(2k-1)!}{2^{2(i+j+k)} - \alpha^{(i+j+k)}} \right] \quad (33)$$

L'utilisation des fonctions gaussiennes dans le calcul SCF, nous ramène à la simplification des intégrales biélectroniques et multicentriques car le produit de deux gaussiennes centrées sur deux atomes A et B différents s'écrit avec une seule gaussienne centrée sur le segment AB. Les bases gaussiennes convergent trop vite vers zéro car elles décrivent mal les orbitales atomiques au voisinage du noyau et à très grande distance. De cette raison, on utilise plusieurs fonctions contractées dites fonctions gaussiennes contractées (CGTO).

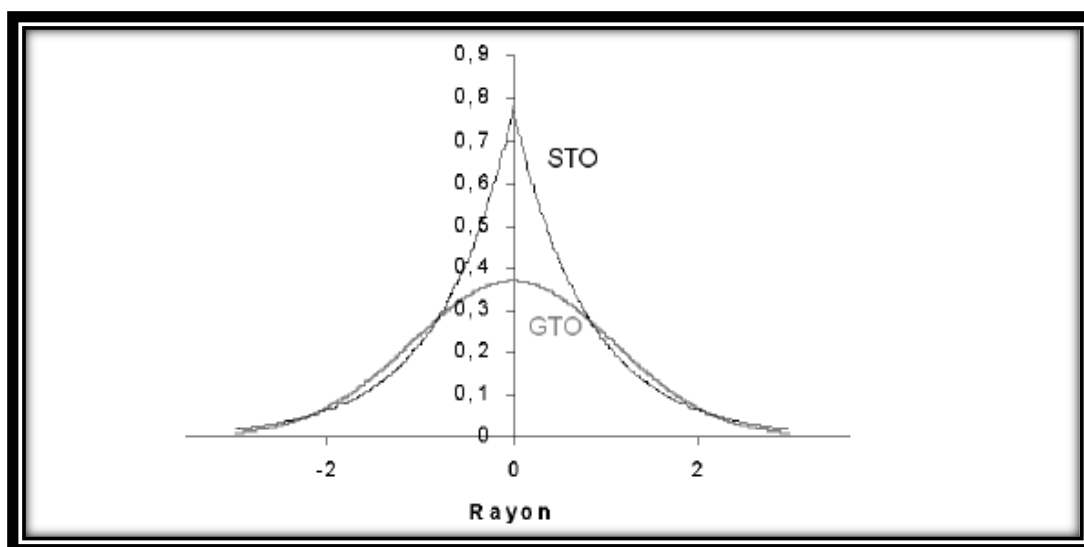
La fonction CGTO est une combinaison linéaire de fonctions gaussiennes primitives  $g_i$

$$G_c = \sum C_i g_i = \sum_i C_i \exp(-\alpha r^2) \quad (34)$$

La dépendance en  $r^2$  du terme exponentiel rend les fonctions gaussiennes moins performantes que les orbitales de type Slater (STO) sur deux point (figure 1):

-Elles représentent mal le point de rebroussement de la fonction d'onde au niveau des noyaux.

-Elles décroissent très rapidement et à grande distance du noyau.



**Figure 1 :** Représentation de l'orbitale GTO et l'orbitale STO.

Il faut un plus grand nombre de GTO que de STO pour atteindre la même précision. Cette augmentation est compensée par la grande facilité de calcul des intégrales d'où l'utilisation des bases contractées.

Les bases les plus utilisées sont celles développées par Pople et ses collaborateurs, la plus simple est STO-3G (base minimale) : elle signifie que chaque orbitale atomique de Slater est représentés par une seule combinaison linéaire de trois gaussiennes. [37]

-Base minimale (simple-Zéta) SZ : orbitale de Slater, chaque orbitale atomique est représentée par une fonction contractée.

-Base de type N-Zéta (NZ) avec N=D, T, Q ou chaque orbitale atomique est représentée par deux (D), trois (T) ou quatre (Q) fonctions gaussiennes contractées.

D'autres bases ont été introduites par Pople et sont dites base Split valence. Les bases N-XYG, chaque orbitale atomique de cœur est représentée par une gaussienne contractée combinaison linéaire de N gaussiennes primitives. Les orbitales atomiques de valence sont constituées de deux fonctions gaussiennes contractées (CGTO) constituées respectivement par X et Y gaussiennes primitives.

La base minimale 3-21G définie pour les atomes (H, B, Ne, Li, Be) décrit les orbitales atomiques internes par une seule gaussiennes contractées combinaison linéaire de trois fonctions primitives, les orbitales de valences utilisent une contraction de deux gaussiennes et une gaussienne simple.

Pour les molécules qui portent une grande flexibilité, Pople a introduit des fonctions de polarisation, notées \* dans le nom de la base, qui sont les fonctions présentant une valeur plus élevée pour le nombre quantique l par rapport aux orbitales occupées. Elle tient compte de la distorsion de l'orbitale lors de la formation de la liaison chimique. L'ajout de ces fonctions est très utile dans le but d'avoir une bonne description des grandeurs telles que l'énergie de dissociation, les moments dipolaires et multipolaires....etc.

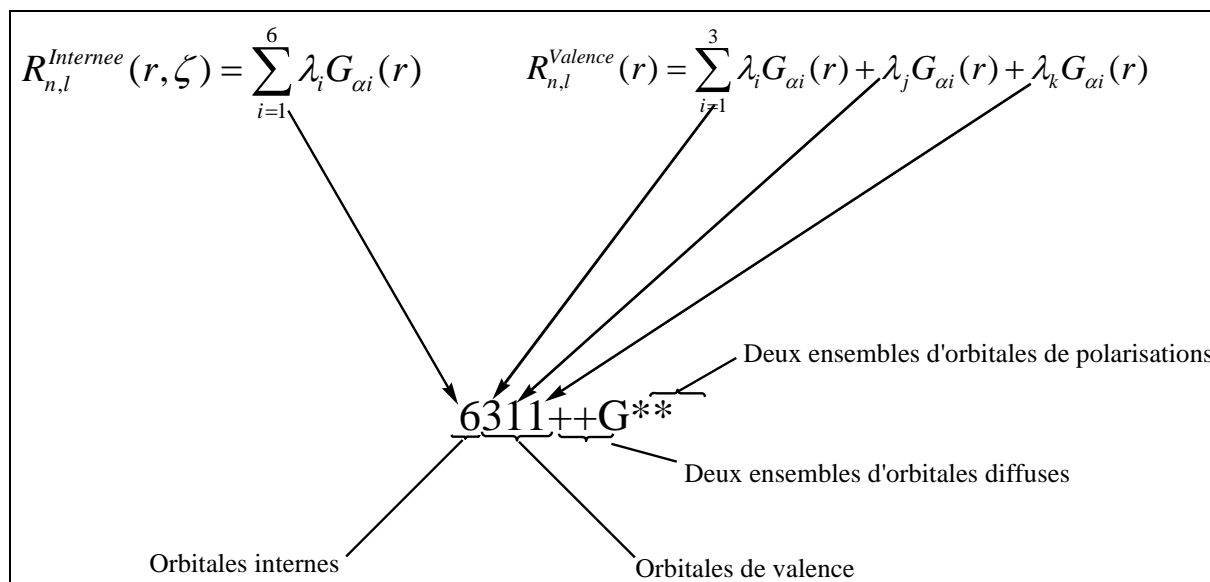
On utilise également des fonctions diffuses qui augmentent la taille du nuage électronique et leur présence est indispensable pour les espèces ayant des doublets libres et les espèces chargés (anions). Les fonctions diffuses portent le nom de base (+) pour donner une description correcte pour des anions et de liaison faibles (interactions de van der Waals). Des fonctions qui sont des gaussiennes de même nombre quantique que les orbitales de valence mais avec de faibles exposants. Elle est introduite dans le calcul des propriétés telles que les moments dipolaires et la polarisabilités.

La base 6-31+G désigne une base 6-31G avec orbitale diffuse sur les atomes lourds.

6-31++G désigne une base 6-31G avec orbitale diffuse sur les atomes lourds et sur l'atome d'Hydrogène.

6-31G \* désigne une base 6-31G avec les fonctions de polarisations sur les atomes lourds.

6-31G \*\* désigne une base 6-31G avec les fonctions de polarisations sur les atomes lourds et sur l'atome d'Hydrogène.



**Figure 2** : Code de dénomination des bases d'orbitales dite de Pople.

#### 4-Méthodes Post Hartree-Fock :

##### 4.1. La corrélation électronique :

Dans le modèle Hartree-Fock, la probabilité de présence d'un électron dans un volume élémentaire  $dV_1$  est calculée indépendamment de celle d'un autre électron dans un volume  $dV_2$ . La prise en compte du principe de Pauli dans ce modèle, fait que la probabilité de présence de deux électrons de même point de l'espace est nulle. Mais, rien n'empêche deux électrons de spin contraires se trouver au même point de l'espace. En réalité, les mouvements des électrons ne sont pas indépendants les uns des autres. Ces derniers ont tendance à ajuster leurs positions de façon à être à chaque instant aussi éloignés que possible à causes des répulsions électrostatiques entres-eux.

L'énergie Hartree-Fock est alors surestimée par rapport à l'énergie exacte. La différence entre les deux énergies est appelée énergie de corrélation. [38]

$$E_{\text{corrélation}} = E_{\text{exacte}} - E_{\text{HF}} \quad (35)$$

Celle –ci peut être évaluée au moyen de la méthode d'interaction de configuration. Cette méthode peut être traitée variationnellement, et qu'on appelle usuellement IC ou par perturbation. Il faut également signaler que Dunning et ses collaborateurs ont mis au point des bases d'orbitales atomiques adaptées pour le traitement de la corrélation. [39]

Différentes tailles de ces bases sont disponibles et connues sous les acronymes : cc-pVDZ, cc-pVTZ, cc-pVQZ, cc-pV5Z et cc-pV6Z (corrélation consistant polarised Valence Double /Triple / Quadruple / Quintuple / Sextuple zéta). [40, 41] Ces bases peuvent être étendues par addition de fonctions diffuses. Le préfixe aug- est alors ajouté à l'acronyme de la base.

### 4.2. Méthode d'interaction de configuration (IC) :

Dans la méthode de Hartree-Fock, la fonction d'onde est représentée par un seul déterminant de Slater. L'approche de l'interaction de configuration (IC) est possible pour décrire la fonction d'onde électronique totale de l'état fondamental ou des états excités d'un système polyélectronique. [42, 43] La fonction d'onde  $\Psi_{IC}$  est développée sous la forme d'une combinaison linéaire des déterminants de Slater  $\Phi_k$  telle que :

$$\Psi_{IC} = \sum_k^I C_k \Phi_k \quad (36)$$

Cette fonction permet d'atteindre la valeur exacte de l'énergie, pour une valeur de I connue, c'est-à-dire, les déterminants de Slater  $\Phi_k$ ,  $k=1, 2, 3, \dots, I$  décrivent l'état fondamental, les états excités et les états biexcités.

### 4.3. Méthode de perturbation Møller Plesset (MP):

La méthode Moller Plesset prend en considération la corrélation électronique en utilisant la théorie des perturbations. [44] L'Hamiltonien H du système polyélectronique est écrit :

$$H = H^{(0)} + \lambda V \quad (37)$$

Où  $H^{(0)}$  est l'Hamiltonien d'ordre zéro pris sous la forme d'une somme des opérateurs monoélectroniques de Fock  $F(i)$ .

$$H^0 = \sum_i F(i) = \sum_i \left( H^c(i) + \sum_j (J_j(i) - K_j(i)) \right) \quad (38)$$

Les valeurs propres  $E_k^{(0)}$  et les fonctions propres  $\Psi_k^{(0)}$ , sont connues.

$\lambda V$  est l'opérateur de perturbation.

$\lambda$ , est un paramètre qui mesure l'intensité de la perturbation, et qui vaut 1 dans la méthode Moller Plesset.

La fonction  $\Psi_k^{(0)}$  est une fonction propre de  $H^0$  et  $E_k^0$  l'énergie de  $K^{i\text{ème}}$  état stationnaire :

$$\Psi_k = \Psi_k^{(0)} + \lambda \Psi_k^{(1)} + \lambda^2 \Psi_k^{(2)} + \lambda^3 \Psi_k^{(3)} \dots \quad (39)$$

$$E_k = E_k^{(0)} + \lambda E_k^{(1)} + \lambda^2 E_k^{(2)} + \lambda^3 E_k^{(3)} \dots \quad (40)$$

L'équation de Schrödinger du système s'écrivant pour l'état  $K$  :

$$H\Psi_k = E\Psi_k \quad (41)$$

Nous obtenons au premier ordre de perturbation les termes  $E_k^0$ ,  $E_k^1$  et  $E_k^2$

$$E_k^1 = \langle \Psi_k^0 | V | \Psi_k^0 \rangle \quad (42)$$

La correction au premier ordre de l'énergie s'écrit alors après développement :

$$E_k^1 = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n (J_{ik} - K_{ik}) \quad (43)$$

$$E_k^2 = \langle \Psi_k^0 | V | \Psi_k^0 \rangle \quad (44)$$

L'énergie HF est égale à.

$$E^{HF} = E_k^0 + E_k^1 \quad (45)$$

La correction au premier ordre de la fonction d'onde est exprimée comme combinaison linéaire des déterminants de Slater relatifs aux configurations excitées  $\Psi_j^0$  qui sont également fonctions propres de  $H^0$ .

$$\Psi^1 = \sum_j C_j \Psi_j^0 \quad (46)$$

L'énergie de second ordre est donnée par :

$$E_k^2 = \sum_i \sum_j \sum_a \sum_b \frac{\left| \left\langle \phi_i(1)\phi_j(2) \left| \frac{1}{r_{12}} (\phi_a(1)\phi_b(2) - \phi_b(1)\phi_a(2)) \right. \right\rangle \right|^2}{\varepsilon_a + \varepsilon_b - \varepsilon_j - \varepsilon_i} \quad (47)$$

L'énergie au second ordre (l'énergie MP2) est égale donc à :

$$E_{MP2} = E_k^{HF} + E_k^2 \quad (48)$$

Les techniques post-HF sont en général très efficaces pour retrouver l'énergie de corrélation, mais cependant elles sont trop lourdes pour être applicable à des systèmes dont le nombre d'atomes est grand.

Donc elles nécessitent un temps de calcul et une capacité de mémoire très importants. [45]

- **Difficultés rencontrées :**

Les méthodes ab initio reste une application réservée au traitement des systèmes de petites tailles, parmi les difficultés rencontrées au niveau du calcul ab initio :

- ✓ Les calculs complexes d'intégrales qui demandent un temps de calcul et une capacité mémoire importante.
- ✓ Le choix de la base, qui est lié à la nature de la propriété physicochimique étudiée le problème posé est le nombre d'intégrales biélectroniques multicentriques de type (rs/tu).

La résolution des équations de Roothan est basée sur le calcul de ces intégrales de répulsion inter électroniques qui demande un temps énorme sachant que cette méthode ne tient pas compte de la corrélation électronique et l'introduction de l'interaction de configuration complique les calculs.

#### IV. Méthodes empiriques.

Les Méthodes empiriques constituent la troisième famille des méthodes de la chimie quantique. Les méthodes empiriques ne respectent pas le cadre théorique de Roothan contrairement aux méthodes semi-empiriques.

Cette procédure suppose que l'équation de Schrödinger des systèmes polyélectroniques est séparable en équation monoélectroniques. La somme des énergies des orbitales occupées donne l'énergie totale. Parmi ces procédures les plus connues, la méthode de Hückel simple, [46] la méthode de Pariser-Parr-Pople (PPP), [47] appliquées aux systèmes  $\pi$ , et la méthode de Del Ré utilisée dans les composés saturés. [48]

Une autre méthode est celle de Hoffman appelée la méthode de Hückel étendue « EHT », qui s'applique même pour les matériaux. [49]

L'intérêt des méthodes empiriques comme la méthode de Hückel réside dans leur simplicité, car elle peut être utilisée sans l'aide d'un ordinateur. Elle s'applique aux molécules conjuguées.

#### V. Méthodes semi-empiriques.

Dans les méthodes ab-initio la quasi-totalité du temps de calcul est consommé par les calculs des intégrales, et dans le but de réduire ce temps de calcul, il est nécessaire de simplifier les équations de Roothann.

Une méthode semi-empirique est une méthode dans laquelle une partie des calculs nécessaires aux calculs Hartree-Fock est remplacée par des paramètres ajustés sur des valeurs expérimentales. [21]

En général toutes ces méthodes sont très précises pour des familles de produits données voisines de celles utilisées pour la paramétrisation.

Les approximations utilisées sont les suivantes :

1. Seuls les orbitales de la couche de valence, représentées par des orbitales de Slater, sont utilisées.
2. Les intégrales de recouvrement sont négligées dans la résolution des équations SCF.
3. Toutes les intégrales biélectroniques, à trois ou quatre centres, sont supposées nulles. De plus, selon la nature de la méthode utilisée, certaines intégrales biélectroniques à un ou deux centres sont également négligées.

Les termes non-diagonaux de la matrice de l'hamiltonien de cœur, supposés proportionnels à l'intégrale de recouvrement entre les orbitales atomiques concernées, sont déterminés au moyen de relations empiriques.

4. La plupart des intégrales mono- ou biélectroniques à un centre sont (souvent) estimées à partir des données collectées des spectres électroniques expérimentaux.
5. les méthodes semi empiriques ont été pour réduire le temps de calcul, simplifier les calculs d'intégrales et diminuer leur coût.

Ces méthodes sont toutes basées sur l'approximation du RDN (Recouvrement Différentiel Nul) ou ZDO (Zero Differential Overlap), [47 a] qui consiste à annuler toutes les intégrales de recouvrement entre deux orbitales atomiques différentes  $\varphi_r$  et  $\varphi_s$  de façon que :

$$\varphi_r(\mathbf{i})\varphi_s(\mathbf{i})d\tau_i = \varphi_r(\mathbf{i})\varphi_s(\mathbf{i})d\tau_i\delta_{rs} \quad (49)$$

Où  $\delta_{rs}$  est le symbole de Kronecker.

Les méthodes semi-empiriques ne traitent explicitement que les électrons de valence, elles utilisent le formalisme de Hartree-Fock dans le cadre de la théorie LCAO, la base d'orbitale utilisée est constituée par les seules orbitales de Slater de la couche de valence.

Trois niveaux d'approximations tous basés sur le RDN existent :

- Complete Neglect of Differential Overlap (CNDO). [50]
- Intermediate Neglect of Differential Overlap (INDO). [51]
- Neglect of Diatomic Differential Overlap (NDDO). [52]

Parmi les méthodes qui dérivent de l'approximation NDDO, la méthode PM3 (Parametric Model 3). Elle a été proposée par Stewart en 1989, dans le but de réduire les écarts entre les données expérimentales des propriétés moléculaires de l'état fondamental. [21]

La méthode PM3 utilise un procédé d'optimisation automatique, avec un grand jeu de données moléculaires de références et elle inclut la corrélation électronique. Elle prédit avec une meilleure précision les données thermochimiques. Le modèle a été récemment étendu pour inclure les métaux de transition (PM3/tm). [53]

### VI. Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT).

La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) est une méthode puissante de simulation de systèmes chimiques au cours de ces dernières années. L'étude des propriétés d'un système moléculaire nécessite souvent la prise en compte des effets de corrélation électronique. La théorie de la fonctionnelle de la densité propose une approche différente du traitement de la corrélation électronique, elle utilise la densité électronique au lieu de la fonction d'onde à  $N$  électrons comme variable du système. [10]

La fonctionnelle et la dérivée fonctionnelle sont des entités mathématiques de première importance dans la théorie DFT. Mathématiquement, on désigne par « fonctionnelle » une entité qui associe une fonction  $F[f]$  à toute fonction  $f$ . En d'autres termes, c'est une fonction de fonction.

- Cette théorie inclut dans son formalisme la majeure partie la corrélation électronique.
- Les ressources informatiques nécessaires sont moins importantes que celles des calculs Post Hartree Fock. Ainsi, les études de systèmes moléculaires de plus grandes tailles deviennent accessibles.

Afin de résoudre les équations moléculaires de la fonctionnelle de la densité, la richesse de l'application des orbitales de type gaussienne obtenues dans la théorie Hartree Fock, a pu être transférée au calcul DFT. Cela s'applique particulièrement à la construction des jeux de bases, à l'évaluation des intégrales biélectroniques, au calcul des dérivées analytiques et à la détermination des propriétés moléculaires.

Les premiers à avoir exprimé l'énergie en fonction de la densité, Thomas (1927), [54] Fermi (1935) [55] et Dirac (1930) [56] sur le modèle du gaz uniforme d'électrons non interagissant.

Le but de la méthode DFT est de déterminer des fonctionnelles qui permettent de relier la densité électronique à l'énergie. Cependant, la DFT a véritablement débuté avec les théorèmes fondamentaux de Hohenberg et Kohn [57] en 1964 qui établissent une relation fonctionnelle entre l'énergie de l'état fondamental et sa densité électronique.

### VI.1. Le premier théorème de Hohenberg et Kohn :

Ce théorème démontre que l'énergie moléculaire, la fonction d'onde et toutes les autres propriétés électroniques de l'état fondamental sont déterminées à partir de la densité électronique de l'état fondamental  $\rho_0(x, y, z)$ .

Rappelons l'expression de l'Hamiltonien électronique d'un système polyélectronique :

$$H = -\frac{1}{2} \sum_i^n \Delta_i + \sum_{i>j}^n \frac{1}{r_{ij}} + \sum_i^n V(r_i) \quad (50)$$

Avec

$$V(r_i) = -\sum_{\alpha} \frac{Z_{\alpha}}{r_{i\alpha}} \quad (51)$$

$V(r_i)$  : potentiel externe de l'électron  $i$ , qui correspond à l'attraction de l'électron ( $i$ ) avec tous les noyaux qui sont externes par rapport au système d'électrons.

$\rho_0(r)$  : exprime la densité électronique au point  $r$ . En intégrant cette densité ponctuelle sur tout l'espace, on obtient le nombre total d'électrons :

$$\int \rho_0(r) dr = n \quad (52)$$

$$E_0[\rho_0] = V_{ne}[\rho_0] + T[\rho_0] + V_{ee}[\rho_0] \quad (53)$$

Avec

$$V_{ne}[\rho_0] = \int \rho_0(r) V(r) dr \quad (54)$$

Par conséquent, la fonctionnelle de l'énergie peut s'écrire :

$$E_0[\rho] = \int \rho_0(r) V(r) dr + F[\rho_0] \quad (56)$$

Avec

$$F[\rho_0] = T[\rho_0] + V_{ee}[\rho_0] \quad (57)$$

La fonctionnelle est inconnue.

**VI.2. Le deuxième théorème de Hohenberg et Kohn :**

Dans le second théorème, la densité exacte du système polyélectronique est celle qui minimise l'énergie. Ainsi toute autre densité  $\rho'$  est telle que

$$E[\rho'] \geq E_0[\rho] \quad (58)$$

L'application du principe variationnel, compte tenu de la contrainte (52), impose à l'énergie de l'état fondamental de satisfaire la condition suivante :

$$\delta \left[ E[\rho] - \mu \left[ \int \rho(r) dr - n \right] \right] = 0 \quad (59)$$

Qui conduit à l'équation d'Euler-Lagrange :

$$\mu = \frac{\delta E[\rho]}{\delta \rho} = v(r) + \frac{\delta T[\rho]}{\delta \rho} + \frac{\delta V_{ee}[\rho]}{\delta \rho} \quad (60)$$

Cette équation montre que l'énergie fondamentale est déterminée par la minimisation de  $T[\rho]$  et  $V_{ee}[\rho]$  par rapport à la densité. Cependant, l'absence d'une expression analytique ou approchée pour  $T[\rho]$  et pour le terme non classique de  $V_{ee}[\rho]$  rend impossible un tel calcul.

### VI.3. Formalisme de Kohn-Sham:

Kohn et Sham [58] ont introduit des orbitales dans l'expression de la fonctionnelle énergie de Hohenberg et Kohn (équation 58), de telle sorte que l'énergie cinétique puisse être calculée. D'une autre manière générale, l'expression de l'énergie cinétique peut être donnée sous la forme suivante :

$$T[\rho] = \sum_{i=1}^{n'} n_i \langle \chi_i | \frac{1}{2} \Delta \chi_i \rangle \quad (61)$$

Où les  $\chi_i$  sont les spinorbitales et  $n_i$  les nombre d'occupation. L'antisymétrisation de la fonction d'onde totale du système d'électron impose que  $0 \leq n_i \leq 1$ .

La densité électronique est donnée par l'expression :

$$\rho(r) = \sum_{i=1}^{n'} n_i |\chi_i(r)|^2 \quad (62)$$

Pour un système réel où les électrons interagissent entre eux, il y a une infinité de terme ( $n' = \infty$ ) dans l'équation (61) et (62). Pour simplifier le problème, Kohn et Sham ont considéré un système de référence de particules dites « non interagissantes » dans lequel  $n$  électrons occupent  $n$  spinorbitales et conduisent à une densité  $\rho_s$ , définie par :

$$\rho_s(r) = \sum_{i=1}^n |\chi_i(r)|^2 \quad (63a)$$

(Tous les nombres d'occupation des spinorbitales  $\chi_i$  étant alors égaux à 1) et une énergie cinétique  $T$  égale à :

$$\langle T_s[\rho_s] \rangle = \sum_{i=1}^n \langle \chi_i | -\frac{1}{2} \Delta \chi_i \rangle \quad (64b)$$

$T_s$ , énergie cinétique est calculée par intégration sur les spinorbitales  $\chi_i$  et non pas directement à partir d'une fonctionnelle en  $\rho_s$ .

La fonctionnelle énergie correspondante  $E_{KS}[\rho]$  s'écrit :

$$E_{KS}[\rho] = T_s[\rho_s] + J[\rho_s] + E_{XC}[\rho_s] + \int v(r)\rho_s(r)dr \quad (65)$$

Où les contributions d'énergie coulombiennes classiques sont définies en fonction de  $\rho_s$ .

Si maintenant on suppose que la densité  $\rho_s$  de Kohn-Sham est une bonne approximation de la densité exacte, l'énergie de Kohn-Sham et l'énergie exacte de Hohenberg et Kohn peuvent être identifiées l'une par rapport à l'autre :

$$E_{KS}[\rho] = E_{HK}[\rho]$$

Par suite, le terme supplémentaire  $E_{XC}[\rho_s]$  qui regroupe dans l'équation (62) les composantes non classiques de l'interaction électronique  $V_{ee}$  contient en plus de celles-ci une différence  $T[\rho] - T_s[\rho_s]$  résultant du remplacement de l'énergie cinétique T par son expression de Kohn-Sham  $T_s$  :

$$E_{KS}[\rho] = (T[\rho] + T_s[\rho_s]) + (E_{ee}[\rho] - J[\rho]) \quad (66)$$

Dans la pratique, cette différence est abordée dans la détermination approchée de la fonctionnelle  $E_{KS}$ .

Approximation de la fonctionnelle d'échange-corrélation se fait comme suit:

On admet généralement que l'énergie d'échange-corrélation  $E_{KS}$  est séparée en deux termes, une énergie d'échange  $E_x$  et une énergie de corrélation  $E_c$ , chacune d'elle est exprimée en fonction d'énergie par particule (densité d'énergie),  $\epsilon_x$  et  $\epsilon_c$ . Ainsi :

$$E_{XC}[\rho_s] = E_x[\rho_s] + E_c[\rho_s] = \int \rho_s(r)\epsilon_x[\rho_s]dr + \int \rho_s(r)\epsilon_c[\rho_s]dr \quad (67)$$

Le potentiel correspondant qui apparaît dans l'équation est alors :

$$v_{xc}(r) = \frac{\delta E_{xc}[\rho_s]}{\delta \rho_s} = \varepsilon_{xc}[\rho_s] + \rho_s(r) \frac{\delta \varepsilon_{xc}[\rho_s]}{\delta \rho_s} \quad (68)$$

La résolution des équations de Kohn et Sham permet de trouver la densité électronique exacte à condition que la fonctionnelle d'échange et de corrélations soit déterminée exactement. Cette condition impose l'utilisation des approximations de potentiel d'échange corrélation.

