

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE  
UNIVERSITE AKLI MOHAND OULHADJ-BOUIRA



Faculté des Sciences et des Sciences Appliquées  
Département CHIMIE

**Mémoire de fin d'étude**

Présenté par :

**MEBARKI RIDHA**

En vue de l'obtention du diplôme de **Master 02** en :

**Filière : SCIENCE DE LA MATIERE**

**Option : CHIMIE DES MATERIAUX**

**Thème :**

**Etude DFT de la régiosélectivité, caractérisation et réactivité  
chimique de Dérivés Nicotinonitrile :  
« Influence de substituants »**

**Soutenu le 19/10/2020 Devant le jury composé de :**

<b>M<sup>me</sup> D. IKHLEF</b>	Maitre de Conférences B	U.DE BOUIRA	<b>Présidente</b>
<b>M<sup>me</sup> S. MANSOURI</b>	Maitre de Conférences B	U.DE BOUIRA	<b>Examinatrice</b>
<b>M<sup>me</sup> N. IDJERI</b>	Maitre Assistant A	U.DE BOUIRA	<b>Examinatrice</b>
<b>M<sup>me</sup> Z.HDDADI/HAMID</b>	Maitre de Conférences B	U.DE BOUIRA	<b>Encadreur</b>

## Résumé.

Le présent travail est une étude théorique des **Dérivés de Nicotinonitrile** pour leurs propriétés physico-chimiques, leurs structure, leurs réactivité chimique ainsi que l'influence de substituant sur les composés étudiés. Le programme Gaussian 09, a été utilisé pour tous les calculs présentés dans ce travail. Dans un premier temps, les géométries des dérivés de nicotinonitrile considérées ont été entièrement optimisées au niveau DFT/ B3LYP // 6-311 + G \*.

Des calculs DFT ont été effectués pour estimer la stabilité des dérivés étudiés, la réactivité chimique en déterminant 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 des substitutions, a également été effectuée. Enfin, une étude a été réalisée pour démontrer les sites riches en électron ainsi que les sites pauvres en électron.

## ملخص:

العمل الحالي عبارة عن دراسة نظرية لمشتقات النيكوتينونتريل لخصائصها الفيزيائية والكيميائية وتركيبها وتفاعلها الكيميائي وكذلك تأثير البديل على المركبات المدروسة. تم استخدام برنامج Gaussian 09 لجميع الحسابات المقدمة في هذا العمل. أولاً، تم تحسين الأشكال الهندسية لمشتقات النيكوتينونتريل التي تم النظر فيها بشكل كامل على مستوى DFT / B3LYP // 6-311 + G\*.

تم إجراء حسابات DFT لتقدير ثبات المشتقات المدروسة، والتفاعل الكيميائي عن طريق تحديد فروق الطاقة HOMO-LUMO، وإمكانات التأين (I)، وتقارب الإلكترون (A)، ومؤشر ألفة للكهرباء ( $\omega$ )، مؤشر nucleophilic (N)، الإمكانات الكيميائية ( $\mu$ )، صلابة ( $\eta$ ) ونعومة (S) لمشتقات pyrazolooxazine التي تم النظر فيها. تم أيضاً تحديد أسطح الإمكانات الكهروستاتيكية الجزيئية المحسنة (MEP)، من أجل توصيف تأثير المجموعات المختلفة من البدائل. أخيراً، تم إجراء دراسة لتوضيح المواقع الغنية بالإلكترون وكذلك المواقع الإلكترونية الفقيرة.

## *Dédicace*

*MEBARKI Ridha*

*Je dédie ce travail à :*

*Ma famille avec ma profonde gratitude :*

*Mes parents, pour lesquels j'exprime ma sincère reconnaissance pour leur soutien moral et leurs encouragements tout au long de mes études même dans les moments difficiles, ils ont toujours été présents lorsque j'ai eu besoin d'eux, que dieu les protège.*

*Ma grand mère que dieu la garde pour nous.*

*Mes très chers frères et sœurs.*

*Mes deux nièces.*

*Sans oublier nos très chers amis et tous les collègues de la section master*

*II option chimie des matériaux.*

*« A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS »*

## *Remerciements*

Avant toute chose nous tenons à remercier Dieu pour nous avoir donné la volonté, la force et le courage d'achever le travail de ce mémoire.

Ce travail a été effectué à la faculté de chimie de l'U.S.T.H.B, au Laboratoire de thermodynamique et modélisation moléculaire (*L.T.M.M.*), en collaboration avec le Laboratoire de chimie Organique Appliquée (*L.C.O.A.*).

Mon grand remerciement à **Madame HADDADI ZEHIRA épouse HAMID** qui a proposé le thème de ce mémoire, pour sa confiance, sa disponibilité, son orientation, sa bienveillance, ses précieux conseils ; je la remercie pour les efforts et le soutien qu'elle m'a fournie pour mener à bien ce travail.

Ma très grande gratitude va à **Madame D. IKHLEF** d'avoir accepté d'être présidente de notre jury.

Mes remerciements vont également à **Madame S. MANSOURI** pour m'avoir honoré de sa présence en acceptant d'examiner ce travail.

J'adresse mes vifs remerciements à **Madame N. IDJERI** d'avoir accepté de faire partie de ce Jury.

Je remercie également mes amis avec lesquels j'ai passé d'agréables moments.

Je remercie la Direction de la Faculté de Chimie de l'U.A.M.O.B, ainsi que les Enseignants, le personnel administratif et technique pour leur bienveillance.

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

## *Liste des abbreviations.*

**AM1:** Austin Model 1.

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

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

**DFT :** Théorie de la Fonctionnelle de la Densité.

**EHT:** Hückel Etendue.

**GGA:** Generalized Gradient Approximation.

**GTO:** Gaussian Type Orbital.

**HF:** Hartree-Fock.

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

**HK:** Hohenberg et Kohn.

**HOMO:** Highest Occupied Molecular Orbital.

**INDO:** Intermediate Neglect Differential Overlap.

**KS:** Kohn et Sham.

**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.

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

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

**OA :** Orbitale Atomique.

**OM :** Orbitale Moléculaire.

**PES :** Surface d'Energie Potentielle.

**PM3 :** Parametric Method 3.

**RDN :** Recouvrement Différentiel Nul.

**SCF :** Self Consistent Field.

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

**STO:** Slater Type Orbital.


**NADH:** Dihydrinicotinamide Adenine Dinucleotide.

**NAD<sup>+</sup> :** l'oxyde Dihydrinicotinamide Adenine Dinucléotide.

## *Table des matières*

---

<b>Introduction.....</b>	<b>1</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>2</b>
<b>Méthodologie.....</b>	<b>3</b>
<b>I. Equation de Schrödinger.....</b>	<b>3</b>
<b>II-Les méthodes ab initio .....</b>	<b>5</b>
1-Le choix de la base.....	5
2-La méthode de Hartree-Fock (HF) .....	6
3- La méthode de Hartree-Fock-Roothaan(HFR) .....	7
4- Méthodes Post-Hartree-Fock .....	8
<b>III- Méthodes semi-empiriques et empiriques .....</b>	<b>8</b>
1. Méthode MNDO(Modified Neglect of Diatomic Differential Overlap) .....	9
2. Méthode AM1 (Austin Model 1).....	9
3.Méthode PM3 (parametric method 3).....	9
4.Méthode de Hückel .....	9
5. Méthode de Hückel étendue (EHT).....	10
<b>IV. Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT).....</b>	<b>10</b>
1. Théorème de Hohenberg et Kohn (HK).....	10
2. Théorème de Kohn et Sham (KS).....	11
<b>2. Approximation de la fonctionnelle d'échange-corrélation <math>E_{XC}</math>.....</b>	<b>11</b>
a. Approche locale.....	11
b. Approximation GGA.....	12
c. Approche hybride.....	12
<b>V. Théorie de l'état de transition.....</b>	<b>13</b>
<b>VI. Les descripteurs de la DFT conceptuelle .....</b>	<b>14</b>
1. Indices de réactivité globaux .....	14
a. Le potentiel chimique.....	14
b. La dureté chimique.....	14
c. Indice d'électrophile globale.....	14

<b>VII. Les Orbitales Moléculaires Frontières .....</b>	<b>15</b>
<b>Approximation des orbitales frontières : Théorème de Fukui.....</b>	<b>15</b>
<b>VIII. Présentation sommaire d'un logiciel de calcul.....</b>	<b>15</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>16</b>
<b>Partie II Etude DFT de la régiosélectivité, caractérisation et réactivité chimique de Dérivées</b>	
<b>Nicotinonitrile : «Influence de substituant»</b>	
<b>1. Introduction.....</b>	<b>18</b>
<b>2. Détails de calcul.....</b>	<b>19</b>
<b>3. Résultats et discussions.....</b>	<b>20</b>
<b>3.1 Structures géométriques.....</b>	<b>22</b>
<b>3.2 Etude de la stabilité.....</b>	<b>24</b>
<b>3.3 Surfaces à potentiel électrostatique moléculaire (MEP).....</b>	<b>25</b>
<b>3.4. Etude de la réactivité globale.....</b>	<b>26</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>31</b>
<b>4. Conclusion générale.....</b>	<b>32</b>
<b> Annexe .....</b>	<b>34</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>39</b>

## **Introduction générale**

---

## I. Introduction générale

La synthèse de nouveaux composés chimiques et biochimiques est aujourd'hui souvent associée à des études 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. La compréhension comme la prévision sont considérablement facilitées lorsque l'on peut visualiser les structures. 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 travail, jouent un rôle important dans la chimie médicinale et entrent dans l'élaboration de nouvelles molécules ayant des activités biologiques et pharmacologiques [5,6]. Ce travail est basé sur la structure, la réactivité chimique ainsi que l'influence de substituant sur le cycle. La modélisation constitue une approche théorique à divers problèmes posés par les expérimentateurs, l'objectif est de donner un modèle de choix dans l'étude de la régio et de la stéréosélectivité.

Nous avons effectué une étude de la sélectivité dans la série des dérivés Nicotinonitrile (*Laboratoire de chimie Organique Appliquée (L.C.O.A)*) au moyen de la méthode de calcul DFT en utilisant la fonctionnelle B3LYP associée à la base 6-311+G\* du programme Gaussian G09 [7-11]. Les géométries de ces composés ont été complètement optimisées. Leurs indices dérivants de la DFT conceptuelle sont calculés pour déterminer la réactivité globale ainsi que les sites électrophile et nucléophile ont été strictement étudié [12]. Les résultats obtenus sont comparés aux données disponibles.

Deux principales parties ont été réalisées et ce manuscrit est organisé de la manière suivante :

Après une introduction générale ; nous présentons dans la première partie, les méthodes de la chimie quantique complétée par les modèles et indices de réactivité chimique.

Dans la deuxième partie de notre travail, nous avons abordé une application qui est :

« Etude DFT de la régiosélectivité, caractérisation et réactivité chimique de Dérivées Nicotinonitrile : influence de substituants »

Nous terminons ce travail par une conclusion générale et des perspectives à venir.

## 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. Koch W., Holthausen M. C., *A Chemist's guide to density functional theory, Ed. Wiley-VCH*, 2000.
8. Lee C., Yang W., Parr R.G., *Phys. Rev. B*, **37**, 785, 1988.
9. Becke A.D., *Phys. Rev. A.*, **38**, 3098-3100, 1988.
10. 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.
11. Stewart J. J. P., *J. Comput. Chem.*, **10**, 209, 1989, *ibid*, **10**, 221-264, 1989.
12. Rezaia J., Behzadi H., Shockravi A., Ehsani M., Akbarzadeh E., *J. Mol. Struct.*, **1157**: 300-305, 2018.

## **Partie I : Méthodologie**

---

La chimie quantique applique les principes de la mécanique quantique aux systèmes moléculaires pour résoudre l'équation de Schrödinger [1]. 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.

On distingue deux catégories de méthodes quantiques :

- La première catégorie comprend les méthodes non empiriques (ab initio), les semi-empiriques et empiriques.
- Dans la seconde catégorie nous trouvons la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT).

Dans la 1<sup>ère</sup> catégorie, la détermination des propriétés électroniques de tout système moléculaire nécessite la connaissance de la fonction d'onde, tandis que dans la seconde, c'est plutôt la connaissance de la densité électronique qui détermine les propriétés de tout système.

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

## I. Equation de Schrödinger

L'équation fondamentale à résoudre pour décrire la structure électronique d'un système à plusieurs noyaux et électrons est l'équation fondamentale en mécanique quantique établie par Erwin Schrödinger en 1925, appelée depuis équation de Schrödinger et qui s'écrit [1] :

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

$\hat{H}$  : Est l'opérateur hamiltonien décrivant les interactions entre les particules constituant le système étudié.

$E$  : Est l'énergie totale.  $\Psi$  : La fonction d'onde décrivant l'état de système.

L'opérateur hamiltonien pour un système moléculaire comprenant des électrons de coordonnées ( $r$ ) et des noyaux de coordonnées ( $R$ ) s'écrit (en u .a) :

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

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

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

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

$\Delta_i$  : est l'opérateur Laplacien relatif à l'électron  $i$  qui s'écrit :

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

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

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

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

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

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

L'Hamiltonien s'écrira alors en unités atomiques :

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

L'opérateur  $\hat{H}$  du système (9) étant fonction des coordonnées électroniques et nucléaires, la fonction d'onde totale du système  $\Psi_{(r, R)}$  est également fonction des coordonnées  $(r)$  et nucléaires  $(R)$ .

