



Université Mohamed Khider de Biskra
Faculté des sciences exacte, des sciences de la nature et de la vie
Département de la science de la matière

MÉMOIRE DE MASTER

Sciences de la matière
Chimie
Chimie pharmaceutique

Présenté et soutenu par :
Ferhani Nour-El-Houda

Le : jeudi 26 avril 2021

Etude computationnelle des effets des substituants sur les propriétés moléculaires et la réactivité chimique des dérivés de pyridine-3-carbonitrile

Jury :

| | | | | |
|-----|----------------|------------|----------------------------------|------------|
| M | MELKEMI Nadjib | Professeur | Université Mohamed khider Biskra | Présidente |
| Mme | LEHRAKI FAIZA | MAA | Université Mohamed khider Biskra | Rapporteur |
| Mme | HOUHOU SALIMA | MCB | Université Mohamed khider Biskra | Examineur |

Année universitaire : 2020/2021

Remerciement

*Tout d'abord, je tiens à remercier mon Dieu Tout-Puissant de lui avoir donné
force et*

Le Courage et de m'avoir accordé la grâce de faire cet humble travail,

Et je remercie

Infiniment mes parents pour les encouragements qu'ils m'ont apportés tout au

Long du cheminement scolaire et leur soutien moral et matériel Que Dieu

Prolonge leur vie

Et du plus profond de mon cœur je remercie mon encadreur lors

*de ma remise de diplôme pour **Lehrakj Faiza** pour sa présence Avec moi en*

Toutes circonstances et pour sa confiance, sa patience, ses conseils et sa grande

Contribution à ce travail

Je voudrais Je remercie également les membres du jury,

*M. **Melkemi nadjib** et Mme. **Houhou Salima**, pour avoir accepté l'examen de mon*

Travail, l'avoir enrichi de suggestions et corrigé mon travail.

Enfin, je remercie

Tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à cet humble travail.

Dédicace :

Je dédie ce travail à

Ma famille avec ma profonde gratitude :

À 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

À mes frères et sœurs, chacun en son nom et lieu

Aux femmes de mes frères

Aux bougies qui illuminent la maison : ziyad, sirdj, isrra ritaj, rouane

À Mon binôme:

Ma chère amie, et ma sœur compagne : d.marieme qui j'ai trouvé lentent dont j'avis besoin

À mes copines et amis :

Tout a une place dans mon cœur : Brs.chaima, S.chaima, D.chaima, fella, mouna, inssar, soumia, khadidja, khaoula, oumaima

À tous ceux qui m'ont accompagné et soutenu tout au long de mon parcours académique, Merci d'être à mes côtés

Ferhani Nour-El-Houda

SOMMAIRE

| | |
|--|-----------|
| <i>Liste des figures</i> | <i>I</i> |
| <i>Liste des tableaux</i> | <i>II</i> |
| <i>Introduction générale</i> | <i>1</i> |
| <i>Références bibliographiques</i> | <i>3</i> |
| CHAPITRE I: Base Théoriques | |
| <i>Partie A : Quelques notions théoriques de base</i> | <i>4</i> |
| <i>I.A.1. Introduction</i> | <i>4</i> |
| <i>I.A.2. Méthode quantique</i> | <i>4</i> |
| <i>I.A.2.1. Approximation fondamentale</i> | <i>4</i> |
| <i>I.A.2.2. Approximation de Born-Oppenheimer</i> | <i>4</i> |
| <i>I.A.2.3. Approximation d'Orbitales Moléculaires</i> | <i>5</i> |
| <i>I.A.3. Méthodes de calculs</i> | <i>5</i> |
| <i>I.A.3.1. Méthodes semi empiriques</i> | <i>5</i> |
| <i>I.A.3.2. Méthodes ab initio</i> | <i>5</i> |
| <i>I.A.3.3. La théorie de la fonctionnelle de la densité DFT</i> | <i>6</i> |
| <i>a. Objectif</i> | <i>6</i> |
| <i>b. Approximations en DFT</i> | <i>6</i> |
| <i>b.1. Approximation locale de la densité (LDA)</i> | <i>6</i> |
| <i>b.2. L'approximation du gradient généralisé (GGA)</i> | <i>7</i> |
| <i>b.3. Fonctionnelles hybrides pour le calcul moléculaire</i> | <i>7</i> |
| <i>c. La fonctionnelle B3LYP</i> | <i>8</i> |
| <i>d. Bases d'orbitales atomiques</i> | <i>8</i> |
| <i>d.1 Les bases minimales</i> | <i>8</i> |
| <i>d.2 Les bases de Pople</i> | <i>8</i> |
| <i>I.A.3.4. Mécanique moléculaire</i> | <i>9</i> |
| <i>a. Différents champs de force en mécanique moléculaire</i> | <i>10</i> |
| <i>b. Principes de la minimisation</i> | <i>11</i> |
| <i>Partie B: Théories utilisées pour l'étude de la réactivité chimique</i> | <i>12</i> |
| <i>I.B.1. La théorie des orbitales moléculaires frontières (FMO)</i> | <i>12</i> |
| <i>I.B.2. Le Principe HSAB (Hard and Soft Acids and Bases) global</i> | <i>13</i> |
| <i>I.B.3. Les concepts chimiques et indices de réactivité dérivant de la DFT</i> | <i>13</i> |

| | |
|---|-----------|
| <i>I.B.3.1. Potentiel chimique électronique μ et électronégativité χ</i> | 14 |
| <i>a. Potentiel chimique</i> | 14 |
| <i>b. L'électronégativité (χ)</i> | 14 |
| <i>I.B.3.2. Potentiel d'ionisation I</i> | 14 |
| <i>I.B.3.3. Affinité électronique A</i> | 14 |
| <i>I.B.3.4. Dureté η et la mollesse S</i> | 14 |
| <i>a. La dureté chimique (η)</i> | 15 |
| <i>b. La mollesse (S)</i> | 15 |
| <i>I.B.3.5. L'indice de l'électrophile globale ω</i> | 15 |
| <i>I.B.3.6. Indices de Fukui (Fonction de Fukui condensées aux atomes)</i> | 15 |
| <i>a. Calcul des indices de Fukui par Méthode utilisant l'approximation des différences finies</i> | 16 |
| <i>I.B.3.7. Descripteurs dual</i> | 16 |
| <i>Références bibliographiques</i> | 18 |