**a. Les fonctionnelles locales (LDA) :**

Elles dépendent uniquement de la densité électronique en chaque point du système et négligent toute influence de l'inhomogénéité du système. On distingue la contribution à  $E_{xc}^{LDA}$  due à l'échange ( $E_x^{LDA}$ ) et celle due à la corrélation ( $E_c^{LDA}$ ).

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

$$\varepsilon_x^{LDA} = -C_x \rho^{\frac{1}{3}}; C_x = \frac{3}{4} \left( \frac{3}{\pi} \right)^{\frac{1}{3}} \quad (69)$$

Avec :

$$E_x^{LDA} = \int \varepsilon_x^{LDA}[\rho] \rho(\vec{r}) d\vec{r} \quad (70)$$

Pour l'énergie de corrélation, c'est l'expression approchée déterminée par Vosko, Wilk et Nusair [59] qui est la plus utilisée.

**b. Les fonctionnelles à correction de gradient (GGA) :**

Elles introduisent dans leur expression le gradient de la densité permettent de tenir compte de l'inhomogénéité de la distribution électronique et s'écrivent selon la forme suivante :

$$E_{XC}^{GGA}[\rho] = \int f(\rho, \nabla\rho) d\vec{r} \quad (71)$$

Il existe plusieurs type de fonctionnelles non locales : la fonctionnelle proposée par Becke en 1988 (B88) [12], la fonctionnelle d'échange-corrélation de Pedrew et Wang (PW) [60] et la fonctionnelle de corrélation de Lee, Yang et Parr LYP [11].

**c. Les fonctionnels hybrides :**

Il existe une troisième génération de fonctionnelles qui expriment l'énergie d'échange comme une fraction de l'énergie d'échange exacte (qui peut être obtenue par la méthode Hartree-Fock à condition de remplacer les spinorbitales HF par les spinorbitales Kohn-Scham), et une fraction d'énergie d'échange DFT, d'où le nom qui leur été donné de fonctionnelles hybrides. La plus utilisée actuellement est incontestablement la fonctionnelle B3LYP [61], employée dans nos calculs, et définie de la façon suivante :

$$E_{XC}^{B3LYP} = (1 - a) E_X^{LSDA} + a E_X^{exact} + b \Delta E_X^{B88} + E_C^{LSDA} + c \Delta E_C^{GGA} \quad (72)$$

Le 3 se rapportent aux trois paramètres empiriques **a = 0.20**, **b= 0.72** et **c= 0.81** et qui sont à ajuster par rapport à des données expérimentales.

**VI.4. Les applications de la DFT.**

*Gaussian* et *HyperChem* (8.0.7) sont des programmes utilisés par les chimistes, [62, 18] ingénieurs chimistes, biochimistes, physiciens et autres pour la recherche dans des domaines établis et émergent d'intérêt chimique. Le logiciel *Gaussian* a été introduit en 1970 par J.A. Pole et depuis il est sans cesse mis à jour. Il est noté *GAUSSIAN XY* (avec l'année de la version). A partir des lois fondamentales de la mécanique quantique, ces logiciels prédisent les énergies, structures moléculaires et les fréquences de vibration des systèmes moléculaires,

ainsi que de nombreuses propriétés moléculaires et électroniques issus de ces types de calcul de base. Ils peuvent être utilisés pour étudier les molécules (comme candidats) et les réactions en vertu d'un large éventail de conditions, y compris des espèces stables et des composés qui sont difficiles ou impossibles à observer expérimentalement, comme de courte durée et des structures intermédiaires et de transition.

C'est avec la méthode DFT qui permet une description satisfaisante et cohérente des systèmes moléculaires et de leurs observables physiques associées, [63]

### - Structures moléculaires :

Les résultats obtenus en DFT sont souvent de meilleure qualité que ceux obtenus dans le cadre HF. Comparées à l'expérience, les longueurs de liaisons prédites par des fonctionnelles locales sont systématiquement trop courtes. Typiquement, l'écart à l'expérience n'excède plus les 0,02 Å, et les erreurs maximales sur les angles de liaison et de torsion sont respectivement d'environ 1° et 3°. [64]

### - Energie totale :

L'énergie totale calculée diffère entre 3 et 5 kcal/mol de la valeur attendue par l'expérience. Cette corrélation entre calculs et expérience pourrait être encore améliorée en diminuant la contribution d'échange exact qui est présent au sein de la fonctionnelle B3LYP [61]. Dans la littérature, la fonctionnalité B3LYP/DFT est largement utilisée pour présentée des résultats fiables concernant les propriétés à l'état fondamental des molécules organiques. Le programme Gaussian 09, [13] le logiciel HyperChem 8.0.7, [18] et la base de données en ligne Molinspiration ont été utilisés pour tous les calculs présentés dans ce travail. [19]

## VII. Analyse de population :

Il existe plusieurs méthodes d'analyse de populations qui diffèrent par la manière de partitionner les électrons entre les différents sites d'une molécule. L'analyse de population la plus utilisée dans les calculs de la chimie quantique est celle de Mulliken.

**VII. 1. Analyse de population de Mulliken (MPA) :**

Dans le cadre de l'analyse de population de Mulliken, [65] la charge atomique nette  $q_K$  de l'atome K ayant le numéro atomique  $Z_K$  est définie par :

$$q_K = Z_K - N_K \quad (73)$$

$N_K$  : La population globale (nombre total d'électrons) de l'atome K.

$$N_K = \sum_{r \in K} N_r \quad (74)$$

$N_r$  : La charge globale sur l'orbitale atomique de base  $\chi_r$  appartenant à l'atome K.

$$N_r = n_r + \frac{1}{2} \sum n_{r-s} \quad (75)$$

Avec  $n_r$  : population nette de l'orbitale atomique de base  $\chi_r$

$n_{r-s}$  : population de recouvrement entre les orbitales atomiques  $\chi_r$  et  $\chi_s$ .

L'analyse de population de Mulliken est largement utilisée dans la littérature, elle est cependant largement critiquée. En effet, cette méthode d'analyse de population présente plusieurs défauts :

-Dans l'équation (75), le facteur  $\frac{1}{2}$  signifie que la population de recouvrement est partagée d'une manière équitable entre les deux orbitales atomiques  $\chi_r$  et  $\chi_s$  centrées sur des atomes différentes bien que les atomes puissent avoir des électronégativités différentes.

-Un petit changement dans la taille de la base peut produire à un grand changement dans les charges nettes calculées.

Pour pallier à ces inconvénients, on peut faire appel soit

- A l'analyse de population naturelle (NPA)
- Aux Charges dérivant du potentiel électrostatique (MK).

### VII.2. Analyse de population naturelle (NPA) :

Cette méthode d'analyse de population consiste à construire une nouvelle base orthonormée d'orbitales atomiques. Ceci permet d'éliminer tous les recouvrements entre orbitales atomiques appartenant à des atomes différents et par conséquent d'éliminer les populations dues aux recouvrements. [66]

### VII.2. Analyse de population des charges dérivant du potentiel électrostatique (MK) :

Dans cette méthode d'analyse de population, les charges sont déduites du potentiel électrostatique qui caractérise l'énergie électrostatique entre la distribution de charges statiques  $\rho_r$  d'un système atomique ou moléculaire et une charge positive unitaire localisée au point  $r$ . Le potentiel électrostatique  $V(r)$  produit au point  $r$  par les électrons et les noyaux du système est donné par:[67]

$$V(r) = \sum_A Z_A / |R_A - r| - \int \rho(r') dr' / |r' - r| \quad (76)$$

Cette méthode consiste à calculer les charges à un point  $r$  donné à partir du potentiel électrostatique et suivant l'algorithme de Merz-Singh-Kollman (MK).

### VIII. Analyse NBO (Natural Bond Orbital).

La résolution de l'équation de Schrödinger conduit à la fonction d'onde qui contient toute l'information sur la structure électronique de la molécule. La structure électronique de la molécule est souvent envisagée comme une perturbation de la structure électronique des atomes constitutifs suite à la création de liaisons entre certains atomes. Le chimiste essaie de décrire la structure électronique délocalisée de la molécule à l'aide des blocs constitutifs atomiques pour mettre en évidence les schémas de liaison dans la molécule. Il se pose alors le problème de la partition de l'information moléculaire contenue dans  $\Psi$  sur chacun des atomes constitutifs de la molécule.

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

- ✓ doublets d'électrons de cœur
- ✓ doublets non liant dans la couche de valence

- ✓ doublets de liaison résultant de la mise en commun par deux atomes de deux électrons situés dans des orbitales hybrides.

L'information sur laquelle se fait la partition est contenue dans la fonction d'onde moléculaire et par conséquent des écarts à l'idéalité de la structure de Lewis sont attendus et devront pouvoir être décrits par la méthode NBO. [17,68, 69]

Dans l'analyse NBO, les interactions donneur – accepteur (liant – antiliant) sont prises en considération en examinant les interactions possibles entre les NBOs occupées (donneurs) type de Lewis et les NBOs vacantes (accepteurs) non-Lewis et l'estimation de leurs énergies par la théorie de la perturbation de deuxième ordre.

Pour chaque NBO (i) donneur et NBO (j) accepteur, l'énergie de stabilisation  $E$  liée à la délocalisation de i vers j, est explicitement estimée par l'équation suivante:

$$E^{(2)} = \Delta E_{ij} = q_i \frac{F(i, j)^2}{(\varepsilon_j - \varepsilon_i)} \quad (77)$$

Où  $q_i$  est l'occupation de l'orbitale donneur,  $F(i, j)$  est l'opérateur de Fock et  $\varepsilon_i, \varepsilon_j$  sont les énergies des orbitales NBOs.

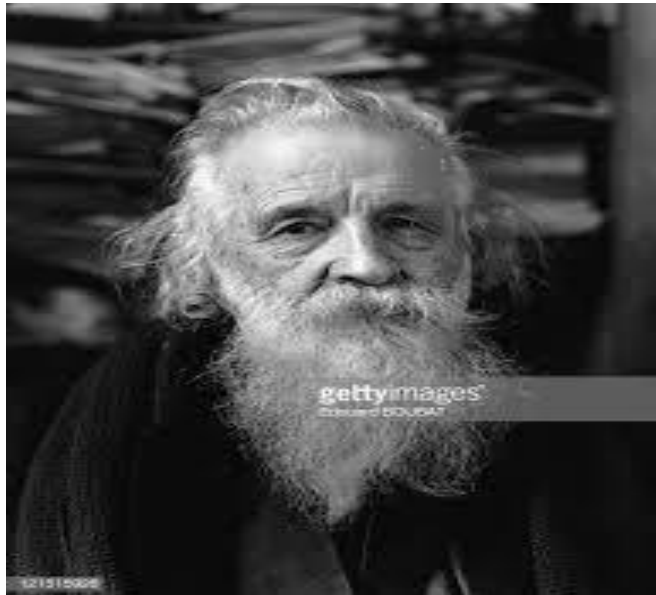
## *Bibliographie*

## Bibliographie

1. Yang W., Hardness R. G., softness, and the Fukui function in the electronic theory of metals and catalysis, *Parr. Proc. Natl. Sci. USA*, **82**, 6723, 1985.
2. Vollhardt P., Schore N. E., *Traité de chimie organique*, Boeck, Paris, 2004.
3. Lerbet-Sereni F., Expériences de la modélisation, modélisation de l'expérience, *Editions L'Harmattan*, Paris, 2004.
4. Dugas H., Principes de base en modélisation moléculaire, Aspects théoriques et pratiques, Chapitre 1, introduction à la modélisation moléculaire, *quatrième édition*, Librairie de l'Université de Montréal, 1996.
5. Davies D. T., *Chimie des hétérocycles Aromatiques*, Paris, 1997.
6. Arnaud P., *Chimie Organique*, Dunod édition, Paris, 1997.
7. Arnaud P., *Chimie Organique*, Dunod édition : Paris, 1997.
8. Harper H.A., Murray R.K., *Biochimie de Harper*, 2002.
9. (a) Parr R. G., Yang W., *Density Functional Theory*, Oxford University Press, 1989.  
(b) Bartolotti L. J. and Flurchick K., *Rev. Comput. Chem.*, **7**, 187, 1996.  
(c) Amant S.t., *Rev. Comput. Chem.*, **7**, 217, 1996.  
(d) Ziegler T., *Chem. Rev.*, **91**, 651, 1991.  
(e) Baerends E. J., Gritsenko O. V., *J. Phys. Chem.*, **101**, 5383, 1997.
10. Koch W., Holthausen M. C., *A Chemist's guide to density functional theory*, Ed. Wiley-VCH, 2000.
11. Lee C., Yang W., Parr R.G., *Phys. Rev. B*, **37**, 785, 1988.
12. Becke A.D., *Phys. Rev. A.*, **38**, 3098-3100, 1988.
13. Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Scalmani G., Barone V., Mennucci B., Petersson G.A., Nakatsuji H., Caricato M., Li X., Hratchian H.P., Izmaylov A.F., Bloino J., Zheng G., Sonnenberg J.L., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Jr. Montgomery J.A., Peralta J.E., Ogliaro F., Bearpark M., Heyd J.J., Brothers E., Kudin K.N., Staroverov V.N., Keith T., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A., Burant J.C., Iyengar S.S., Tomasi J., Cossi M., Rega N., Millam J.M., Klene M., Knox J.E., Cross J.B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R.E., Yazyev O., Austin A.J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J.W., Martin R.L., Morokuma K., Zakrzewski V.G., Voth G.A., Salvador P., Dannenberg J.J., Dapprich S., Daniels A.D., Farkas O., Foresman J.B., Ortiz J.V., Cioslowski J., Fox D.J., *Gaussian 09*, Gaussian Inc, Wallingford C.T., 2009.

14. Parr R. G., Yang W., *Rev. Phys. Chem.*, **46**: 701-728, 1995.
15. Leeson P.D., Springthorpe B., *Nat. Rev. Drug. Discov.*, **6**: 881–890, 2007.
16. Claramunt R. M., Elguero J., Katritzky A. R., *Advances in Heterocyclic Chemistry*, **77**, 2000.
17. Weinhold F., Carpenter J. E., *The Structure of Small Molecules and Ions*, Naaman et al. (eds.), Plenum, New York, 1988.
18. HyperChem, *Molecular Modeling System Hypercube*, Inc USA, 2007.
19. <http://www.Molinspiration.com>.
20. Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J., *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, **46**: 3- 26, 2001.
21. Stewart J. J. P., *J. Comput. Chem.*, **10**, 209, 1989, *ibid*, **10**, 221-264, 1989
22. Rezanian J., Behzadi H., Shockravi A., Ehsani M., Akbarzadeh E., *J. Mol. Struct.*, **1157**: 300-305, 2018.
23. Cancès E., Le Bris C., Maday Y., *Spring. S. B.*, 2006.
24. Hladik J., Chrysos M., Hladik PE., Ancarani L.U., *Masson*, Paris, 1997.
25. Schrödinger E., *Ann. Physik*, **79**, 361, 1926.
26. Born M., Oppenheimer J. R., *Ann. Physik*, **84**, 457, 1927.
27. Hartree D. R., *Proc. Cambridge Phil. Soc.*, **24**, 426, 1928.
28. Pauli W., *Z. Physik*, **31**, 765, 1925.
29. Roothaan C. C. J., *Rev. Mod. Phys.*, **23**, 69-89, 1951.
30. Hall G. G., *Proc. R. Soc. London A*, **205**, 541-552, 1951.
31. Fock V., *Physik Z.*, **61**, 126, 1930.
32. Slater J. C., *Phys. Rev.*, **34**, 1293, 1929.
33. Szabo A., Ostlund N.S., *Modern Quantum Chemistry*, *Mc Graw-Hill*, New York, 1982.
34. Blinder M. S., *Am.J.Phys.*, **33**, 431, 1965.
35. Slater J. C., *Phys. Rev.*, **36**, 57-64, 1930.
36. Boys S.F., *Proc. R. Soc. London A*, **200**, 542-554, 1950.
37. Hehre W.J., Stewart J. A., Pople J. A., *J. Chem. Phys.*, **51**, 2657-2664, 1969.
38. Sinanoglu A., Brueckner K. A., *New Haven Conn*, Yale-University Press, 1970.
39. Dunning T. H. Jr., Hay P. J., *Ed. H. F. Schaefer III*, **3**, 1-28, Plenum, New York, 1977.
40. Leach A. R., *Longman England*, **118**, 11225–11236, 1996.
41. Atkins P. W., *6<sup>ème</sup> Edition*, Chapitre 28, *De Boeck Université*, 2000.

42. Shavit I., *Plenium Press*, New York, 1977.
43. Pladus J., *J. Chem. Phys.*, **61**,5321,1979.
44. Möller C., Plesset M. S., *Phys. Rev.*, **46**, 618, 1934.
45. Rivai J. L., *Eléments de chimie quantique à l'usage des chimistes*, *Edition CNRS*, Paris, 1999.
46. Huckel E., *Physik Z.*, **70**, 204-320, 1931.
47. a)Parr R. G., *J. Chem. Phys.*, **20**, 239, 1952.  
b) Pariser R., Parr R., *J. Chem. Phys.*, **21**, 767,1953.  
c) Pople J.A., *J. Chem. Phys.*, **43**, S129 -S135, 1965.
48. Del Ré G., *J.Chem. Soc.*, 4031, 1958.
49. Hoffmann R., *J.Chem. Phys.*, **39**, 1397, 1963
50. Pople J.A., Segal G.A., *J. Chem. Phys.*, **44**, 3298, 1966.
51. Pople J.A., Beveridge D.L., Dobosh P. A., *J. Chem. Phys.*, **47**, 2026-2033, 1967.
52. Pople J.A., Santry D.P., Segal G.A., *J. Chem. Phys.*, **43**, 5129, 1965.
53. Hehre. E, Ohlinger S., Spartan 10 for windows, machintosh and linux Tutorial and user's gui, *Copyright © 2011 by Wave function, Inc. USA* 43-44,2011
54. Thomas L.H, *Proc. Camb. Phil. Soc.*, **23**, 452, 1927.
55. Fermi E. Z., *Phys.*, **96**,431, **1935**.
56. Dirac P. A. M., *Proc. Camb. Phil. Soc.*, **26**, 376, 1930.
57. Hohenberg P., Kohn W., *Phys. Rev.*, **136**, 864, 1964.
58. Kohn W., Sham L. J., *Phys. Rev. A*, **140**, 1133, 1965.
59. Vosko S. J., Wilk L., Nusair M., *Can. J. Phys.*, **58**, 1200, 1980.
60. Perdew J.P., Burke K., Ernzerhof M., *Phys. Rev. Lett*, **77**, 3865-3868, 1996.
61. Becke A. D., *J. Chem. Phys.*, **98**, 5648, 1993.
62. Pople J. A., Hehre W. J., Lathan W. A, Ditchfield R., Newton M. D., Program No., 237, 1970.
63. Ziegler T., *Chem. Rev.*, **91**, 651, **1991**
64. Fan L., Ziegler T., *J. Chem. Phys.*, **94**, 6057, 1991.
65. Mulliken R. S., *J. Chem. Phys.*, **23**, 1833, 1955.
66. Reed A.E., Schleyer P.V.R., *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 1434, 1990.
67. Singh U.C., Kollman P.A., *J.Comp.*, **8**, 894, 1987.
68. Sridevi C., Velraj G., *Spectro. Chim. Acta. A*, **121**,533-543, 2014.
69. Venkatesh G., Govindaraju M., Vennila P., Kamal C., *J. Theor. Comput Chem.*, **15**, 1650007, 2016.



"L'observation scientifique est toujours une observation polémique ; elle confirme ou infirme une thèse antérieure, un schéma préalable, un plan d'observation ; elle montre en démontrant ; elle hiérarchise les apparences ; elle transcende l'immédiat ; elle reconstruit le réel après avoir reconstruit ses schémas. Naturellement, dès qu'on passe de l'observation à l'expérimentation, le caractère polémique de la connaissance devient plus net encore. Alors il faut que le phénomène soit trié, filtré, épuré, coulé dans le moule des instruments, produit sur le plan des instruments. Or les instruments ne sont que des théories matérialisées. Il en sort des phénomènes qui portent de toutes parts la marque théorique."

**GASTON BACHELARD : le nouvel esprit scientifique, paris, PUF 1983, page 16.**

## **CHAPITRE II:**

*Partie 1 : Les Propriétés* **relation quantitative structure-activité**  
*(QSAR)*

### 1. Introduction.

Plusieurs techniques *in silico* sont utilisés dans le processus de la découverte et la conception de médicaments. Les modèles relation structure-activité (RSA) et relation quantitative structure-activité (QSAR), désignés collectivement par le terme QSAR sont des modèles mathématiques pouvant être utilisés pour prédire les propriétés physico-chimiques, biologiques et de devenir dans l'environnement des composés.

L'acronyme anglais QSAR (Quantitative Structure Activity Relationship) se base sur les relations quantitatives entre structures et propriétés.

La faible solubilité, la mauvaise perméabilité ou la stabilité dans le milieu d'essai modifie les données biologiques utilisées pour élaborer les relations structure-activité (SAR), un aspect clé de la découverte de médicaments.

Le groupement et la classification des composés, basés sur leurs propriétés, sont les éléments principaux lors d'études de similarité moléculaire. Les études de régression ou de corrélation entre les données biologiques et chimiques sont généralement utiles pour rationaliser les relations structure-activité. Deux types principaux d'études peuvent être définis:

- par corrélation entre les données biologiques et physicochimiques en utilisant les techniques de régression,
- par classification des composés ou méthodes d'identification de modèle.

Les équations QSAR prennent la forme générale suivante : [1-9]

$$\text{Activité biologique} = \text{fonction \{paramètre(s)\}}$$

Ainsi, l'activité biologique peut être exprimée de manière quantitative, comme pour la concentration de substance nécessaire pour obtenir une certaine réponse biologique. De plus lorsque les propriétés ou les structures physiochimiques sont exprimées par des chiffres, on peut proposer une relation mathématique, ou *relation quantitative structure-activité*, entre les deux. L'expression mathématique obtenue peut alors être utilisée comme moyen prédictif de la réponse biologique pour des structures similaires. Une caractérisation quantitative basée sur des profils physico-chimiques qui calcule les propriétés telles que polarisabilité, coefficient de partage (log P), énergie d'hydratation, Volume moléculaire, surface moléculaire et Masse moléculaire. Les paramètres physico-chimiques utilisés dans notre étude qualitative sont décrits ci-dessous. [10,11]

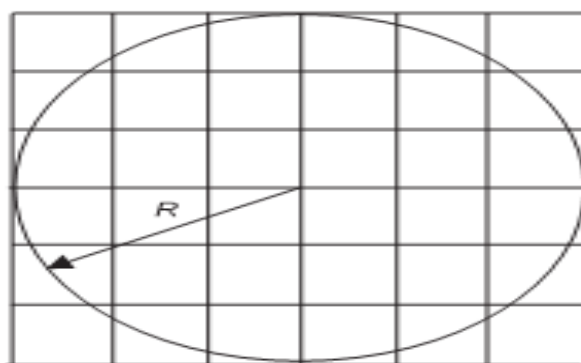
## 2. Les propriétés QSAR.

### 2.1. Volume et surface moléculaire.

Le volume moléculaire (V) est souvent calculé par la méthode des grilles [12]. Le volume d'un atome est déterminé à partir de rayon de Van der Waals R donné par :

$$V = \frac{3}{4} \pi R^3 \quad (1)$$

La figure 1 donne une représentation d'un atome dont le rayon de Van der Waals est R, entouré d'une grille tridimensionnelle avec même distance entre les points. Le centre de cette grille est le centre de l'atome et les bords de la grille correspondent au rayon de Van der Waals.

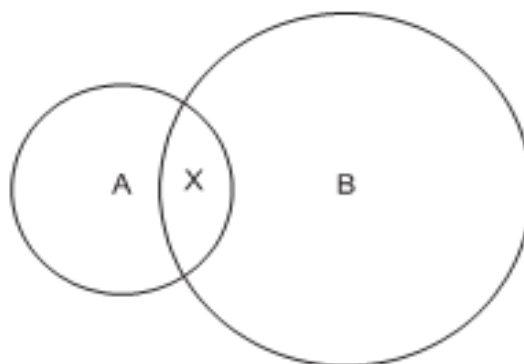


**Figure 1:** Atome entouré par une grille.

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

$$\frac{V}{8R^3} = \frac{n_a}{n} \quad (2)$$

Pour un système polyatomique, nous devons donner une attention particulière aux points de la grille qui se trouvent dans la zone de recouvrement. Figure 2 montre deux atomes A et B, avec des rayons atome A ( $R_A$ ) et atome B ( $R_B$ ). La zone de recouvrement est marquée par X.



**Figure 2:** Atomes A, B et la zone de recouvrement X.

Nous savons que le volume de l'atome A est donné par  $\frac{4}{3}\pi R^3$ . Nous entourons maintenant l'atome B par une grille comme décrit ci-dessus et nous testons chaque point de la grille à son tour. Si le point de la grille se trouve dans la sphère B, nous testons pour voir si elle se trouve dans la région X et donc déjà a été considérées comme faisant partie du volume d'atome A.

L'algorithme se produit jusqu'à ce que tous les atomes aient été testés. Le volume moléculaire est obtenu en additionnant toutes les contributions atomiques. Il existe des méthodes similaires pour l'estimation de la surface moléculaire.

### 2.2. Polarisabilité ( $\alpha$ ) et réfractivité molaire (MR).

La polarisabilité ( $\alpha$ ) d'une molécule est définie par la capacité de son système électronique de se déformer par un champ électrique externe, il joue un rôle important dans la modélisation de nombreuses propriétés moléculaires et des activités biologiques [13].

La réfractivité molaire (MR) est un critère important dans la mesure des facteurs stériques. Elle est généralement désignée comme une simple mesure du volume occupé soit par un atome individuel ou par un groupe d'atomes [14].

La réfractivité molaire est particulièrement importante dans une situation où le substituant possède les électrons  $\pi$  ou les doublets électroniques libres.

La réfractivité molaire est donnée par la relation suivante :

$$MR = \frac{(n^2 - 1)}{(n^2 + 2)} \cdot \frac{MW}{d} \quad (3)$$

Où

$n$  est un indice de réfraction.

$MW$  représente la masse moléculaire.

$d$  représente la densité.

$MW/d$  représente le volume.

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

La détermination expérimentale de la polarisabilité basée sur l'équation de Lorentz.

Cette équation établit une relation entre l'indice de réfraction d'une molécule et sa polarisabilité ( $\alpha$ ).

La forme générale de cette équation est donnée par :

$$MR = \frac{(n^2 - 1)}{(n^2 + 2)} \cdot \frac{MW}{d} = \frac{4\pi}{3} N\alpha \quad (4)$$

$N$  est le nombre d'Avogadro

### 2.3. Poids moléculaire (MW).

Le descripteur de poids moléculaire (MW) a été utilisé comme descripteur dans des systèmes tels que le transport études où la diffusion est le mode de fonctionnement. C'est une variable importante dans les études QSAR portant sur la résistance croisée de divers médicaments dans des lignées cellulaires multirésistantes [15].

Le poids moléculaire est corrélé à la taille de la molécule. [4]

Les composés de poids moléculaire élevé sont susceptibles de présenter une toxicité élevée en raison également est susceptible d'augmenter la promiscuité des composés. [16] En outre, la clairance systémique d'un composé est inversement proportionnelle au poids moléculaire [17].

### 2.4. Energie libre d'hydratation ( $\Delta G_{Hyd}$ ).

La liaison hydrogène (ou liaison H) est de type électrostatique (charge partielle, dipôle) et stérique entre deux groupements d'une même molécule ou de deux molécules voisines. La liaison hydrogène joue un rôle primordial dans solubilité des molécules médicamenteuse et leurs interactions avec les récepteurs biologiques [18].

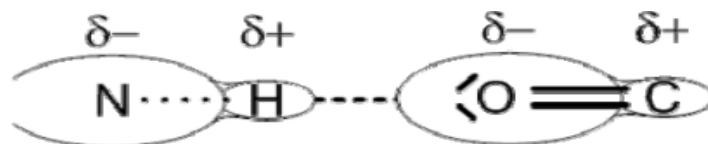


Figure 3: liaison hydrogène.

Dans le figure.3, l'oxygène (O) est appelé l'accepteur (accepteur de proton  $H^+$ ) et l'azote (N) est appelé le donneur (donneur de proton  $H^+$ ).