Il n'est cependant pas possible de résoudre rigoureusement une telle équation (1), mis à part pour des systèmes monoélectroniques. Des approximations ont donc dû être introduites dans la théorie quantique proposée dès les années 20 afin de pouvoir résoudre cette équation de façon approchée [2,3].

- L'approximation non relativiste qui consiste à négliger la variation de la masse d'une particule en fonction de sa vitesse ainsi que les couplages spin-spin et spin-orbite.
- L'approximation de Born Oppenheimer : En 1927, Born et Oppenheimer ont proposé de simplifier la résolution de l'équation (1) en séparant la partie électronique de la partie nucléaire dans la fonction d'onde [4]. Cette approximation est basée sur le fait que les électrons se déplacent beaucoup plus rapidement que les noyaux, ceci étant dû à la masse beaucoup plus faible des électrons (environ 1836 fois moindre de celle du proton). La relaxation électronique suite à un mouvement nucléaire peut ainsi être considérée comme instantanée. Il est donc possible de découpler ces deux mouvements et de calculer l'énergie et la fonction d'onde électronique d'un système en supposant les noyaux fixes.

Ainsi éliminée, l'énergie de répulsion noyau-noyau devient une constante. L'utilisation de la dernière approximation permet d'exprimer  $\Psi (r, R)$  sous forme de produit de fonctions électroniques  $\Psi_e (r, R)$  et nucléaires  $\Psi_N (R)$ .

$R$  et  $r$  désignent respectivement l'ensemble des coordonnées nucléaires et électroniques.

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

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

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

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

Et en (u .a) nous obtenons :

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

- Approximation orbitalaire :

Introduite par Hartree en 1928, consiste à supposer que les électrons sont pratiquement indépendants les uns des autres, ce qui permet de simplifier l'écriture de la fonction d'onde : [5]

$$\Psi(1, 2, 3, \dots, n) = \Psi_1(1) \Psi_2(2) \dots \Psi_n(n)$$

Chacune des fonctions d'onde  $\Psi_1 \Psi_2 \dots$  décrit un seul électron et décrivant les états stationnaires des électrons sont appelées spin orbitales.

## II- Les méthodes ab initio

Les méthodes ab initio sont des méthodes non empiriques où toutes les intégrales sont calculées rigoureusement et il n'y a pas d'approximations à faire sauf celle de Born- Oppenheimer. Dans les méthodes ab initio, toutes les particules (noyaux et électrons) sont traitées explicitement, on n'utilise aucun paramètre empirique dans le calcul de l'énergie.

### 1. Le choix de la base

Une base en chimie quantique est un ensemble des fonctions utilisées afin de modéliser des orbitales moléculaires. Dans les calculs en chimie quantique le choix des fonctions de base obéit à trois critères principaux :

- Les fonctions de base doivent fournir une bonne approximation de la fonction d'onde exacte (par exemple près du noyau et à une grande distance de ce dernier).
- Les fonctions de base doivent permettre un calcul analytique des intégrales qui entrent dans le calcul.
- Le nombre total de ces fonctions ne doit pas être élevé.

Deux types de fonction peuvent être utilisées pour exprimer les OM (orbitale moléculaire) :

a- Les fonctions de Slater, plus communément appelées STO [6] (Slater type orbital)

L'expression générale d'une orbitale de Slater est donnée par la relation suivante :

$$\Phi_{l,m,n}(r, \theta, \varphi) = N r^{n'-1} e^{-\xi r} Y_{l,m}(\theta, \varphi) \quad (13)$$

$\xi$  Est l'exposant de Slater, donné par la relation :  $\xi = \frac{Z'}{n' a_0}$

$Z'$  Est la charge nucléaire effective, telle que :  $Z' = Z - \sigma$  ,  $Z$  est le numéro atomique.

$\sigma$  : constante d'écran qui tient compte de la répulsion des autres électrons.

$n$  : nombre quantique principal effectif.

$n'$  et  $\sigma$  sont donnés par les règles de Slater.

$a_0$  : Rayon de l'atome de Bohr.

$N$  : est le coefficient de normalisation donné par la relation :  $N = \frac{(2\xi)^{n'+1/2}}{\sqrt{(2n')!}}$

$Y_{l,m}(\theta, \varphi)$  : Les harmoniques sphériques.

L'orbitale atomiques de Slater diffère d'une orbitale atomique hydrogénoïde par sa partie radiale  $r^{n'-1} \cdot e^{-\xi r}$ , tandis que la partie angulaire reste inchangée.

b- Les fonctions gaussiennes : appelées GTO [7] (Gaussian type orbital)

Boys, a proposé en 1950, de développer la partie radiale des orbitales atomiques sur une base de fonctions gaussiennes donnée par la relation :

$$R_n(r) = \sum_{i=1}^N C_i \cdot e^{-\alpha r^2} \quad (14)$$

Actuellement, les gaussiennes sont des bases très utilisées, en chimie quantique, spécialement pour les méthodes ab-initio.

## 2. La méthode de Hartree-Fock (HF)

Cette méthode est le point de départ de nombreux calculs de chimie quantique. Les mouvements des électrons d'un système moléculaire sont corrélés pour cette raison, l'état d'un électron ne peut être déterminé indépendamment de celui des autres électrons. Par contre, il existe une approximation qui consiste à ramener le problème à une seule particule se mouvant au sein d'un potentiel moyen causé par la présence de ses partenaires, c'est l'approximation de Hartree-Fock, appelée aussi parfois approximation de champ moyen. [8-9] Ainsi, lors de cette approximation, il n'est pas tenu compte de la corrélation électronique et permet d'écrire la fonction d'onde du système comme déterminant de Slater [10] :

$$\Psi^{\text{HF}} = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \phi_1(\xi_1) & \phi_2(\xi_1) & \cdots & \phi_N(\xi_1) \\ \phi_1(\xi_2) & \phi_2(\xi_2) & \cdots & \phi_N(\xi_2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \phi_1(\xi_N) & \phi_2(\xi_N) & \cdots & \phi_N(\xi_N) \end{vmatrix} \quad (15)$$

$\frac{1}{\sqrt{N!}}$ : Coefficient de normalisation,  $N$  : nb d'électrons

Les spins orbitaux  $\phi_i(\xi_i)$  sont les solutions d'un système d'équations différentielles couplées appelées équation de Hartree-Fock [11-13] :

$$\widehat{F} (i)\phi_k(i) = e_k(i)\phi_k(i) \quad (16)$$

$\widehat{F}$  Est l'opérateur de Fock. Dans le cas des atomes et des molécules, l'opérateur de Fock a pour expression :

$$\hat{F}_i = -\frac{\hbar^2}{2m} \nabla_{\xi_i}^2 + \hat{V}_{eN}(\xi_i) + \sum_j \hat{J}_j - \hat{K}_j \quad (17)$$

$-\frac{\hbar^2}{2m} \nabla_{\xi_i}^2$  L'opérateur de l'énergie cinétique de l'électron i

$\hat{V}_{eN}(\xi_i)$  L'opérateur de potentiel électronique entre cet électron et le(s) noyau(x)

L'opérateur  $\hat{J}_i(i)$  opérateur coulombien représente le potentiel moyen crée par les autres électrons et  $\hat{K}_i(i)$

l'opérateur d'échange, données par les relations ci-dessous :

$$\hat{J}_j \phi_i(\xi_i) = \int \phi_j^*(\xi) \frac{1}{|\xi - \xi_i|} \phi_j(\xi) d\xi \quad (18)$$

$$\hat{K}_j \phi_i(\xi_i) = \int \phi_j^*(\xi) \frac{1}{|\xi - \xi_i|} \phi_i(\xi_i) \phi_j(\xi_i) d\xi \quad (19)$$

### 3- La méthode de Hartree-Fock-Roothaan(HFR)

L'approximation LCAO (Linear Combination of Atomic Orbitals) introduite par Roothaan pour simplifier les équations de Hartree-Fock, consiste à exprimer chaque orbitale moléculaire  $\phi_K$  comme une combinaison linéaire d'orbitale atomiques (OA)  $\phi_t$ , et s'exprime comme suite [14] :

$$\Phi_k = \sum_{r=1}^N C_{rk} \phi_r \quad (20)$$

Où N est la dimension de la base utilisée.

L'introduction de l'approximation LCAO dans les équations de HF (14), conduit aux équations de Hartree-Fock-Roothaan, qui s'écrivent sous la forme matricielle suivante :

$$FC_k = e_k S C_k \quad (21)$$

Le système séculaire correspondant s'écrit alors :

$$\sum_{i=1}^n C_{rk} (F_{rs} - e_k S_s) = 0 \quad (22)$$

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

S est la matrice de recouvrement, ses éléments étant :  $S_{rk} = \langle \phi_r / \phi_s \rangle$ .

F est la matrice de Fock qui a pour éléments  $F_{rs}$  donnés par l'expression :

$$F_{rs} = h_{rs}^c + \sum_{t,u} P_{tu} \left[ (rs/tu) - \frac{1}{2} (rt/su) \right] \quad (23)$$

Où  $h_{rs}^c$  est l'intégrale monoélectronique de cœur,  $P_{tu}$  est un élément de la matrice densité :

$$P_{tu} = 2 \sum_l^{occ} C_{tl} C_{ul} \quad (24)$$

Et (rs/tu) représentent les intégrales de répulsion électronique, données par :

$$(rs/tu) = \iint \phi_r^*(i) \phi_s^*(i) \frac{1}{r_{ij}} \phi_t(j) \phi_u(j) d\tau_i d\tau_j \quad (25)$$

L'équation matricielle (21) peut être simplifiée dans le cas de fonctions de base orthogonales en une équation matricielle aux valeurs propres :

$$FC_k = e_k C_k \quad (26)$$

Le passage de l'équation (21) à l'équation (26) se fait à l'aide d'une transformation unitaire :

$$C^+SC = I \quad (27)$$

**I** étant la matrice unité

#### 4- Méthodes Post-Hartree-Fock

Comme on l'a vu précédemment la méthode Hartree-Fock, même si elle donne des résultats plutôt raisonnables dans plusieurs cas, la répulsion entre les électrons n'est pas spécifiquement prise en compte.

L'énergie de corrélation  $E_{corr}$  prend en compte cette corrélation entre les électrons d'un système. Elle est définie par la différence entre l'énergie exacte et l'énergie Hartree-Fock [15,16].

$$E_{corr} = E_{exac} - E_{HF} \quad (28)$$

Pour prendre en compte cette énergie de corrélation, on a recours aux méthodes dites de post-HF. Il existe deux types de méthodes de corrélation électronique:

- La méthode d'interaction de configurations [17,18].
- La méthode des perturbations de Moller-Plesset [19].

#### III- Méthodes semi-empiriques et empiriques

Dans les méthodes ab-initio les calculs prennent beaucoup de temps. Dans le but de réduire ce temps de calcul. Il est donc nécessaire de simplifier les équations de Roothaan. L'objectif des méthodes semi-empiriques est la réduction du nombre des intégrales à calculer et donc de réduire le temps de calcul [20].

Les modèles semi-empiriques ne portent que sur les électrons de valence. Elles sont toutes basées sur les approximations suivantes:

- La base d'orbitales utilisée est constituée par les orbitales de Slater de la couche de valence.
- Les intégrales de recouvrement sont négligées dans la résolution des équations SCF (Self Consistent Field), c'est l'approximation du RDN (Recouvrement Différentiel Nul) [21].
- Toutes les intégrales biélectroniques, à trois ou quatre centres, sont supposées nulles. Certaines intégrales biélectroniques à un ou deux centres, sont également négligées, leur nombre et leur nature dépendent de la méthode utilisée.
- Les termes non diagonaux de la matrice de l'hamiltonien de cœur sont estimés au moyen de relations empiriques.
- La plupart des intégrales mono ou biélectroniques à un centre sont souvent estimées à partir de données tirées des spectres.

Le recouvrement de différentiel nul (RND) est donné par :

$$\varphi_r(i)\varphi_s(i)d\tau_i = \delta_{RS}\varphi_r(i)\varphi_s(i)d\tau_i \text{ (avec } r \in R \text{ et } s \in S) \quad (29)$$

R et S désignent des atomes

$\delta_{RS}$  Est symbole de Kronecker tel que :

$$\delta_{RS} = \begin{cases} 0 & \text{si } R \neq S \\ 1 & \text{si } R = S \end{cases}$$

Nous distinguons différentes catégories de méthodes semi-empirique suivant le degré d'application du RND, sont :

- CNDO: complete neglect of differential overlap. Nous appliquons strictement le RDN [22].
- INDO: intermediate neglect differential overlap [23].
- NDDO: neglect of diatomic differential overlap [24].

### 1. Méthode MNDO (*Modified Neglect of Diatomic Differential Overlap*)

- La méthode MNDO a été développée par Dewar et Thiel en 1977, elle est basée sur les équations de l'approximation NDDO qui consiste à négliger le recouvrement différentiel entre les orbitales atomiques sur des atomes différents [25].

### 2. Méthode AM1 (*Austin Model 1*) [26].

- En 1985, cette méthode corrige quelque défaut liés à la paramétrisation de MNDO, elle est adaptée à la détermination des géométries, des répartitions de charge, des chaleurs de formation, sa paramétrisation rend compte des liaisons hydrogène, les erreurs sur les enthalpies de formation ( $\Delta H_f$ ) sont réduites de 40% par rapport à MNDO.

### 3. Méthode PM3 (*Parametric method 3*) [27].

- En 1989 par Stewart : Les erreurs sur les ( $\Delta H_f$ ) sont réduites de 40% par rapport à AM1, elle utilise un procédé d'optimisation automatique, avec un grand jeu de données moléculaires de références elle inclut la corrélation électronique.