CHAPITRE II: Rappel bibliographique sur la molécule 2- methoxy pyridine-3- carbonitrile

| | |
|--|-----------|
| <i>II.1. Introduction</i> | 21 |
| <i>II.2. La synthèse et la caractérisation des dérivés de 2-méthoxy pyridine-3- carbonitrile</i> | 21 |
| <i>II.3. Activité cytotoxique.</i> | 23 |
| <i>II.3.1. Définition des médicaments cytotoxiques</i> | 23 |
| <i>II.3.2. Mécanismes d'action des cytotoxiques</i> | 23 |
| <i>II.3.3 propriétés cytotoxiques des dérivés de 2-méthoxy pyridine-3- carbonitrile.</i> | 24 |
| <i>II.4. Relation structure-activité (SAR)</i> | 25 |
| <i>Références bibliographiques</i> | 27 |

CHAPITRE III: La réactivité chimique de 2-methoxy pyridine-3- carbonitrile et ses dérivées

| | |
|---|-----------|
| <i>III.1. Introduction</i> | 29 |
| <i>III.2. Méthodes et matériels</i> | 29 |
| <i>III.3. Présentation de la molécule de base avec ses dérivées</i> | 30 |
| <i>III.4. Résultats et discussion</i> | 32 |
| <i>III.4.1. Moment dipolaire et énergie totale</i> | 32 |
| <i>III.4.2. HOMO, LUMO, et Gap énergétique</i> | 33 |
| <i>III.4.3. La charge</i> | 37 |
| <i>III.4.4. Les indices globaux</i> | 38 |
| <i>a. Potentiel d'ionisation (I)</i> | 38 |

| | |
|---|-----------|
| <i>b. L'affinité électronique (A)</i> | 39 |
| <i>c. La dureté (η)</i> | 39 |
| <i>d. Potentiel chimique (μ), électrophilicité (w) et transfert de charge (ΔN_{max})</i> | 40 |
| <i>III.4.5. Les indices locaux de réactivités</i> | 40 |
| <i>Références bibliographiques</i> | 45 |
| <i>Conclusion générale</i> | 47 |

LISTE DES FIGURES

Pages

CHAPITRE II

| | | |
|------------------|---|-----------|
| Figure 1: | <i>Composé contenant de la pyridine utilisé en clinique</i> | 21 |
| Figure 2: | <i>Synthèse de dérivés pyridiniques(5 et 6)</i> | 22 |
| Figure 3: | <i>Mécanisme de formation des dérivés de pyridine 6</i> | 23 |
| Figure 4: | <i>Les différents mécanismes d'action cytotoxique</i> | 24 |
| Figure 5: | <i>Structure chimique des 2-méthoxypyridine-3-carbonitriles avec des sites importants pour la relation structure-activité (SAR)</i> | 26 |

CHAPITRE III

| | | |
|------------------|---|-----------|
| Figure 1: | <i>Protocole de remplacement de substituant l'hydrogène de cycle benzénique par les groupements : -Cl (Chloro) , -NO₂ (Nitro), -Br (Bromo), -OMe (Méthoxy) de la molécule 2- methoxy pyridine-3- carbonitrile.</i> | 30 |
| Figure 2: | <i>Structures optimisées de la 2-methoxy pyridine-3- carbonitrile et ses dérivés</i> | 31 |
| Figure 3: | <i>Orbitales frontières (a) HOMO, (b) LUMO de 2-methoxy pyridine-3- carbonitrile et ses dérivés en phase gazeuse.</i> | 35 |
| Figure 4: | <i>Orbitales frontières (a) HOMO, (b) LUMO de 2-methoxy pyridine-3- carbonitrile et ses dérivés en phase aqueuse.</i> | 36 |
| Figure 5: | <i>Les charges atomiques de la molécule de 2-méthoxy pyridine- carbonitrile et ses dérivés en phase (a) gazeuse, (b) aqueuse.</i> | 37 |
| Figure 6: | <i>Représentation de descripteur dual de 2-methoxy pyridine-3- carbonitrile et ses dérivés en phase aqueuse.</i> | 44 |

LISTE DES TABLEAUX

Pages

CHAPITRE II

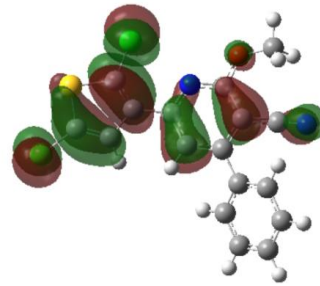
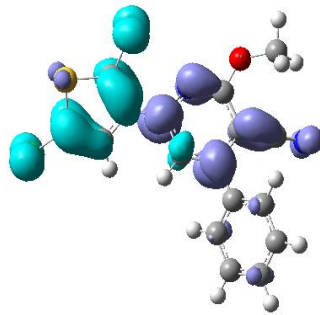
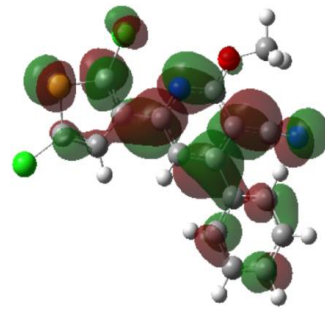
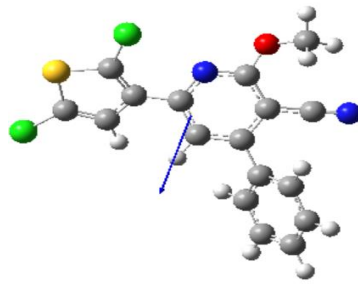
| | | |
|-------------------|--|-----------|
| Tableau 1: | <i>Activités cytotoxiques des dérivés de 2-méthoxy pyridine-3-carbonitrile</i> | 24 |
|-------------------|--|-----------|