Les liaisons hydrogènes sont à la fois plus longues et plus faibles que les liaisons covalentes établies entre les mêmes atomes. La solubilité des substances dans un milieu aqueux dépend fortement de leur capacité de former des liaisons hydrogènes avec l'eau.

Hine et Mookerjee ont proposé un modèle qui considère que l'énergie libre des interactions entre les petites molécules et l'eau peut être estimée par une fonction additive de leurs groupes constitutifs [19].

Pour les petites molécules, dont tous les fragments accessibles au solvant, l'énergie libre d'hydratation est:

$$\Delta G_{Hyd} = \sum_{i=1}^N \Delta G_{fr_i} \quad (5)$$

Où  $\Delta G_{fr_i}$  est l'énergie libre d'hydratation du fragment i et n est le nombre total de fragments dans la molécule.

Dans le modèle proposé, les systèmes aromatiques sont traités dans une représentation de Kekulé pour l'analyse fragmentaire, mais l'énergie obtenue avec les groupes (C=C) doit être corrigée comme suit:

$$\Delta G_{Hyd_{aro}} = n \times \Delta G_{(C=C)} - m \times 1.8 \quad (6)$$

Où

$n$  est le nombre de doubles liaisons dans la représentation de Kekulé, et  $m$  le nombre des centres aromatiques du système, par exemple:

Dans le benzène  $n = 3$  et  $m = 1$ .

Dans le naphthalène  $n = 5$  et  $m = 2$ .

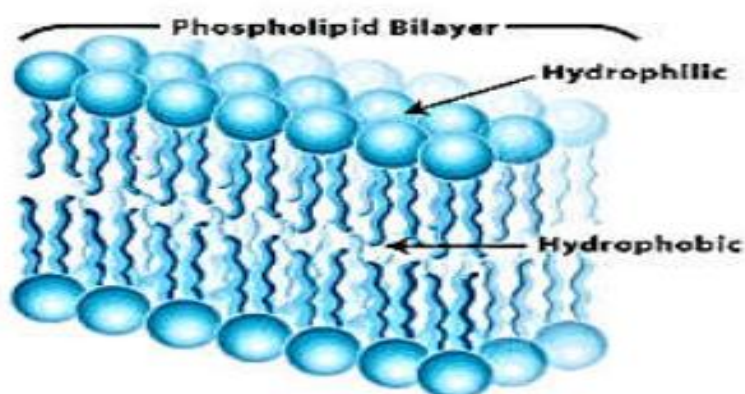
Ce qui donne les valeurs  $-1.05$  et  $-2.1$  kcal/mole de l'énergie d'hydratation pour ces molécules respectivement.

### 2.5. Coefficient de partition (log p).

Le partage d'une molécule entre une phase aqueuse et une phase lipidique conditionne en partie ses propriétés biologiques telles que le transport, le passage à travers les membranes, la biodisponibilité (distribution et accumulation), l'affinité pour un récepteur et la fixation par une protéine, l'activité pharmacologique ou encore la toxicité.

Depuis les travaux de Collander à la fin des années 1950, puis ceux du groupe de Hansch quelques années plus tard, le coefficient de partage  $p$  d'une molécule dans un système biphasique constitué de deux solvants non-miscibles (le plus souvent le système  $n$ -octanol/eau), est reconnu pour sa faculté à mimer le passage de cette molécule à travers les membranes biologiques. Pour des solutions diluées, ce coefficient de partage  $n$ -octanol/eau est le rapport de la concentration d'une molécule de soluté dans le  $n$ -octanol sur sa concentration dans l'eau lorsque le système biphasique est en équilibre [20-22].  $\log p$ , est l'un des paramètres largement utilisées dans des études de relations structure-activité quantitatives (QSARs) dans les sciences pharmaceutiques, biochimiques, toxicologiques et dans les sciences de l'environnement. La lipophilie intéresse donc tout autant la communauté qui étudie les problèmes de santé humaine que celle qui est impliquée dans les problèmes de l'environnement.

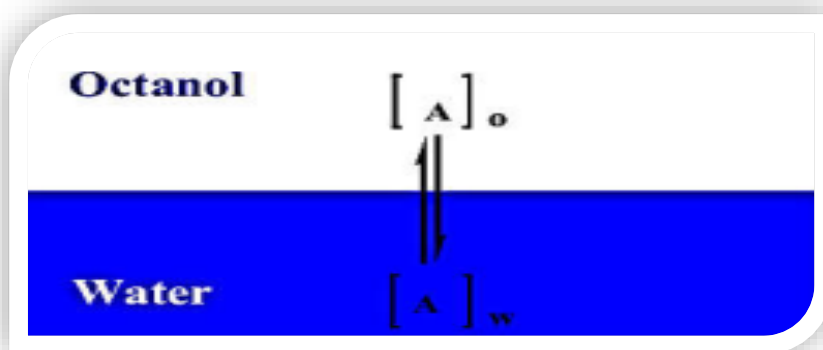
Un médicament doit être caractérisé par une balance correcte entre ses propriétés hydrophiles et hydrophobes. Pendant leur parcours à travers du corps, les molécules médicamenteuses doivent se dissoudre dans les milieux aqueux de cytoplasme et des liquides extracellulaires ainsi que dans le milieu apolaires de la membrane cellulaire (figure 4). Ainsi, la solubilité dans des milieux à la fois polaire et apolaire joue un rôle important dans la disponibilité et de la distribution des médicaments.



**Figure 4:** polarité des différents milieux cellulaires.

Le coefficient de partage d'une substance chimique entre deux phases non miscibles est le rapport des concentrations à l'équilibre du composé dans la phase organique apolaire et la phase aqueuse.

Le solvant organique couramment utilisé pour mesurer expérimentalement le coefficient de partage des molécules médicamenteuses est le 1-octanol.



**Figure 5:** Représentation schématique de la partition des espèces entre octanol et eau.

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

$$\log P = \frac{C \text{ solution dans l'octanol}}{C \text{ solution dans l'eau}} \quad (7)$$

### Telle que :

**C<sub>solution dans l'octanol</sub>**: représente la concentration du composé en solution dans l'octanol.

**C<sub>solution dans l'eau</sub>** : représente la concentration du composé en solution dans l'eau.

Le log P est égal au logarithme du rapport des concentrations de la substance étudiée dans l'octanol et dans l'eau.

La phase aqueuse est habituellement tamponnée à PH = 7,4.

Log P, est souvent appelée la constante de lipophilie d'une molécule.

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

La plupart des méthodes expérimentales de détermination de log P souffrent du même inconvénient, à savoir que leur domaine d'application est relativement étroit. D'autre part, du fait de la nature intrinsèque de certaines molécules, leurs log P sont inaccessibles à l'expérience.

C'est le cas en particulier des surfactants qui ont tendance à s'accumuler à l'interface du système biphasique au lieu de se disperser dans les deux phases [23]. Enfin, dans le domaine de la conception assistée par ordinateur ou dans le domaine de la chimie combinatoire, les chercheurs travaillent sur des modèles moléculaires avant même que les molécules aient été synthétisées. Ceci explique le succès des nombreuses méthodes d'estimation de log P qui ont été décrites dans la Littérature depuis plus de trente ans. Les plus anciennes sont des méthodes fragmentales dans lesquelles une molécule est divisée en fragments prédéfinis et les contributions correspondantes sont sommées pour conduire à une valeur estimée du log P [24-26]. Parmi les méthodes utilisées dans l'estimation de log P, on trouve la méthode Hansch. [27] Cette méthode repose sur l'utilisation de paramètre d'hydrophobicité d'un substituant qui mesure l'intensité hydrophobe du substituant en question par rapport à celle de l'hydrogène. On peut mesurer log P expérimentalement pour un composé donné sans et avec le substituant X en utilisant l'équation suivante:

$$\Pi_x = \log P_x - \log P_H \quad (8)$$

Une valeur positive de  $\pi$  indique que le substituant est plus hydrophobe que l'hydrogène. Une valeur négative signifie que moins hydrophobe que l'hydrogène. La méthode de Rekker permet de calculer le coefficient de partage octanol/ eau. Elle consiste à décomposer la molécule en fragments à chacun desquels on attribue une lipophilie ( $f$ ) appelée constante fragmentable hydrophobe. La formule générale de Rekker est donnée par :

$$\log P = \sum f + k.CM \quad (9)$$

Avec  $k$  entier et  $CM = 0,219$  (l'entier  $k$  dépend du type d'interaction).

### 3. Les propriétés « drug-like »

La découverte de nouveaux médicaments « drug discovery » est un processus extrêmement long et fastidieux. Les différentes étapes sont illustrées de façon schématique dans la Figure 5. Au cours des phases successives, des milliers de molécules doivent être triées et sélectionnées, pour aboutir à un nombre très restreint de candidats. Pour chaque nouveau médicament, le temps passe depuis la première étape, au cours de laquelle une cible biologique pertinente dans un processus pathologique donnée est identifiée, jusqu'à la mise sur le marché d'un composé tourne autour d'une moyenne d'environ 12 à 14 ans.

Lipinski a défini un ensemble de règles (règle des 5) permettant d'estimer la biodisponibilité d'un composé par voie orale à partir de sa structure bidimensionnelle (2D). Ces règles concernant les propriétés physico-chimiques ont été définies après l'analyse de 2245 médicaments commercialisés ou en phase finale de développement: [28,29]

- Le poids moléculaire du composé ne doit pas être supérieur à 500 u.m.a.
- Le logarithme décimal du coefficient de partage eau / 1-octanol, noté LogP, doit être inférieur à 5.
- Le nombre de donneurs de liaisons hydrogène doit être inférieur à 5.
- Le nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène doit être inférieur à 10.

Les composés dont les propriétés physico-chimiques ne satisfont pas au moins 2 des règles sont fortement susceptibles de présenter des problèmes d'absorption ou de perméabilité.

La « règle des 5 » a été mise au point à partir de composés administrables par voie orale ayant passé avec succès la phase II (consiste à déterminer la dose optimale du médicament et ses éventuels effets indésirables) des tests cliniques (essai thérapeutique). Ce n'est donc pas une méthode pour distinguer les composés étant potentiellement des médicaments de ceux n'en étant pas, mais plutôt une méthode pour identifier les composés ayant une faible absorption ou une faible perméabilité. [16, 30]

## ***Partie II* : APPLICATION**

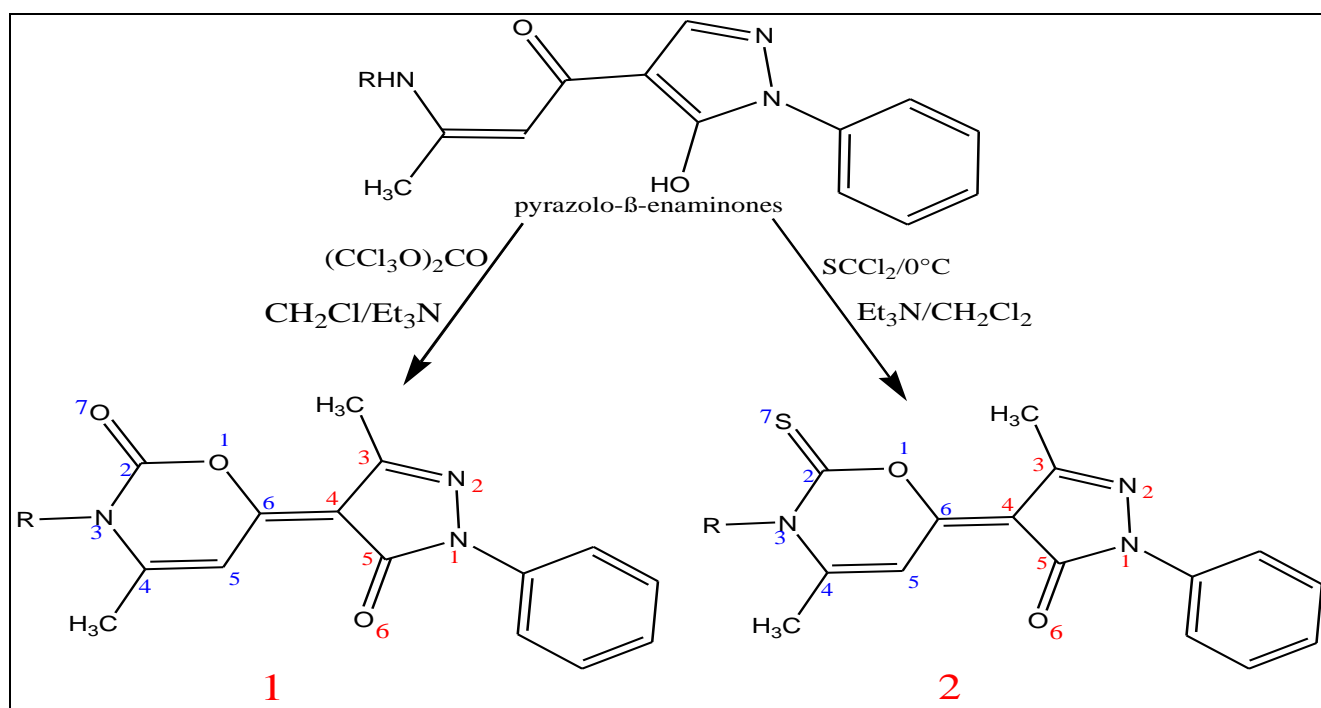
***Etude DFT et QSAR des effets de substitution sur les dérivés de la pyrazolooxazine: Prédiction de l'activité.***

# *Etude DFT et QSAR des effets de substitution sur les dérivés de la pyrazolooxazine: Prédiction de l'activité.*

---

## **1. Introduction.**

Les oxazinones sont des composés hétérocycliques importants en raison de leurs activités biologiques. Une attention considérable a été accordée à ces composés depuis la découverte de l'efavirenz, un composé trifluorométhyl-1,3-oxazine-2-one qui est un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse et un médicament anti-VIH sélectif. Plusieurs benzoxazinones présentent diverses propriétés pharmacologiques, telles que l'antagoniste des récepteurs de la progestérone, avec des activités antitumorales, antivirales, antithrombotiques, antimycobactériennes, anti-inflammatoires, antidiabétiques et hypolipidémiques. En effet, récemment, certaines oxazinones synthétisées ont montré de bonnes activités antibactériennes et antifongiques. [31] D'autre part, la synthèse de dérivés de pyrazolooxazines a été effectuée par l'équipe organique sous la direction du professeur Bennamane et l'évaluation de leurs propriétés pharmacologiques a montré que certains de ces composés présentent une activité anti-inflammatoire intéressante. [32,33] Dans la suite de ce travail, nous prévoyons d'étudier théoriquement les dérivés des pyrazolooxazines en utilisant la théorie de la densité fonctionnelle (DFT) ainsi que l'analyse de QSAR (Quantitative Structure Activity Relationship), afin de mettre en évidence les relations structure-réactivité de ces dérivés, et d'aider enfin à conception des molécules ayant la meilleure activité anti-inflammatoire (une CI50 faible). [34, 35, 27] Les réactions de synthèse des oxazin-2-ones 1 et des oxazin-2-thiones 2 sont présentées dans la figure 1.



**Figure 1.** Réaction de synthèse des oxazin-2-ones (1) et des oxazin-2-thiones (2).

La prédiction théorique de diverses propriétés parmi leurs propriétés biologiques nécessite souvent des calculs précis ab initio et DFT. [34-38] La compréhension des processus et phénomènes fondamentaux de la chimie du médicament et de la conception des médicaments reposent sur le calcul de descripteurs pertinents capables de mettre en évidence des relations quantitatives structure-activité. [39] Les descripteurs moléculaires de base, tels que le log P (coefficient de partage), le poids moléculaire (MW), les accepteurs et les donneurs de liaisons hydrogène dans une molécule, peuvent caractériser les propriétés moléculaires telles que la perméabilité de la membrane et la biodisponibilité orale. En utilisant ces propriétés moléculaires, Lipinski et al. introduit une règle bien connue pour la conception de médicaments. [28] La «règle de cinq» de Lipinski avec des paramètres tels que l'efficacité lipophile (LipE) s'est révélée être un outil utile dans le processus de sélection des médicaments pour les médicaments par voie orale. [40,41]

Dans le présent travail, deux séries de dérivés de pyrazolooxazine sont étudiées pour leurs propriétés physico-chimiques liées à leur activité biologique. Dans ce but, des calculs DFT ont été effectués pour estimer les écarts d'énergie HOMO-LUMO, le potentiel d'ionisation (I), l'affinité électronique (A), l'indice d'électrophilicité ( $\omega$ ), l'indice de nucléophilie (N), le potentiel chimique ( $\mu$ ), la dureté ( $\eta$ ) et la mollesse (S) des dérivés de pyrazolooxazine considérés. La détermination de leurs surfaces optimisées du potentiel électrostatique moléculaire (MEP), afin de caractériser l'influence des différents groupes de substitution, a également été effectuée. Enfin, une étude a été réalisée sur les propriétés QSAR et de ressemblance de médicaments de la série de molécules considérée. [42]

### 2. Détails de calcul.

Le programme Gaussian 09, le logiciel HyperChem 8.0.7 et la base de données en ligne Molinspiration ont été utilisés pour tous les calculs présentés dans ce travail. [43-45] Dans un premier temps, les géométries des dérivés de pyrazolooxazines considérées ont été entièrement optimisées au niveau B3LYP / 6-311 ++ G (d, p) à l'aide du logiciel Gaussian 09. [35, 43, 46] Dans la Littérature, la fonctionnelle de DFT/B3LYP est largement utilisée pour présenter des résultats fiables concernant les propriétés à l'état fondamental des molécules organiques. Les calculs de modes de vibration normaux effectués à l'aide des géométries optimisées ont conduit à des fréquences réelles indiquant que ces géométries sont des minimums sur les surfaces d'énergie potentielle. Ensuite, des calculs de NBO [46-49] ont été effectués, ainsi que le calcul de différents indices de réactivité chimique au même niveau théorique. Dans le cas des calculs de NBO, l'énergie de stabilisation  $E^2$  associée à une paire d'orbitales naturelles donneur (i) et accepteur (j) est donnée par:

$$E^{(2)} = \Delta E_{ij} = q_i F(i, j)^2 / (\epsilon_j - \epsilon_i) \quad (1)$$

Où  $F(i, j)$  est l'élément de matrice de Fock correspondant,  $q_i$  est l'occupation orbitale du donneur et  $\epsilon_i, \epsilon_j$  est l'énergie orbitale.

Enfin, afin de sélectionner les composés optimaux, HyperChem (version 8.0.6) a été utilisé en permettant d'évaluer plusieurs propriétés couramment utilisées dans les études QSAR.

### 3. Résultats et discussion

#### 3.1. Analyse des orbitales moléculaires frontières (FMO).

Le gap HOMO-LUMO est un facteur déterminant en chimie quantique; il permet de caractériser la stabilité d'une molécule alors que ces orbitales moléculaires frontières jouent un rôle important dans la prédiction de la réactivité chimique d'une molécule. [50,51] Les molécules présentant un faible écart énergétique HOMO-LUMO pourraient subir des distorsions afin d'augmenter cet écart. Les résultats des descripteurs calculés par DFT (tableau 1) sont : les énergies HOMO et LUMO, l'énergie d'ionisation estimée (I) et l'affinité électronique (A), la dureté ( $\eta$ ) et le potentiel chimique ( $\mu$ ), respectivement, donnés par la formule suivante:

$$I = -E_{\text{HOMO}} \quad (1)$$

$$A = -E_{\text{LUMO}} \quad (2)$$

$$\eta = (-E_{\text{HOMO}} + E_{\text{LUMO}}) / 2 \quad (3)$$

$$\mu = (E_{\text{HOMO}} + E_{\text{LUMO}}) / 2 \quad (4)$$

Composés	$E_{\text{HOMO}}$ (eV)	$E_{\text{LUMO}}$ (eV)	$\Delta E$ (eV)	$S$ (eV)	$\eta$ (eV)	$\mu$ (eV)	$\omega$ (eV)	$N$ (eV)	$A$ (eV)	$I$ (eV)
<b>1</b>	-5.929	-2.717	3.211	0.311	1.606	-4.323	5.819	4.323	2.717	5.929
<b>2</b>	-5.533	-2.572	2.961	0.338	1.480	-4.053	5.547	4.053	2.572	5.533

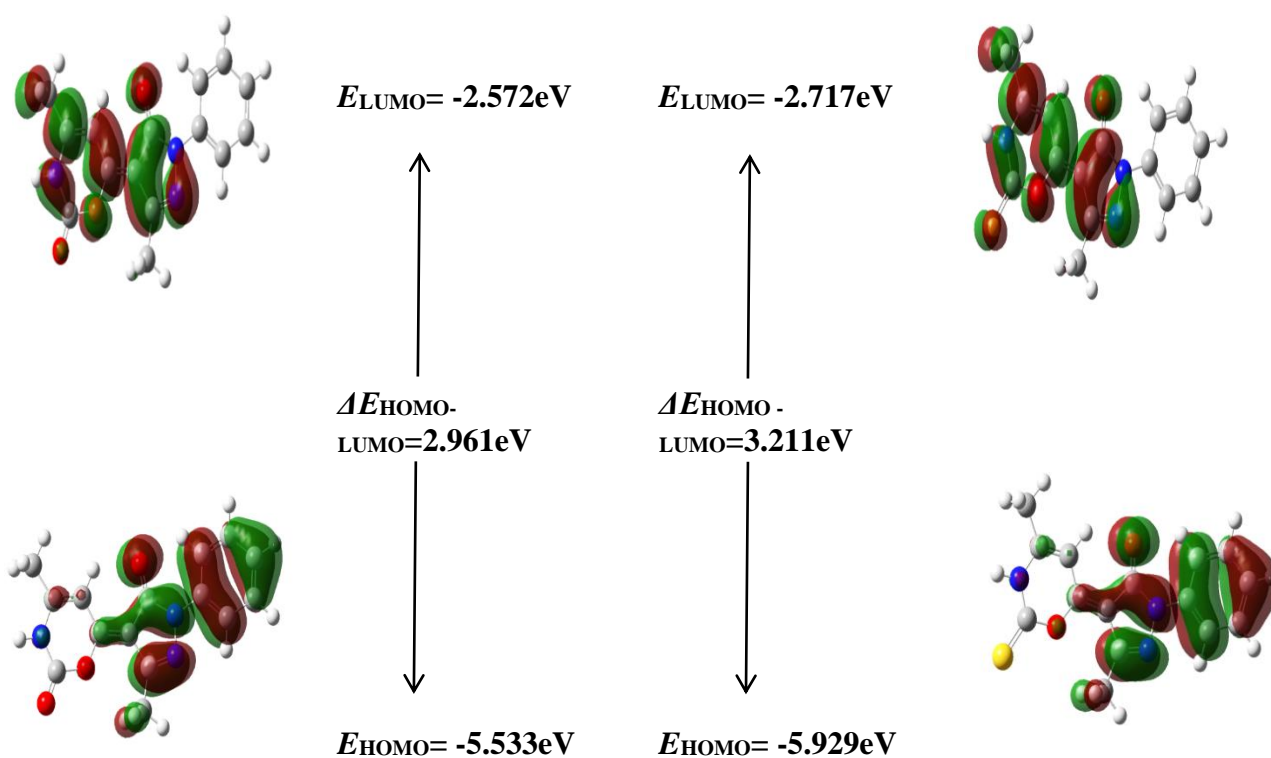
**Tableau 1.** Descripteurs de la réactivité globale calculés pour **1** et **2** au moyen de DFT/B3LYP // 6-311 ++ G (d, p).

Dans le tableau 1, **1** et **2** présentent un écart important entre HOMO-LUMO, ce qui montrant une stabilité, bien que cet écart soit inférieur pour la pyrazolooxazine-2-thione **2** par rapport à la pyrazolooxazine-2-one **1** (2,91 contre 3,211 eV). La pyrazolooxazine-2-thione **2** est la plus réactive et donne plus d'électrons que **1** car son énergie d'ionisation (5,533 eV) est inférieure à celle de **1** (5,929 eV). Au contraire, le caractère électrophile de **1** est supérieur à celui de **2**, car son affinité électronique A est légèrement supérieure (2,717 vs 2,572 eV).

**2** présente également une faible dureté ( $\eta$ ) (1,480 eV) et une plus grande mollesse globale (S) (0,338 eV).. La faible valeur du potentiel chimique (-4,323 eV) et la valeur élevée de l'indice électrophile (5,819 eV) de **1** favorisent son comportement électrophile.

De même, le potentiel chimique élevé (-4,053 eV) et le faible indice électrophilie (5,547 eV) pour **2** favorisent son comportement nucléophile. [52]

La HOMO et la LUMO de la pyrazolooxazine-2-one **1** et de la pyrazolooxazine-2-thione **2** sont représentés dans la figure 2 (la phase positive est représentée en rouge et la phase négative en vert). Comme on pouvait s'y attendre, ils sont très similaires, en particulier les HOMOs; ces OM frontaliers présentent un caractère  $\pi$ , la HOMO étant principalement localisée sur la partie donneuse de la molécule comprenant le groupe phényle et la LUMO sur l'électron dessinant la moitié de la molécule. Les surfaces potentielles électrostatiques considérées ci-dessous indiqueront plus précisément les sites riches ou pauvres en électrons des molécules.



**Figure 2.** HOMO et LUMO de pyrazolooxazine-2-one (**1**, à gauche) et de pyrazolooxazine-2-thione (**2**, à droite).

Les couleurs des atomes sont gris pour le carbone, bleu pour l'azote, rouge pour l'oxygène, jaune pour le soufre et blanc pour les atomes d'hydrogène.

**3.2. Analyse NBO des systèmes de pyrazolooxazine.**

L'analyse NBO prend en compte les interactions possibles entre les orbitales naturelles du donneur (*i*) et de l'accepteur (*j*). [46-49] L'énergie de stabilisation correspondante  $E^{(2)}$  est calculée à l'aide de la théorie de perturbation. Cette énergie est associée à une délocalisation électronique entre l'orbitale des donneurs et l'orbitale des accepteurs; des valeurs  $E^2$  élevées indiquent une forte interaction stabilisante entre ces orbitales. Les résultats obtenus pour les énergies de stabilisation reportées dans le tableau 2.