### 4. Méthode de Hückel [28].

- La méthode de Hückel ou méthode d'orbitales moléculaires de Hückel, proposée par Erich Hückel en 1930. S'intéresse à l'étude du système  $\pi$  de molécules conjuguées. C'est une technique simple, pratique et facile à réaliser numériquement pour donner une estimation qualitative des propriétés chimiques de composés organiques conjugués [29].

## 5. Méthode de Hückel étendue (EHT)

- La méthode de Hückel étendue est méthode développée par Roald Hoffmann depuis 1963 [30]. Elle est basée sur la méthode de Hückel mais, alors que la méthode originale de Hückel ne prend en compte que les orbitales  $\pi$ , la méthode étendue prend aussi en compte les orbitales  $\sigma$ .
- La méthode EHT est méthode simple, qui permet de traiter, à des couts limités, des systèmes moléculaires de grandes tailles tels que les complexes des éléments de transition et solides métalliques [31,32].

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

- Historiquement, les premiers à avoir exprimé l'énergie en fonction de la densité furent Thomas (1927), Fermi (1927,1928) et Dirac (1930) sur le modèle du gaz uniforme d'électrons non interagissant. Le but des méthodes DFT est de déterminer des fonctionnelles qui permettent de relier la densité électronique à l'énergie. Cependant, la DFT a véritablement débute avec les théorèmes fondamentaux de Hohenberg et Kohn en 1964 qui établissent une relation fonctionnelle entre l'énergie de l'état fondamental et sa densité électronique [33].
- Elle est largement utilisée ces dernières années au point qu'elle est en train de dépasser les méthodes classiques ab-initio de Hartree-Fock et post Hartree-Fock. Ceci est principalement dû au fait qu'elle fournit d'une part des résultats aussi précis que les méthodes conventionnelles pour un coût de calcul moindre, et elle est d'autre part plus facile d'emploi.
- 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  $f$ , c'est une fonction de fonction.
- La densité électronique est une densité de probabilité représentant la probabilité de trouver un des  $N$  électrons dans le volume élémentaire  $dr$  et qui s'exprime par le carré de la fonction d'onde intégré sur les coordonnées des  $N-1$  électrons, donnée par l'équation :

$$\rho(r) = \sum_i^N n_i \sum_s |\Psi_i(r,s)|^2 \quad (30)$$

### .1. Théorème de Hohenberg et Kohn (HK)

La théorie de la fonctionnelle de la densité est basée sur le Théorème de Hohenberg- Kohn.

$$E = F[\rho] = T[\rho] + E_{Ne}[\rho] + V_{ee}[\rho] \quad (31)$$

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

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

$$E_{Ne}[\rho] = \int V(r)\rho(r)dr \quad (32)$$

$V_{ee}[\rho]$  : est la fonctionnelle énergie de répulsion électron-électron

$$V_{ee}[\rho] = J[\rho] + E_{XC}[\rho] \quad (33)$$

Où  $J[\rho]$  est la fonctionnelle coulombienne des interactions classiques électron-électron.

$E_{XC}[\rho]$  est la fonctionnelle d'échange et de corrélation, s'écrit généralement comme la somme d'une fonctionnelle d'échange  $E_X[\rho]$  et de fonctionnelle de corrélation  $E_C[\rho]$  :

$$E_{XC}[\rho] = E_X[\rho] + E_C[\rho] \quad (34)$$

Le premier théorème indique que la densité électronique est la seule fonction nécessaire pour obtenir toutes les propriétés électroniques de système.

✚ La densité électronique  $\rho(r)$  détermine le potentiel extérieur  $V_{ext}(r)$ . Le deuxième théorème montre que la densité électronique exacte associée à un potentiel extérieur  $v(r)$  est celle qui minimise cette énergie  $E_0$ .

## 2. Théorème de Kohn et Sham (KS)

C'est Kohn et Sham en 1965, qui ont élaboré une méthode pratique pour trouver  $E_0$  à partir de  $r_0$  [34] et ont introduit des orbitales dans l'expression de la fonctionnelle énergie de Hohenberg et Kohn. Ils ont réécrit la fonctionnelle de Hohenberg et Kohn en faisant apparaître un terme d'échange corrélation, soit :

$$E_{KS}[\rho(r)] = T_s[\rho(r)] + J[\rho(r)] + E_{XC}[\rho(r)] \quad (35)$$

### 2. Approximation de la fonctionnelle d'échange-corrélation $E_{XC}$

A l'inverse de la méthode Hartree-Fock, la méthode **Kohn-Sham** est nettement exacte. Elle permet d'introduire toute la corrélation électronique dans l'énergie d'échange-corrélation. Le problème central de DFT vient du fait qu'aucune analytique exacte n'est connue pour  $E_{XC}$ .

Il est donc nécessaire d'utiliser des expressions approchées. Différents types d'approximation sont utilisés, conduisant à différentes classes fonctionnelles d'échange-corrélation.

#### a. Approche locale

La plus simple des approximations est l'approximation locale de la densité [LDA] (local density approximation) proposée par Kohn et Sham en 1965, la densité est localement traitée comme un gaz uniforme d'électrons, c'est-à-dire variant peu localement. La fonctionnelle d'échange-corrélation  $E_{XC}$  sera donnée par :

$$E_{xc}^{LDA}[\rho(r)] = \int \rho(r) \xi_{xc}[\rho(r)] dr \quad (36)$$

Une meilleure version de l'approche LDA est l'approximation dite LSDA (Local Spin Density Approximation) qui permet d'introduire la densité de spin en partitionnant la densité totale en une contribution de spin  $\alpha$  et une contribution des électrons de spin.

Ce type d'approximation conduit généralement à des erreurs supérieures à l'énergie de corrélation.

### b. Approximation GGA

Les améliorations de la LDA doivent considérer un gaz d'électron non-uniforme.

Le gradient de cette dernière peut être induit dans la description des effets d'échange-corrélation. Les fonctionnelles qui en résultent sont appelées fonctionnelles GGA pour Generalized Gradient Approximation et s'écrivent selon la forme suivante :

$$E_{xc}^{LDA}[\rho(r)] = \int \rho(r) \xi_{xc}[\rho(r)] dr \quad (37)$$

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

### c. Approche hybride

Dans le cas d'un gaz d'électron sans interaction, l'échange est évalué exactement par la théorie Hartree-Fock et la corrélation est nulle. Nous pouvons introduire le terme d'échange Hartree-Fock évalué sur les orbitales de Kohn-Sham  $\Psi_i$ , dans l'évaluation de l'énergie d'échange par exemple sous la forme suivante :

$$E_{xc}^{B3LYP} = (1 - a)E_x^{LDA} + aE_x^{\lambda=0} + bE_x^{B88} + cE_c^{LYP} + (1 - c)E_c^{LSD} \quad (38)$$

LYP : Lee, Yang et Parr.

a, b, c: paramètres de Becke (B3)    a=0.20    b= 0.72    c= 0.81.

LSD: local spin density.

B88 : fonctionne de Becke.

$$E_{xc} = \frac{1}{2}E_{xc}^{\lambda=0} + \frac{1}{2}E_{xc}^{\lambda=1} \quad (39)$$

Le premier terme pour ( $\lambda=0$ ) représente l'énergie d'échange donnée par la méthode de Hartree-Fock. Le deuxième terme pour ( $\lambda=1$ ) est donné par l'approximation LSD dans la méthode half-half. Les calculs DFT sont moins coûteux que ceux des méthodes ab-initio, pour les calculs des structures moléculaires, les fréquences de vibration et les énergies [36].

### V. Théorie de l'état de transition

Théorie de l'état de transition a été développée par Eyring en 1931 vise à fournir une expression mathématique pour les constantes de vitesse des réactions élémentaires [35]. La Théorie de l'état de transition est la plus importante théorie à partir de laquelle on peut fonder une compréhension sur la dynamique de la réaction chimique. Dans une réaction les réactifs doivent passer par un état de transition sous forme de complexe et que la vitesse de cette réaction est proportionnelle à la concentration de ce complexe activé. Le but de cette théorie est de relier la cinétique à la thermodynamique. La constante de vitesse  $K$  est donnée par l'équation d'Eyring :

$$K = \frac{K_B T}{h} e^{\Delta G^*/RT} \quad (40)$$

$$\text{Où } \Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

$K_B$  la constante de Boltzmann,

$h$  la constantes de Planck,

$R$  la constante de gaz parfait,

$T$  la température,

$S$  l'entropie d'activation,

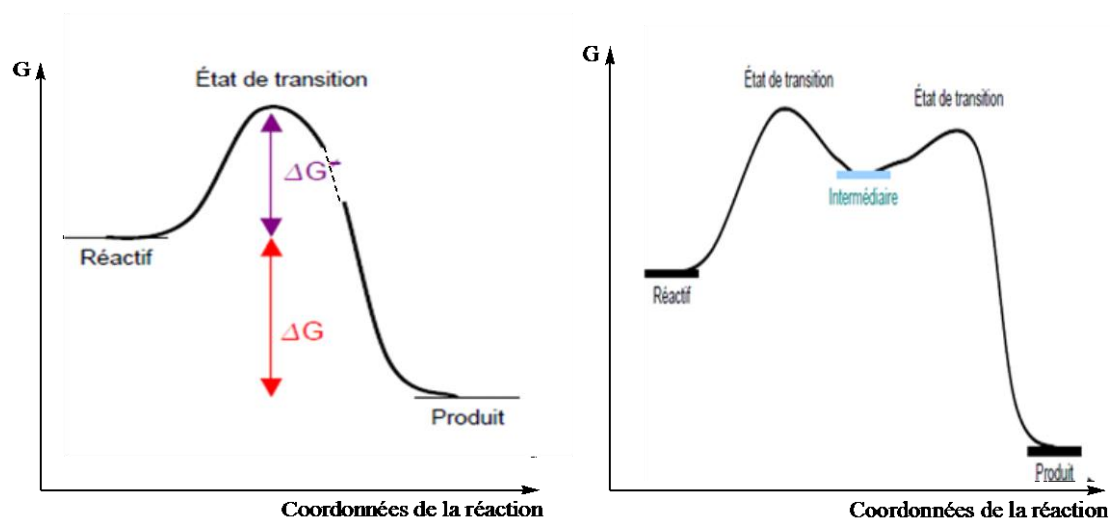
$H$  l'enthalpie d'activation,

$G$  l'enthalpie libre d'activation,

Les valeurs d'activation des grandeurs thermodynamiques correspondent à leurs variations molaires pour aller des réactions aux complexes actives.

Le passage de l'état initial (des réactifs) à l'état final (des produits) nécessite le passage par un état de transition c'est-à-dire l'affranchissement d'une barrière d'activation calculée par :

$$\Delta G^* = G(TS) - G(\text{réactifs}) \quad (41)$$



**Figure 1** : Profils énergétiques.

## Méthodologie

Dans la figure 1, le point qui correspond à l'énergie maximale représente l'état de transition qui est un point de selle d'ordre 1 (first-order saddle point) sur la surface d'énergie potentielle (PES), c'est-à-dire un maximum dans la direction de la coordonnée de la réaction et un minimum par rapport aux autres coordonnées perpendiculaires. Pour un point de selle d'ordre 1, il existe une et une seule fréquence imaginaire de vibration.

### VI. Les descripteurs de la DFT conceptuelle

L'un des principaux défis de la chimie théorique est de comprendre pourquoi certaines molécules sont stables alors que d'autres sont réactives, pourquoi un chemin réactionnel est préférentiel, est-il possible de prédire la sélectivité d'une réaction chimique, ou encore dans un cadre plus général, comment aboutir à la relation liant la structure à l'activité et les propriétés d'un système moléculaire.

La DFT conceptuelle selon l'appellation de R.G.Parr s'intéresse à la variation d'énergie électronique suite à une perturbation qui se traduit mathématiquement par des dérivées successives de l'énergie dans un ensemble canonique. De cela de nombreux descripteurs de réactivité ont été proposés et nous intéressons aux indices de réactivité globaux [37].

#### 1. Indices de réactivité globaux

##### a. Le potentiel chimique

Le potentiel chimique est relié à l'électrophilie et la nucléophilie de telle sorte que le système ayant un caractère d'attraction des électrons est un électrophile, alors que celui au contraire qui cède ses électrons est un nucléophile. Le potentiel chimique peut-être calculé comme suit :

$$\mu = -\left(\frac{I+A}{2}\right) \quad (42)$$

Où  $I$  ( $I=-E_{\text{HOMO}}$ ) et  $A$  ( $A=E_{\text{LUMO}}$ ) sont respectivement l'énergie d'ionisation et l'affinité électronique.

##### b. La dureté chimique

La dureté est définie comme la résistance d'un système moléculaire au transfert d'électron (transfert de charge), qu'il s'agisse d'un gain ou une perte d'électrons, elle mesure ainsi la stabilité du système.

$$\eta = \frac{I-A}{2} \quad (43)$$

##### c. Indice d'électrophilie globale

On peut définir l'électrophilie d'un système moléculaire comme sa capacité à se lier fortement à un partenaire nucléophile par transfert d'électrons. L'électrophilie globale d'un système peut être donnée

$$\text{par } \omega = \mu^2/2\eta \quad (44)$$

## Méthodologie

$\omega$  est appelé (indice global d'électrophile), il s'agit d'une grandeur positive. Plus la valeur de  $\omega$  est élevée, plus le système est électrophile. Un bon électrophile est donc associé à une potentielle chimie très basse et/ou à une faible dureté chimique.