CHAPITRE III

| | | |
|-------------------|---|-----------|
| Tableau 1: | <i>Moment dipolaires (D) et énergies totale (au) de 2-méthoxy pyridine-3-carbonitrile et ses dérivés</i> | 32 |
| Tableau 2: | <i>Les orbitales moléculaire et gap énergétique (eV) de 2-méthoxy pyridine-3-carbonitrile et ses dérivés</i> | 33 |
| Tableau 3: | <i>Descripteurs de la réactivité globaux: Potentiel d'ionisation (I), Affinité électronique (A), Potentiel chimique (μ), la Dureté chimique (η), la Mollesse (S) Indice d'électrophilicité (ω) et Transfert de charge (ΔN_{max}) en eV du 2-méthoxy pyridine-3-carbonitrile et ses dérivés.</i> | 39 |
| Tableau 4: | <i>Les indices de Fukui f^- de 2-méthoxy pyridine-3-carbonitrile et ses dérivés en phase aqueuse.</i> | 42 |
| Tableau 5: | <i>Les indices de Fukui f^+ de 2-méthoxy pyridine-3-carbonitrile et ses dérivés en phase aqueuse.</i> | 43 |

Introduction Générale

Introduction Générale



Ces dernières années, la chimie des hétérocycles et/ou hétéroatomes (N, O et S) a connu un essor remarquable, et la majorité des composés développés dans les domaines de la chimie pharmaceutique biologique et industrielle sont basés sur cette famille de molécules [1, 2]. Il n'est donc, pas étonnant que cette classe de composés est devenue le centre d'intérêt d'une grande communauté de chimistes expérimentateurs et théoriciens.

Les propriétés électroniques d'un système moléculaire sont maintenant calculables avec très grande précision. L'augmentation de la puissance de calcul des ordinateurs, l'amélioration des algorithmes, et la mise au point d'approche originales dans les méthodes de résolution numériques des équations de la mécanique quantique, permettent d'obtenir des résultats numériques comparables à ceux mesurés lors des expériences [3].

Il existe deux grandes théories quantiques donnent accès à l'ensemble des propriétés électroniques des systèmes chimiques. La première, et la plus ancienne, elle est basée sur l'équation de Schrödinger, qui n'a pas de solutions analytiques. C'est pourquoi de nombreuses approximations ont été proposées pour résoudre numériquement cette équation. La deuxième au contraire, elle se base sur l'application stricte des lois fondamentales de la physique. Elles sont donc appelées méthodes "ab initio".

Parmi les méthodes ab initio, la Théorie de la fonctionnelle de la densité (Density Functional Theory, DFT) proposée par Hohenberg et Kohn, elle est fondée sur les lois fondamentales de la mécanique quantique et permet d'étudier de la structure électronique et de la réactivité. Cette théorie utilise la densité électronique comme variable de base. Quel que soit le système étudié, une seule densité électronique caractérise le système. Cette dernière théorie est donc plus pratique et plus rapide.

Récemment, de nouveaux concepts chimiques dérivant de la théorie de la fonctionnelle de densité (DFT) ont émergé comme des outils puissants pour la prédiction de la réactivité des systèmes moléculaires [4, 5]. Certains de ces concepts sont bien connus par les chimistes comme le potentiel chimique électronique (μ) et l'électronégativité (χ). De nouveaux concepts comme l'électrophile (ω) et la dureté (η) ont été dérivés à partir des équations fondamentales de la DFT [6].

Le but de ce travail est d'étudier les effets des substituants sur la propriété moléculaire et la réactivité chimique de 2-méthoxy pyridine-3-carbonitrile, à l'aide de descripteurs quantiques: (Moment dipolaire, Energie totale, Charge atomique, Ionisation potentielle, Affinité électronique Dureté, Electrophilicité, Fonctions de Fukui et Descripteur dual), cette étude est faite au niveau DFTB3LYP/6-311G (d, p) en phase gazeux puis en

solution aqueuse. Les résultats attendus est une amélioration de ces propriétés de la structure de base (figure1).

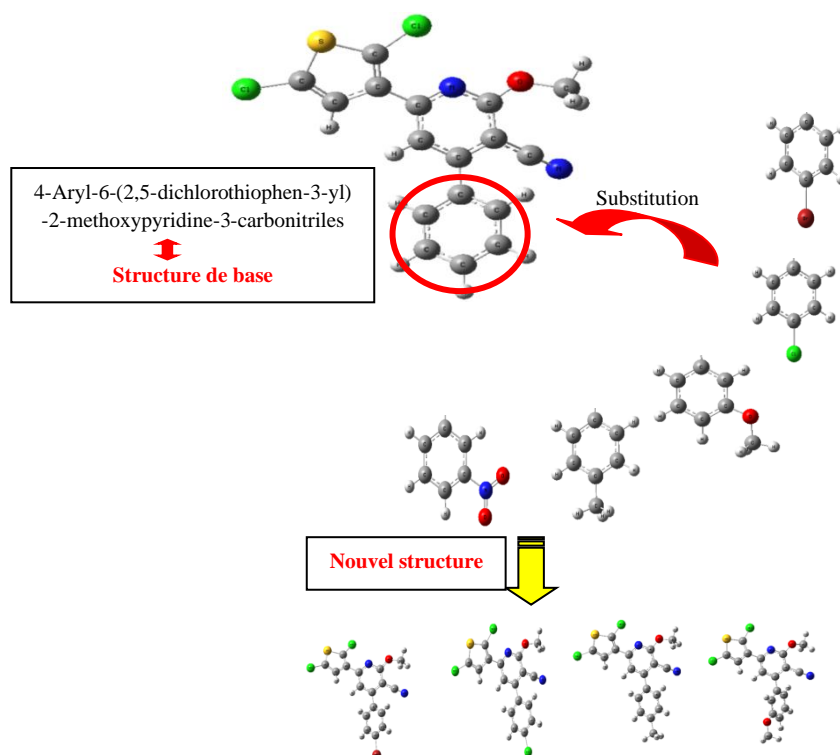


Figure 1: Substitution l'hydrogène de cycle benzénique par des groupements: électro- attracteur et électro-donneur

Ce travail sera organisé en trois chapitres.