<b>1</b>			<b>2</b>		
Donneur ( <i>i</i> )	Accepteur ( <i>j</i> )	$E^2$ kcal/mol	Donneur ( <i>i</i> )	Accepteur ( <i>j</i> )	$E^2$ kcal/mol
$\pi$ (C <sub>4</sub> - C <sub>5</sub> )	$\pi^*$ (C <sub>6</sub> - C <sub>4</sub> )	21.6	$\pi$ (C <sub>4</sub> - C <sub>5</sub> )	$\pi^*$ (C <sub>6</sub> - C <sub>4</sub> )	21.4
$\pi$ (C <sub>6</sub> - C <sub>4</sub> )	$\pi^*$ (C <sub>3</sub> - C <sub>2</sub> )	19.7	$\pi$ (C <sub>6</sub> - C <sub>4</sub> )	$\pi^*$ (C <sub>3</sub> - C <sub>2</sub> )	19.6
$\pi$ (C <sub>6</sub> - C <sub>4</sub> )	$\pi^*$ (C <sub>5</sub> - O <sub>4</sub> )	22.0	$\pi$ (C <sub>6</sub> - C <sub>4</sub> )	$\pi^*$ (C <sub>5</sub> - O <sub>4</sub> )	21.8
<i>n</i> (LP <sub>2</sub> N <sub>1</sub> )	$\pi^*$ (N <sub>2</sub> - C <sub>3</sub> )	22.5	<i>n</i> (LP <sub>2</sub> N <sub>1</sub> )	$\pi^*$ (N <sub>2</sub> - C <sub>3</sub> )	22.5
<i>n</i> (LP <sub>2</sub> N <sub>1</sub> )	$\pi^*$ (C <sub>5</sub> - O <sub>6</sub> )	62.8	<i>n</i> (LP <sub>2</sub> N <sub>1</sub> )	$\pi^*$ (C <sub>5</sub> - O <sub>6</sub> )	62.7
<i>n</i> (LP <sub>2</sub> O <sub>7</sub> )	$\pi^*$ (C <sub>2</sub> - O <sub>1</sub> )	36.7	<i>n</i> (LP <sub>2</sub> S <sub>7</sub> )	$\pi^*$ (C <sub>2</sub> - O <sub>1</sub> )	17.5
<i>n</i> (LP <sub>2</sub> O <sub>7</sub> )	$\pi^*$ (O <sub>1</sub> - N <sub>3</sub> )	25.3	<i>n</i> (LP <sub>2</sub> S <sub>7</sub> )	$\pi^*$ (O <sub>1</sub> - N <sub>3</sub> )	11.5
<i>n</i> (LP <sub>1</sub> O <sub>1</sub> )	$\pi^*$ (C <sub>2</sub> - O <sub>7</sub> )	40.4	<i>n</i> (LP <sub>1</sub> O <sub>1</sub> )	$\pi^*$ (C <sub>2</sub> - S <sub>7</sub> )	45.9
<i>n</i> (LP <sub>1</sub> O <sub>1</sub> )	$\pi^*$ (C <sub>6</sub> - C <sub>4</sub> )	29.0	<i>n</i> (LP <sub>1</sub> O <sub>1</sub> )	$\pi^*$ (C <sub>6</sub> - C <sub>4</sub> )	27.1
<i>n</i> (LP <sub>1</sub> N <sub>3</sub> )	$\pi^*$ (C <sub>2</sub> - O <sub>7</sub> )	57.3	<i>n</i> (LP <sub>1</sub> N <sub>3</sub> )	$\pi^*$ (C <sub>2</sub> - S <sub>7</sub> )	70.0
<i>n</i> (LP <sub>1</sub> N <sub>3</sub> )	$\pi^*$ (C <sub>4</sub> - C <sub>5</sub> )	37.6	<i>n</i> (LP <sub>1</sub> N <sub>3</sub> )	$\pi^*$ (C <sub>4</sub> - C <sub>5</sub> )	36.1

**Tableau 2.** Résultats de l'analyse NBO pour les composés 1 et 2 au moyen

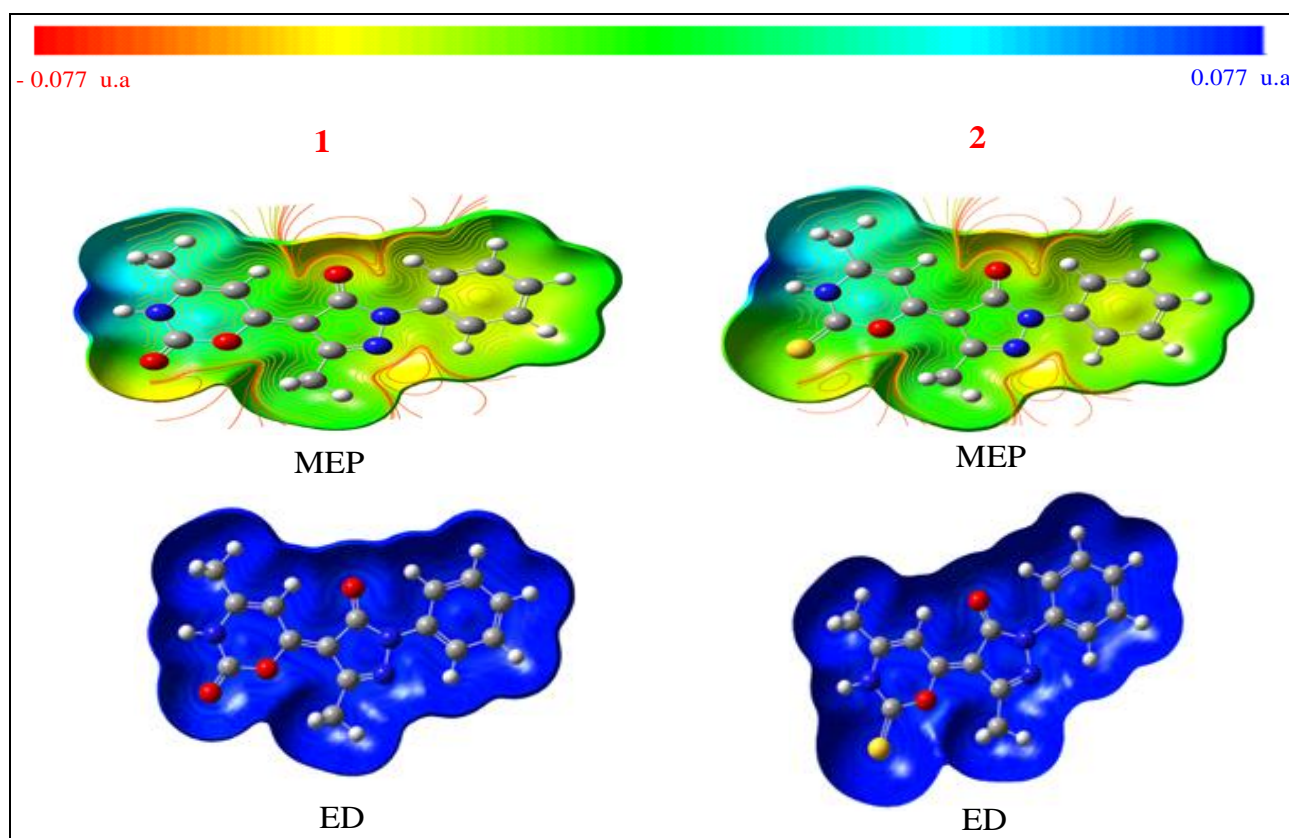
DFT/B3LYP // 6-311 ++ G (d, p).

Une interaction importante est relative au couple du doublet libre *n* d'atomes d'azote (LP<sub>2</sub>N<sub>1</sub>) en interaction avec l'orbitale anti-liaison  $\pi^*$  (C<sub>5</sub>-O<sub>6</sub>). Cette interaction est forte et stabilise **1** par 62,8 kcal / mol et **2** par 62,7 kcal / mol. La molécule **1** est également stabilisée par les interactions entre *n* (LP<sub>1</sub>N<sub>3</sub>)  $\pi^*$  (C<sub>2</sub>-O<sub>7</sub>) et entre *n* (LP<sub>1</sub>O<sub>1</sub>)  $\pi^*$  (C<sub>2</sub>-O<sub>7</sub>) et les énergies correspondantes sont respectivement 57,6 et 40,4 kcal / mol. qui sont plus faibles par rapport aux mêmes interactions pour **2**. En effet, les résultats de l'analyse NBO montrent que **2** est hautement stabilisé par les interactions entre *n* (LP<sub>1</sub>N<sub>3</sub>)  $\pi^*$  (C<sub>2</sub>-S<sub>7</sub>) et *n* (LP<sub>1</sub>O<sub>1</sub>)  $\pi^*$  (C<sub>2</sub>-S<sub>7</sub>) les énergies correspondantes étant respectivement égales à 70,0 et 45,9 kcal / mol.

Les valeurs élevées des énergies  $E^{(2)}$  trouvées pour **1** et **2** indiquent que les interactions impliquant les paires isolées d'hétéro-atomes jouent un rôle important dans la stabilisation de ces composés.

### 3.3. Surfaces à potentiel électrostatique moléculaire (MEP) des pyrazolooxazines.

Parmi les descripteurs permettant des corrélations entre la structure moléculaire et les propriétés physico-chimiques des molécules, on peut utiliser les potentiels électrostatiques moléculaires (MEP) qui distinguent les zones riches en électrons (sites d'une attaque électrophile) de celles pauvres en électrons (attaque nucléophile). [53,54] MEP ont été déterminés ainsi que la densité électronique (DE) des deux espèces. [55] MEP et ED de **1** et **2** sont affichés sur la Figure 3.

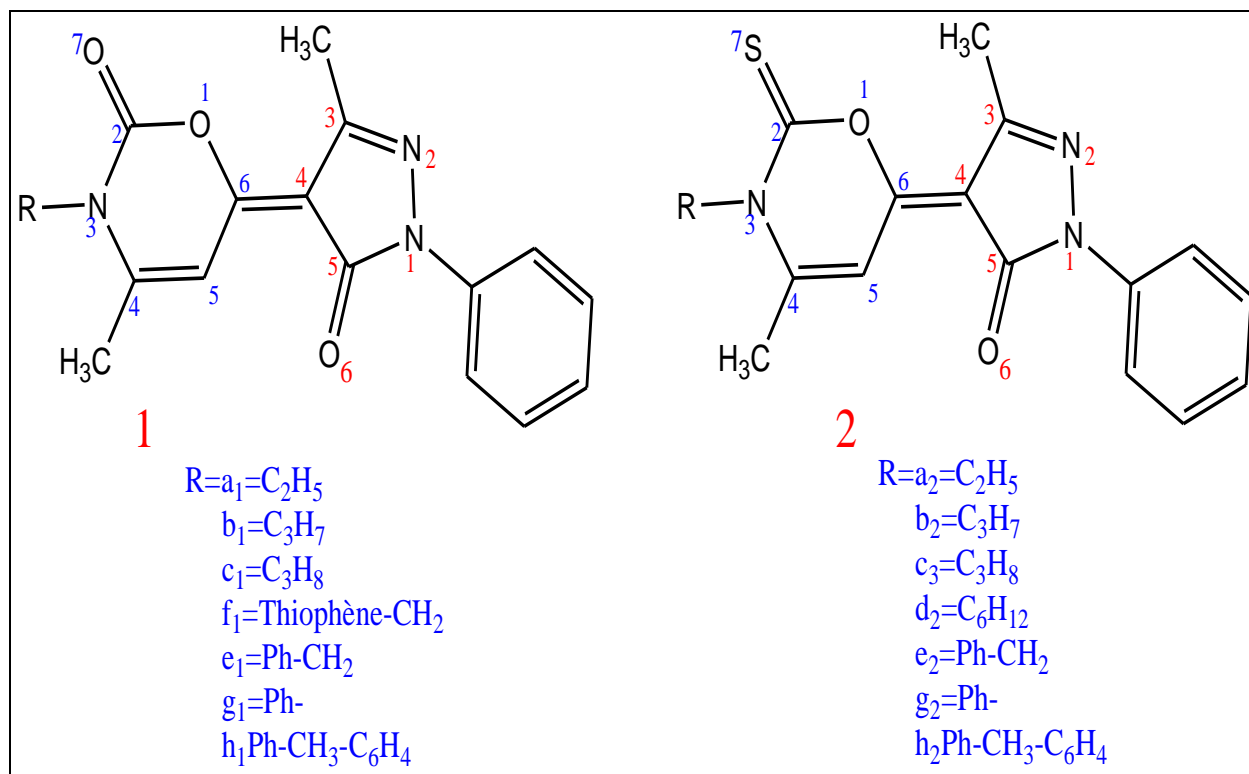


**Figure 3.** Potentiel électrostatique moléculaire (MEP) et densité électronique de (**1**) et de (**2**). Les couleurs des atomes sont gris pour le carbone, bleu pour l'azote, rouge pour l'oxygène, jaune pour le soufre et blanc pour les atomes d'hydrogène.

Les MPE sont des outils utiles pour prédire les processus biologiques, en particulier les sites d'attaque électrophile ou nucléophile par un réactif. Sur la figure 3, les différentes amplitudes du MEP sont données par différentes couleurs, comme suit: rouge <orange <jaune <vert <bleu. [56] La région proche des atomes d'azote du noyau pyrazole et de l'atome d'oxygène du noyau oxazine est caractérisée par la couleur rouge et présente une densité électronique élevée (ED). Elle fait donc référence à un potentiel négatif. Par conséquent, une attaque électrophile est préférable sur ces sites. D'autre part, la région autour des atomes d'oxygène et du cycle benzénique est plus jaune, indiquant un potentiel moins négatif que le précédent. La région verte fait référence à un potentiel électrostatique neutre. Sur le MEP de la pyrazolooxazine-2-thione, les mêmes régions de potentiel négatif et de potentiel positif sont les mêmes que pour **1**, sachant que le soufre a un potentiel négatif (Figure 3). Si l'on considère la carte de densité électronique, on peut voir que l'atome d'hydrogène du cycle oxazine porte une grande charge positive impliquant une forte attraction (couleur bleu foncé), une couleur bleu clair entourant les atomes d'hydrogène du groupe méthyle dans le cycle oxazine, indiquant un potentiel moins positif que pour le groupe méthyle dans le cycle oxazine; par conséquent, l'attaque nucléophile est préférée dans ces sites pour **1** et **2** (Figure 3).

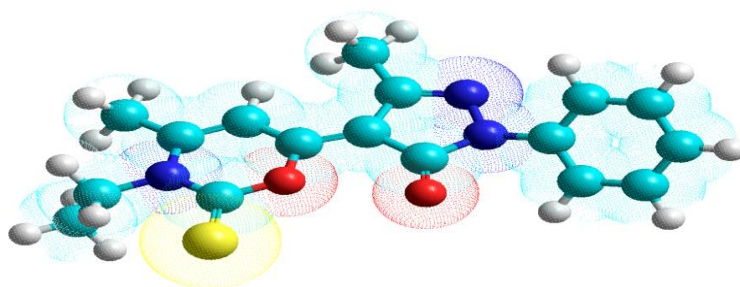
#### 3.4. Etude qualitative de la relation structure-activité des dérivés de pyrazolooxazine.

Dans les méthodes QSAR, on associe les descripteurs structurels ou les propriétés d'une série de composés à leurs activités biologiques. Pour notre travail, l'approche QSAR sera utilisée pour comparer les propriétés des dérivés de pyrazolooxazine se différenciant par le substituant R lié à l'atome d'azote numéro 3 (Figure 4), sachant que ces molécules pourraient présenter une activité biologique anti-inflammatoire. [1,2] Certaines propriétés physico-chimiques ont été calculées à l'aide de HyperChem 8.07 (Surface, volume, polarisabilité, réfractivité et hydratation, énergie et masse) et d'autres à l'aide de la base de données en ligne Molinspiration [Surface polaire TPSA, Nombre de liaisons rotatives nrotb, nON des accepteurs d'hydrogène (atomes d'O, N) et nHNH des donneurs d'hydrogène (groupes OH, NH)]. La structure des différents dérivés à étudier est donnée dans la figure 4. La figure 5 représente la structure dans l'espace de l'un de ces dérivés, à savoir le composé **a2**,



**Figure 4.** Étude des dérivés de 1 et de 2.

*R est le groupe substituant attaché à l'atome d'azote 3.*



**Figure 5.** Conformation 3D de a<sub>2</sub>.

*Les couleurs des atomes sont vert pour le carbone, cyan pour l'azote, rouge pour l'oxygène, jaune pour le soufre et blanc pour les atomes d'hydrogène.*

### 3.5 Descripteurs QSAR des dérivés de pyrazolooxazine.

La prise en compte des volumes moléculaires dans les études QSAR est essentielle car elle permet de déterminer les caractéristiques de transport des molécules (en relation avec l'absorption intestinale ou la pénétration de la barrière hémato-encéphalique). En ce qui concerne la réfractivité molaire, elle est liée au volume des molécules et aux forces de dispersion de London qui agissent dans l'interaction médicament-récepteur; c'est un paramètre stérique essentiel pour étudier l'interaction du ligand avec le récepteur. [57]

La polarisabilité moléculaire détermine la capacité d'une molécule à subir des distorsions électroniques importantes pour les forces intermoléculaires. [58]

La détermination de la stabilité de différentes conformations moléculaires dans les solutions aqueuses est basée sur leur énergie d'hydratation, alors que la prédiction des propriétés de transport du médicament est basée sur la surface totale de la surface polaire (TPSA). [59]

Ce dernier descripteur est défini comme la somme des surfaces des atomes polaires (généralement l'oxygène, l'azote et l'hydrogène lié) dans une molécule. C'est un paramètre qui a une bonne corrélation avec l'absorption intestinale humaine, la perméabilité monocouche de Caco-2 et la pénétration de la barrière hémato-encéphalique. [60] Les molécules dont les valeurs de TPSA sont égales ou supérieures à  $140 \text{ \AA}^2$  devraient présenter une faible absorption intestinale. [61] Le nombre de liaisons en rotation (nrotb) est un descripteur de la biodisponibilité orale des médicaments; il mesure la flexibilité moléculaire. [62]

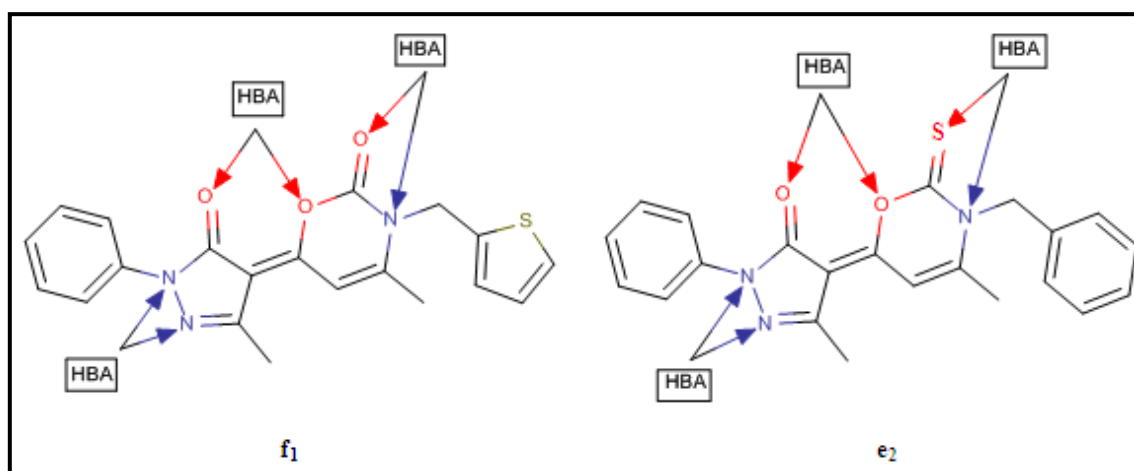
Les liaisons du rotateur sont définies comme une simple liaison sans anneau, liée aux charges sans hydrogène. Les liaisons Amide C-N ne sont pas prises en compte en raison de leur barrière haute énergie lors de la rotation. Les descripteurs QSAR calculés sont donnés dans le tableau 3.

Dérivés 1								
Composés	masse	Surface Å <sup>2</sup>	Volume Å <sup>3</sup>	Polarisabilité Å <sup>3</sup>	Réfractivité Å <sup>3</sup>	ΔG <sub>Hyd</sub> kcal/mol	<a href="#">TPSA</a>	nrotb
<b>a1</b>	325.367	560.890	943.667	34.967	92.510	-3.2	70.04	2
<b>b1</b>	339.394	585.903	990.414	36.802	96.982	-2.8	70.04	3
<b>c1</b>	339.394	585.903	585.903	36.802	96.982	-2.8	70.04	3
<b>e 1</b>	373.411	620.575	1056.315	40.957	116.798	-5.5	70.04	3
<b>f1</b>	379.433	608.15	1025.246	40.479	114.094	-6.0	70.04	3
<b>g1</b>	359.384	605.139	1017.873	39.122	112.634	-5.8	70.04	2
<b>h1</b>	373.411	634.794	1070.789	40.957	116.916	-4.7	70.04	2
Dérivés 2								
Composés	masse	Surface Å <sup>2</sup>	Volume Å <sup>3</sup>	Polarisabilité Å <sup>3</sup>	Réfractivité Å <sup>3</sup>	ΔG <sub>Hyd</sub> kcal/mol	<a href="#">TPSA</a>	nrotb
<b>a2</b>	341.428	574.020	968.144	38.127	100.797	-4.2	70.04	2
<b>b2</b>	355.454	599.146	1019.433	39.962	105.268	-3.7	52.97	2
<b>c2</b>	378.468	617.577	1050.370	40.636	107.113	-4.2	52.97	3
<b>d2</b>	378.468	611.646	1045.480	40.636	107.113	-5.6	52.97	3
<b>e2</b>	372.421	608.729	1027.783	40.060	106.701	-7.2	70.04	2
<b>g2</b>	389.472	647.978	1100.222	44.117	117.166	-5.3	52.97	2

**Tableau 3.** Descripteurs QSAR des dérivés de pyrazolooxazines.

Dans le tableau 3, l'ordre décroissant de l'amplitude de polarisabilité des dérivés étudiés de **1**: h> e> f> g> b> a> c alors que pour les dérivés **2**, il s'agit de: h> c = e> g> b> a. L'ordre de polarisabilité est approximativement le même pour le volume et la surface pour les deux séries de dérivés. Dans les dérivées de **1**, les surfaces varient de 560,890 Å<sup>2</sup> à 634,794 Å<sup>2</sup>. Les dérivés de **1** présentent une grande variation de la distribution en volume, les espèces **h1** et **e1** présentant les volumes les plus élevés, respectivement 1070.789 Å<sup>3</sup> et 1056. 315 Å<sup>3</sup> (tableau 3). Dans le cas des dérivés de **2**, **g2** et **c2** présentent les volumes les plus élevés; respectivement 1100,222 Å<sup>3</sup> et 1050, 370 Å<sup>3</sup> (tableau 3).

L'énergie libre d'hydratation la plus élevée pour les dérivés de **1** est celle de **f<sub>1</sub>** (6,0 kcal / mol) et la plus faible est celle de **b<sub>1</sub>** (2,8 kcal / mol) (tableau 3). Dans le cas des dérivés de **2**, l'énergie d'hydratation la plus importante est celle de **e<sub>2</sub>** (7,2 kcal / mol) et l'énergie d'hydratation absolue la plus basse est celle de **b<sub>2</sub>** (3,7 kcal / mol) (tableau 3). Dans l'environnement biologique, les molécules polaires sont entourées de molécules d'eau; des liaisons hydrogène pourraient ainsi se former entre les molécules d'eau et le soluté. Les sites donneurs de protons interagissent avec l'atome d'oxygène de l'eau et les sites accepteurs de protons interagissent avec l'atome d'hydrogène de la molécule d'eau. Les premiers conduisent à des complexes à forte liaison hydrogène. Ces molécules hydratées sont déshydratées au moins partiellement avant et pendant l'interaction biologique. Les interactions à basse énergie sont réversibles. [63] La même valeur TPSA pour les dérivés de **1** (70,04 Å<sup>2</sup>) est observée et elle est bien inférieure à 140 Å<sup>2</sup>; nous observons également pour les dérivés de **2** que le TPSA est dans la plage de 52,97 Å<sup>2</sup> - 70,04 Å<sup>2</sup>. L'ensemble des composés ciblés sont faiblement flexibles. Les sites d'attaque [accepteurs H (HBA)] sont illustrés à la figure 6.



**Figure 6.** Sites d'attaque pour **f<sub>1</sub>** et **e<sub>2</sub>**.

### 3.6. Détermination des propriétés médicamenteuses et calcul de l'efficacité lipophile (LipE).

Les structures de tous les dérivés de pyrazolooxazines (Figure 4) ont été conçues pour être utilisées avec la version en ligne Molinspiration ([www.molinspiration.com](http://www.molinspiration.com)) a fin de déterminer les propriétés moléculaires (nombre de donneurs et d'accepteurs de liaisons hydrogène, poids moléculaires) (Tableau 4). Le point de comparaison entre médicaments semble être un modèle de référence souhaitable pour coder l'équilibre entre les propriétés moléculaires d'un composé qui influe sur sa pharmacodynamique et sa pharmacocinétique lors de l'analyse finale, optimise leur absorption, leur distribution, leur métabolisme et leur excrétion (ADME) au cours de la dernière analyse dans le corps humain en tant qu'un médicament. [64] Ces paramètres permettent d'identifier l'absorption orale ou la perméabilité membranaire qui se produit lorsque la molécule considérée répond à la «règle de cinq» de Lipinski (poids moléculaire  $\leq 500$  Da,  $\log P \leq 5$ , H donneur (HBD)  $\leq 5$  et accepteurs H (HBA)  $\leq 10$ ). Les molécules qui ne suivent pas plus d'une de ces conditions peuvent présenter des difficultés de biodisponibilité et une probabilité élevée de surpasser la diversité de médicaments. [65] Un composé est susceptible d'être actif par voie orale s'il suit la règle de Lipinski; Cependant, il convient de signaler certains médicaments oraux ne respectant pas la règle, tels que l'atorvastatine, la cyclosporine. Le coefficient de partage Oct1 / eau est largement utilisé pour estimer la pénétration et la perméabilité de la membrane, notamment l'absorption gastro-intestinale, le croisement cerveau-cerveau et les corrélations avec les propriétés pharmacocinétiques. [66-69] En d'autres termes, les molécules de médicaments de bas poids moléculaire (<500) sont facilement transportées, diffusées et absorbées par rapport aux molécules lourdes. Les quantités d'accepteurs de liaisons hydrogène (atomes O et N) et de donneurs de liaisons hydrogène (NH et OH) se révèlent être critiques pour le développement de médicaments car elles ont une influence sur l'absorption et la perméation. [70]

**Prédiction de l'activité.**

Les composés considérés appartiennent à Lipinski et al. limite, à savoir moins (inferieur) de 10 et 5, respectivement. LipE est un paramètre impératif pour normaliser le caractère lipophile; il est utilisé pour comparer des composés de différents pouvoirs (pIC50) et lipophilicité (Log P). Par ailleurs, l'efficacité lipophile est définie comme le pIC50 (ou pEC50) qui présente un moindre intérêt que le logP du composé. [71] La puissance in vitro et la lipophilie des composés sont des paramètres importants à évaluer expliquant la recherche d'une relation équilibrée entre la puissance observée in vitro et les propriétés lipophiles des composés chimiques évalués sur la base du concept d'efficacité lipophile (LipE). ). Ryckmans et al. ont rapporté que les composés de haute qualité ont des valeurs de LipE plus élevées. [72]

Les résultats des calculs relatifs à ces propriétés sont présentés dans le tableau 4.

Dérivés 1							
Composés	PIC50a	LipEb	LogPc	MW	nON	nOHNH	n violations
a1	3.699	1.819	1.880	325.367	6	0	0
b1	3.699	1.416	2.283	339.394	6	0	0
c1	3.699	1.416	2.283	339.394	6	0	0
e1	4.602	3.710	0.892	373.411	6	0	0
f1	3.699	4.196	-0.497	379.433	6	0	0
g1	4.100	3.729	0.371	359.384	6	0	0
h1	4.040	3.516	0.524	373.411	6	0	0
Dérivés 2							
Composés	PIC50a	LipEb	LogPc	MW	nON	nOHNH	n violations
a2	3.699	0.698	3.001	341.428	5	0	0
b2	3.699	0.295	3.404	355.454	5	0	0
c2	3.699	-0.123	3.822	378.468	5	0	0
e2	4.602	0.780	3.822	378.468	6	0	0
g2	4.750	0.383	4.367	372.421	5	0	0
h2	4.670	-0.117	4.787	389.472	5	0	0
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ nON - accepteur d'hydrogène (O, N)</li> <li>➤ nOHNH - donneur d'hydrogène (OH, NH)</li> <li>➤ nviolations: nombre de paramètre de violation</li> <li>➤ <sup>a</sup>pIC50= -log IC50, IC50 activité anti-inflammatoire</li> <li>➤ <sup>b</sup>LipE= pIC50– c LogP</li> <li>➤ <sup>c</sup>Calculer par HyperChem programme</li> </ul>							

**Tableau 4.** Efficacité lipophile et règle de cinq de Lipinski pour la ressemblance médicamenteuse des dérivés de pyrazolooxazine.