### VII. Les Orbitales Moléculaires Frontières

La connaissance des orbitales moléculaires (OM) d'une molécule permet de connaître sa structure électronique et de prévoir sa géométrie. Un autre objectif de la théorie des OM est la compréhension de la réactivité chimique.

#### Approximation des orbitales frontières : Théorème de Fukui

Les orbitales frontières sont représentées par deux types d'orbitales moléculaires (OM) particulières :

- ❖ L'orbitale HOMO (*highest occupied molecular orbital*) qui est l'orbitale moléculaire la plus haute en énergie occupée par au moins un électron, qui présente un caractère électro-donneur (nucléophile) de la molécule. Plus l'énergie de cette OM est élevée, plus la molécule cédera facilement des électrons.
- ❖ L'orbitale LUMO (*lowest unoccupied molecular orbital*) qui est l'orbitale la plus basse en énergie non occupée par un électron, qui présente un caractère électro-accepteur (électrophile) de la molécule. Plus l'énergie de cette OM est basse, plus la molécule acceptera facilement des électrons.
- ❖ Gap d'énergie  $|\Delta E|$  : La différence d'énergie entre la HOMO et LUMO est appelée écart LUMO-HOMO. La différence d'énergie entre ces deux orbitales frontières peut être utilisée pour prédire la réactivité et la stabilité des composés.

$$\text{Gap} = |\Delta E| = |E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}| \quad (50)$$

Ces deux orbitales jouent un rôle particulier dans les mécanismes réactionnels.

### VIII. Présentation sommaire d'un logiciel de calcul

Gaussian est un logiciel de chimie quantique, créée à l'origine par John Pople en 1970 (Gaussian XY). Il est sans cesse depuis mis à jour. Le nom provient de l'utilisation par Pople d'orbitales gaussiennes pour accélérer le calcul par rapport aux logiciels utilisant des orbitales de Slater.

Gaussian 09 est la dernière version de la série. Il fournit des capacités de pointe pour la modélisation de structure électronique.

Ce programme peut effectuer des calculs selon plusieurs méthodes, comme Hartree-Fock, les méthodes poste-Hartree-Fock ou les fonctionnelles de la DFT.

Gaussian est devenu rapidement un programme de structure électronique très populaire est largement utilisé.

### Bibliographie

1. E. Schrödinger, *Ann. Physik*, 79, 361, 1926.
2. Hall G. G., *Proc. R. Soc. London A*, **205**,541-552,1951.
3. A. Sinanoglu, K. A. Brueckner. *Tree Approaches to Electron Correlation in Atoms*, New Haven, Conn, Yale-University Press, 1970.
4. M. Born et J. R. Oppenheimer, *Ann. Physik*, 84, 457, 1927.
5. D. R. Hartree, *Proc. Cambridge Phil. Soc.* 24, 1928, 89; *ibid*, 24,426, 1928.
6. J. C. Slater, *Phys. Rev*, 36, 1930, 57-64, 1929.
7. S.F. Boys, *Proc. Roy. Soc. A* 200,542-554, 1950.
8. D. R. Hartree, *Proc. Cambridge Phil. Soc.* 24, 111-132,1928
9. V. Fock, *Z. Physik*, 61,126-148, 1930.
10. J. C. Slater, *Phys. Rev*, 35,509, 1930.
11. D. R. Hartree, *Proc. Cambridge Phil. Soc.* 24,426, 1928.
12. J.A. Pople ET D. L. Beveridge: *Approximate Molecular Orbital Theory*, Mac Graw Hill (1970).
13. J. C. Slater, *Phys. Rev.*, 35,210, 1930.
14. C.C.J. Roothaan, *Rev. Mod. Phys.*,23,69,1951.
15. S. Wilson, "Electron correlation in molecules ", Clarendon Press, oxford, 1984.
16. P.O. Lowding, *Rev. Mod. Phys.*, 35,'95, 1963; *ibid*, *Adv. Chem.* 14,283, 1963, 1969.
17. I. Shavitt, "Methods of electronic structure theory", H.F. Shaefer, Ed., Plenum Press, New York, 189, 1977.
18. A. Julg, "Chimie quantique", structural et éléments de spectroscopie théorique », OPU, Alger, 1978.
19. C. Moller and M. S. Plesset, *Phys. Rev.* 46, 618, 1934.
20. C.J.Cramer, *Essentials of Computational Chemistry, Theorie and Models*, John Wiley & Sons, England, 2004.
21. J. A. Pople, D. P. Santry et G. A. Segal, *J. Chem. Phys.*, 43,S129 ,1965.
22. J.A. Pople, D. L. Beveridge, D.A. Dobosh, *J.Chem. Phys.* 27, 2026, 1967.
23. J. A. Pople, D. L. Beveridge et D. A. Dobosh, *J. Chem. Phys.* 47, 2026, 1967.
24. J. A. Pople, D. P. Santry et G. A. Segal , *J. Chem. Phys.*, 43, 1965, S129, J. A. Pople et G . A. Segal, *J. Chem. Phys.* 43, S136, 1965.

## *Méthodologie*

25. M. J. S. Dewar et W. Thiel: *J. Am. Chem. Soc.*, 99, 4899 (1977) M. J.S .Dewar, M.L Mc Kee et H. L .Rzepa : *J. Am. Chem. Soc.*, 100, 3607 (1978) W. Thiel, programme MNDO , Quantum Chemistry Program Exchange , n° 353 , indiana university, Bloomington, U.S.A., 1989.
26. M.J.S. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healy et J. J. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.*, J.P. Stewart, programme Mopac, Quantum Chemistry Program Exchange, n° 455, Indiana University, Bloomington, U.S.A. 107, 3902, 1985.
27. J. J. P. Stewart, *J. Comput. Chem.*, 10, 1989, 209, *ibid.*, 10, 221-264, 1989.
28. E. Huckel, *Z. Physik*, 70, 204, 1931.
29. B. Vidal, “ chimie quantique de l’atome à la théorie de Huckel », Masson, paris, 1993.
30. R. Hoffmann, *J. Chem. Phys.*, 39, 1397-1412, 1963.
31. R. Hoffmann, *science*, 211, 1981.
32. M.H. Whangbo, R. Hoffmann, *J. Chem.Am.Soc.*, 100, 6093. 1978.
33. a) P. Hohenberg, W. Kohn, *Phys. Rev.* 136, 1964, B864; b)W. Koch, M. C. Holthausen, *A Chemist’s guide to density functional theory*, Ed. Wiley-VCH, 2000.
34. W. Kohn, L. J. Sham, *Phys. Rev. A*, 140, 1133, 1965.
35. a)J.P. Perdew, J. A. Chevary, S. H. Vosko, K. A. Jackson, M. R. Pederson, D.J. Singh,C. Fiolhais, *Phys. Rev. B.* 46, 1992, 6671;b)W.Yang Lee, R.G.Parr, *Phys. Rev. B*, 37,785, 1988; c) A.D.Becke, *J. Chem. Phys.*, 98, 5648, 1993.
36. a) H.Eyring, *M. J. Phys, Chem.* 12, 1931, 279. b) Eyring H., *J. Chem. Phys.* 3, 1935, 107.
37. R.G. Parr, W. Yang, *Annu. Rev. Phys. Chem.* 46, 701-728, 1995.

## *Partie II*

---

**+ Etude DFT de la régiosélectivité, caractérisation et réactivité chimique de  
Dérivés Nicotinonitrile «Influence de substituants»**

## 1. Introduction

Le présent travail est une étude théorique basée sur les dérivés Nicotinonitrile, cette dernière nous permettra de définir les propriétés physico-chimiques et les structures géométriques, la réactivité chimique ainsi que l'influence de substituant sur le cycle.

Le nicotinonitrile ou le 3-cyanopyridine est un composé organique de formule brute  $\text{NCC}_5\text{H}_4\text{N}$ . La molécule est constituée d'un cycle pyridine avec un groupe nitrile qui est produit par amoxydation de la 3-méthylpyridine :



**Figure 1 :** Réaction de synthèse du nicotinonitrile

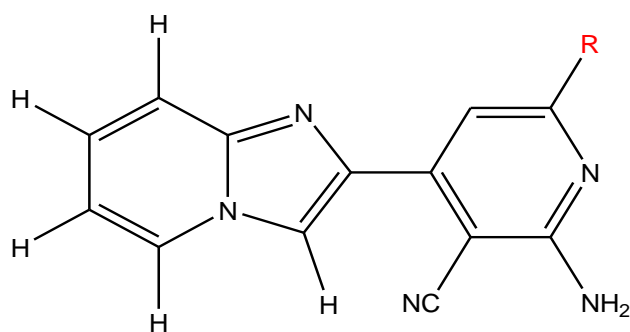
Le **nicotinonitrile** est un précurseur de la vitamine niacine. L'hydrolyse catalysée par la nitrilase de la 3-cyanopyridine conduit à un rendement quantitatif en nicotinamide (vitamine B<sub>3</sub>) [1].

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-pyridine 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 et l'alpidem en tant qu'agent anxiolytique [2,3].

La **pyridine** ou **azine** de formule brute  $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$  est un composé hétérocyclique simple et fondamental qui se rapproche de la structure du benzène où un des groupements CH est remplacé par un atome d'azote. Le cycle pyridine se produit dans de nombreux composés importants y compris azines et les vitamines niacine et pyridoxine. La pyridine est utilisée comme précurseur pour les produits agrochimiques et les produits pharmaceutiques et est également un important solvant et réactif.

Les hétérocycles **thiazolidinone** ou **imidazol** ont une grande importance dans la chimie médicinale moderne. La diversité de la réponse biologique de ces molécules a suscité un vif intérêt de la part des chimistes tant en médecine qu'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 [4].

La série des composés étudiés est un enchaînement entre l'anneau de base qui est le nicotinonitrile (figure 2) et imidazo pyridines avec **R** est le groupe substituant attaché à l'atome du cycle nicotinonitrile afin de pouvoir étudier leur influence sur la sélectivité du cycle aromatique.



R=H, Ph, PhCH<sub>3</sub>, PhOCH<sub>3</sub>, (PhOCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, PhOH, PhF, PhNO<sub>2</sub>, PhBr, PhCl, PhCN

**Figure 2 :** Anneau de dérivé nicotinonitrile étudié.

*R est le groupe substituant.*

Dans ce but, des calculs DFT ont été effectués pour estimer la stabilité des dérivés étudiés, la réactivité chimique en déterminant les écarts d'énergie HOMO-LUMO, le potentiel d'ionisation (I), l'affinité électronique (A), l'indice d'électrophilicité ( $\omega$ ), 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 pour démontrer les sites riches et les sites pauvres en électron.

## 2. Détails de calcul

Le programme Gaussian 09, a été utilisé pour tous les calculs présentés dans ce travail [5].

Dans un premier temps, les géométries des dérivés de nicotinonitrile considérées ont été entièrement optimisées au niveau DFT/B3LYP // 6-311 + G \* [6]. Dans la Littérature, la fonctionnelle de B3LYP est largement utilisée et mène à des résultats fiables concernant les propriétés à l'état fondamental des molécules organiques [7].

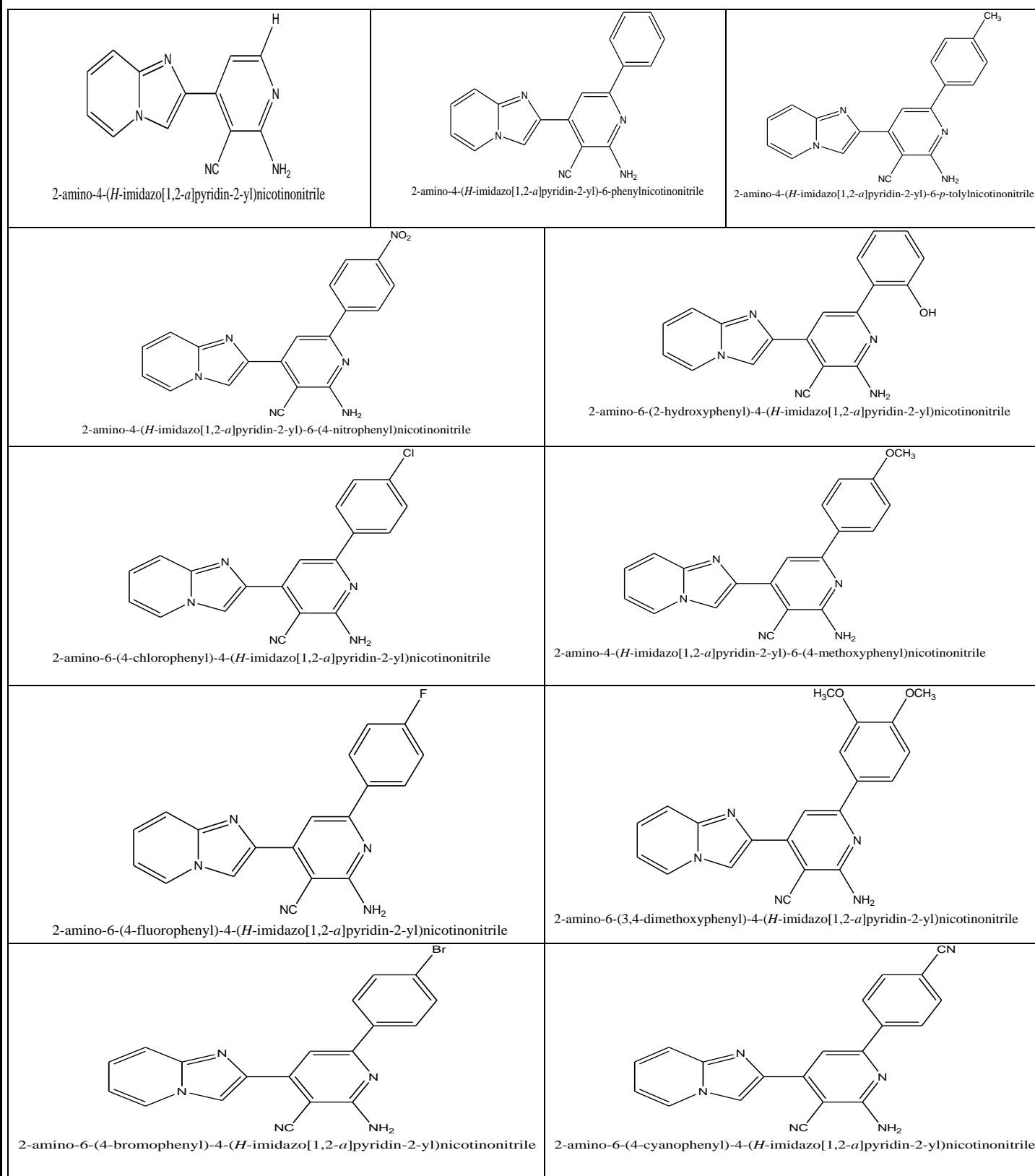
Les calculs de modes normaux de vibration effectués à l'aide des géométries optimisées ont conduit à des fréquences réelles indiquant que ces géométries sont des minimums sur les surfaces d'énergie potentielle. Afin de prédire les sites de sélectivité de ces composés vis-à-vis des attaques électrophiles et nucléophiles, différents descripteurs de réactivité ont été calculés à partir de l'analyse de population de Mulliken (MPA) [8-10].