- ⇒ Le chapitre 1 présente les différentes méthodes de chimie quantique disponibles pour simuler un système moléculaire, notamment les méthodes basées sur la DFT. Ainsi que les modèles qualitatifs de la réactivité chimique: Théorie des orbitales moléculaires frontières FMO, Le Principe HSAB (Hard and Soft Acids and Bases) global et les concepts chimiques et indices de réactivité dérivant de la DFT.
- ⇒ Dans le chapitre 2 un rappel bibliographique, sur la molécule 2-méthoxypyridine-3-carbonitrile, sera présenter afin de transmettre quelques points importants concernant: La synthèse et la caractérisation des dérivés de 2-méthoxypyridine-3-carbonitrile et sa activité cytotoxique et en fin la relation entre la structure-activité (SAR).
- ⇒ Le chapitre 3 discute les résultats de nos travaux.
- ⇒ On conclura ce modeste travail par une conclusion générale.

Références bibliographiques

- [1] F.A. Carey, R.J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry* fifth ed. Part A: Structure and Mechanisms, Springer Science Business Media, LLC, New York, USA, 2007.
- [2] R. Brukner, “*Advanced Organic Chemistry, Reaction Mechanisms*”, Elsevier, 2002.
- [3] M. Serres: *Elément d’histoire des sciences*, Bordas .
- [4] P. Geerlings, F. De Proft, W. Langenaeker, *Chem. Rev.* 2003, 103, 1793.
- [5] R. G. Pearson, *J. Chem. Ed.* 1999, 76, 267.
- [6] A. Ghomri, *Contribution à l’étude de la réactivité chimique à l’aide de la DFT conceptuelle. Application à la chimie hétérocyclique*, Thèse pour obtenir le diplôme de doctorat en chimie physique, 2012.

Chapitre I

Chapitre I

Partie A: Quelques notions théoriques de base

I.A.1. Introduction

Les méthodes de chimie quantique permettent le calcul de la structure électronique de systèmes tels que les atomes, les molécules neutres, les espèces radicalaires, les ions, les clusters d'atomes, les surfaces de solides, etc. Des algorithmes de calculs très précis sont utilisés pour minimiser l'énergie totale en fonction des paramètres structuraux et pour prédire la structure la plus stable des composés étudiés. Les fonctions d'onde ainsi obtenues permettent de calculer des propriétés électriques et magnétiques, de même qu'elles conduisent à l'obtention d'indices de réactivité et d'autres caractéristiques. Ces méthodes permettent donc aussi bien l'interprétation de résultats expérimentaux.

La théorie de la fonctionnelle de la densité (Density Functional Theory, DFT) est une méthode de calcul quantique qui nous permette d'étudier la structure électronique d'une manière exacte. Cette théorie est fondée sur les lois fondamentales de la mécanique quantique. La modélisation moléculaire a pour but de prédire la structure et certaines propriétés physico-chimiques de molécule ou de systèmes de molécules [1].

I.A.2.Méthode quantique

I.A.2.1. Approximation fondamentale

Le premier axiome de la théorie quantique stipule que tout état d'un système n'évoluant pas, dans le temps constitué de N particules est complètement décrit par une fonction mathématique Ψ , appelée fonction d'onde, qui dépend des coordonnées de chacune des particules. Même si la fonction d'onde ne possède aucune signification physique, la quantité $|\Psi|^2$ permet de déterminer la probabilité de présence des particules dans un élément de volume. Le second axiome énonce que l'action d'un opérateur mathématique hermétique sur cette fonction permet d'atteindre la grandeur physique observable correspondante. Ainsi l'opérateur associé à l'énergie E est l'opérateur Hamiltonien H. La fonction d'onde exacte est fonction propre de l'opérateur Hamiltonien complet:

$$H\Psi = E\Psi$$

I.A.2.2. Approximation de Born-Oppenheimer

L'approximation de Born-Oppenheimer [3] est utilisée pour simplifier le problème moléculaire en séparant les mouvements électroniques et nucléaires. Cette approximation est basée sur le fait que les électrons, beaucoup moins lourds que les noyaux, peuvent s'adapter quasi instantanément aux déplacements nucléaires. Ainsi, la distribution électronique au sein d'une molécule dépend surtout de la position des noyaux et non pas de leurs vitesses.

I.A.2.3. Approximation d'Orbitales Moléculaires

La fonction d'onde la plus simple qui respecte le principe de Pauli peut s'écrire sous la forme d'un déterminant, appelé déterminant de Slater [4]. Ce déterminant pondéré par un facteur de normalisation est construit à partir d'un ensemble de fonctions monoélectroniques, ou spinorbitales χ , définies comme le produit d'une fonction spatiale, ou orbitale moléculaire (OM) Ψ , par une fonction de spin α ou β :

Ce déterminant peut s'écrire plus simplement

$$\Psi = |\chi_1 \chi_2 \dots \chi_n|$$

I.A.3. Méthodes de calculs

I.A.3.1. Méthodes semi empiriques

Les méthodes semi empiriques sont des techniques de résolution de l'équation de Schrödinger de systèmes à plusieurs électrons. Contrairement aux *ab initio*, les méthodes semi empirique utilisent de données ajustées sur des résultats expérimentaux afin de simplifier les calculs. La longueur et la difficulté des calculs est en grande partie due aux intégrales biélectroniques qui apparaissent aux cours du processus de résolution.