Nos calculs montrent que les valeurs de Log P se situent dans l'intervalle (-0,497) - (2,283) pour les dérivées de **1** et (3,001) - (4,7787), pour les dérivées de **2**. Les composés **c<sub>1</sub>**, **b<sub>1</sub>** dérivées de **1** et la dérivée **h<sub>2</sub>** de **2** ont la plus grande hydrophilie sur la base de leurs valeurs log P significatives, tandis que **f<sub>1</sub>** et **a<sub>2</sub>** sont les plus lipophiles. Cela implique que ces composés auront une faible perméabilité à travers la membrane cellulaire. Pour une bonne amélioration de l'absorption, de la biodisponibilité et de la perméabilité orale, des modifications structurelles doivent être effectuées. Le résultat des calculs montre que tous les composés répondent à la «règle des cinq» de Lipinski, ce qui suggère que ces composés ne devraient théoriquement pas poser de problèmes de biodisponibilité orale. Les résultats rapportés dans le tableau 4, montrent que **f<sub>1</sub>** présente la valeur de LipE la plus élevée (4.196) dans l'ensemble de données; par conséquent, il peut être considéré comme l'une des espèces les plus intéressantes en ce qui concerne l'activité biologique. [42]

#### 4. Conclusion.

L'étude théorique des propriétés moléculaires des dérivés de la pyrazolooxazine susceptibles de présenter des activités anti-inflammatoires, a été réalisée au moyen de calculs DFT/B3LYP//6-311++G (d, p). Les calculs de la DFT indiquent que la pyrazolooxazine-2-thione **2** présente un écart énergétique HOMO-LUMO inférieur à celui de la pyrazolooxazine-2-one **1** donc **2** il est le plus réactif que **1**. L'analyse NBO a montré que de fortes interactions intramoléculaires se produisaient dans la pyrazolooxazine-2-one **1** et la pyrazolooxazine-2-thione **2**. Le composé **2** est plus réactif et donne plus d'électrons que **1** puisque son énergie d'ionisation (5,533 eV) est inférieure à celle de **1** (5,929 eV). Le caractère électrophile de **1** est supérieur à celui de **2**, car son affinité électronique A est légèrement supérieure (2,717 vs 2,572 eV); de plus, son indice d'électrophilicité est également plus élevée.

Une série de pyrazolooxazine substituée différemment a été envisagée afin de vérifier leur activité biologique. Il a été trouvé que ces composés devraient présenter une bonne perméabilité de la membrane plasmique cellulaire. En outre, ils satisfont à la «règle des cinq» de Lipinski, indiquant que ces composés n'auraient théoriquement pas de problèmes de biodisponibilité orale. En particulier, le **f<sub>1</sub>** (un cycle thiophène lié à l'atome d'azote 3 sur 1) qui a la plus haute valeur de LipE de l'ensemble de données pourrait être considéré comme un bon candidat pour les tests biologiques. [42]



La question est de savoir si la description des phénomènes en théorie quantique répond bien aux conditions que l'on est en droit d'attendre d'une théorie complètement satisfaisante. La première chose que l'on exige d'une théorie est évidemment que ses prévisions soient en accord avec les observations expérimentales : Or il est bien certain que la théorie quantique remplit cette condition, au moins dans le domaine de la physique atomique et moléculaire. Mais une théorie physique ne peut prétendre être complète si elle se borne à prédire ce qu'on observe lorsqu'on fait telle ou telle expérience. Au départ de toute entreprise scientifique on pose comme postulat fondamental que la nature possède une réalité objective, indépendante de nos perceptions sensorielles ou de nos moyens d'investigation ; l'objet de la théorie physique est de faire un compte-rendu intelligible de cette réalité objective.

**A. MESSIAH, Mécanique quantique, Paris, Dunod, 1969, tome 1, p. 127.**

## CHAPITRE III :

*Partie 1 : Les descripteurs Chimiques de la DFT Conceptuelle et le  
nouveau Descripteur Dual de la Sélectivité*

## **I-Introduction.**

Le comportement d'un atome ou d'une molécule est souvent caractérisé par quelques paramètres, que les chimistes déduisent de leurs expérience et leurs intuition et les utiliser pour prédire la réactivité chimique. D'où l'importance particulière accordée par un chimiste dans l'objectif de la compréhension du déroulement des réactions ainsi que leurs prédictions. [73] Deux catégories se présentes dans les théories quantiques de la réactivité chimique : [74,75]

- Les méthodes statiques dans lesquelles la réactivité est exprimée par indices caractérisant la molécule à l'état isole.
- Les méthodes dynamiques dans lesquelles la réactivité est exprimée par des indices caractérisant la molécule en état d'interaction avec d'autres molécules.

*En 1931, le développement de Huckel a marqué le point de départ de la modélisation théorique de la réactivité. [76] A présent, l'étude théorique de la réactivité chimique peut être envisagée par l'utilisation de :*

- La théorie de la fonctionnelle de la densité. [77]
- La théorie des orbitales frontières initiée par Fukui en 1952. [78]
- La théorie de l'état de transition. [79]

Plusieurs modèles sont utilisés dans l'étude de la sélectivité. Actuellement, l'étude théorique de la sélectivité se base sur le calcul de l'indice dual.

## **II- Principe HSAB (Hard and Soft Acid and Base).**

Le principe de HSAB acronyme de Hard and Soft Acid and Base principe ( en français: principe des acides et bases durs et mous) a été introduit par le chimiste américain Ralph G. Pearson en 1963. Afin de rationaliser un certain nombre de faits expérimentaux. Cet auteur distingue trois catégories d'acides et bases de Lewis : les durs (hard), les mous (soft) et une catégorie intermédiaire (borderline).

L'application du principe de HSAB a donné de bons résultats dans la résolution de grands problèmes des réactions acide-base. Pearson a proposé, en 1963, de classer les acides et les bases en quatre catégories : [80]

- Les acides durs qui regroupent les électrophiles de petite taille, très positivement chargés et faiblement polarisables.
- Les acides mous qui regroupent les électrophiles de grosse taille, faiblement positivement chargés et fortement polarisables.
- Les bases dures qui regroupent les nucléophiles peu polarisables.
- Les bases molles qui regroupent les nucléophiles très polarisables.

En se basant sur cette classification , Pearson a formulé son principe HSAB comme suit :

« Les acides durs se lient fortement aux bases dures et les acides mous se lient fortement aux bases molles ».

## **III- La régiosélectivité.**

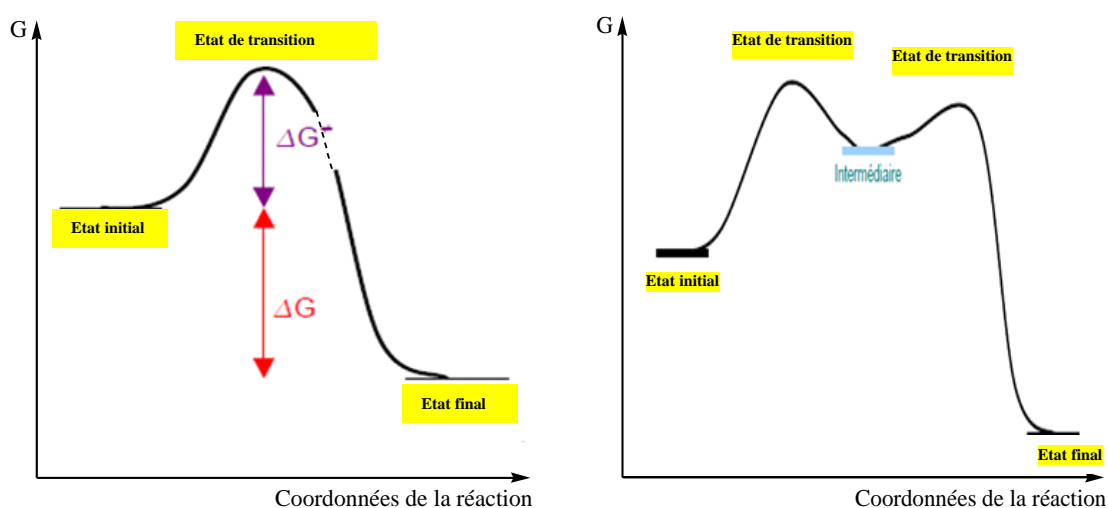
Pour rendre compte de la régiosélectivité, des lois empiriques ont été énoncées dès la fin du 19<sup>ème</sup> siècle. La célèbre règle de Markovnikov, énoncée en 1868, que l'on peut reformuler ainsi :

« Lors de l'addition d'un hydracide HX sur un alcène dissymétrique, l'atome d'halogène se fixe sur l'atome de carbone le plus substitué ». [81]

#### IV- Modèle théorique basé sur la théorie de l'état de transition (TST).

L'état de transition TST (Theory of the State of Transition) est l'état le plus énergétique dans le passage d'un réactif vers un produit. Cet état n'est pas observable et cela est dû à la transformation spontanément en produit. [79,82] Pour atteindre l'état de transition, il faut

fournir de l'énergie qu'on appelle l'énergie d'activation ( $\Delta G^\ddagger$ ). L'énergie d'activation est la différence entre l'énergie du réactif et celle de transition. Un intermédiaire est un état légèrement stable entre le réactif et le produit. La figure ci-dessus montre l'état de transition ainsi que l'état intermédiaire :



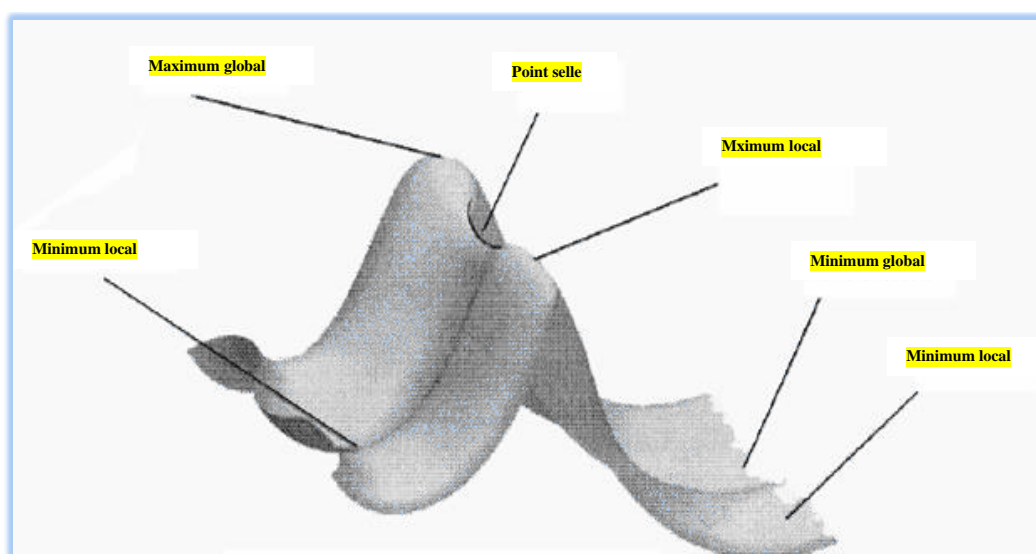
**Figure 1 :** Profils énergétiques.

L'énergie d'activation représente la barrière énergétique ou coût énergétique nécessaire à la réorganisation électronique des espèces, qui a lieu au cours de la réaction.

Si on relie cette énergie d'activation à la répartition statique des molécules en fonction de leur énergie propre, on constate que plus cette barrière est basse, la proportion de molécules ayant une énergie propre supérieure à l'énergie d'activation nécessaire pour entrer en réaction. Cette remarque justifie la relation entre la vitesse de réaction et l'énergie d'activation.

L'optimisation de la géométrie constitue la première étape dans l'étude de la molécule à l'aide des méthodes de calcul. Cette opération vise, en général, à repérer un minimum sur la surface d'énergie potentielle afin de prédire les structures d'équilibre de systèmes moléculaires.

Pour cette raison, les optimisations de la géométrie en vue d'obtenir un minimum, sont appelées aussi des minimisations. La représentation de la surface d'énergie potentielle joue un rôle central dans la description théorique de la réactivité chimique, structure et des propriétés moléculaires, [83] et dans la compréhension des réactions chimiques. [84] Le paramètre dit coordonnée de réaction permet de décrire un chemin de réaction, il permet de suivre l'évolution de la géométrie du système des réactifs aux produits. La variation de l'ensemble des réactifs en fonction de cette coordonnée nous permet de connaître son énergie à n'importe quel point et ensuite d'obtenir une surface d'énergie potentielle PES (figure 2):



**Figure 2 :** *Surface d'énergie potentielle.*

Les Maxima et les minima sont les points critiques de la surface. Le calcul de fréquences nous permet de déterminer leur nature. Les réactifs et les produits (minimum) sont caractérisés par un ensemble de fréquences de vibration réelles, tandis qu'un état de transition (maximum) est caractérisé par la présence d'une et une seule fréquence imaginaire.

## **V- Modèle théorique basé sur la théorie des orbitales moléculaires frontières.**

La théorie des orbitales frontières de Fukui et l'équation de Klopman-Salem se basent sur la théorie des orbitales moléculaires.

### **1- Théorie des orbitales moléculaires frontières (FMO).**

K. Fukui en 1952 a développé la théorie des orbitales frontières afin d'expliquer la régiosélectivité observée lors de réactions mettant en jeu des composés aromatiques. D'après cette théorie, les électrons frontières jouent un rôle décisif dans la réactivité. En effet, les interactions entre les orbitales de haute énergie sont les plus importantes, c'est une interaction entre l'orbitale la plus haute occupée de l'un des composés (HOMO : Highest Occupied Molecular Orbital) et l'orbitale la plus basse vide de l'autre composé (LUMO : Lowest Unoccupied Molecular Orbital). [85] La théorie des orbitales frontières a permis de faire beaucoup de progrès dans la rationalisation de la réactivité chimique.

#### **a- Contrôle de charges et contrôle frontalier.**

Lorsque l'interaction qui se développe entre les réactifs est de nature électrostatique, on dit que la réaction est sous contrôle frontalier. Dans de nombreux cas, les deux types d'interactions sont présents, mais l'un ou l'autre peut dominer. [86]

#### **b- Caractère électrophile et nucléophile.**

Les orbitales frontières jouent le même rôle que les orbitales de valence chimique, le réactif qui a tendance à céder les électrons, est un réactif nucléophile. Le réactif qui a tendance à en accepter, est un électrophile. Donc un réactif nucléophile est caractérisé par une orbitale haute en énergie et un réactif électrophile par une orbitale basse en énergie. [87]

## 2- Equation de Klopman-Salem.

La théorie des orbitales frontières (FMO) est basée sur l'approche de Coulson, et de Longuet-Higgins [88]. En utilisant la théorie de perturbation, Klopman [89] et Salem [90] ont donné une équation déterminant ainsi l'énergie gagnée ou perdue lors de l'interaction entre deux molécules. Elle s'écrit comme:

$$\Delta E = \left( -\sum_{a,b} (q_a + q_b) \beta_{ab} S_{ab} \right) + \left( \sum_{k<l} \frac{Q_k Q_l}{\epsilon R_{kl}} \right) + \left( \sum_r^{Occ.} \sum_s^{Unocc.} - \sum_r^{Unocc.} \sum_s^{Occ.} \frac{2 \left( \sum_{a,b} C_{ra} C_{sb} \beta_{ab} \right)}{E_r - E_s} \right) \quad (1)$$

Avec :

$q_a, q_b$ : sont des populations électroniques des orbitales a et b respectivement.

$\beta$  et  $S$ : sont les intégrales de résonance et de recouvrement.

$Q_k$  et  $Q_l$ : sont les charges totales des atomes k et l.

$\epsilon$ : est la constante diélectrique locale.

$R_{kl}$ : est la distance entre l'atome k et l ( $k < l$ ).

$C_{ra}$  et  $C_{sb}$ : sont les coefficients des orbitales atomiques a et b dans l'orbitale moléculaire r et s respectivement ( $s \neq r$  et  $a \neq b$ ).

$E_r$  et  $E_s$ : sont les énergies des orbitales moléculaires r et s respectivement.

- Le premier terme est le terme de répulsion lors de l'interaction entre les orbitales occupées de la première molécule avec les orbitales occupées de la deuxième molécule.
- Le deuxième terme représente simplement la répulsion ou l'attraction coulombienne. Ce terme est évidemment important lorsque les ions ou molécules polaires réagissent ensemble.
- Le troisième terme représente l'interaction entre toutes les orbitales occupées avec toute les orbitales virtuelles, c'est la perturbation du second ordre et l'interaction la plus importante correspond au écart  $E_r - E_s$  minimal, et à partir de ce terme on peut déduire que l'interaction entre la HOMO et la LUMO correspond à la plus faible valeur de  $E_r - E_s$  et par conséquent une grande contribution du troisième terme pour l'équation (1).

En 1968, G. Klopman et L. Salem ont exprimé l'énergie d'interaction entre deux molécules comme une perturbation de la somme des énergies de chacune des molécules lorsqu'elles sont isolées. Lorsque deux molécules chimiques A et B entrent en interaction, les parties chargées de chaque molécule entrent en interaction coulombienne avec les parties chargées de la seconde molécule. De plus, leurs orbitales moléculaires se perturbent les unes des autres.

L'énergie d'interaction  $\Delta E_{A-B}$  est la somme de deux termes :

- Un terme d'interaction électrostatique  $\Delta E_{IE}$ .
- Un terme de perturbation  $\Delta E_P$ .

D'où :

$$\Delta E_{A-B} = \Delta E_{IE} + \Delta E_P \quad (2)$$

Selon la distribution de charges au sein des deux molécules, le terme d'interaction électrostatique ( $\Delta E_{IE}$ ) peut être positif (déstabilisant) et comme il peut être négatif (stabilisant).

L'application de la théorie de perturbation conduit à écrire :

$$\Delta E_P = \Delta E_R + \Delta E_{TC} \quad (3)$$

- $\Delta E_R$  est un terme positif (déstabilisant), qui traduit la répulsion exercée entre les orbitales moléculaires occupées des deux molécules. Il représente la répulsion stérique.
- $\Delta E_{TC}$  est un terme négatif (stabilisant), il rend compte du fait que les orbitales moléculaires occupées d'une molécule se mélangent avec les orbitales moléculaires vacantes de la seconde molécule, permettant ainsi un transfert de charge partiel entre les deux molécules A et B.

L'énergie d'interaction entre deux molécules est donc le résultat de trois contributions : électrostatique, stérique et transfert de charge. Si entre deux approches possibles des deux molécules,  $\Delta E_{IE}$  reste constant avec la variation du terme  $\Delta E_{TC}$ , la sélectivité de la réaction sera gouvernée par le transfert de charge. La réaction est sous contrôle de transfert de charge. D'autre part, si  $\Delta E_{TC}$  reste constant alors que  $\Delta E_{IE}$  varie, la sélectivité de la réaction sera gouvernée par les interactions électrostatiques. La réaction est dite sous contrôle électrostatique.

## **VI- Modèle théorique basé sur la théorie de la fonctionnelle de la densité.**

Selon R.G.Parr, le modèle théorique basé sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT en anglais Density Functional Theory) qui consiste à donner un cadre théorique précis à des concepts souvent mal définis caractérisant la réactivité chimique est un modèle qui a été jugé le plus fructueux et semble toujours le plus prometteur. Il a été développé à partir des années 1980. [91]

La théorie de la fonctionnelle de la densité permet de déterminer le potentiel chimique électronique, l'électronégativité, la mollesse, la dureté, l'électrophilie...etc.

### **1- Descripteurs globaux.**

#### **a- Le potentiel chimique $\mu$ .**

Le potentiel chimique mesure la tendance des électrons à s'échapper d'une molécule. C'est une constante caractéristique de la molécule.

Deux définitions différentes ont été données au potentiel chimique :

$$\mu = \left( \frac{\partial E}{\partial N} \right)_V \quad (4)$$

$$\mu = \left( \frac{\delta E_{ele} [\rho_0]}{\delta \rho} \right)_V = v(\vec{r}) + \left( \frac{\delta F_{HK} [\rho_0]}{\delta \rho} \right) \quad (5)$$

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

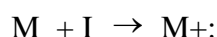
En 1961, Iczkowski et Margrave ont défini l'électronégativité  $\chi$  par la relation: [92]

$$\chi = -\left(\frac{\partial E}{\partial N}\right)_v = -\mu \quad (6)$$

L'électronégativité  $\chi$ , peut être définie comme étant la moyenne du potentiel d'ionisation  $I$  et de l'affinité électronique  $A$ . c'est une mesure utile de la tendance d'une espèce à attirer des électrons. [93]

#### **$\alpha$ - Potentiel d'ionisation I.**

C'est l'énergie nécessaire pour arracher un électron d'un système. C'est-à-dire l'énergie nécessaire pour passer de la molécule neutre ( $N$  électrons) au cation ( $N-1$  électrons)



$$I = E(N-1) - E(N). \quad (7)$$

#### **$\beta$ - Affinité électronique A.**

C'est l'énergie gagnée par un système lorsqu'il capte un électron. C'est à dire le gain d'énergie qu'accompagne le passage d'un système neutre à un anion :



$$A = E(N) - E(N+1). \quad (8)$$

**b- La dureté chimique  $\eta$  et la mollesse globale S.**

La première dérivée partielle de  $\mu$  par rapport à N (nombre total d'électrons) est définie comme la dureté (hardness) globale  $\eta$  du système. [94]

$$\eta = \frac{1}{2} \left( \frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right) = \frac{1}{2} \left( \frac{\partial \mu}{\partial N} \right) \quad (9)$$

La mollesse S (softness) globale d'un système est définie comme l'inverse de la dureté :

$$S = \frac{1}{2\eta} \quad (10)$$

En utilisant la méthode des différences finies, on obtient :

$$\eta = \frac{I - A}{2} \quad (11)$$

$$S = \frac{1}{I - A} \quad (12)$$

**c- Indice d'électrophilicité  $\omega$ .**

L'indice d'électrophilicité  $\omega$  est lié au potentiel chimique  $\mu$  par la relation suivante : [95]

$$\omega = \mu^2 / 2\eta \quad (13)$$

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

#### **d- Indice de nucléophilicité N.**

L'indice de nucléophilie ne peut pas être définie par une procédure variationnelle, parce qu'il n'y a pas une stabilisation électronique moléculaire le long de la soustraction de la densité électronique d'une molécule.

En absence d'un descripteur de nucléophile, Domingo et al. [96] ont proposé que le fait que si une molécule est faiblement électrophile, alors elle est systématiquement fortement nucléophile n'est vrai que pour des molécules simples.

Par contre, les éthylènes capto-donneurs (CD) et les molécules complexes portant plusieurs groupements fonctionnels, peuvent être à la fois de bons nucléophiles et de bons électrophiles. Par conséquent, l'indice de nucléophilie ne peut pas être défini comme l'inverse de l'électrophilie. Très récemment, Domingo et al. ont prouvé que le caractère nucléophile d'une molécule peut être relié à l'aptitude de supprimer sa densité électronique. La plus simple approche de nucléophilie est de la considérer comme une valeur négative des potentiels d'ionisation de la phase gazeuse (intrinsèque), IP, à savoir,  $N = -IP$ . Pour des valeurs élevées de nucléophilie correspondent des valeurs faibles de potentiels d'ionisation et inversement. Domingo et al. ont utilisé les énergies (HOMO) obtenus par la méthode de Kohn-Sham.

L'indice de nucléophilie (N) empirique (relatif) est défini comme suit [97] :

$$N = E_{HOMO_{(Nu)}} - E_{HOMO_{(TCE)}} \quad (14)$$

On note que l'échelle de la nucléophilie est référencié par rapport à la molécule tétracyanoéthylène (TCE) prise comme une référence car elle présente la plus basse énergie HOMO dans une grande série de molécules déjà étudiées dans le cadre des cycloadditions polaires de Diels-Alder. Ce choix permet de gérer facilement une échelle nucléophilique des valeurs positives.

## 2- Descripteurs locaux.

A partir des densités électroniques du système à N, N+1 et N-1 électrons, il est possible d'avoir accès aux fonctions de Fukui, et de là aux molleses locales et aux pouvoirs électrophiles locaux.

### a-Indice de Fukui.

La fonction de Fukui  $f_k$ , correspondant au site k d'une molécule, est définie comme la première dérivée de la densité électronique  $\rho(r)$  d'un système par rapport au nombre d'électrons N à un potentiel externe  $V(r)$  constant : [98]

$$f_k = \left[ \frac{d\rho(r)}{dN} \right]_{V(r)} = \left[ \frac{\delta\mu}{\delta V(r)} \right] \quad (15)$$

La forme condensée des fonctions de Fukui dans une molécule avec N électrons a été proposée par Yang et Mortier: [99]

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

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

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

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

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

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

Il a été montré, pour les réactions contrôlées par les frontières, qu'une grande valeur de l'indice de Fukui signifie une grande réactivité du site. [100]

### **b-Mollesse locale.**

La mollesse locale  $S_k$  est définie par: [73]

$$S_k = \left[ \frac{\partial \rho(r)}{\partial \mu} \right]_{v(r)} = \left[ \frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right] \left[ \frac{\partial N}{\partial \mu} \right]_{v(r)} = S f_k \quad (16)$$

Les mollesses locales condensées  $S_k^\pm$  peuvent être facilement calculées à partir des fonctions

de Fukui condensées  $f_k^\pm$  et de la mollesse globale S :

$$S_k^- = S \left[ q_k(N) - q_k(N-1) \right] = S f_k^-$$

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

### **c-Le pouvoir électrophile local.**

Un système peut avoir un certain pouvoir électrophile global, cela ne signifie pas que tous les sites réactionnels le constituant ont la même capacité à recevoir des électrons, d'où la nécessité de définir un pouvoir électrophile local.

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

Il est défini comme suit :

$$\omega(\vec{r}) = \omega f(\vec{r}) \quad (17)$$

## Les descripteurs Chimiques de la DFT Conceptuelle et le nouveau Descripteur Dual de la Sélectivité

Ainsi, on peut définir les indices locaux de nucléophilie électrophilie.

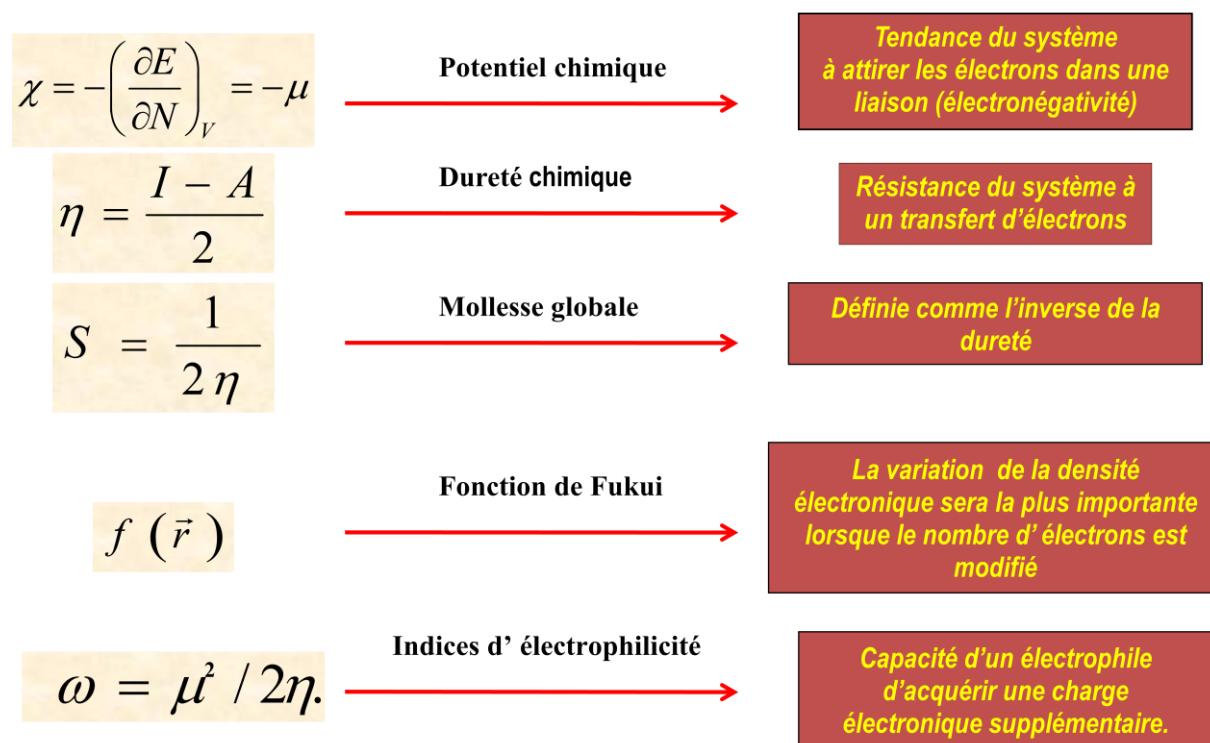
$$\omega^+(\vec{r}) = \omega f^+(\vec{r})$$

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

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

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

[101-103]



**Figure 3 :** Descripteurs globaux de la réactivité chimique.

## VII- Nouveau descripteur dual de la sélectivité.

L'utilisation des descripteurs de réactivité dérivés de la DFT ont montrés leurs objectifs pour prédire les sites moléculaires les plus réactifs vis-à-vis d'une attaque électrophile. Malgré leurs efficacités, nous rencontrons des inconvénients. Comme exemple, le cas des groupements carbonyles, dont les fonctions de Fukui bien le carbone est un site électrophile mais qui attribuent à l'oxygène un caractère électrophile non négligeable. Cela est une contradiction aux résultats expérimentaux.