Nous avons également utilisé les grandeurs énergétiques pour rechercher et confirmer la stabilité de ces composés.

Les résultats obtenus sont comparés aux données expérimentales.

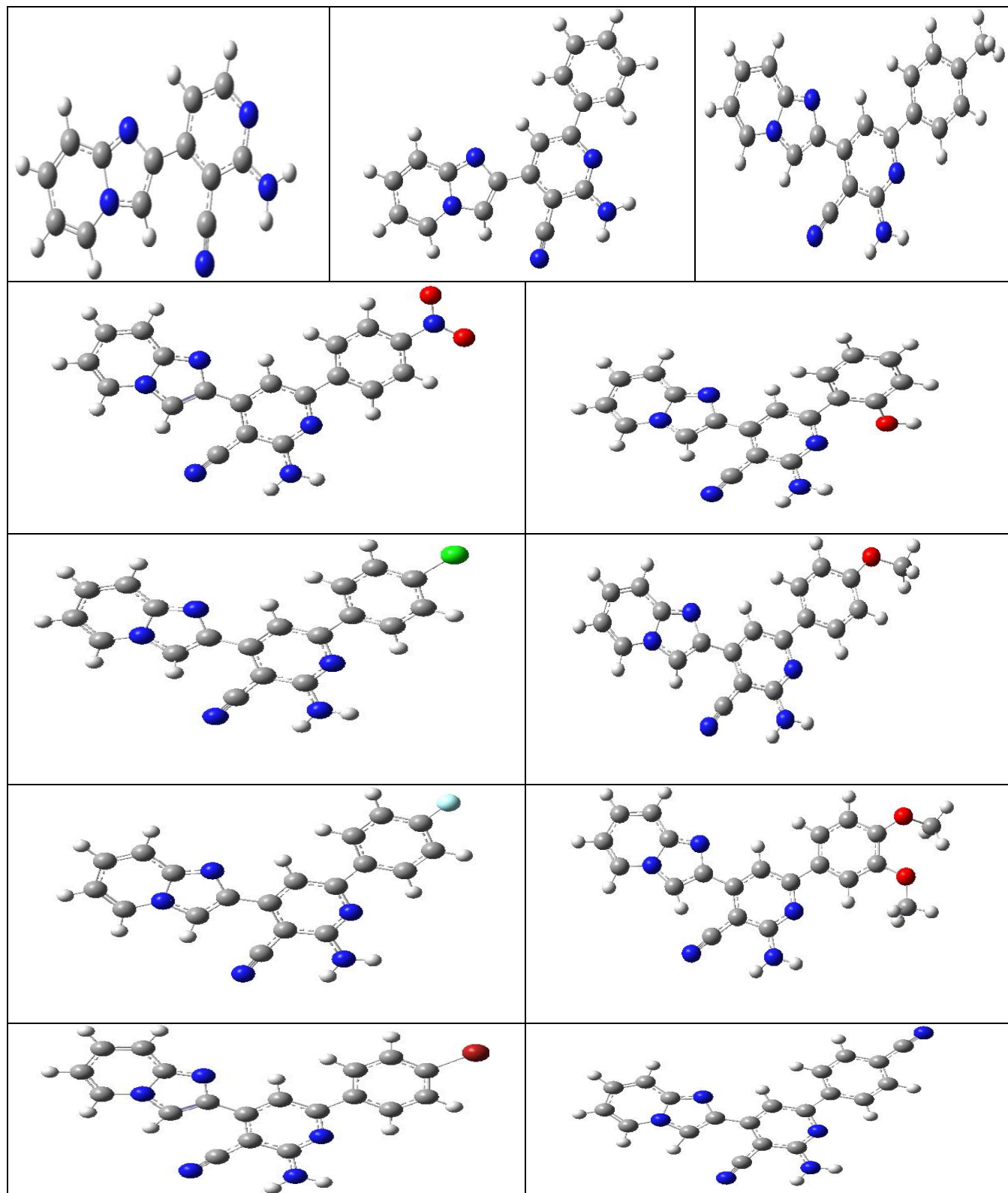
### 3. Résultats et discussions

La figure 3 représente les dérivées de nicotinonitrile étudiée dans ce travail.



**Figure 3** : Série de dérivés nicotinonitrile étudiés.

La figure ci-dessous représente les géométries optimisées des composés en méthode DFT :

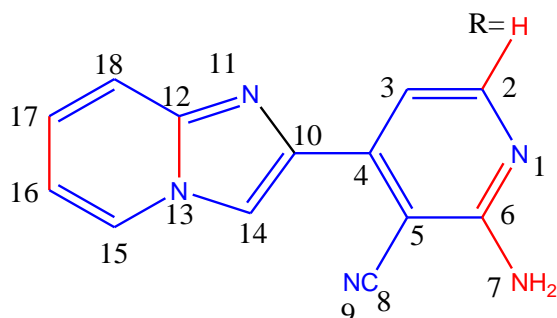


**Figure 4** : Représentation spatiale de dérivés nicotinonitrile étudiés en méthode DFT. “R= H, Ph, PhCH<sub>3</sub>, PhOCH<sub>3</sub>, (PhOCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, PhOH, PhF, PhFNO<sub>2</sub>, PhBr, PhCl, PhCN ”

### 3.1. Structures géométriques

Les résultats sont représentés dans des tableaux différents bien numérotés.

Par ailleurs, il nous semble intéressant de commencer par les résultats obtenus des paramètres géométriques des molécules étudiées. Les résultats obtenus concernant ce calcul sont regroupés dans le tableau 1 selon la numérotation suivante :



Angles de dièdre/DFT/R=H, Ph, PhCH<sub>3</sub>, PhOCH<sub>3</sub>, (PhOCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, PhOH, PhF, PhNO<sub>2</sub>, PhBr, PhCl, PhCN  
est de 180/0 Degré

**Figure 5** : numérotation de dérivés nicotinonitrile étudié.

**Tableau 1** : Paramètres géométriques obtenus au moyen de DFT/B3LYP//6-311+G\*.

Distances	DFT	Angles de valence	DFT	Angles de dièdre	DFT
N <sub>1</sub> -C <sub>2</sub>	<b>1.34</b>	N <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> - C <sub>3</sub>	<b>124.03</b>	N <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> - C <sub>3</sub> - C <sub>4</sub>	<b>-0.00</b>
C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>	<b>1.39</b>	N <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> - C <sub>5</sub>	<b>121.92</b>	N <sub>7</sub> -C <sub>6</sub> - N <sub>1</sub> - C <sub>2</sub>	<b>179.99</b>
C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>	<b>1.40</b>	C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub> - C <sub>5</sub>	<b>118.24</b>	C <sub>6</sub> - N <sub>1</sub> - C <sub>2</sub> - R	<b>-179.99</b>
C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	<b>1.41</b>	N <sub>9</sub> -C <sub>8</sub> - C <sub>5</sub>	<b>176.20</b>	R-C <sub>2</sub> - C <sub>3</sub> - C <sub>4</sub>	<b>179.99</b>
C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub>	<b>1.42</b>	C <sub>8</sub> -C <sub>5</sub> - C <sub>4</sub>	<b>122.35</b>	N <sub>9</sub> -C <sub>8</sub> - C <sub>5</sub> - C <sub>4</sub>	<b>- 179.82</b>
C <sub>6</sub> - N <sub>1</sub>	<b>1.35</b>	C <sub>4</sub> -C <sub>10</sub> - C <sub>14</sub>	<b>129.29</b>	C <sub>5</sub> -C <sub>4</sub> - C <sub>10</sub> - C <sub>14</sub>	<b>- 0.08</b>
C <sub>4</sub> -C <sub>10</sub>	<b>1.45</b>	C <sub>4</sub> - C <sub>10</sub> - N <sub>11</sub>	<b>121.88</b>	C <sub>10</sub> -C <sub>14</sub> - N <sub>13</sub> -C <sub>15</sub>	<b>179.99</b>
C <sub>5</sub> - C <sub>8</sub>	<b>1.42</b>	N <sub>11</sub> -C <sub>12</sub> - N <sub>13</sub>	<b>110.23</b>	N <sub>11</sub> -C <sub>12</sub> - N <sub>13</sub> - C <sub>15</sub>	<b>-179.99</b>
C <sub>8</sub> -N <sub>9</sub>	<b>1.17</b>	N <sub>13</sub> -C <sub>15</sub> - C <sub>16</sub>	<b>118.51</b>	N <sub>11</sub> -C <sub>12</sub> - C <sub>18</sub> - C <sub>17</sub>	<b>179.99</b>
C <sub>6</sub> - N <sub>7</sub>	<b>1.36</b>	C <sub>16</sub> -C <sub>17</sub> - C <sub>18</sub>	<b>120.71</b>	C <sub>15</sub> -C <sub>16</sub> - C <sub>17</sub> - C <sub>18</sub>	<b>-0.017</b>
C <sub>10</sub> - N <sub>11</sub>	<b>1.39</b>	C <sub>17</sub> -C <sub>18</sub> - C <sub>12</sub>	<b>119.33</b>		
N <sub>11</sub> -C <sub>12</sub>	<b>1.34</b>				
C <sub>12</sub> - N <sub>13</sub>	<b>1.42</b>				
N <sub>13</sub> -C <sub>15</sub>	<b>1.38</b>				
C <sub>12</sub> - C <sub>18</sub>	<b>1.41</b>				
C <sub>15</sub> - C <sub>16</sub>	<b>1.36</b>				
C <sub>16</sub> - C <sub>17</sub>	<b>1.43</b>				
C <sub>17</sub> - C <sub>18</sub>	<b>1.37</b>				

✚ Notons que les résultats obtenus pour les angles dièdres représentent une géométrie plane pour chaque molécule et ceci quelque soit le substituant porté.

Comparons ces paramètres géométriques calculés théoriquement aux données expérimentales issues d'une analyse cristallographique [11]. Sachant que l'écart relatif  $\Delta$  pour un paramètre géométrique X s'exprime en pourcentage par la relation :

$$\Delta = \frac{|X_{théo} - X_{exp}|}{X_{exp}} \times 100$$

$X_{théo}$  : valeur théorique de la grandeur X.

$X_{exp}$  : valeur expérimentale de la grandeur X.

Nous regroupons l'ensemble des valeurs expérimentales dans le tableau 2.

**Tableau 2** : Valeurs expérimentales issues d'une analyse cristallographique.

		Valeurs expérimentales
Longueur de liaison(Å)	N-C	1.337
	C-C	1.394
	C-C	1.391
Angle(°)	NCC	123.8
	CCC	120

✚ L'analyse des résultats consignés dans le tableau 2 montre que l'écart moyen des distances obtenues par la méthode DFT est de l'ordre inférieur à 0.05 Å° (5%), dans l'ensemble cela nous laisse dire que les différents résultats théoriques obtenus sont en très bon accord à ceux obtenus expérimentalement par une analyse cristallographique.

### 3.2. Etude de la stabilité

Sur le tableau 3 sont reportées les énergies totales et les moments dipolaires des dérivés nicotinonitrile étudiés.