Plusieurs méthodes semi-empiriques ont été développées telles que CNDO, MNDO, NDDO, [5] ...etc. Les méthodes les plus connues sont la méthode AM1 "Austin Model 1" [6] et la méthode PM3 "Parametrization Model 3" [7] qui offrent des avantages réellement significatifs concernant la rapidité du calcul et une plus grande flexibilité dans la dimension du système à étudier.

I.A.3.2. Méthodes ab initio

Le but ultime en chimie quantique est de pouvoir résoudre l'équation de Schrödinger, ce qui revient à chercher les énergies. Les méthodes *ab-initio* sont des méthodes non empiriques, il n'y'a pas d'approximation à faire sauf celle de Born Oppenheimer et l'approximation OM-CLOA [8]. Dans les méthodes *ab-initio*, toutes les particules (noyaux et électrons) sont traitées explicitement.

Cette méthode permet d'obtenir des résultats fiables et précis pour des molécules de petite taille. Cependant il est également possible d'obtenir de bons résultats à partir de méthodes quantiques moins exigeantes en moyens informatiques : les méthodes basées sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) ont atteint un niveau de fiabilité compétitif avec des méthodes *ab initio* incluant la corrélation électronique, tout en permettant de réduire considérablement la charge de calculs.

1.A.3.3. La théorie de la fonctionnelle de la densité DFT

Au cours des trente dernières années, la Théorie de la Fonctionnelle de la Densité DFT (Density Functional Theory), venant compléter les méthodes HF et Post HF, s'est révélée comme particulièrement performante. Cette approche présente plusieurs avantages qui facilitent son utilisation dans différents domaines, surtout en chimie et sciences des matériaux.

- D'abord, elle inclut dans son formalisme une grande part de la corrélation électronique.
- L'aspect mono-électronique permet de donner une interprétation chimique de la fonction d'onde.

Dans le cas des méthodes Hartree-Fock, il s'agissait d'exprimer l'énergie du système en fonction de la fonction d'onde Ψ , alors que dans le cas de la DFT, l'énergie sera une fonctionnelle de la densité électronique ρ du système [9].

a. Objectif

L'objectif principal de la théorie de la fonctionnelle de la densité est de remplacer la fonction d'onde multiélectronique par la densité électronique en tant que quantité de base pour les calculs. Alors que la fonction d'onde multiélectronique dépend de $3N$ variables (où N est le nombre total de particules du système), la densité est seulement fonction de trois variables ; il s'agit donc d'une quantité plus facile à traiter tant mathématiquement que conceptuellement.

Le principe de la DFT consiste en une reformulation du problème quantique à N corps en un problème monocorps (ou, à la rigueur, bi-corps si l'on considère les problèmes de spin) avec pour paramètre la densité électronique. L'idée centrale de la DFT est que la seule densité électronique de l'état fondamental du système détermine entièrement les valeurs moyennes des observables, comme l'énergie [10].

La DFT trouve ses origines dans le modèle développé par Llewellyn Thomas et Enrico Fermi à la fin des années 1920. Néanmoins il faudra attendre le milieu des années 1960 et les contributions de Pierre Hohenberg, Walter Kohn et Lu Sham pour que soit établi le formalisme théorique sur lequel repose la méthode actuelle [11].

b. Approximations en DFT

b.1. Approximation locale de la densité (LDA)

La fonctionnelle d'échange-corrélation est une grandeur physique dépendante de plusieurs paramètres comme la densité électronique, l'énergie cinétique, etc.

Afin d'obtenir une bonne approximation de cette fonction, elle doit reproduire au mieux les caractéristiques physiques du trou d'échange-corrélation. Elle se base sur les propriétés d'un gaz homogène d'électrons ; la densité électronique et la fonction d'onde sont considérées localement comme constantes.

Par le concept de LDA il est possible d'estimer l'énergie d'échange-corrélation d'un système inhomogène en utilisant les résultats d'un gaz homogène d'électrons de densité égale à la densité locale d'un système inhomogène. L'énergie de corrélation d'un gaz uniforme d'électrons n'est pas déterminée exactement. Cependant, certaines expressions approchées permettent de décrire les densités électroniques faibles ou élevées. Cette approximation considérée localement permet de décrire correctement les systèmes ayant une densité électronique variant faiblement dans l'espace [12].

b.2. L'approximation du gradient généralisé (GGA)

Ainsi une amélioration peut donc être apportée sur ce point en utilisant des corrections qui prennent en compte les variations locales de la densité (gradient). Ces approximations sont définies comme semi-locales et sont regroupées sous le nom de GGA (Generalized Gradient Approximation). Les variations semi-locales impliquent à la fois l'échange et la corrélation. Ces fonctionnelles améliorent dans de nombreux cas les résultats structuraux et énergétiques. Les plus utilisées sont celles proposées par Perdew (P86), [13] Becke (B88), [14] Perdew et Wang (PW86 et PW91) [15] et par Perdew, Burke et Ernzerhof (PBE) sous sa forme initiale [16] ainsi que sous sa forme modifiée. La fonctionnelle d'échange corrélation reste la seule approximation liée à la DFT, même si sa qualité s'améliore constamment avec par exemple l'apparition de fonctionnelles non locales [17]. Mais d'autres approximations sont nécessaires pour l'étude de nos systèmes.

b.3. Fonctionnelles hybrides pour le calcul moléculaire

Les fonctionnelles hybrides, quant à elles, reprennent l'énergie d'échange calculée par méthode HF qui peut être calculée de façon exacte contrairement aux fonctionnelles approximatives d'échange disponible en DFT. Elles reprennent également une partie des énergies d'échange et de corrélation de fonctionnelles LDA et GGA, le tout pondéré par des coefficients bien déterminés.

c. La fonctionnelle B3LYP

La fonctionnelle B3LYP est comptée parmi les fonctionnels hybrides les plus utilisées pour l'étude de systèmes moléculaires.

d. Bases d'orbitales atomiques

Les orbitales moléculaires obtenues par les méthodes *ab-initio* ou DFT sont exprimés comme des combinaisons linéaires d'orbitales atomiques (LCAO) [18]. Une orbitale atomique de type 1s, 2s, 2px, 2py peut être représentée mathématiquement par une ou plusieurs fonctions (proches des solutions de l'équation de Schrödinger pour l'atome H). L'ensemble de ces fonctions pour tous les atomes d'une molécule est appelé «base d'orbitales atomiques». Cette dernière est nommée « base simple zêta » si chaque orbitale atomique d'un atome est représentée par une seule fonction, « base double zêta » si elle est représentée par deux fonctions.