L'introduction d'un nouveau descripteur dual de réactivité possède une signification physique qui met en lumière l'adéquation d'une relation entre leurs signes des valeurs et le caractère nucléophile ou électrophile d'un site moléculaire. C'est-à-dire dans le processus de sélectivité.

[104,105]

Le descripteur dual de réactivité peut être défini : [106]

- Soit comme la réponse des fonctions de Fukui à la variation du nombre d'électron du système.
- Soit comme la variation de la dureté système lorsque le potentiel externe change.

Sachant que les fonctions de Fukui correspondent à la réponse de la densité électronique au changement de particules.

$$\Delta f(r) = \left[ \frac{\delta f(r)}{\delta N} \right]_{v(r)} = \left[ \frac{\delta \eta}{\delta v(r)} \right]_N \quad (18)$$

La normalisation des fonctions Fukui nous ramène :

$$\frac{\delta}{\delta N} \int f(r) dr = 0 \quad (19)$$

et 
$$\int \Delta f(r) dr = 0 \quad (20)$$

L'utilisation des définitions mathématiques, il a été trouvé des relations liant l'indice dual et les fonctions de Fukui électrophile, nucléophiles et radicalaire. Cette relation est donné par les expressions approximatives suivantes : [86]

$$f^+(r) = f^0(r) + \frac{1}{2} \Delta f(r) \quad (21)$$

$$f^-(r) = f^0(r) - \frac{1}{2} \Delta f(r) \quad (22)$$

Le comportement électrophile ou nucléophile d'un atome dans la molécule peut être caractérisé de manière alternative de la fonction  $\Delta f(r)$  :

- ◆ Si la valeur du descripteur dual en un point est nulle ( $\Delta f(r) = 0$ ) alors sa réactivité est mal définie, il n'est ni nucléophile ni électrophile.
- ◆ Si  $\Delta f(r) > 0$  au point  $r$  donc le site moléculaire à un caractère électrophile.
- ◆ Si  $\Delta f(r) < 0$  au point  $r$  d'où le site moléculaire à un caractère nucléophile.

Le signe du descripteur permet de distinguer les parties électrophile et les parties nucléophile à l'intérieur d'une molécule. Ainsi que l'ensemble des descripteurs de la DFT ont permis de donner un cadre conceptuel à l'étude de la réactivité et de la sélectivité d'une réaction chimique.

### VIII-Technique de calcul.

Il existe des techniques théoriques, pour déterminer la surface d'énergie potentielle afin de comprendre un mécanisme réactionnel donné.

Parmi ces techniques il ya le SCAN, [107] permet l'évaluation d'une région de la surface d'énergie potentielle. Ce calcul permet de déterminer des énergies pour des structures différentes. A partir des résultats de cette technique nous pouvons obtenir l'image de la surface que nous avons explorée.

La géométrie d'un état de transition est caractérisée par une dérivée première d'énergie qui est nulle et seulement la première valeur de la dérivée seconde doit être imaginaire. Une des méthodes théoriques qui a été proposée pour trouver l'état de transition est la méthode Synchronous Transit-guided Quasi-Newton (QSTN), c'est une méthode qui a été développée par H.B. Schlegel et ses collaborateurs. [108, 109] Après avoir localisé l'état de transition et vérifié par le calcul de fréquences qu'il est caractérisé par une seule fréquence imaginaire. Il est nécessaire d'identifier les minima avec l'utilisation d'un type de coordonnée de réaction nommée coordonnée intrinsèque de réaction (IRC : intrinsic coordinate of reaction), [110,111] définie comme processus réactionnel de minimum d'énergie, entre l'état de transition (TS) d'une réaction, les réactifs (composés) et les produits (isomères).

Nous avons effectué une étude de la réaction de sélectivité dans la synthèse d'imidazopyridinylacétamide à l'aide des calculs PM3 et DFT/ B3LYP // 6-311 + G\*. [112, 34, 35,46] Les géométries de ces composés ont été complètement optimisées. Leurs indices dérivants de la DFT conceptuelle et le descripteur dual sont calculés pour déterminer la réactivité locale et globale ainsi que l'orientation privilégiée de la réaction à été étudiée.

## ***Partie 2 : Application***

***Etude DFT de la régiosélectivité, caractérisation et réactivité chimique de la maléïmide vis-à-vis d'une pyridine-1, 2- diamine.***

## 1. Introduction.

Le présent travail est une étude théorique de la synthèse de l'imidazopyridinylacétamide à partir du maléïmide. Les imidazo pyridines, qui constituent une classe d'hétérocycliques à tête de pont à l'azote, ont récemment fait l'objet d'une attention accrue en raison de leurs activités biologiques intéressantes. Par exemple, les 2,3-diarylimidazo pyridines ont montré des propriétés antiprotozoaires, antivirales et anti-apoptotiques. En outre, les imidazo pyridines constituent également la structure de divers médicaments comme le zolpidem, qui est utilisé dans le traitement de l'insomnie, l'alpidem en tant qu'agent anxiolytique. [113-121] La maléïmide, également appelé imides, imides butane ou imides maléïmiques, ressemble aux cétones  $\alpha, \beta$  - insaturées. Ces types de composés sont très utilisés en synthèse dans les réactions de condensations. En effet, ils se prêtent bien aux amines aliphatiques; ils donnent des pipérazines et avec les amines aromatiques (orthophénylènediamine) de quinoxalines fonctionnalisées. [122]

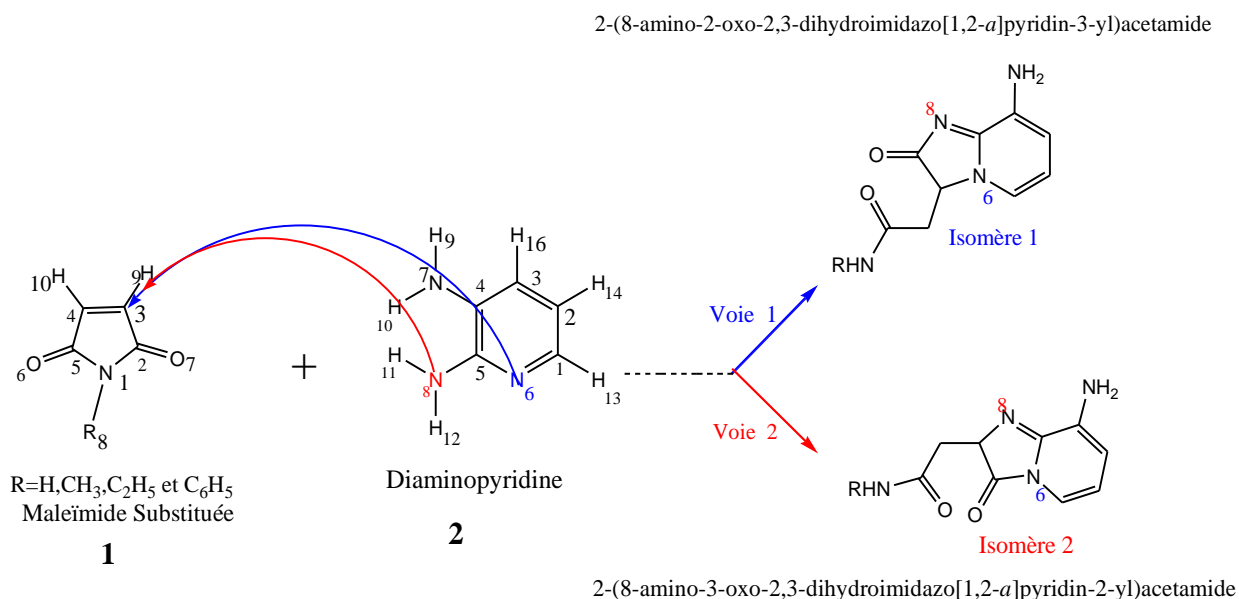
Les hétérocycles thiazolidinone ou imidazol ont une grande importance dans la chimie médicale moderne. La diversité de la réponse biologique de ces molécules a suscité un vif intérêt de la part des chimistes tant en médecine que en synthèse. Un large éventail de composés possédant un support thiazolidinone a été utilisé comme anti-inflammatoire, anti-prolifératif, antiviral, anticonvulsivant, anti-diabétique, anti-hyperlipidémique, antifongique cardiovasculaire, anti-tuberculeux et antibactérien. [120,121]

Dans notre étude, nous avons étudié théoriquement le mécanisme réactionnel dans la synthèse des isomères imidazopyridinylacétamide (Figure 1) par l'action de la diaminopyridine 2,3 sur la maléïmide **1** comportant plusieurs centres stéréogéniques et donnant ainsi un modèle de choix dans l'étude de la régio et de la stéréosélectivité.

Notre objectif est de conclure à la préférence de l'un ou l'autre des deux isomères obtenus. Les deux atomes de carbone, sièges de l'attaque nucléophile de l'azote pyridinique et  $\text{NH}_2$ , sont le  $\text{C}=\text{O}$  et le  $\text{C}=\text{C}$  du maléïmide hétérocyclique substituée.

Le but de notre étude est de conclure si l'azote pyridinique  $\text{N}_6$  attaque le  $\text{C}_3=\text{C}$  donc le  $\text{N}_8$  le  $\text{C}_2=\text{O}$  (voie1) ou bien l'inverse (voie 2). Ces deux isomères ont les mêmes éléments structurels en spectroscopie; expérimentalement, on ne peut pas trancher sur la formation de l'un ou l'autre de ces isomères (Figure 1).

# Etude DFT de la régiosélectivité, caractérisation et réactivité chimique de la maléïmide vis-à-vis d'une pyridine-1, 2- diamine.



**Figure1.** Réaction de synthèse étudiée.

Afin de déterminer l'orientation privilégiée des attaques considérées, nous nous sommes basés sur le calcul des densités électroniques, la nucléophilie des sites, le caractère de dureté, de mollesse et de l'énergie des différentes espèces concernées.

L'obtention de l'isomère 2 a été prouvée expérimentalement. [123]

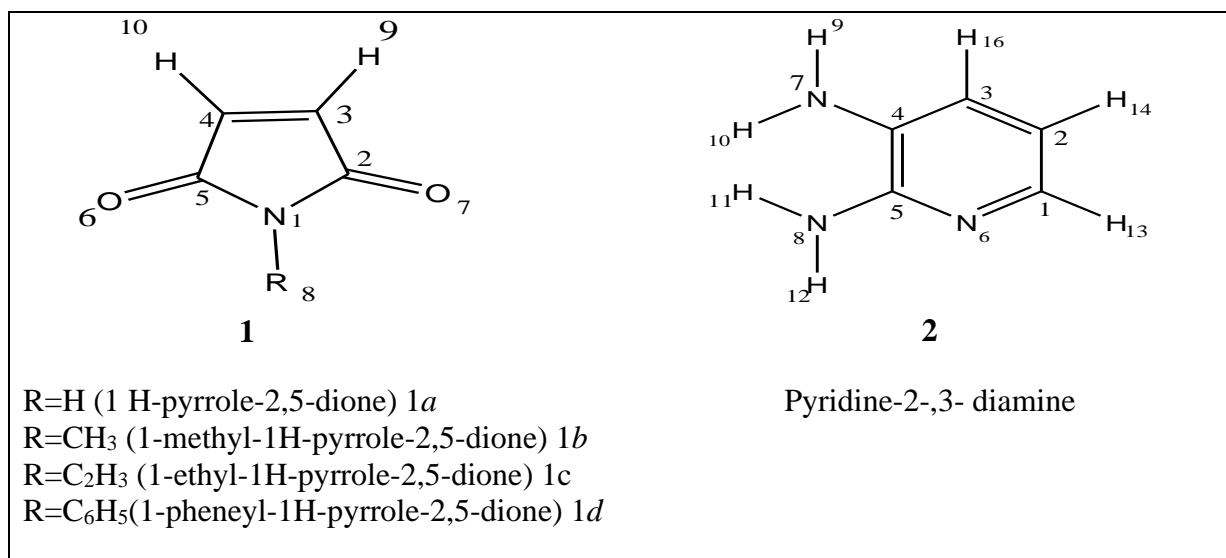
## 2. Détails de calcul :

Les calculs ont été effectués en phase gazeuse selon la méthode semi-empirique PM3 et la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) avec la fonctionnelle B3LYP / 6-311 + G \*. [112, 34, 35, 46] Le programme Gaussian 09 a été utilisé pour tous les calculs présentés dans ce travail. [43] Les géométries des composés (maléïmide substituée et diaminopyridine) ont été entièrement optimisées. Afin de prédire les sites de sélectivité de ces composés vis-à-vis des attaques électrophiles et nucléophiles, différents descripteurs de réactivité ont été calculés à partir de l'analyse de population de Mulliken (MPA). [124,125] Pour déterminer les différents états (intermédiaire, transition et final) de cette réaction, nous avons utilisé les techniques de calcul suivantes: Scan et QSTN. [126-128] Nous avons également utilisé l'analyse NBO pour rechercher et confirmer la stabilité des isomères produits théoriquement, ainsi que le calcul de fréquence pour les études du spectre infrarouge IR. Les résultats obtenus sont comparés aux données expérimentales. [123]

## *Etude DFT de la régiosélectivité, caractérisation et réactivité chimique de la maléïmide vis-à-vis d'une pyridine-1, 2- diamine.*

### 3. Résultats et discussions:

Notons que **1** présente différents substituant ( $R_8 = H, CH_3, C_2H_5, C_6H_5$ ) sur l'azote  $N_1$ , afin d'étudier leur influence sur la sélectivité de la réaction étudiée. La Figure 2 représente les deux réactifs impliqués dans la synthèse de l'imidazopyridinylacétamide étudiée dans ce travail.



**Figure 2.** Présentation des composés étudiés.

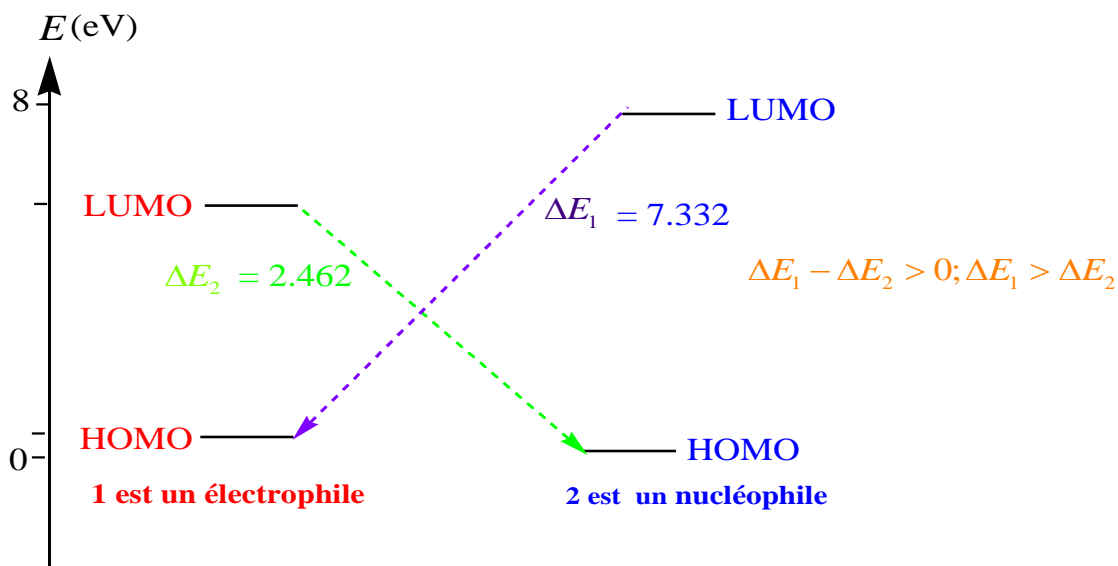
#### 3.1. Gap énergétique.

L'évaluation de la réactivité chimique repose sur les interactions des orbitales moléculaires frontières HOMO et LUMO, qui permettent une estimation de la réactivité moléculaire entre **1** et **2**. [129-131] En effet, si l'interaction  $\Delta E_1 = |E_{LUMO}(2) - E_{HOMO}(1)|$  est inférieure à l'interaction  $\Delta E_2 = |E_{LUMO}(1) - E_{HOMO}(2)|$  et  $\Delta E_1 - \Delta E_2 < 0$ , la molécule **1** est considérée comme donneur d'électrons (nucléophile) alors que **2** est un accepteur d'électron (électrophile) et inversement.

Composés	$\Delta E_{AB}$ (eV)			
	<b>1a</b>	<b>1b</b>	<b>1c</b>	<b>1d</b>
	R=H.	R=CH <sub>3</sub>	R=C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	R=C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
$\Delta E_1 =  E_{LUMO}(2) - E_{HOMO}(1) $	7.332	7.335	7.291	6.784
$\Delta E_2 =  E_{LUMO}(1) - E_{HOMO}(2) $	2.462	2.281	2.313	2.401

**Table 1.** Gap énergétique au moyen de DFT/B3LYP//6-311+G\*.

Les résultats obtenus concernant l'analyse de l'orbitale moléculaire frontières (FMO) montrent que  $(\Delta E_1 - \Delta E_2) > 0$  ( $\Delta E_1 > \Delta E_2$ ), c'est-à-dire que la maléïmide est un accepteur d'électrons (électrophile) et la pyridine-2-,3-diamine est un donneur d'électrons (nucléophile). La possibilité obtenue est illustrée dans la Figure 3:



**Figure 3.** Représentation des interactions des orbitales moléculaires frontières HOMO et LUMO de la maléïmide et la Pyridine-2, 3- diamine.

### 3.2. Descripteurs chimiques.

Afin de confirmer le caractère électrophile ou nucléophile des composés étudiés, les descripteurs de réactivité globale ont été calculés à l'aide de la méthode DFT. [132, 133, 52] Le potentiel chimique obtenu  $\mu$ , dureté  $\eta$ , mollesse  $S$  et l'indice d'électrophilicité  $\omega$  en utilisant les formes théoriques [134-136] suivantes, sont donnés dans le tableau 2.

$$\mu = -\frac{1}{2}(I + A) = \frac{1}{2}(E_{HOMO} + E_{LUMO}) \quad (1)$$

$$\eta = \frac{1}{2}(E_{LUMO} - E_{HOMO}) \quad (2)$$

$$S = \frac{1}{2\eta}, \quad \omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (3)$$

$$N = E_{HOMO(Nu)} + E_{LUMO(TCE)} \quad (4)$$

***Etude DFT de la régiosélectivité, caractérisation et réactivité chimique de la maléïmide vis-à-vis d'une pyridine-1, 2- diamine.***

Descripteurs de réactivité globale (eV)	$E_{HOMO}$	$E_{LUMO}$	$\mu$	$\eta$	$S$	$\omega$	$N$
1a : (R=H)	-7.936	-3.142	-5.539	4.789	0.104	3.200	0.758
1b :(R=CH <sub>3</sub> )	-7.938	-3.323	-5.631	4.615	0.108	3.430	0.755
1 c : (R=C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> )	-7.897	-3.290	-5.594	4.606	0.108	3.390	0.797
1 d :(R=C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	-7.387	-3.202	-5.295	4.184	0.119	3.350	1.306
Diaminopyridine	-5.604	-0.603	-3.104	5.001	0.099	0.960	3.089

**Tableau 2.** Descripteurs de réactivité globale des composés **1** et **2** au moyen de DFT/B3LYP//6-311+G\*.

Les résultats obtenus indiquent que la maléïmide avec R=CH<sub>3</sub> est caractérisée par la plus faible valeur du potentiel chimique, ce qui implique que le composé **1** avec R=CH<sub>3</sub> est stable. Les valeurs de la dureté  $\eta$  sont importantes pour les deux composés **1** et **2**, d'où le caractère de la réaction étudiée est dur-dur et les valeurs obtenues du pouvoir électrophile confirment que **1** est le site le plus réactif pour une attaque électrophile. Le pouvoir nucléophile du **1** dépend de la nature du substituant. En effet, ce caractère augmente avec l'augmentation de l'effet donneur sur le substituant avec des faibles valeurs par rapport à la valeur de **2** ( $N= 3,089$ ) eV. En passant de R = H à R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, le pouvoir nucléophile de **1** augmente de  $N= 1,306$  eV. En revanche, la diaminopyridine dispose du potentiel chimique élevé par rapport à la maléïmide substituée. En conséquence, le transfert d'électrons aura lieu de la diaminopyridine vers la maléïmide substituée.

***Etude DFT de la régiosélectivité, caractérisation et réactivité chimique de la maléimide vis-à-vis d'une pyridine-1, 2- diamine.***

**a. Distribution des charges de 1 et 2.**

Afin de mieux comprendre la distribution de charge de ces composés, la population électronique atomique a été calculée à l'aide de l'analyse de population de Mulliken et de liaisons des orbitales naturelles. Les résultats sont donnés dans les tableaux 3 et 4.

Charges Mulliken								
<i>DFT/B3LYP//6-311+G*</i>					<i>PM3</i>			
	1a	1 b	1c	1d	1 a	1 b	1 c	1d
Atome	R=H	R=CH <sub>3</sub>	R=C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	R=C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	R=H	R=CH <sub>3</sub>	R=C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	R=C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
C <sub>2</sub>	-0.039	-0.033	-0.064	-0.163	0.275	0.285	0.288	0.287
C <sub>3</sub>	0.016	0.077	0.074	0.089	-0.131	-0.135	-0.135	-0.136
Charges NBO								
<i>DFT/B3LYP//6-311+G*</i>					<i>PM3</i>			
	1a	1 b	1 c	1 d	1 a	1 b	1 c	1 d
Atome	R=H	R=CH <sub>3</sub>	R=C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	R=C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	R=H	R=CH <sub>3</sub>	R=C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	R=C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
C <sub>2</sub>	-0.223	-0.215	-0.219	-0.215	-0.282	-0.216	-0.281	-0.262
C <sub>3</sub>	0.652	0.618	0.629	0.634	0.757	0.757	0.756	0.772

**Tableau 3.** Charge de distributions du composé **1** au moyen de *DFT/B3LYP//6-311+G\** et *PM3*.

Charges Mulliken						
<i>DFT/B3LYP//6-311+G*</i>				<i>PM3</i>		
	N <sub>6</sub>	N <sub>7</sub>	N <sub>8</sub>	N <sub>6</sub>	N <sub>7</sub>	N <sub>8</sub>
Atome	-0.098	-0.714	-0.601	-0.105	0.090	0.091
Charges NBO						
<i>DFT/B3LYP//6-311+G*</i>				<i>PM3</i>		
	N <sub>6</sub>	N <sub>7</sub>	N <sub>8</sub>	N <sub>6</sub>	N <sub>7</sub>	N <sub>8</sub>
Atome	-0.503	-0.802	-0.804	-0.562	-0.842	-0.833

**Tableau 4.** Charge de distributions du composé **2** au moyen de *DFT/B3LYP//6-311+G\** et *PM3*.

## *Etude DFT de la régiosélectivité, caractérisation et réactivité chimique de la maléimide vis-à-vis d'une pyridine-1, 2- diamine.*

Les charges de Mulliken calculées et données dans le tableau 3 indiquent que le carbone C<sub>3</sub>, qui présente la charge positive la plus élevée, est le site électrophile du **1** dans DFT/B3LYP // 6-311 + G \*. Dans la méthode PM3, le carbone C<sub>2</sub> porte une charge positive donc il est le site électrophile du **1**.

Au contraire, l'analyse de charge NBO et selon les deux méthodes, la charge positive est portée par le carbone C<sub>3</sub> implique que le carbone C<sub>3</sub> est le site électrophile du **1**.

De plus, dans le tableau 4, les atomes d'azotes N<sub>6</sub>, N<sub>7</sub> et N<sub>8</sub> de **2** sont caractérisés par la plus grande charge négative et représentent donc les sites nucléophiles de ce composé dans la méthode DFT/B3LYP // 6-311 + G \* en utilisant les charges NBO et Mulliken.

Dans la méthode PM3 utilisant les charges de Mulliken, l'atome d'azote N<sub>6</sub> du **2** est caractérisé par la plus grande charge négative et représente donc le site nucléophile de ce composé, mais avec l'utilisation de l'analyse de charges NBO, l'atome d'azote N<sub>6</sub>, N<sub>7</sub> et N<sub>8</sub> du **2** représentent les sites nucléophiles.

L'analyse des charges de Mulliken et de NBO étant insuffisante pour détecter les sites nucléophiles et électrophiles, nous avons utilisé à cet effet l'analyse des coefficients des orbitales frontières.

### **b. Coefficients des orbitales frontières de 1 et 2.**

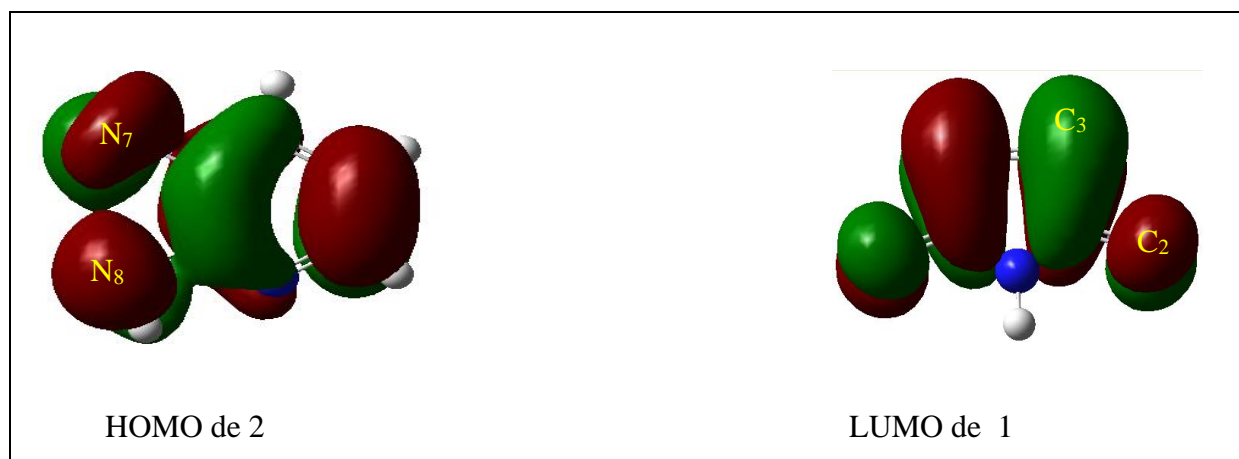
En général, une réaction électrophile et une réaction nucléophile auront lieu de préférence dans les sites moléculaires avec les valeurs les plus élevées pour la densité électronique HOMO et la densité électronique LUMO, respectivement. Les coefficients des orbitales frontières pour les composés **1** et **2** sont présentés dans le tableau 5.

<b>1a</b>	$\phi_{LUMO} = 0,01N_1 + 0,046C_2 + 0,82C_3 - 0,77C_4 - 0,52C_5 + 0,60O_6 - 0,60O_7$
<b>1b</b>	$\phi_{LUMO} = 0,01N_1 + 0,42C_2 + 0,81C_3 - 0,77C_4 - 0,47C_5 + 0,60O_6 - 0,60O_7$
<b>1c</b>	$\phi_{LUMO} = 0,005N_1 + 0,61C_2 + 0,91C_3 - 0,93C_4 - 0,56C_5 + 0,73O_6 - 0,72O_7$
<b>1d</b>	$\phi_{LUMO} = 0,05N_1 + 0,28C_2 + 0,55C_3 - 0,60C_4 - 0,38C_5 + 0,46O_6 - 0,45O_7$
<b>2</b>	$\phi_{HOMO} = 0,17C_1 + 0,58C_2 - 0,098C_3 - 1,35C_4 + 0,61C_5 - 0,18N_6 + 0,93N_7 + 0,21N_8$

**Tableau 5.** Expressions des orbitales frontières du composé **1** et du composé **2** calculées en méthode DFT/B3LYP // 6-311 + G \*.