**Tableau 3** : Energies totales et moments dipolaires de dérivés nicotinonitrile étudiés.

Série des composés	$E$ (u.a.)	Moment dipolaire (Debye).
$R=H$	-773.63	2.96
$R=Ph$	-999.37	1.97
$R=PhCH_3$	-1043.95	2.48
$R=PhOH$	-1079.83	2.47
$R=PhCN$	-1096.85	6.69
$R=F$	-1103.85	3.69
$R=PhOCH_3$	-1119.12	1.14
$R=PHNO_2$	-1202.71	6.87
$R=(PhOCH_3)_2$	-1233.60	1.41
$R=PhCl$	-1464.22	4.23
$R=PhBr$	-3560.58	3.15

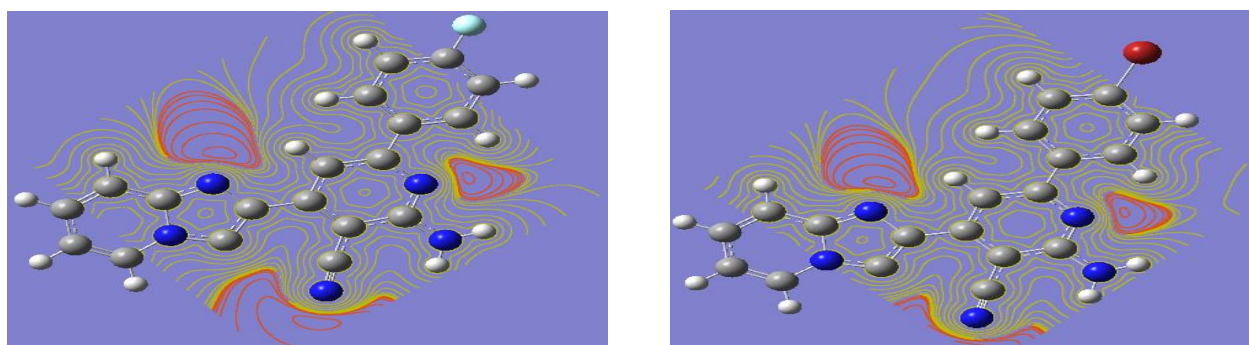
D'après nos résultats de calculs, le dérivé nicotinonitrile avec  $R=PhBr$  est caractérisé par la plus faible valeur de l'énergie par rapport aux autres dérivés nicotinonitrile étudiés. Ce résultat théorique indique que le dérivé nicotinonitrile avec  $R=PhBr$  est la molécule la plus stable. Nous remarquons aussi l'influence de l'électronégativité sur la stabilité de ces dérivés en signalant une diminution des énergies totale lors de la diminution de l'électronégativité.

D'autre part, l'effet mésomère du groupement attracteur le plus important se trouve dans  $NO_2$  d'où la stabilité importante du dérivé nicotinonitrile avec  $R=NO_2$  par rapport à celle du dérivé nicotinonitrile avec  $R=CN$ .

Nos molécules ne disposent pas d'un centre de symétrie d'où leurs moment dipolaire non nul, d'après les calculs théorique, nous constatons que les valeurs du moment dipolaire sont plus élevées dans les dérivés de nicotinonitrile avec  $R=CN$  et  $R=NO_2$  et cela revient à leur effet inductif.

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

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). La figure suivante représente les sites d'attaque visualisés, à titre d'exemple les dérivés avec  $R=F$  et  $R=Br$

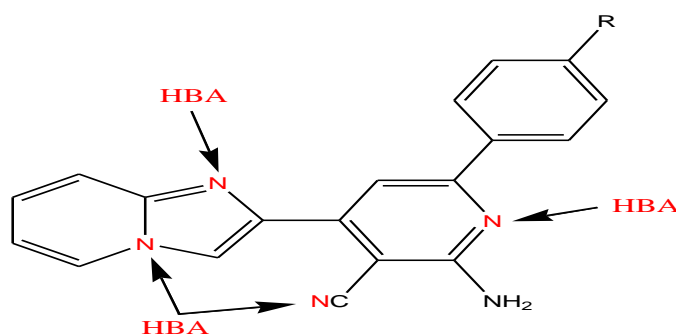


**Figure 6** : sites d'attaques visualisés de dérivés nicotinonitrile étudiés avec  $R=F$  et  $R=Br$ .

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 5, les différentes amplitudes du MEP sont données par différentes couleurs, comme suit : rouge <orange <jaune <vert <bleu [12].

La région proche des atomes d'azote du noyau pyridine et imidazole est caractérisée par la couleur rouge et jaune 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.

De même ces dérivés étudiés sont stable, car ils sont caractérisés par des densités électroniques élevées et ces derniers sont des accepteurs de liaisons d'hydrogène comme la montre la figure 7 ci-dessous :



**Figure 7** : Sites d'attaques des dérivés de nicotinonitrile étudiés.

$R=H, Ph, PhCH_3, PhOCH_3, (PhOCH_3)_2, PhOH, PhF, PhNO_2, PhBr, PhCl, PhCN$

### 3.4. Etude de la réactivité globale

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 [13,14]. 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 4) sont : les énergies HOMO et LUMO, la dureté ( $\eta$ ), le potentiel chimique ( $\mu$ ), la mollesse(S), L'indice d'électrophilicité ( $\omega$ ), l'affinité électronique (AE) et l'énergie d'ionisation estimée (IP) respectivement donnés par la formule suivante :

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

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

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

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

$$S = 1 / 2\eta \quad (5)$$

$$\omega = \mu^2 / 2\eta \quad (6)$$

**Tableau 4 :** Indices globaux de la réactivité des dérivés de nicotinonitrile étudiés.

Composés	$E_{\text{HOMO}}$ (eV)	$E_{\text{LUMO}}$ (eV)	$\Delta E$ (eV)	$\eta$ (eV <sup>-1</sup> )	$\mu$ (eV)	S (eV)	$\omega$ (eV)	AE (eV)	IP (eV)
<i>R=H</i>	-5.98	-3.59	2.38	1.19	-4.79	0.41	9.64	3.59	5.98
<i>R=Ph</i>	-5.80	-3.52	2.28	1.14	-4.66	0.43	9.52	3.52	5.80
<i>R=PhCH<sub>3</sub></i>	-5.77	-3.53	2.24	1.12	-4.65	0.44	9.65	3.52	5.77
<i>R=PhOCH<sub>3</sub></i>	-5.60	-3.50	2.10	1.05	-4.55	0.47	9.84	3.50	5.60
<i>R= (PhOCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></i>	-5.79	-3.54	2.25	1.12	- 4.662	0.44	9.70	3.53	5.79
<i>R=PhOH</i>	-8.11	-7.92	0.19	0.09	-8.02	5.16	357.33	7.92	8.11
<i>R=PhF</i>	-5.98	-3.64	2.33	1.16	-4.81	0.42	9.97	3.64	5.98
<i>R=PHNO<sub>2</sub></i>	-6.16	-3.77	2.39	1.19	-4.97	0.41	10.37	3.77	6.16
<i>R=PhBr</i>	-5.86	-3.60	2.26	1.13	-4.73	0.44	9.89	3.60	5.86
<i>R=PhCl</i>	-6.04	-3.68	2.36	1.18	-4.86	0.42	10.01	3.68	6.04
<i>R=PhCN</i>	-6.16	-3.78	2.38	1.19	-4.97	0.41	10.37	3.78	6.16

sur le tableau 4, le dérivé nicotinonitrile, avec  $R=PhOH$ , ( $0.19 eV$ ), présente un écart plus faible par rapport aux autres dérivés de nicotinonitrile étudiés d'où le dérivé nicotinonitrile avec  $R=PhOH$  est le plus réactive.

Les dérivés de nicotinonitrile étudiés ont un caractère dur car ils portent des valeurs importantes de dureté chimique.

Le dérivé nicotinonitrile, avec  $R=PhOH$ , est le plus polarisable car il porte une valeur faible de la dureté chimique.

Nous constatons que l'effet inductif n'as pas d'influence sur les indices globaux de dérivés de nicotinonitrile étudiés.

D'autre part, le dérivé nicotinonitrile, avec  $R=PhOH$ , porte la valeur le plus faible du potentiel chimique suivie d'une valeur le plus élevée de l'indice d'électrophilicité d'où le dérivé de nicotinonitrile, avec  $R=PhOH$ , favorise son comportement électrophile.

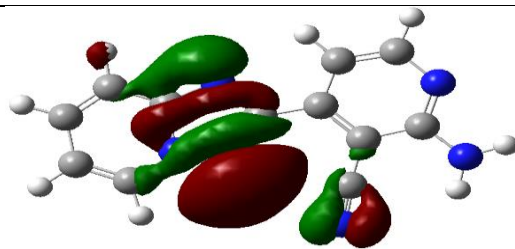
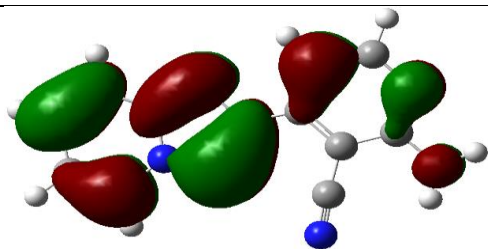
Le dérivée nicotinonitrile, avec  $R=PhOH$ , est caractérisé par une  $E_{HOMO}$  la plus faible avec un potentiel d'ionisation le plus élevé (pouvoir donneur d'électron est faible). D'après ces résultats, le dérivé de nicotinonitrile,  $R=PhOH$ , est le moins basique. Tandis que  $E_{LUMO}$  de cette molécule est la plus faible et a une valeur d'affinité électrique plus élevée (pouvoir accepteur d'électron est grand). Nous constatons que le dérivé de nicotinonitrile,  $R=PhOH$ , est le plus acide.

Le dérivé nicotinonitrile, avec  $R=PhOCH_3$ , est caractérisé par une  $E_{HOMO}$  la plus élevée avec un potentiel d'ionisation le plus faible. D'après ces résultats le dérivé de nicotinonitrile,  $R=PhOCH_3$ , est le plus basique. Nous constatons que le dérivé de nicotinonitrile,  $R=PhOCH_3$ , est le moins acide.

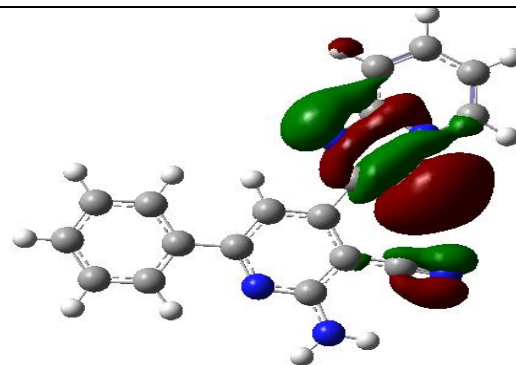
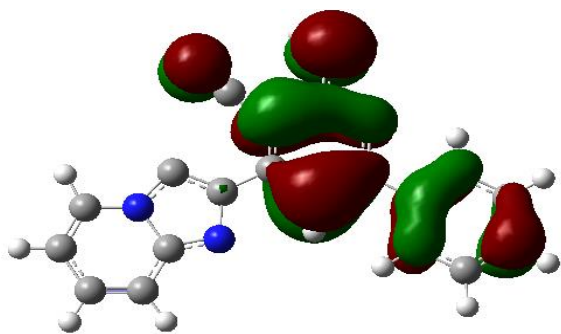
La HOMO et la LUMO de dérivé de nicotinonitrile étudiés sont représentés sur la figure 6 (la phase positive est représentée en rouge et la phase négative en vert). Comme on pouvait s'y attendre, ils sont très similaires en particulier les HOMOs ; ces OM frontaliers présentent un caractère  $\pi$ , la HOMO étant principalement localisée sur la partie donneuse de la molécule comprenant le groupe imidazo pyridine avec  $R=OH$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ , et la LUMO sur l'électron dessinant le groupe imidazol de tout les dérivés de nicotinonitrile étudiés.

HOMO

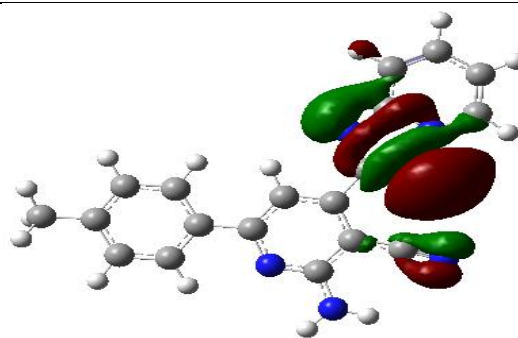
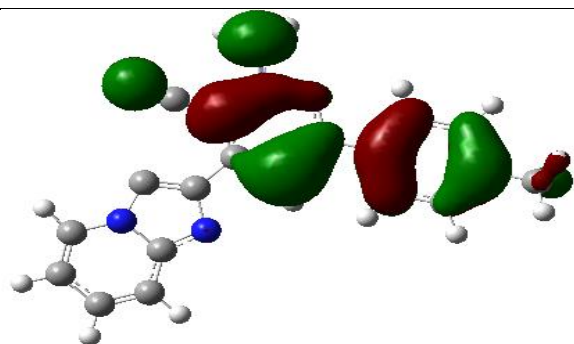
LUMO



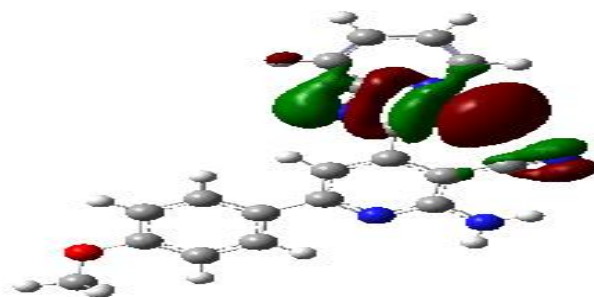
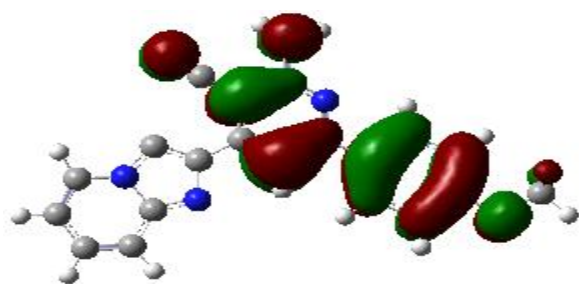
*R=H*