Plusieurs catégories de bases peuvent être distinguées, les plus développées sont :

d.1. Les bases minimales

Dans ces bases, les orbitales de coeur et de valence comprennent le même nombre de primitives gaussiennes. Les résultats obtenus sont moins coûteux en temps de calcul mais restent insuffisants pour la recherche et les comparaisons avec les analyses expérimentales.

d.2. Les bases de Pople [19]

Ce sont des bases à valence séparée qui ont été introduites par l'équipe de John Pople et sont typiquement en forme de « X-YZG ». Dans ce cas, X représente le nombre de gaussienne utilisées pour décrire chaque orbitale atomique de coeur. Le Y et le Z indiquent que les orbitales de valence sont composées chacune de deux fonctions, la première étant composée d'une combinaison linéaire de Y fonctions gaussiennes primitives, l'autre d'une combinaison linéaire de Z fonctions gaussiennes. Dans ce cas, la présence de deux nombres après le trait d'union indique que la base est une base double zêta à valence séparée. La différence entre deux fonctions Y et Z réside essentiellement dans les exposant ξ des fonctions gaussiennes, plus grands pour Y (la fonction Y est plus contractée que Z). Les bases les plus utilisées dans cette catégorie sont la 6-31G et la 3-21G.

La base 6-311G (d, p) est celle utilisée pour tous les calculs de cette mémoire.

Base 6-31G :

La base 6-31G est constituée de deux familles de fonctions :

- (i) une fonction de base approchée par 6 gaussiennes pour décrire les électrons de cœur.

- (ii) Deux fonctions de base approchées respectivement par 3 et 1 gaussiennes pour décrire les électrons de valence.

La qualité des bases peut encore être améliorée en ajoutant :

⇒ des fonctions de polarisation.

⇒ des fonctions diffuses.

Pour une plus grande flexibilité on peut encore rajouter des fonctions de polarisation (déformation du nuage électronique, et des distorsions dues à l'environnement). La dénomination la plus ancienne est l'ajout d'un astérisque sur la base en question (par exemple 6-31G*), et dans une désignation plus récente, le caractère de la fonction ajoutée est explicitement donné : 6-31G(d). La base 6-31G(d) signifie ainsi qu'un jeu de fonctions « d » a été ajouté à tous les atomes (sauf H) dans la molécule, alors que 6-31G** ou 6-31G(p, d) signifie qu'un jeu de fonctions « p » a été ajouté aux hydrogènes et que des fonctions « d » ont été ajoutées aux autres atomes.

Un autre type de fonctions est indispensable à inclure dans la base d'orbitale atomique chaque fois que le phénomène physique décrivant la propriété étudiée nécessite une bonne description de l'espace situé au-delà des orbitales de valence (espace diffus). Ce sont les fonctions diffuses, qui augmentent la taille du nuage électronique. Pour les espèces ayant des doublets libres et les espèces chargées (anions), la présence d'orbitales diffuses est indispensable. On note par le signe (+) la présence d'orbitales diffuses, et par un astérisque(*) les orbitales de polarisation.

1.A.3.4. Mécanique moléculaire

L'expression "Mécanique moléculaire" désigne actuellement une méthode de calcul qui permet, d'obtenir des résultats de géométrie d'énergie moléculaires en se basant sur la mécanique classique.

La mécanique moléculaire est apparue en 1930 [20], mais s'est développée à partir des années soixante, quand les ordinateurs furent plus accessibles et plus performants.

Les méthodes de la mécanique moléculaire permettent le calcul de propriétés structurales et thermodynamiques de systèmes moléculaires comportant jusqu'à plusieurs milliers d'atomes.

Les électrons n'y sont pas traités explicitement comme dans un calcul de mécanique quantique, mais les atomes y sont représentés par des masses ponctuelles chargées reliées les unes aux autres par des ressorts auxquelles sont associés des paramètres dérivant de

l'expérience ou de calculs précis quato-chimiques. Le « champ de force » établi par cette méthode représente aussi bien que possible les variations de l'énergie potentielle avec la géométrie moléculaire. L'énergie de la molécule est exprimée sous la forme d'une somme de contributions associées aux écarts de la structure par rapport à des paramètres structuraux de référence :

$$E = E_{\text{Liaison}} + E_{\text{Angle}} + E_{\text{Dièdre}} + E_{\text{Van der Waals}} + E_{\text{Electrostatique}}$$

Les variables du calcul sont les coordonnées internes du système : longueurs de liaisons, angles de valence, angles dièdres, ainsi que les distances entre atomes non liés dont les interactions sont représentées par un potentiel de van der Waals et un potentiel électrostatique le plus souvent de type Coulombien.

Habituellement, on distingue dans l'équation de l'énergie du champ de force les termes intramoléculaires concernant les atomes liés chimiquement (liaisons, angle, dièdres, etc.) des termes intermoléculaires concernant les interactions entre les atomes non-liés chimiquement (électrostatiques, van der Waals, etc.).

a. Différents champs de force en mécanique moléculaire

Différents champs de force sont proposés dans la littérature, ils se distinguent les uns des autres par les termes dans le développement de l'expression de l'énergie de la molécule. Chacun a un domaine d'application spécifique de sorte que le choix d'un champ de force dépend des propriétés et de l'application du système que l'on veut étudier. Les champs de forces en MM peuvent être groupés en trois classes principales [21].