## *Etude DFT de la régiosélectivité, caractérisation et réactivité chimique de la maléïmide vis-à-vis d'une pyridine-1, 2- diamine.*

Ces résultats indiquent que le coefficient dans la LUMO le plus élevé est sur l'atome de C<sub>3</sub>, la substitution nucléophile devrait préférentiellement se produire en position C<sub>3</sub>. Avec l'augmentation de l'effet donneur sur le substituant, on note une augmentation de la contribution de la charge dans la LUMO pour le carbone C<sub>2</sub> (de R = H vers R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>). Par ailleurs, la contribution la plus importante dans la HOMO concernant les atomes d'azote de **2** est l'atome d'azote N<sub>8</sub> et N<sub>7</sub>. La figure suivante représente la HOMO de **2** et le LUMO de **1**.



**Figure 4.** Représentations des orbitales HOMO et LUMO en méthode DFT/B3LYP // 6-311 + G \*.

Nous avons confirmé nos résultats avec un calcul du pourcentage en poids pour les composés **1** et **2** afin de confirmer les sites d'attaque nucléophiles et électrophiles. Nous regroupons les résultats obtenus dans le tableau 6.

LUMO du 1		HOMO du 2	
C <sub>2</sub>	14	C <sub>1</sub>	15
C <sub>3</sub>	23	C <sub>2</sub>	13
C <sub>4</sub>	23	C <sub>4</sub>	15
C <sub>5</sub>	14	C <sub>5</sub>	13
N <sub>1</sub>	0.17	N <sub>6</sub>	2
		N <sub>7</sub>	22
		N <sub>8</sub>	18

**Tableau 6.** Poids (%) des atomes dans la LUMO de 1 et la HOMO de 2 en méthode DFT/B3LYP // 6-311 + G\*.

Ces résultats montrent que le plus grand poids dans la LUMO pour 1 est porté par les atomes de carbone C<sub>3</sub> et C<sub>4</sub>. Ces deux atomes de carbone sont les sites électrophiles. Pour le composé 2, ce sont les atomes d'azote N<sub>7</sub> et N<sub>8</sub> qui ont le plus grand poids dans la HOMO; ce sont donc les sites nucléophiles. Par contre, la contribution de l'atome d'azote N<sub>6</sub> est très faible.

### c. Indice de Fukui et descripteur dual pour le composé 1 et le composé 2.

La sélectivité de site d'un système chimique ne peut pas être étudiée à l'aide des descripteurs globaux de réactivité. Pour ces descripteurs locaux appropriés tels que la Fonction Fukui (FF) a été utilisé dans plusieurs travaux en tant que descripteur naturel de la sélectivité de site, notamment à la fonction hybride, telle que fonctionnelle B3LYP.

Parr et Yan ont suggéré qu'une grande valeur de la fonction de Fukui indique une plus grande réactivité. [137] Ils ont défini la réactivité d'un site, comme

$$f(\mathbf{r}) = \left[ \frac{\partial \rho(\mathbf{r})}{\partial N} \right]_{v(\mathbf{r})} \quad (5)$$

***Etude DFT de la régiosélectivité, caractérisation et réactivité chimique de la maléïmide vis-à-vis d'une pyridine-1, 2- diamine.***

C'est-à-dire la modification de la densité électronique induite par une modification du nombre d'électrons. Pour décrire la sélectivité d'un site ou la réactivité d'un atome dans une molécule, il est nécessaire de condenser les valeurs de  $f(r)$  autour de chaque site atomique en une valeur unique qui caractérise l'atome dans une molécule. Ceci peut être réalisé par une analyse de population électronique. Ainsi, pour un atome  $k$  dans une molécule, en fonction du type de transfert d'électrons, nous avons trois types différents de fonction de Fukui condensée de l'atome  $k$ .

➤ Pour une attaque nucléophile :  $f_k^+ [q_k(N + 1) - q_k(N)]$  (6)

➤ Pour une attaque électrophile:  $f_k^- [q_k(N) - q_k(N - 1)]$  (7)

➤ Pour une attaque radicalaire:  $f_k^0 [q_k(N + 1) - q_k(N - 1)]/2$  (8)

Où  $q_k$  est la population électronique de l'atome  $k$  dans la molécule. Le  $N$  correspond au nombre d'électrons dans la molécule.  $N + 1$  correspond à un anion et  $N-1$  correspond à un cation. Le nouveau descripteur ( $\Delta f(r)$ ) récemment proposé par Toro-Labbe et al. est défini comme la différence entre les fonctions de Fukui nucléophiles et électrophiles, donné par :  $\Delta f(r) = |f^+(r) - f^-(r)|$  Si  $\Delta f(r) < 0$ , alors le site est préféré pour une attaque électrophile, alors que  $\Delta f(r) > 0$ , le site peut être préféré pour une attaque nucléophile. L'indice de Fukui et le descripteur dual calculés à l'aide de la méthode B3LYP / 6-311 + G \* avec les charges dérivants de Mulliken (MK) sont regroupés dans les Tableaux 7 et 8.

	Site	Neutre	Cation	Anion	$f_k^+$	$f_k^-$	$\Delta f_r$
1a : R=H	C <sub>2</sub>	-0.039	0.047	-0.119	0.086	0.080	0.006
	C <sub>3</sub>	0.016	0.082	-0.013	0.066	0.029	-0.037
1b: R=CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub>	-0.033	-0.055	-0.112	-0.022	0.079	-0.101
	C <sub>3</sub>	0.077	0.024	-0.149	-0.053	0.226	-0.279
1c :R=C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub>	-0.064	-0.085	-0.131	-0.021	0.067	-0.088
	C <sub>3</sub>	0.074	0.030	-0.145	-0.044	0.219	-0.263
1d : R=C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub>	-0.163	0.036	-0.081	0.199	-0.081	0.280
	C <sub>3</sub>	0.089	-0.058	-0.178	-0.147	0.267	-0.414

**Tableau 7:** Réactivité locale et l'indice dual pour l'atome du carbone composé **1** (Maléïmide substituée) avec les charges dérivants de Mulliken (MK) au moyen de DFT/B3LYP//6-311+G\*.

Site	Neutre	Cation	Anion	$f_k^+$	$f_k^-$	$\Delta f_r$
N <sub>6</sub>	-0.098	-0.009	-0.181	0.089	0.083	0.006
N <sub>7</sub>	-0.714	-0.479	-0.054	0.235	-0.660	0.895
N <sub>8</sub>	-0.601	-0.590	0.431	0.011	-1.032	1.043

**Tableau 8:** Calcul la réactivité locale et l'indice dual pour l'atome du carbone composé **2** (la pyridine-2-,3-diamine) avec les charges dérivants de Mulliken (MK) au moyen de *DFT/B3LYP//6-311+G\**.

Le calcul de l'indice de Fukui pour **1** (maléïmide substituée) montre que le carbone C<sub>3</sub> est le site électrophile par rapport au groupe R = CH<sub>3</sub>, R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>. Dans le calcul de l'indice Dual (tableau 7) indique que l'attaque nucléophile du **1** est privilégiée sur l'atome de carbone C<sub>3</sub> [ $\Delta f(r) = -0,037, -0,279, -0,263, -0,414 < 0$  par rapport au groupe R = CH<sub>3</sub>, R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> respectivement]. Dans le tableau 8, les résultats montrent que l'attaque nucléophile se fera avec l'atome d'azote N<sub>8</sub> du **2** [ $\Delta f(r) = 1,043 > 0$ ].

### 3.3. Analyse NBO.

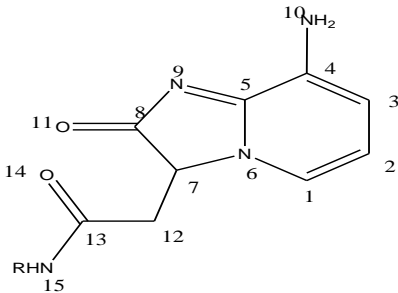
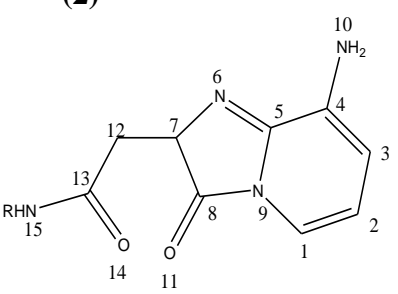
L'application de l'analyse de NBO pour un composé donné est réalisée afin d'étudier le transfert de charge. L'analyse fournit également des informations détaillées sur la délocalisation des électrons entre les orbitales NBO occupées par une orbitale de Lewis occupée (paire seule ou donneur) et formellement inoccupées (de l'accepteur ou de Rydberg). Orbitales NBO non-Lewis correspondant à un donneur et à un accepteur. Les valeurs E (2) obtenues à partir de chaque interaction hyper-conjugative sont chimiquement significatives et peuvent être utilisées comme mesure de la délocalisation intramoléculaire. Plus la valeur E (2) est élevée, plus l'interaction entre les donneurs d'électrons et les accepteurs d'électrons est importante. [49] L'énergie de stabilisation E<sup>2</sup> associée à une paire d'orbitales naturelles donneur (i) et accepteur (j) est donnée par:

$$E^2 = \Delta E_{ij} = q_i F(i, j)^2 / (\varepsilon_j - \varepsilon_i) \quad (9)$$

Où  $q_i$  est l'occupation de l'orbitale donneur,  $F(i, j)$  est l'opérateur de Fock et  $\varepsilon_i, \varepsilon_j$  sont les énergies des orbitales NBOs.

**Etude DFT de la régiosélectivité, caractérisation et réactivité chimique de la maléïmide vis-à-vis d'une pyridine-1, 2- diamine.**

Les résultats obtenus pour les énergies de stabilisation reportées dans le tableau 9 montrent que pour l'isomère 2, l'interaction la plus importante est celle de l'atome d'oxygène de l'imidazole qui donne son doublet d'électrons à l'orbitale antiliante  $\pi^*_{N_9-C_8}$ . Cette interaction stabilise l'isomère 2 de 26,79 Kcal / mol. Notons que cette interaction est plus forte que celle de l'isomère 1. L'isomère 2 est également stabilisé par l'interaction entre le doublet de l'atome d'azote N<sub>9</sub> à l'orbitale  $\sigma^*_{C_5-N_6}$  ainsi que par l'interaction entre les doublets de l'atome d'oxygène O<sub>14</sub> vers l'orbitale  $\sigma^*_{C_{13}-C_{15}}$ . Il existe dans l'isomère 1 les mêmes énergies de stabilisation que celles de l'isomère 2.

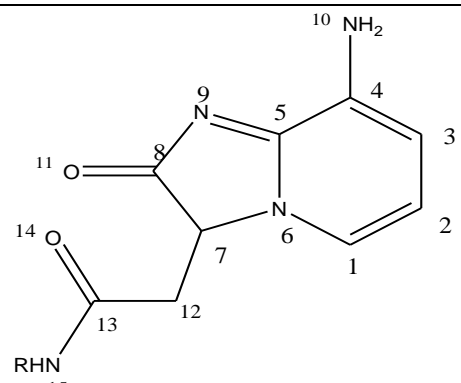
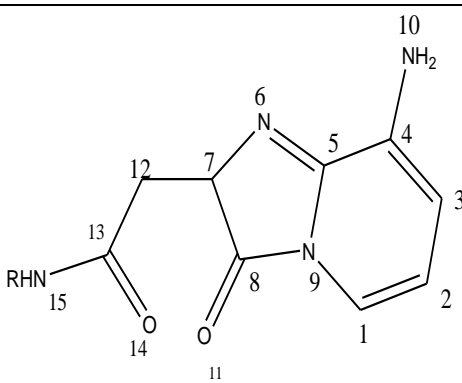
Isomère	Délocalisations	Energies : E <sup>(2)</sup> (Kcal/mol)			
		R=H a	R=CH <sub>3</sub> b	R=C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> c	R=C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> d
<b>(1)</b> 	$n_{O_{14}} \rightarrow \sigma^*_{C_{13}-C_{12}}$	16.08	16.40	16.45	16.24
	$n_{O_{14}} \rightarrow \sigma^*_{C_{13}-C_{15}}$	24.09	24.02	23.93	25.09
	$n_{O_{11}} \rightarrow \sigma^*_{N_9-C_8}$	25.63	25.34	25.35	25.41
	$n_{O_{11}} \rightarrow \sigma^*_{C_8-C_7}$	18.42	18.09	18.05	18.10
	$n_{C_5-N_9} \rightarrow \pi^*_{C_8-O_{11}}$	23.45	23.31	23.40	23.02
	$n_{N_9} \rightarrow \sigma^*_{C_5-N_6}$	11.11	11.11	11.11	11.12
<b>(2)</b> 	$n_{O_{14}} \rightarrow \sigma^*_{C_{13}-C_{12}}$	17.60	16.85	17.76	17.52
	$n_{O_{14}} \rightarrow \sigma^*_{C_{13}-C_{15}}$	24.10	24.37	24.37	23.58
	$n_{O_{11}} \rightarrow \sigma^*_{N_9-C_8}$	26.79	26.72	26.72	26.69
	$n_{O_{11}} \rightarrow \sigma^*_{C_8-C_7}$	15.49	15.42	15.42	15.40
	$n_{N_9} \rightarrow \sigma^*_{C_5-N_6}$	12.92	11.31	11.31	11.29
	<i>LP</i> représente le doublet libre, $\pi^*$ orbitale antiliante.				

**Tableau 9.** Résultats de l'analyse NBO au moyen DFT/B3LYP//6-311+G\* pour les deux isomères.

***Etude DFT de la régiosélectivité, caractérisation et réactivité chimique de la maléïmide vis-à-vis d'une pyridine-1, 2- diamine.***

**3.4. Fréquences (Cm<sup>-1</sup>).**

Les spectres IR calculés des deux isomères étudiés révèlent généralement les différences entre ces isomères. [48] Bien qu'il n'existe pas de relation explicite entre la stabilisation des isomères et le spectre IR, les fréquences des fréquences éliminées et résumées dans le tableau 10 montrent que la fréquence de l'isomère 2:  $\nu_{C_8-O_{11}}$ ,  $\nu_{C_{13}-O_{14}}$  *et*  $\nu_{C_1-H}$  sont plus petites que la fréquence de l'isomère 1. Tous les modes ont tendance à être plus intenses dans l'isomère 2.

Vibration (cm <sup>-1</sup> )	
$\nu_{C_8-O_{11}}$	1692
$\nu_{C_{13}-O_{14}}$	1693
$\nu_{C_1-H}$	3247
$\nu_{C_2-H}$	3215
 <p><b>Isomère 1 (R=H)</b></p>	 <p><b>Isomère 2 (R=H)</b></p>

**Tableau 10.** Fréquences calculées (Cm<sup>-1</sup>) au moyen DFT / B3LYP / 6-311 + G \* pour les deux isomères.

#### 4. Stabilité, barrière et profil énergétique.

Pour déterminer les structures les plus stables des composés étudiés, nous avons réalisé une optimisation complète de la géométrie de chaque composé au moyen des méthodes PM3 et DFT suivie d'un calcul de fréquences.

- Au moyen de la méthode PM3, nous avons déterminé les enthalpies de formation

$\Delta H_f^{0mol}$  des différents composés. Dans les méthodes semi empiriques, l'expression de l'enthalpie de formation développée par Dewar et al. en 2002 est : [138]

$$\Delta H_f^{0mol} = \left[ E_{Tot}^{mol} - \sum_R E_{el}^R (atome) \right] + \sum_R \Delta H_f^{\circ R} (atome)$$

Énergie totale de la molécule.      Énergie électronique des atomes      Enthalpie de formation expérimentale des atomes.

L'enthalpie de formation est une grandeur thermodynamique qui constitue un critère de stabilité. Notons que la molécule la plus stable thermodynamiquement est celle qui présente la plus faible valeur de l'enthalpie de formation.

- Au moyen de la méthode DFT, nous avons calculé les énergies totales des composés étudiés.

Dans le tableau 10, nous donnons les énergies totales calculées au niveau B3LYP/6-311+G\* et l'enthalpie de formation au moyen de la méthode PM3 pour les intermédiaires et les isomères étudiés.

**Etude DFT de la régiosélectivité, caractérisation et réactivité chimique de la maléimide vis-à-vis d'une pyridine-1, 2- diamine.**

	Méthodes							
	PM3				DFT			
	$\Delta H_f^{0mol}$ (kcal/mol)				$E$ (u.a.) B3LYP (6-311+G*)			
	a	b	c	d	a	b	c	d
	$R=H$	$R=CH_3$	$R=C_2H_5$	$R=C_6H_5$	$R=H$	$R=CH_3$	$R=C_2H_5$	$R=C_6H_5$
Intermédiaire 1	-0.04	0.10	0.07	0.19	-718.199	-757.620	-796.884	-949.335
Intermédiaire 2	-0.04	0.00	0.02	0.20	-718.302	-757.650	-796.949	-949.401
Isomère 1	0.04	0.20	0.20	0.20	-717.701	-767.562	-796.794	-949.226
Isomère 2	0.00	0.02	0.05	0.17	-718.162	-767.650	-796.918	-949.341

**Tableau 10.** Energie totale, enthalpie de formation des intermédiaires et isomères calculés en DFT/B3LYP//6-311+G\* et PM3 respectivement.

Les résultats regroupés dans le tableau 10 montrent que les valeurs des enthalpies de formation ainsi que les énergies totales de l'isomère 2 (intermédiaire 2) sont faibles par rapport aux valeurs des enthalpies de formation et les énergies totales de l'isomère 1 (intermédiaire 1) par conséquent, l'isomère 2 (intermédiaire 2) est plus stable que l'isomère 1 (intermédiaire 1).

Pour déterminer les différents états (intermédiaire, transition et état final) de cette réaction, nous avons utilisé les techniques de calcul suivantes: Scan et QSTN.

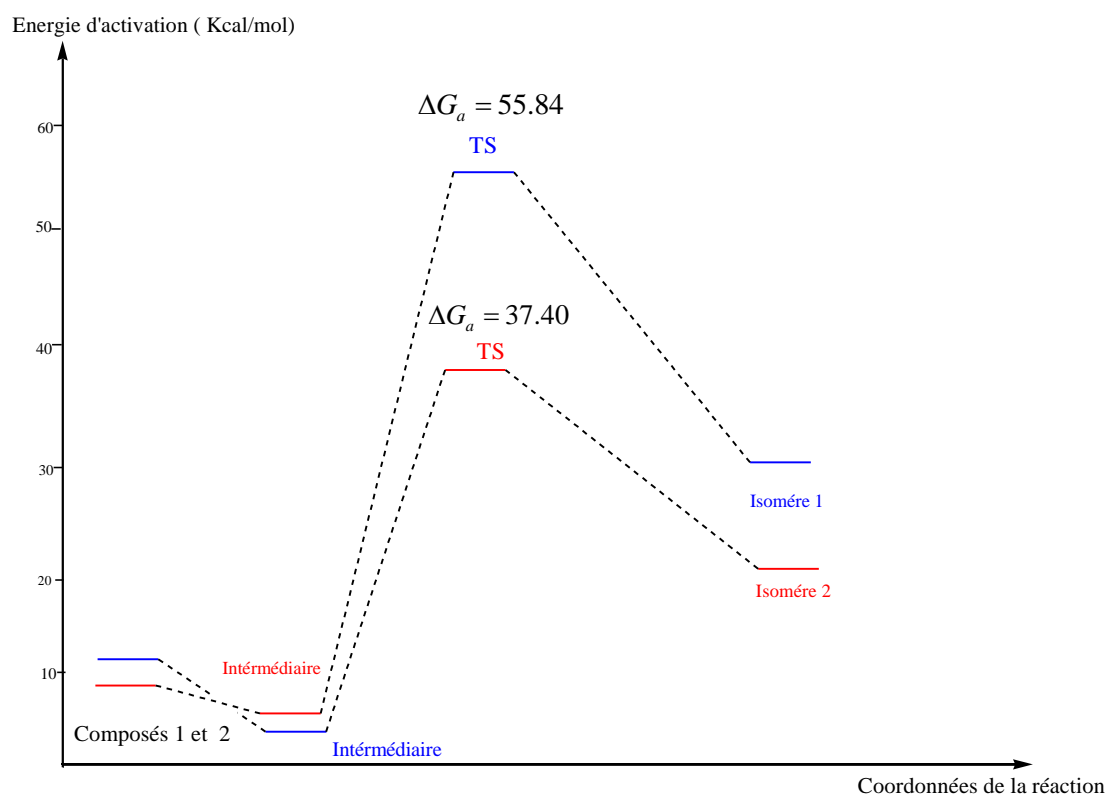
$\Delta G_a^\ddagger$ (Kcal/mol)							
Voie 1				Voie 2			
a	b	c	d	a	b	c	d
$R=H$	$R=CH_3$	$R=C_2H_5$	$R=C_6H_5$	$R=H$	$R=CH_3$	$R=C_2H_5$	$R=C_6H_5$
55.80	75.30	69.00	66.50	37.40	37.60	28.20	21.30

**Table 11.** Energie d'activation pour les deux voies, calculée au moyen B3LYP/6-311+G\*

## *Etude DFT de la régiosélectivité, caractérisation et réactivité chimique de la maléimide vis-à-vis d'une pyridine-1, 2- diamine.*

L'isomère **2** (R = H, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> et R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) obtenu par la voie 2 est de faible valeur en énergie d'activation, ce qui explique la stabilité de cet isomère 2 par rapport à l'isomère **1** (tableau 11).

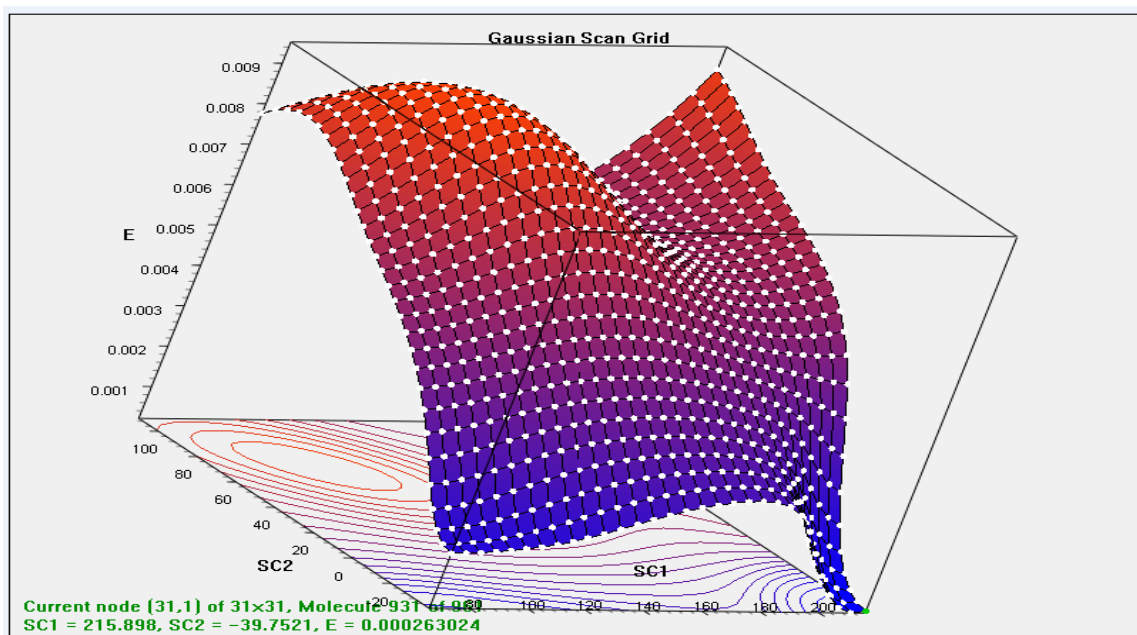
Nous donnons une représentation du profil énergétique et le mécanisme réactionnel correspondant aux deux voies est défini par les figures suivantes.



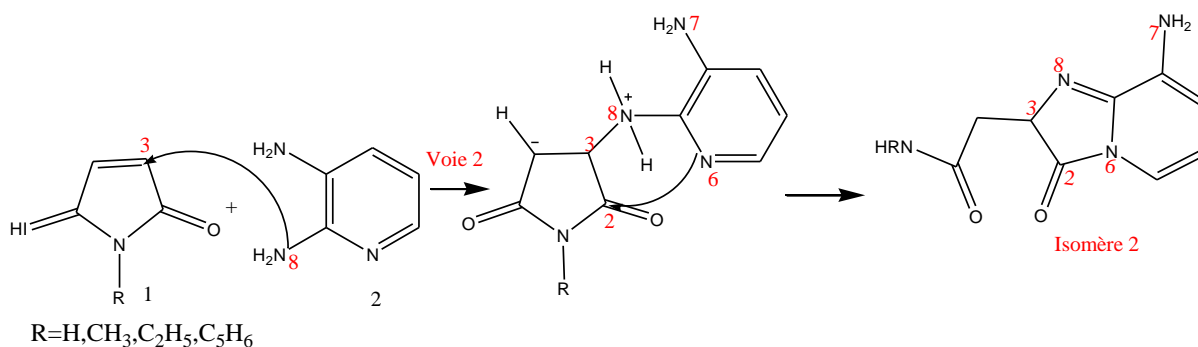
**Figure 4.** Profil énergétique des isomères (R=H) en DFT/ B3LYP//6-311+G\*.

Le profil énergétique représente la différence des énergies d'activations correspondant aux isomères étudiés notant que l'isomère 2 qui est le plus stable.

La figure 5 montre le mécanisme détaillé de la synthèse de l'isomère 2, après l'attaque prédéterminée de l'atome d'azote N<sub>8</sub> sur l'atome de carbone C<sub>3</sub>, cette synthèse est réalisée par une attaque nucléophile par l'atome d'azote N<sub>6</sub> sur l'atome de carbone C<sub>2</sub>. Conduit à la formation de l'isomère 2.



**Figure 5.** Scan de l'isomère 2 avec deux angles dièdres



**Figure 6.** Mécanisme réactionnel de la synthèse d'isomère 2 donné par la voie 2.

Nos résultats théoriques sont comparés aux résultats donnés expérimentalement par Tetsuro Shimo et al. ils ont montré que la réaction est orientée vers la configuration diastéréoisomère 2 ( $R = H$ ) qui a été confirmé par les analyses aux cristaux de rayons X dont le rendement de cet isomère formé est de 52%. [123]

D'autre part, nous avons confirmé le calcul théorique de Tetsuro Shimo et al. sur la caractérisation du caractère de la réaction étudiée avec le principe de HSAB à l'aide de la simulation moléculaire MOPAC-PM3 par la méthode de calcul DFT/ B3LYP//6-311+G\*. En conséquences, nos résultats théoriques sont en bon accord avec les résultats trouvés expérimentalement. [123]

## **5. Conclusion:**

Le mécanisme réactionnel dans la synthèse des isomères imidazopyridinylacétamide par l'action de la 2,3 diaminopyridine sur le maléïmide, qui présente des propriétés pharmacologiques très importantes, a fait l'objet de notre recherche théorique. Notre étude a été effectuée au moyen DFT / B3LYP avec la base 6 311 + G \* en utilisant le programme Gaussian 09. L'objectif est de conclure à la préférence de l'un ou l'autre de deux isomères. Selon les résultats obtenus, la nature de la réaction a été identifiée en calculant l'écart énergétique. Les descripteurs de réactivité calculés ont été utilisés pour prédire les sites préférés de l'attaque électrophile et des nucléophile dans la molécule étudiée. Dans tous les cas, les atomes ayant la valeur maximale de la fonction de Fukui condensée, devraient être les sites préférés d'une attaque électrophile où nucléophile. Le nouveau descripteur est révélé très efficace pour prédire les attaques nucléophiles et électrophiles. Nous nous sommes intéressés à cette réaction de synthèse en étudiant les deux voies.