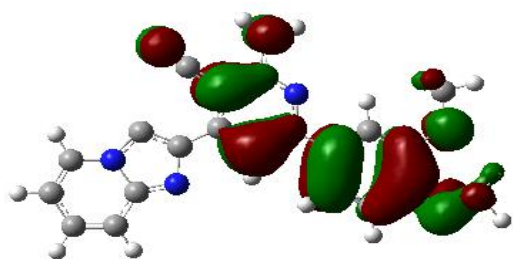
*R=Ph*



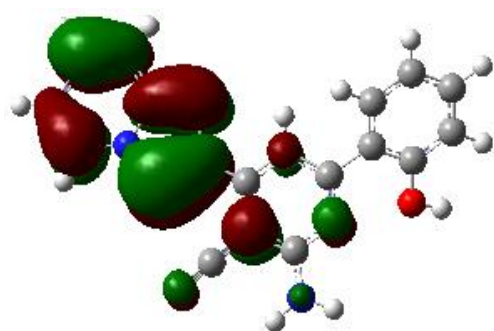
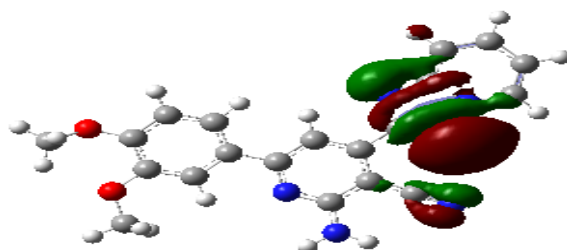
*R=PhCH<sub>3</sub>*



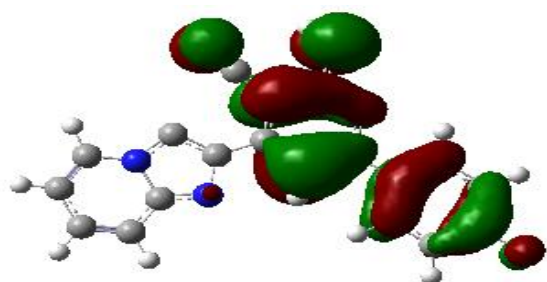
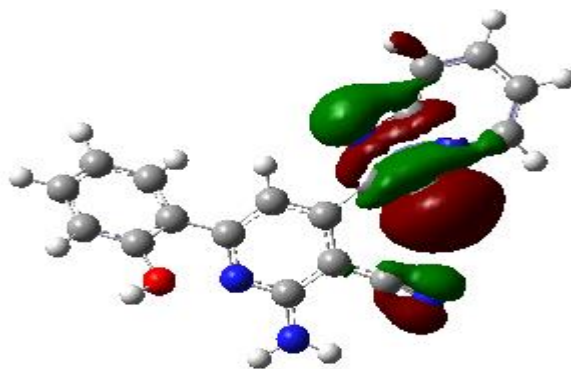
*R=PhOCH<sub>3</sub>*



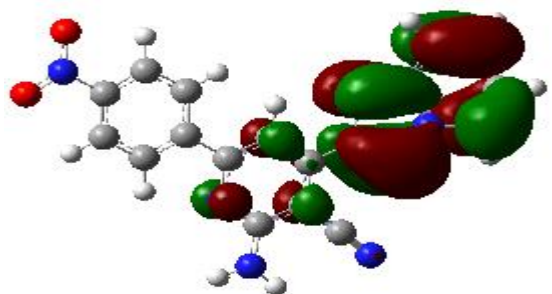
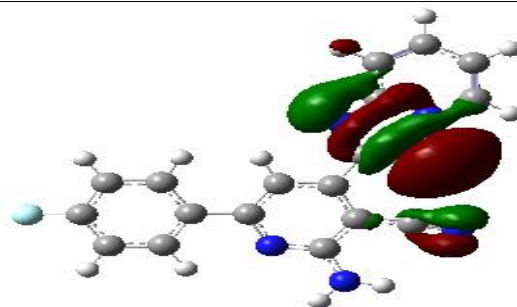
$R = (\text{PhOCH}_3)_2$



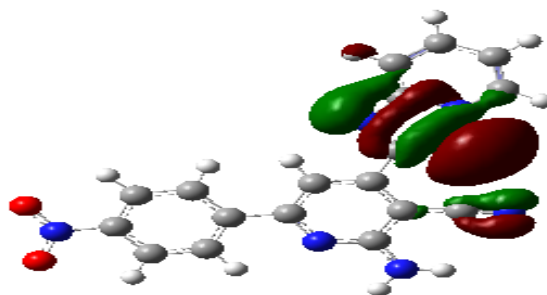
$R = \text{OH}$

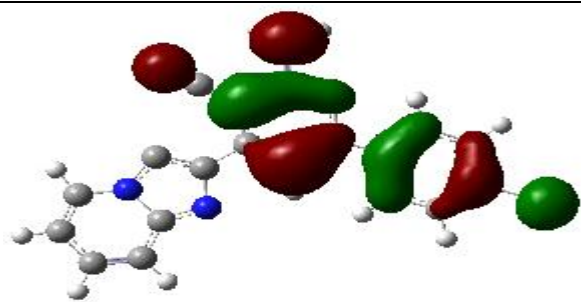


$R = \text{F}$

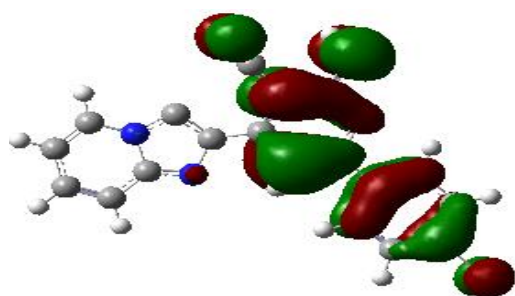
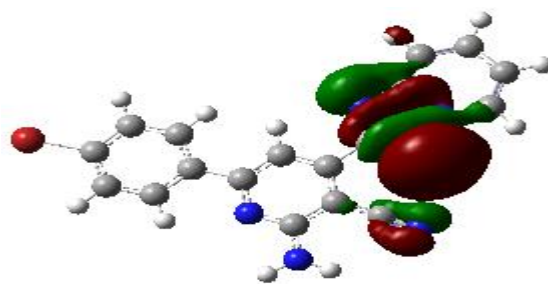


$R = \text{NO}_2$

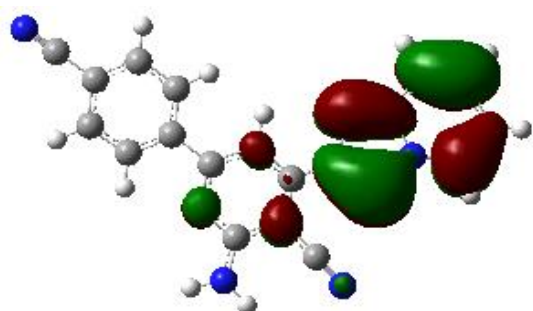
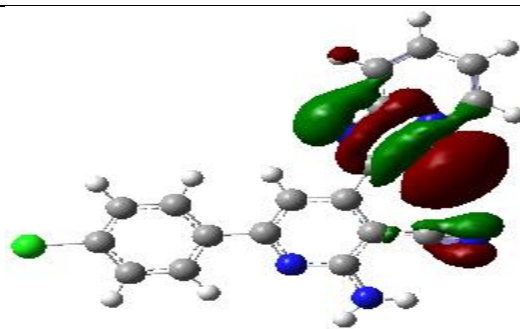




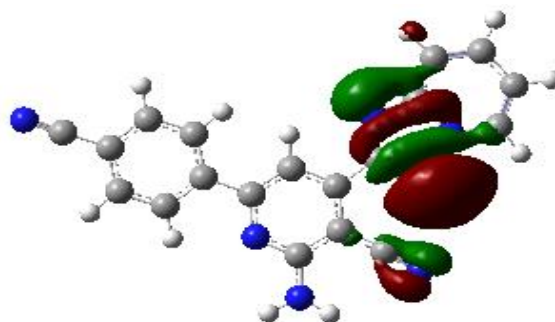
*R=Br*



*R=Cl*



*R=CN*



**Figure 8:** Représentation des orbitales moléculaires frontières des dérivés de nicotinonitrile étudiés.

### Bibliographie.

1. Kubiak, R., Janczak, J., Śledź, M., "Crystal structures of 2- and 3-cyanopyridine". *J. Mol. Struct.*, **610**,59–64,2002.
2. 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.
3. Nechak R., Bouzroua S. A., Benamalek Y., Martini S.P., Morizur V., Dunach E., Nedjar-Kolli B., *Synth. Comm.*, **55**:262-272, 2015.
4. Siddiqui I .R., Rai P., Rahila, Srivastava A., Shamim S. , *Tetrahedron Lett*, **55**, 1159-1163,2014.
5. 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.
6. BeckeA.D., *J. Chem. Phys.*, **98**, 5648, 1993.
7. Fiolhais C., Nogueira F., Marques M (eds.), *A Primer of Density Functional Theory*, Springer - Verlag Berlin Heidelberg, New York, pp. 218-256, 2003.
8. Mulliken R.S., *J. Chem. Phys.*, **23**,:1833-1840,1955.
9. Mulliken R.S., *J. Chem. Phys.*, **23**,:1833-1840,1955.
10. Tetsuro S., Tomoko I., Yasutaka A., Tetsuo I., Teruo S., Kenichi S., *heterocycles*, **83**, 47 – 55,2011.
11. Klocker J., Karpfen A., Wolschann P., *J. Mol. Struct. (Theochem)*, **635**, 141, 2003.
12. Zhi H., Zheng J., Chang Y., Li Q., Liao G., Wang Q., Sun P., *J. Mol. Struct.*, **1090**: 199-205, 2015.
13. Ebenso E.E., Arslan T., Kandemirli F., Love I., Ogetir C., Saracoglu M., Umoren S.A., *Int. J .Quantum. Chem.*, **110**: 2614-2636, 2010.
14. Rezanian J., Behzadi H., Shockravi A., Ehsani M., Akbarzadeh E., *J. Mol .Struct*, **1157**: 300-305, 2018.

## Conclusion générale

---

#### 4. Conclusion générale

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

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 moléculaires 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. A cet effet et comme une partie d'application, nous sommes arrivés, dans cette étude théorique de dérivés de nicotinonitrile, à faire une prédiction quant à la faisabilité, à la limite et de contribuer ainsi à aider l'expérimentateur à entreprendre une réactivité, sélectivité et stabilité des les hétérocycles.

En se basant sur ces indices de la réactivité, nous avons effectué une étude de réactivité chimique dans les dérivés de nicotinonitrile à l'aide de calculs DFT/ B3LYP / 6-311 + G\*. L'ensemble de nos résultats sont résumés ci-dessous :

- ✚ Le dérivé nicotinonitrile, avec  $R=PhOCH_3$ , est le plus basique.
- ✚ Le dérivé nicotinonitrile, avec  $R=PhOH$ , est le plus acide.
- ✚ Le dérivé nicotinonitrile, avec  $R=PhOH$ , est le plus polarisable.
- ✚ Le dérivé nicotinonitrile, avec  $R=PhOH$ , est le plus réactif.
- ✚ Les dérivés de nicotinonitrile étudiés ont un caractère dur.
- ✚ Nous constatons que l'effet inductif n'as pas d'influence sur les indices globaux de dérivés de nicotinonitrile étudiés.
- ✚ D'après l'effet mésomère, la dérivé nicotinonitrile avec  $R=NO_2$  est plus stables par rapport au dérivé nicotinonitrile avec  $R=CN$ .
- ✚ Le dérivé nicotinonitrile, avec  $R=Br$ , est le composé le plus stable. Nous remarquons aussi l'influence de l'électronégativité sur la stabilité de ce dérivé en signalant une diminution des énergies lors de la diminution de l'électronégativité.

- ✚ La géométrie de dérivé de nicotinonitrile étudiés est plane.
- ✚ Nos molécules ne disposent pas d'un centre de symétrie d'où leurs moment dipolaire non nul, et d'après les calculs théorique, nous constatons que les valeurs du moment dipolaire sont plus élevées dans les dérivés de nicotinonitrile avec  $R=CN$  et  $R=NO_2$  et cela revient à leur effet inductif.
- ✚ Nous remarquons aussi l'influence de l'électronégativité sur la stabilité de ces dérivés en signalant une diminution des énergies totale, lors de la diminution de l'électronégativité.
- ✚ Des accepteurs de liaisons d'hydrogène se trouvent sur les atomes d'azote du cycle imidazo avec le cycle de nicotinonitrile.

Nos résultats sont en bon accord avec les données expérimentales disponibles.

Dans une perspective plus large. 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 avec les activités biologiques dans la série étudiée.