- Champs de force contenant uniquement les termes harmoniques.
- Champs de force utilisant les termes d'ordre supérieur (cubique, quadratique, ...).
- Champs de force suggérés par *Allinger et col.* [22] ne considérant pas que les termes de la mécanique moléculaire classique mais aussi les effets chimiques comme l'électronégativité.

MM2 : Il a été développé par Allinger en 1976 et c'est le champ de force le plus utilisé par la communauté des chimistes organiciens [23]. Il a été conçu au début pour les molécules simples (alcanes, alcènes et alcynes non conjugués, les composés carbonylés, les sulfures, les

amines...), mais ses version améliorées MM3 (1989) [24] et MM4 (1996) [25] lui permet de traiter des molécules organiques de plus en plus complexes.

MM+: Est une extension du champ de force MM2, avec l'ajout de quelques paramètres additionnels [26]. MM+ est un champ de force robuste, il a l'aptitude de prendre en considération les paramètres négligés dans d'autres champs de force et peut donc s'appliquer pour des molécules plus complexes tels que les composés inorganiques [27].

AMBER: (*Assisted Model Building with Energy Refinement*), ce champ de force a été paramétrisé pour les protéines et les acides nucléiques. Il a été utilisé pour les polymères et pour d'autres petites molécules [28].

OPLS: (*Optimised Potentials for Liquid Simulation*), comme l'indique son nom, est conçu pour optimiser le potentiel qui permet la description des propriétés de solvation [29,30].

GROMOS: (*Groningen Molecular Simulation Program Package*), est conçu spécialement pour les biomolécules en milieu aqueux en vue de l'étude des interactions entre les molécules d'eau et les groupements polaires des protéines [31].

CHARMM (Bio+): (*Chemistry Harvard Macromolecular Mechanic*), Son concept est semblable à celui d'AMBER [32].

MMFF94: C'est l'un des champs de force de mécanique moléculaire les plus récents, il a été développé par Tom Halgren [33,34]. Les termes d'énergie d'élongation, de valence et de torsion sont les même que ceux de MM3 (expansion de MM2). MMFF94 comprend des termes croisés de liaison-valence [35].

b. Principes de la minimisation

La mécanique moléculaire nous permet de minimiser l'énergie calculée [36]. Le rôle de la minimisation est essentiellement de relaxer la structure initiale et d'éliminer les mauvais contacts interatomiques.

Le principe de base de la minimisation est qu'à partir d'une géométrie très approximative, on recherche le jeu de coordonnées cartésiennes qui réduit à son minimum la somme de toute les contributions énergétiques dues aux déformations des coordonnées internes et aux interactions entre atomes non liés. En principe, il suffit de prendre la dérivée première de

l'énergie stérique par rapport à chacun des degrés de liberté de la molécule et de trouver l'endroit sur l'hypersurface énergétique où pour chaque coordonnée r_i : $\frac{\partial E}{\partial r_i} = 0$

Les différentes méthodes de minimisation les plus utilisées sont :

- La méthode de la plus grande pente appelée «Steepest descent».
- La méthode du gradient conjuguée (Polak-Ribiere). (Cette méthode que nous avons utilisée)
- La méthode de Newton Raphson.

Partie B: Théories utilisées pour l'étude de la réactivité chimique

L'étude de la réactivité chimique a fait l'ambition de plusieurs chimistes expérimentateurs et théoriciens. Le but principal a été de pouvoir répondre à deux questions principales:

- ⇒ La première est d'ordre global: Pourquoi certaines molécules sont plus réactives que d'autres?
- ⇒ La deuxième est d'ordre local: Pourquoi certains sites de la molécule sont plus réactifs que d'autres ?

Pour répondre a ce type de questions plusieurs théories ont été proposées dont les plus répandues sont:

- ✓ La théorie des orbitales moléculaires frontières (FMO) [37]
- ✓ Le Principe HSAB (Hard and Soft Acids and Bases) global [38].
- ✓ Les concepts chimiques et indices de réactivité dérivant de la DFT [39].

1.B.1. La théorie des orbitales moléculaires frontières (FMO)

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*, c'est-à-dire la plus ou moins grande facilité qu'a une molécule de se transformer ou de réagir avec d'autres molécules. L'application du raisonnement mathématique complet a la théorie des OM est parfois trop compliquée pour pouvoir être généralisée rapidement. Il est important de pouvoir développer des approches qualitatives fondées sur les concepts fondamentaux de la théorie des OM applicables sans calculs compliqués.

L'application qualitative de la théorie des OM est l'analyse des interactions des orbitales des molécules régissantes. A mesure que les molécules s'approchent l'une de l'autre et que la

réaction progresse, il se produit une perturbation réciproque des orbitales, qui a lieu jusqu'à la fin de la réaction et la formation du nouveau produit.

Les orbitales moléculaires (HOMO-LUMO) et leurs propriétés telles que E_{HOMO} , E_{LUMO} et l'énergie gap (ΔE) sont très utiles pour les physiciens et les chimistes et sont des paramètres très importants pour la chimie quantique. Les orbitales moléculaires (HOMO) et (LUMO) sont les orbitales principales qui participent à la stabilité chimique.

La différence entre E_{HOMO} et E_{LUMO} est appelée énergie gap (ΔE) qui est un paramètre important déterminant la réactivité et la stabilité des structures. La réaction la plus probable est celle qui correspond à la plus faible différence d'énergie entre HOMO et LUMO, c'est-à-dire la plus faible énergie gap (ΔE) [40].

1.B.2. Le Principe HSAB (Hard and Soft Acids and Bases) global

Un principe de réactivité empirique qui s'est révélé très utile mais qui a dû attendre longtemps avant d'être rationalisé est le principe HSAB (pour Hard and Soft Acides and Bases), énoncé par Pearson¹³ en 1963. Suite à une étude approfondie de la réactivité d'acides et de bases de Lewis, il a proposé de classer ces derniers en quatre catégories :

- les bases molles qui regroupent les nucléophiles très polarisables,
- les bases dures qui regroupent les nucléophiles peu polarisables,
- 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.