Les résultats sont en faveur de la voie 2 pour obtenir l'isomère 2 et nous avons confirmé cette voie par le calcul des énergies de stabilisation données par l'analyse NBO. Nous avons entrepris notre étude a différents substitutions ( $R = H, CH_3, C_2H_5, C_6H_5$ ) et nous remarquons que le produit donné avec  $R = C_6H_5$  est le plus stable car l'isomère 2 ( $R = C_6H_5$ ) est caractérisé par la plus basse valeur d'énergie en méthode DFT. Cette étude nous a permis de confirmer les résultats expérimentaux. [123,139]

## *Bibliographie*

## Bibliographie

1. Zakharov A., Lagunin A., Filimonov D., Poroikov V., *J. Chem. Res., Toxicol.*, **25**, 2378, 2012.
2. Ke T., Xiao-Zhi B., Xiao-Qiang L., Yue Z., Ji-Hong S., Chao-Wu T., Da Hai H., *J. Comput. Theor. Nanosci.* **11**, 1785, 2014.
3. Van de Waterbeemd H., Smith D. A., Beaumont K., Walker D. K., *J. Med. Chem.*, **44**, 1313–1333 2001.
4. Edward Kerns H., Li Di., *Elsevier Science.*, 1–552, 2008.
5. Wang Z., Wang F., Su C., Zhang, Y., *J. Comput Theor. Nanosc.*, **10**, 2323, 2013.
6. Eghdami A., Monajjemi M., *Q. M.*, **2**, 324, 2013.
7. Chen Y., Xu D., Yang M., *J. Comput. Theor. Nanosci.*, **10**, 2916, 2013.
8. Wu B., Kong X., Cao Z., Pan Y., Ren Y., Li Y., Yang Q., Lv F., *J. Comput Theor. Nanosci.*, **10**, 2403, 2013.
9. Thomas G., *Rev. Theor. Sci.*, **2**, 289, 2014.
10. David R. Bevan. QSAR and Drug Design. Department of biochemistry and Anaerobic Microbiology. Virginia Polytechnic Institute and State University. Blacksburg, VA 24061-0308 USA, 2010.
11. Verma R. P., Kurup A., C. Hansch, *Bio. & Med. Chem.*, **13**, 237-255, 2005.
12. Hinchliffe A., John Wiley & Ltd UK, 2008.
13. Pankaj P., Kapupara Ch. R., Matholiya A. S., Dedakiya R. D., *Int. bull. Drug. res.*, **1**, 1-10, 2011.
14. Wang J., Xie X. Q., Hou T., Xu X., *Fast J. Phys. Chem. A.*, **24**, 111, 4443-4448 2007.
15. Madhu Y., *Bioinformation*, **7**, 388-392, 2011.
16. Leeson P. D., Springthorpe B., *Nat. Rev. Drug. Discov.*, **6**, 881-90, 2007.
17. Smith D. A., Van de Waterbeemd H., Walker D. K., Wiley Int. Science, *drug design. Weinheim: Wiley-VCH*; 2006.
18. Faller B., Wohnsland F., *Physicochemical and Computational Strategies*, Wiley-HCA, Zurich, 257–273. 2001.
19. Van de Waterbeemd H., *Physicochemical and Computational Strategies*, Wiley-HCA, Zurich pp. 499–511, 2001.
20. Leo A., Hanch C., Elkins, *D. Chem. Rev.*, **71**, 525-526, 1971.
21. Done R., Mîndril G., nulescu I. St, *Anal. Univ. Buc. Chimie*, XVI, **1**, 6-83, 2007

22. Sangster J., *J. phys. Chem. Ref. Data*, **18**, 1113-1116, 1989.
23. Smith R. N., Hansch C., Ames M.M., *J. Pharm. Sci.*, **64**, 599–606, 1975.
24. Toon S., Rowland M., *J. Pharmacol Exp. Ther.*, **225**, 752–763, 1983.
25. Humphrey M. J., In. Kato, London, 245–253. 1989.
26. Martin Y.C., Hansch C., *J. Med. Chem.*, **14**, 777 – 779, 1971.
27. Hansch C.; Fujita T., *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 1616-1626, 1964.
28. Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J., *Drug. Deliv. Rev.*, **23**, 3–25, 1997.
29. Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J., *Adv. Drug. Deliv. Rev.* **4**, 17, 2012.
30. G. Vistoli, A. Pedretti, B. Testa, *Drug. Discov. Today.*, **13**, 285, 2008.
31. Mayuri A.B., Manoj N.B., Dhanji P.R., Smita D.R., Hitesh D.P., *World. J. Pharm. Sci.*, **3**: 805-821, 2014.
32. Benaamane N., Kolli N.B., Bentarzi Y., Hammal L., Geronikaki A., Eleftheriou P., Lagunin A., *Bioorg. Med. Chem.*, **16**: 3059-3066, 2008.
33. Benaamane N., Kolli N.B., Geronikaki A.A., Eleftheriou Phaedra T., Kaoua R., Boubekeur K., Hoffman P., Chaudhaery S.S., Saxena AK, *ARKIVOC*, **2**: 69-82, 2011.
34. Koch W., Holthausen M. C., *A Chemist's guide to density functional theory*, Ed. Wiley-VCH, 2000.
35. Fiolhais C., Nogueira F., Marques M (eds.), *A Primer of Density Functional Theory*, Springer - Verlag Berlin Heidelberg, New York, pp. 218-256, 2003.
36. Harkati D., Belaidi S., Kerassa A., Gherraf N., *Quantum Matter*, **5**: 36-44, 2016.
37. Mellaoui M., Belaidi S., Bouzidi D., Gherraf N., *Quantum Matter*, **3**: 435-441, 2014.
38. Surpateanu G.G., Vergoten G., Surpateanu G., *J. Mol. Struct.*, **526** : 143-150, 2000.
39. HannKeseru M.M., Nat G.M., *Rev. Drug. Discov.*, **11**: 355-365, 2012.
40. Leeson P.D., Springthorpe B., *Nat. Rev. Drug. Discov.* **6**: 881–890, 2007.
41. Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J., *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, **46**: 3-26, 2001.
42. Haddadi Z., Meghezzi H., Amar A., Boucekkine A., Bennamane N., Nedjar-Kolli B., Belaid S., Kerassa A., *J. T. C. C.*, **18**: 1-15, 2019.

43. Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Scalmani G., Barone V., Mennucci B., Petersson G.A., Nakatsuji H., Caricato M., Li X., Hratchian H.P., Izmaylov A.F., Bloino J., Zheng G., Sonnenberg J.L., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Jr. Montgomery J.A., Peralta J.E., Ogliaro F., Bearpark M., Heyd J.J., Brothers E., Kudin K.N., Staroverov V.N., Keith T., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A., Burant J.C., Iyengar S.S., Tomasi J., Cossi M., Rega N., Millam J.M., Klene M., Knox J.E., Cross J.B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R.E., Yazyev O., Austin A.J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J.W., Martin R.L., Morokuma K., Zakrzewski V.G., Voth G.A., Salvador P., Dannenberg J.J., Dapprich S., Daniels A.D., Farkas O., Foresman J.B., Ortiz J.V., Cioslowski J., Fox D.J., Gaussian **09**, Gaussian Inc, Wallingford C.T., 2009.
44. HyperChem, *Molecular Modeling System Hypercube*, Inc USA, 2007.
45. <http://www.Molinspiration.com>.
46. Becke A.D., *J. Chem. Phys.*, **98**, 5648, 1993.
47. Weinhold F., Carpenter J. E., *The Structure of Small Molecules and Ions*, Naaman et al. (eds.), Plenum, New York, 1988.
48. Sridevi C., Velraj G., *Spectro. Chim. Acta. A*, **121**:533-543, 2014.
49. Venkatesh G., Govindaraju M., Vennila P., Kamal C., *J.Theor.Comput.Chem.*, **15**:1650007, 2016.
50. Ebenso E.E., Arslan T., Kandemirli F., Love I., Ogretir C., Saracoglu M., Umoren S.A., *Int. J. Quantum. Chem.*, **110**: 2614-2636, 2010.
51. Rezania J., Behzadi H., Shockravi A., Ehsani M., Akbarzadeh E., *J. Mol. Struct.*, **1157**: 300-305, 2018.
52. Haddadi Z., Meghezzi H., Kaoua R., Kolli N.B., *I.J.P.C.B.S.*, **3**: 470-479, 2013.
53. Alkorta I., Perez J.J., *Int. J. Quantum. Chem.*, **57**: 123-135, 1996.
54. Pathak R.K., Gadre S.R., *J. Chem. Phys.*, **93**: 1770-1774, 1990.
55. Salah T., Belaidi S., Melkemi N., Daoud I., Boughdiri S., *J. Theor. Comput. Chem.*, **15**:8-10, 2016.
56. Zhi H., Zheng J., Chang Y., Li Q., Liao G., Wang Q., Sun P., *J. Mol. Struct.*, **1090**: 199-205, 2015.
57. Hansch C.A., *Acct. Chem. Res.*, **2**: 330-232, 1969.
58. Wang J., Xie X.Q., Hou T. , Xu X., *J. Phys. Chem. A*, **24**: 4443-4448, 2007.

59. Bodor N., Shim C.K., *J. Am. Chem. Soc.*, **111**:3783-3786, 1989.
60. Ertl P., Rohde B., Selzer P., *J. Med. Chem.*, **43**:3714-3717, 2000.
61. Viswanadhan V.N., Ghose A.K., Revankar G.R., Robins R.K., *J. Chem. Inf. Comput.*, **29**: 163-172, 1989.
62. Veber D.F., Johnson S.R., Cheng H.Y., Smith B.R., Ward K.W., Kopple K.D., *J. Med. Chem.*, **45**: 2615-2623, 2002.
63. Taherpour A.A., Shafiei F., *J. Mol. Struct. Theo. chem.*, **726**: 183-188, 2005.
64. Vistoli G., Pedretti A., Testa B., *Drug. Discov. Today.*, **13**: 285-294, 2008.
65. Smith D.A., Jones B.C., Walker D.K., *Med. Res. Rev.*, **16**: 243-266, 1996.
66. Winiwarter S., Bonham N.M., Ax F., Hallberg A., Lennerna's H., Karlen A., *J. Med. Chem.*, **41**: 4939-4949, 1998.
67. Artursson P., Karlsson J., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **175**: 880-885, 1991.
68. Young R.C., Mitchell R.C., Brown T.H., Griffiths R., Jones M., Rana K.K., Saunders D., Smith I.R., Sore N.E., Wilks T., *J. Med. Chem.*, **31**: 656-671, 1988.
69. Waterbeemd H.V., Camenisch G., Folkers G., Chretien J.R., Raevsky O.A., *J. Drug. Target.*, **2**: 151-165, 1998.
70. Bemis G.W., Murcko M.A., *J. Med. Chem.*, **39**: 2887-2893, 1996.
71. Tarcsay A., Nyíri K., Keseru G.M., *J. Med. Chem.*, **55**: 1252-1260, 2012.
72. Ryckmans T., Edwards M.P., Horne V.A., Correia A.M., Owen D.R., Thompson L.R., Tran I., Tutt M.F., Young T., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **19**: 4406-4409, 2009.
73. Yang W., Parr R. G., *Proc. Natl. Sci. USA*, **82**, 6723, 1985.
74. Vollhardt P., Schore N. E., *Boeck*, Paris, 2004.
75. Rivail J. L., *CNRS Edition*, Paris, 1999.
76. Hückel E., Zeits F., *Phys.*, **70**, 204-286, 1931.
77. (a) Parr R. G., Yang W., *Density Functional Theory*, Oxford University Press, 1989.  
 (b) Bartolotti L. J. and Flurchick K., *Rev. Comput. Chem.*, **7**, 187, 1996.  
 (c) Amant S.t., *Rev. Comput. Chem.*, **7**, 217, 1996.  
 (d) Ziegler T., *Chem. Rev.*, **91**, 651, 1991.  
 (e) Baerends E. J., Gritsenko O. V., *J. Phys. Chem.*, **101**, 5383, 1997.
78. Fukui K., Yonezawa T., Shingu H., *J. Chem. Phys.*, **20**, 722, 1952.
79. Moore J.W., Pearson R. G., *J. W. & S.*, New York, 1981.
80. Pearson R. G., *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 3533-3539, 1963.
81. Nguyễn T. A., *Orbitales Frontières*, *EDP Sciences*, CNRS Editions, 2007.
82. (a) Eyring H., Polanyi M., *Phys., Chem.*, **12**, 279, 1931

(b) Eyring H., *J. Chem. Phys.*, **3**, 107, 1935.

83. Quappa W., Hirsch M., Heidrich D., *Theor. Chem. Acc.*, **112**, 40-51, 2004.
84. Hratchian H.P, Schelegel H.B., *Elsevier*, USA, 2005.
85. Trong Ann N., Orbitales frontières : manuel pratique, *inter edition*, Paris, 1995.
86. Yves J., Volatron F., *MC Graw Hill*, Paris, 1991.
87. Yves J., Volatron F., *Dunod*, Paris, 2003.
88. M. J. S. Dewar, *J. Mol. Struct. (Theochem)*, **200**, 301, 1989.
89. Klopman G., *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 223, 1968.
90. Salem L., *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 543-553, 1968.
91. Parr R.G., Yang W., *Annu. Rev. Phys. Chem.*, **46**, 701-728, 1995.
92. Ickowski R. P., Margrave J. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 3547-3551, 1961.
93. Mulliken R. S., *J. Chem. Phys.*, **2**, 782, 1934
94. Pearson R. G., *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 7512, 1983.
95. Parr R. G., Szentpaly L.V., Liu S., *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 1922.
96. Domingo L. R., Aurell M.J., Perez P., Contreras R., *Tetrahedron*, **58**, 4417,2002.
97. Domingo L. R., Duque-Noreña M., Chamorro E., *J. Mol. Struct.* , **895**, 86, **2009**.
98. Parr R.G., Yang W., *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 4049, 1984.
99. Yang W., Mortier W. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 5708, 1986.
100. Chattaraj P. K., Nath S., Sannigrahi A. B., *J. Phys. Chem.*, **98**, 9143, 1994.
101. Langeneaker W., Demel K., Geerlings P.J., *Mol. Struct. (THECHEM)*, **234**, 328, 1991.
102. Langeneaker W., Demel K., Geerlings P.J., *Mol. Struct. (THECHEM)*, **362**, 175, 1996.
103. Rasspoet G., Nguyễn M. T., Mc Ganaghy M., Hegarty A. F. J., *Org. Chem.*, **63**, 6807, 1998.
104. Morell C., Grand A., Toro-Labbé A., *J. Phys. Chem.*, **109**, 205, 2005.
105. Morell C., Grand A., Toro-Labbé A., *Chem. Phys. Lett.*, **425**, 342, 2006.
106. Senet P., *J. Phys. Chem.*, **105**, 6471, 1996.
107. Foresman J. B., Frisch A. E., *Gaussian*, Inc, Pittsburgh, PA. USA, 1993.
108. Schlegel H. B., *J. Chem.*, **24**, 1514-1527, 2003.
109. Peng C., Ayala P.Y., Schlegel H.B., Frisch M.J., *J. Chem.*, **17**, 49, 1996.
110. Gonzalez C., Schlegel H.B., *J. Chem. Phys.*, **90**, 2154, 1989.
111. Gonzalez C., Schlegel H.B., *J. Chem. Phys.*, **94**, 5523, 1990.
112. Stewart J. J. P., *J. Comput. Chem.*, **10**, 209, 1989, *ibid*, **10**, 221-264, 1989

113. Tripathi A.C., Gupta S. J., Fatima G.N., Sonar P.K., Verma A., Saraf S.K. , *Eur. J. Med. Chem.*, **72**, 52-77, 2014.
114. Havrylyuk D., Mosula L., Zimenkovsky B., Vasylenko O., Gzella A., Lesyk R. ,*Eur. J. Med. Chem.* , **45**, 5012–5021, 2010.
115. Kamel M .M., Ali H.I., Anwar M.M., Mohamed N.A., Soliman A.M.M., *Eur. J. Med. Chem.*, **45**, 572-580, 2010.
116. Lesyk R., Vladimirska O., Holota S., Zaprutko L., Gzella A., *Eur. J. Med. Chem.*, **42**, 641–648, 2007.
117. El-Sayed W. M., Hussin W. A., Al-Faiyz Y. S., Ismail M. A, *Eur. J. Pharmacol.*, **715**, 212–218, 2013.
118. Matsumoto S., Miyamoto N., Hirayama T., Oki H., Okada K., Tawada M., Iwata H., Nakamura K., Yamasaki S., Miki H., Hori A., Imamura S., Bioorg , *Med. Chem.*, **21**, 7686–7698, 2013.
119. Wu J., Yu L., Yang F., Li J., Wang P., Zhou W., Qin L., Li Y., Luo J., Yi Z., Liu M. Chem Y. , *Eur. J. Med. Chem.*, **80** C, 340-351, 2014.
120. Siddiqui I .R., Rai P., Rahila, Srivastava A., Shamim S. , *Tetrahedron Lett*, **55**, 1159-1163, 2014.
121. Nechak R., Bouzroua S. A., Benamalek Y., Martini S.P., Morizur V., Dunach E., Nedjar-Kolli B., *Synth. Comm.*, **55**:262-272, 2015.
122. David T., Davies, Chemistry of aromatic heterocycles, *Oxford university press*, London, 1992.
123. Tetsuro S., Tomoko I., Yasutaka A., Tetsuo I., Teruo S., Kenichi S., *heterocycles*, **83**, 47 – 55, 2011.
124. Mulliken R.S., *J. Chem. Phys.*, **23**, 1833-1840, 1955.
125. Singh U .C., Kollman P.A., *J. Comp.*, **8**, 894, 1987.
126. Foresman J. B., Frisch A .E., Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods, Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA. USA, 1993.
127. Schlegel H.B., *J. Comput. Chem.*, **24**, 1514-1527, 2003.
128. Peng C., Ayala P .Y., Schlegel H .B. , Frisch M .J., *J. Comput. Chem.*, **17**: 49-56, 1996.
129. Fukui K., Yonesawa T., Shiengu H., *J. Chem. Phys.*, **20**, 722, 1952.

- 130.**Fukui K., *Science*, **217**: 747, 1982.
- 131.**Padmanabhan J., Parthasarathy R., Elango M., Subramanian V., Krishnamoorthy B .S., Gutierrez-Oliva S., Toro-Labbe A., Roy D. R., Chataraj P .K., *J. Phys.Chem.* , **11**, 9130, 2007.
- 132.**Parr R.G., *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*, Oxford, *university press*, New York, 1989.
- 133.**Anton K., Natasa K., *Chemical, Phys. Let.*, **507**, 181-184, 2011.
- 134.**Ebenso E., Arslan T., Kandemirli F., Love I., Ogretir C., Saracoglu M., Umoren S. A., *Int. J. Quantum Chem.*, **110**, 2614-2636, 2010.
- 135.**Nguyen Trong A., *Orbitales frontières : manuel pratique*, *Inter éditions /CNRS éditions*, paris, 1995.
- 136.**Amar A., Meghezzi H., Boucekine A., Kaoua R., Kolli B., *C. R. Chimie*, **13** : 553-560 , 2010.
- 137.**Parr R .G., Yang W., *Annu, Rev. Phys. Chem.*, **46**, 701-728,1995.
- 138.**Cramer C.J., *Essentials of Computational Chemistry, Theorie and Models*, p.148, Johon Wiley & Sons, Ltd, England, 2004.
- 139.**Article à soumettre.

# ***CONCLUSION GENERALE***

### *Conclusion Générale :*

Notre travail est une contribution quantique à l'étude de la structure, de la réactivité chimique ainsi que les relations structures – activité des hétérocycles qui jouent un rôle important en biologie, en pharmacologie et en synthèse. Nous avons réalisé deux parties de ce travail de recherche.

Dans un premier temps, une série de pyrazolooxazine substituée différemment a été envisagée afin de vérifier leur activité biologique. Dans l'étude des propriétés QSAR des dérivés de pyrazolooxazine, les calculs de la DFT indiquent que la pyrazolooxazine-2-thione est plus réactif et que la pyrazolooxazine-2-one **1** est caractérisée par un indice d'électrophilicité le plus élevé d'où **1** est un électrophile et **2** est un nucléophile. Les valeurs élevées des énergies  $E^2$  trouvées pour **1** et **2** indiquent que les interactions impliquant les paires isolées d'hétéro-atomes jouent un rôle important dans la stabilisation de ces composés. Après l'utilisation de l'analyse MPE, nous avons arrivé à prédire les processus biologiques, en particulier la détermination des sites d'attaque électrophile ou nucléophile du composé **1** et **2**.

Dans l'étude théorique des propriétés moléculaires des dérivés de la pyrazolooxazine, il a été trouvé que ces composés devraient présenter une bonne perméabilité de la membrane plasmique cellulaire. En outre, ils satisfont à la «règle des cinq» de Lipinski, indiquant que ces composés n'auraient théoriquement pas de problèmes de biodisponibilité orale. En particulier, le  $f_1$  (un cycle thiophène lié à l'atome d'azote 3 sur 1) qui a la plus haute valeur de LipE de l'ensemble de données pourrait être considéré comme un bon candidat pour les tests biologiques.

D'un autre coté, les calculs des propriétés électroniques des systèmes chimiques sont de plus en plus précis, et la connaissance des mécanismes des réactions chimiques de plus en plus fine. Parallèlement, Mulliken a donné une position : « Plus les calculs deviennent précis, plus les concepts tendent à disparaître ».

C'est dans ce contexte que la théorie des orbitales frontières, la théorie HSAB, et finalement la DFT conceptuelle ont émergées et se sont développées. La plupart des indices de réactivité ont naturellement trouvé leur place dans cette théorie. Le nouveau descripteur dual est un indicateur fiable pour l'étude des réactions organiques. A cet effet et comme deuxième partie, nous sommes arrivés dans la réaction de synthèse des isomères imidazopyridinylacétamide, à faire une prédiction quant à la faisabilité, à la limite et de contribuer ainsi à aider l'expérimentateur à entreprendre une synthèse orientée.

En se basant sur ces indices de réactivité, nous avons effectué une étude de la réaction de sélectivité dans la synthèse d'imidazopyridinylacétamide à l'aide de calculs DFT/ B3LYP / 6-311 + G\*. Nous pouvons dire que la maléïmide est un accepteur d'électrons (électrophile) et la pyridine 2, 3 diamine est un donneur d'électrons (nucléophile) par conséquence, le transfert d'électrons aura lieu de la diaminopyridine vers la maléïmide substituée. Il a été trouvé que le pouvoir électrophile de la maléïmide dépend de la nature du substituant. D'autre part, La nature de notre réaction est à caractère Dur- Dur et la valeur de l'indice dual de la 2, 3 diamine est supérieur à zéro. Cette évaluation montre que l'attaque nucléophile se fera avec l'azote N<sub>8</sub>. Le calcul des énergies de stabilisation données par l'analyse NBO et l'énergie d'activation favorise l'isomère 2. Nous avons entrepris notre étude a différents substitutions (R = H, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) et nous remarquons que le produit donné avec R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> dans l'isomère 2 est le plus stable.

Cette étude nous a permis de confirmer les résultats expérimentaux et de comprendre le mécanisme de réaction de cette synthèse. Plusieurs de nos résultats théoriques obtenus, sont en bon accord avec les données expérimentales disponibles.

Dans une perspective plus large, les axes de recherche en chimie théorique sont nombreux et variés. A l'évidence, la recherche de nouvelles méthodes calculatoires est nécessaire pour améliorer l'efficacité des études quantiques, en particulier sur les systèmes biochimique étendus. Nous avons besoin d'améliorer les conceptions générales de la réactivité en phase gazeuse et en présence de solvant afin de mettre en évidence l'effet du solvant dans les réactions étudiées. D'autre part, l'étude de la réactivité chimique a été réalisée au point de vue thermodynamique et nous envisageons de poursuivre cette partie par voie cinétique.

Nous souhaitons aussi étudier la réactivité d'autres composés hétérocycliques qui entrent dans l'élaboration de nouvelles molécules ayant des activités biologiques intéressantes et un rôle important dans la chimie médicinale.

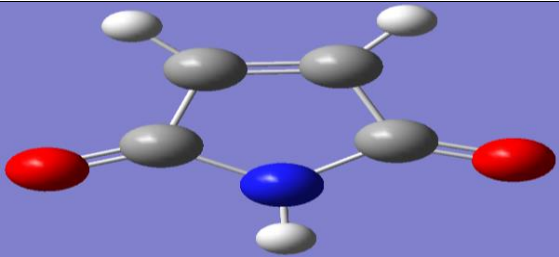
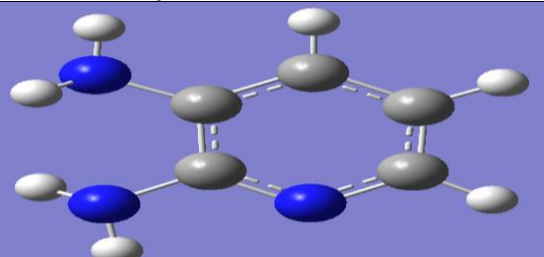
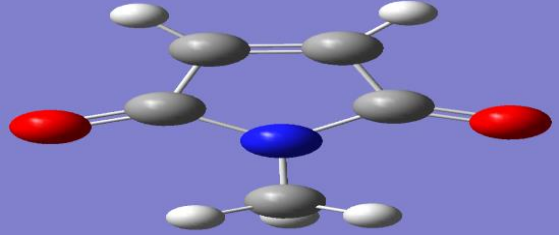
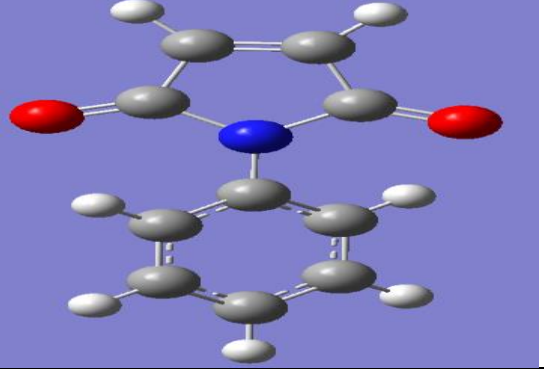
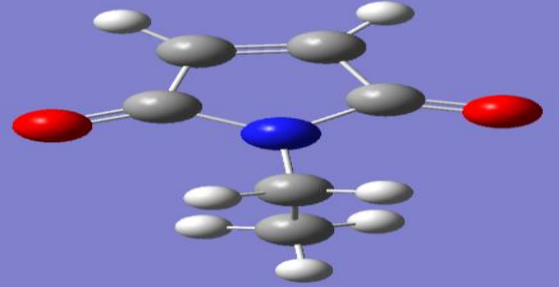
Les résultats de nos travaux pourront également servir à l'étude des relations de structure-activité qui peuvent être effectuées au moyen d'autres méthodes pour découvrir d'autres nouvelles activités biologiques dans la série étudiée.

# *ANNEXE*

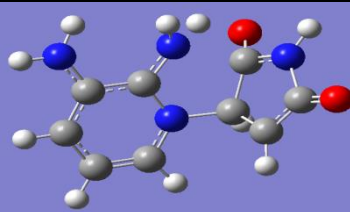
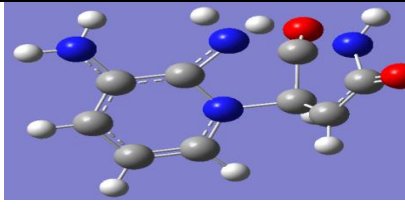
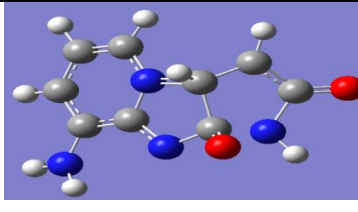
## *Partie 2 :*

*Etude DFT de la régiosélectivité, caractérisation et réactivité chimique de la maléïmide vis-à-vis d'une pyridine-1, 2- diamine.*

**Tableau :** Représentation spatiale des composés optimisés.

<p style="text-align: center;"><b>Maléimide</b></p> 	<p style="text-align: center;"><b>Pyridine-2, 3- diamine</b></p> 
<p style="text-align: center;"><b>Maléimide avec R=H</b></p>	
	
<p style="text-align: center;"><b>Maléimide avec R=CH<sub>3</sub></b></p>	
	<p style="text-align: center;"><b>Maléimide avec R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub></b></p>
<p style="text-align: center;"><b>Maléimide avec R=C<sub>2</sub>H<sub>6</sub></b></p>	

**Tableau :** Représentation des états de la réaction d'obtention des isomères.

<i>Isomère 1</i>		
<u>Etat initial</u>	<u>Etat de transition</u>	<u>Etat final</u>
		
<i>Isomère 2</i>		