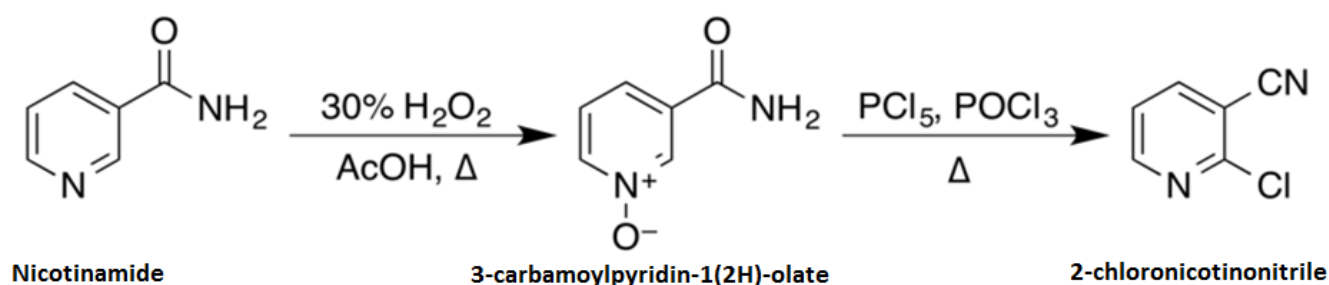
## *Annexe*

---

## - Le nicotinonitrile

Le **nicotinonitrile** est un précurseur de la vitamine niacine. L'hydrolyse catalysée par la nitrilase de la 3-cyanopyridine conduit à un rendement quantitatif en nicotinamide (vitamine B<sub>3</sub>). Le nicotinamide (NAM) est une forme de vitamine B<sub>3</sub> présente dans les aliments et utilisée comme complément alimentaire et médicament [1-4]. En complément, il est utilisé par voie orale pour prévenir et traiter la pellagre (carence en niacine). Bien que l'acide nicotinique (niacine) puisse être utilisé à cette fin, le nicotinamide a l'avantage de ne pas provoquer de rougeurs cutanées. Sous forme de crème, il est utilisé pour traiter l'acné. Les effets secondaires sont minimes. À des doses élevées, des problèmes hépatiques peuvent survenir. Les quantités normales sont sans danger pendant la grossesse. Le nicotinamide appartient à la famille des vitamines B, en particulier le complexe de vitamine B<sub>3</sub>. C'est un amide d'acide nicotinique. Les aliments qui contiennent du nicotinamide comprennent la levure, la viande, le lait et les légumes verts. Le nicotinamide a été découvert entre 1935 et 1937. Il figure sur la liste des médicaments essentiels de l'organisation mondiale de la santé. Le nicotinamide est disponible sous forme de médicament générique et en vente libre. Dans le commerce, le nicotinamide est fabriqué à partir d'acide nicotinique ou de nicotinonitrile. Dans un certain nombre de pays, on ajoute du nicotinamide aux céréales [4,5].

La structure du nicotinamide consiste en un cycle pyridine auquel un groupe amide primaire est attaché en position méta. C'est un amide d'acide nicotinique. En tant que composé aromatique, il subit des réactions de substitution électrophile et des transformations de ses deux groupes fonctionnels. Des exemples de ces réactions rapportées dans les synthèses organiques comprennent la préparation de 2-chloronicotinonitrile par un procédé en deux étapes via le N-oxyde,



**Figure 1:** Réaction de synthèses organique de 2-chloronicotinonitrile

À partir de nicotinonitrile par réaction avec du pentoxyde de phosphore, et de 3-aminopyridine par réaction avec une solution d'hypobromite de sodium, préparée in situ à partir de brome et d'hydroxyde de sodium Nicotinamide

L'hydrolyse du nicotinonitrile est catalysée par l'enzyme nitrile hydratase de *Rhodococcus rhodochrous* J1, produisant 3500 tonnes par an de nicotinamide destiné à l'alimentation animale. L'enzyme permet une synthèse plus sélective car une hydrolyse supplémentaire de l'amide en acide nicotinique est évitée.

Le nicotinamide peut également être fabriqué à partir d'acide nicotinique. Selon l'Encyclopedia of Industrial Chemistry d' Ullmann, 31000 tonnes de nicotinamide ont été vendues dans le monde en 2014.

Le nicotinamide est un composant de divers systèmes biologiques, y compris au sein de la famille de la vitamine B et plus particulièrement du complexe de la vitamine B<sub>3</sub>. C'est également une partie extrêmement importante des structures du NADH et du NAD<sup>+</sup>, où le noyau aromatique N -substitué sous la forme oxydée NAD<sup>+</sup> subit une réduction avec une attaque d'hydrure pour former NADH.

Les structures NADPH / NADP<sup>+</sup> ont le même cycle et sont impliquées dans des réactions biochimiques similaires. La vitamine B<sub>3</sub> (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NO<sub>2</sub>) est une vitamine hydrosoluble qui correspond à deux molécules : la niacine (acide nicotinique) et son amide, le nicotinamide, parfois appelée niacinamide. Elle est aussi appelée vitamine PP pour pellagre préventive car une carence en cette vitamine est responsable de la pellagre. La vitamine B<sub>3</sub> se trouve principalement dans les volailles, le foie de veau et les céréales.

L'acide nicotinique est appelé vitamine B<sub>3</sub> parce qu'il est la troisième vitamine B à avoir été découverte. Pour éviter de suggérer que la nicotine -ou la cigarette- contient une vitamine et pour dissocier cette dernière et les additifs alimentaires, le nom plus abstrait de niacine a été forgé, mot-valise de *nicotinic acid vitamin*.

La niacine – mais pas le nicotinamide – baisse la concentration de cholestérol dans le sang en diminuant légèrement chez le patient ayant déjà fait un infarctus du myocarde, le risque de récurrence ainsi que la mortalité. L'association aux statines ne montre, par contre, aucun avantage (par rapport à un traitement par statines seules) en termes de morbidité ou de mortalité, même si le niveau du HDL-cholestérol est amélioré.

La niacine prévient la progression de l'athérosclérose et minimise le risque d'attaque cardiaque [6,7].

## - La pyridine

La pyridine est un composé organique hétérocyclique basique de formule chimique  $C_6H_6N$ . Il est structurellement lié au benzène, avec un groupe méthine ( $=CH-$ ) remplacé par un atome d'azote. Il s'agit d'un liquide hautement inflammable, faiblement alcalin et miscible à l'eau avec une odeur caractéristique et désagréable de poisson. La pyridine est incolore, mais les échantillons plus anciens ou impurs peuvent apparaître jaunes. Le cycle pyridine est présent dans de nombreux composés importants, y compris les produits agrochimiques, les produits pharmaceutiques et les vitamines. Historiquement, la pyridine était produite à partir de goudron de houille. La pyridine se trouve dans la nature dans les feuilles et les racines d'*Atropa belladone* et parmi les composants volatils du thé noir. Il peut également être émis comme un produit de dégradation de la 4-méthylpropylpyridine utilisé comme un catalyseur liant dans le processus de moulage d'une fonderie de fer [8,9].

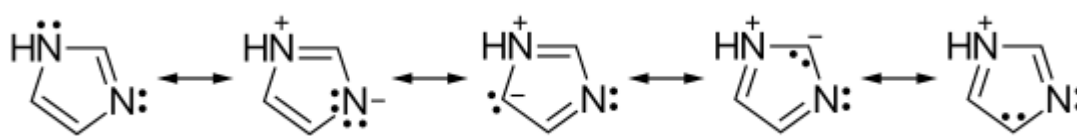
La présence de pyridine dans l'environnement existe au cours de sa production et utilisation comme solvant et intermédiaires dans la synthèse de médicaments, d'insecticides d'herbicides, et comme sous-produit de la gazéification du charbon. La pyridine est un composant de la fraction basique des eaux de cornue le schiste bitumineux. Il a également été isolé dans les composants volatils du bœuf cuit (sukiyaki) dans au Japon, poulet frit aux Etats-Unis, bacon frit, Beaufort arôme de fromage, de thé noir et de café, et il a été détecté comme un composant de la fumée de tabac et de marijuana. La pyridine est utilisée directement dans la dénaturation de l'alcool et comme un solvant dans la préparation de peinture et de caoutchouc. Il est également utilisé dans les laboratoires de recherche pour des fonctions telles que l'extraction de plantes, les hormones...etc. Environ 50% de la pyridine produite est utilisée comme intermédiaire dans la fabrication de divers insecticides et herbicides pour application agricoles tandis que 20% sont consacrés à la production de pipéridine, qui a une application industrielle significative pour la production de tétra sulfure de dipipéridinyl dithiurame, utilisé comme un accélérateur de vulcanisation en caoutchouc. La pyridine a également été utilisée comme intermédiaire dans la préparation de médicaments tels que les antihistaminiques, les stéroïdes, les sulfamides et autres agents antibactériens ainsi qu'intermédiaire dans la préparation de colorants, eau répulsive et résines de polycarbonate. En outre, il est également utilisé comme un agent aromatisant dans la préparation des aliments.

## - L'imidazole

L'imidazole est d'un intérêt considérable en tant que ligand par le fait de sa présence dans beaucoup de systèmes biologiques et peut être un site potentiel de fixation pour les ions métalliques. L'imidazole est un composé organique de formule  $C_3N_2H_4$ . Il s'agit d'un solide blanc ou incolore soluble dans l'eau, produisant une solution légèrement alcaline. En chimie, c'est un hétérocycle aromatique, classé comme un diazole, et possède des atomes d'azote non adjacents.

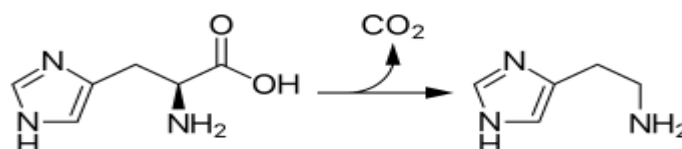
De nombreux produits naturels, en particulier les alcaloïdes, contiennent le cycle imidazole. Ces imidazoles partagent le cycle 1,3- $C_3N_2$  mais présentent des substituants variés. Ce système d'anneau est présent dans d'importants blocs de construction biologiques, tels que l'histidine et l'hormone associée histamine. De nombreux médicaments contiennent un anneau imidazole, tels que certains antifongiques, la série d'antibiotiques nitroimidazole et le midazolam sédatif.

Lorsqu'il est fusionné à un cycle pyrimidine, il forme une purine, qui est l'hétérocycle azoté plus répandu dans la nature. Certaines structures de résonance de l'imidazole sont présentées ci-dessous :



**Figure 2:** Structures de résonance de l'imidazole.

L'imidazole est incorporé dans de nombreux composés biologiques importants. Le plus répandu est l'histidine, un acide aminé, qui a une chaîne latérale imidazole. L'histidine est présente dans de nombreuses protéines et enzymes et joue un rôle essentiel dans la structure et les fonctions de liaison de l'hémoglobine. Les composés d'histidine à base d'imidazole, jouent un rôle très important dans la mise en tampon intracellulaire. L'histidine peut être décarboxylée en histamine, qui est également un composé biologique courant. L'histamine peut provoquer de l'urticaire lorsqu'elle est produite lors d'une réaction allergique. La relation entre l'histidine et l'histamine est indiquée ci-dessous :



**Figure 3:** La relation entre l'histidine et l'histamine

L'une des applications de l'imidazole est la purification de protéines marquées His en chromatographie d'affinité de métal immobilisé (IMAC). L'imidazole est utilisé pour éluer les protéines marquées liées aux ions nickel attachés à la surface des billes dans la colonne de chromatographie. Un excès d'imidazole passe à travers la colonne, ce qui déplace l'étiquette His de la coordination du nickel, libérant les protéines marquées His. L'imidazole est devenu une partie importante de nombreux produits pharmaceutiques. Les imidazoles synthétiques sont présents dans de nombreux fongicides et médicaments antifongiques, antiprotozoaires et antihypertenseurs. L'imidazole fait partie de la molécule de théophylline, présente dans les feuilles de thé et les grains de café, qui stimule le système nerveux central. Il est présent dans le médicament anticancéreux mercaptopurine, qui combat la leucémie en interférant avec les activités de l'ADN. Un certain nombre d'imidazoles substitués, y compris le clotrimazole, sont des inhibiteurs sélectifs de synthèse l'oxyde nitrique, ce qui en fait des cibles médicamenteuses intéressantes dans l'inflammation, les maladies neurodégénératives et les tumeurs du système nerveux. D'autres activités biologiques du pharmacophore de l'imidazole sont liées à la régulation négative des flux intracellulaires de  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{K}^+$  et à l'interférence avec l'initiation de la traduction [10, 11].

## Bibliographie.

1. Kubiak, R., Janczak, J., Śledź, M., "Crystal structures of 2- and 3-cyanopyridine". *J. Mol. Struct.*, **610**,59–64,2002.
2. 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.
3. Nechak R., Bouzroua S. A., Benamalek Y., Martini S.P., Morizur V., Dunach E., Nedjar-Kolli B., *Synth. Comm.*, **55**:262-272, 2015.
4. Siddiqui I .R., Rai P., Rahila, Srivastava A., Shamim S. , *Tetrahedron Lett*, **55**, 1159-1163,2014.
5. Karitzky A. R., Rees C.W.R., Scriven E.F.V., *Chimie hétérocyclique complète*. **5** :469–498, 1984
6. Canner P.L., Berge K.G., Wenger N.K., *J Am Coll Cardiol*, **8**:1245-1255, 1986.
7. Samuel M., Elvain M., *Org. Synth.*, coll., **1**: 385,1941.
8. Grimmett M., Synthèse d'imidazole et de benzimidazole, *Presse académique*, 1997.
9. Brown E. G., Azote annulaire et biomolécules clés, *Presse académique Kluwer*, 1998.
10. Pozharskii A. F, Hétérocycles dans la vie et la société. *John Wiley et fils*, 1997.
11. Gilchrist T. L., Chimie hétérocyclique. Presse de bain, 1985.