Il en ressort alors le principe de réactivité suivant :

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

Si ce principe peut s'avérer très utile pour prévoir la réactivité d'un électrophile vis-à-vis d'un nucléophile, tel quel, il ne permet pas de la comprendre.

1.B.3. Les concepts chimiques et indices de réactivité dérivant de la DFT

La théorie de la fonctionnelle de densité (DFT) constitue actuellement une vraie source de concepts chimiques, il y a beaucoup de paramètres, lequel sont utilisés comme descripteurs de réactivité dans les réactions chimiques. Le potentiel chimique (μ) L'affinité électronique (A) Le potentiel d'ionisation (I) et la dureté (η) sont les deux descripteurs globaux à partir des

quels peuvent être évalués d'autres indices globaux comme la mollesse globale (σ) ou l'indice global d'électrophile (ω) l'électronégativité (χ) [41].

1.B.3.1. Potentiel chimique électronique μ et électronégativité χ

a. Potentiel chimique : La première dérivée de l'énergie selon le nombre d'électrons est égale au potentiel chimique, μ , du système :

$$\mu = \frac{\partial E}{\partial N}$$

A partir duquel une définition opérationnelle du potentiel chimique est obtenue depuis une approximation en différence finie de la dérivée du premier ordre, soit :

$$\mu = -\frac{(I + A)}{2}$$

où I : est le potentiel d'ionisation A : l'affinité électronique

b. L'électronégativité (χ): Permet de mesurer l'aptitude d'un atome d'une molécule à attirer des électrons. Il existe plusieurs échelles d'électronégativité : Pauling, Mulliken,...etc. Toutes basées, selon différents critères, sur l'énergie de liaison. L'électronégativité, exprimée en (ev), est définie comme l'écart entre l'énergie d'ionisation (I) et l'affinité électronique (A), toutes deux exprimées aussi en (ev) sont calculées par la formule suivante [42].

$$\chi = \frac{(I + A)}{2}$$

1.B.3.2. 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) :

$$I = E(N-1) - E(N)$$

1.B.3.3. 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.

$$A = E(N) - E(N+1)$$

1.B.3.4. Dureté η et la mollesse S

a. La dureté chimique (η) : est proportionnelle à la dérivée seconde de l'énergie totale d'un système chimique par rapport au nombre d'électrons dans un environnement nucléaire fixe:

$$\eta = \frac{\partial^2 E}{\partial N^2}$$

Une définition opérationnelle de la dureté chimique est obtenue en appliquant une approximation en différence finie sur trois décimales de la dérivée seconde [43]:

$$\eta = I - A$$

On retrouve l'expression de la dureté avec un facteur correcteur 1/2 ajouté artificiellement dans le travail original de Parr et Pearson pour créer une cohérence avec la définition opératoire du potentiel chimique qui est homis dans certaines publications scientifiques récentes :

$$\eta = \frac{I - A}{2}$$

b. La mollesse (S): La mollesse globale S d'une molécule est exprimée comme l'inverse de la dureté et traduit une mesure de la polarisabilité de la molécule, elle calculée par la formule suite :

$$S = \frac{1}{\eta}$$

1.B.3.5 .L'indice de l'électrophile globale ω

Parr et al. [44]. Ont défini un indice ω pour la puissance globale d'électrophilicité d'un système. Cet indice ω [45] est lié au potentiel chimique μ et la dureté chimique η par la relation suivante :

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta}$$

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

L'indice d'électrophile exprime la capacité d'un électrophile d'acquérir une charge électronique supplémentaire c'est-à-dire la capacité d'espèce d'accepter un nombre arbitraire d'électrons. Il est défini comme étant la stabilisation énergétique due au transfert de charge.

Un bon électrophile est donc associé à un potentiel chimique très bas et / ou à une faible dureté chimique [46].

1.B.3.6. Indices de Fukui (Fonction de Fukui condensées aux atomes)

En chimie la question la plus fréquente pour l'étude de la réactivité locale est souvent *quel atome ou groupement fonctionnel est plus réactif ? Et non pas quel point de la molécule est plus réactif ?* Pour répondre à cette question il faudra donc condenser les fonctions de Fukui sur des atomes ou groupement fonctionnels [47].

La forme condensée des fonctions de Fukui dans une molécule avec N électrons a été proposée par Yang et Mortier [48] :

$$f(r) = \left[\frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right]_{V(r)}$$

| | |
|---|-------------------------------|
| $f_k^- = q_k(N) - q_k(N-1)$ | Pour une attaque électrophile |
| $f_k^+ = q_k(N+1) - q_k(N)$ | Pour une attaque nucléophile |
| $f_k^\bullet = \frac{1}{2} [q_k(N+1) - q_k(N-1)]$ | Pour une attaque radical |

où $q_k(N)$, $q_k(N+1)$ et $q_k(N-1)$ sont les charges à l'atome k sur les espèces neutre, anioniques, et de cationiques, respectivement [49].

Une valeur élevée de f_k^+ indique que l'atome k présente un caractère électrophile indiquant de ce fait une haute probabilité pour une attaque nucléophile sur ce site, d'autre part, une valeur élevée de f_k^- signifie que le site k est plus nucléophile et disponible pour des attaques électrophiles une valeur élevée de f_k^\bullet sur le site k indique que ce dernier présente une forte probabilité pour une attaque radicalaire.

a. Calcul des indices de Fukui par Méthode utilisant l'approximation des différences finies

Dans cette approche on détermine les indices de Fukui des sites k. Les optimisations ne sont faites que pour le système neutre (N électrons). La détermination des populations électroniques des systèmes anioniques (N-1 électrons) et cationiques (N+1 électrons) est faite par un calcul singlet point en gardant la même géométrie optimisée du système neutre. Cette méthode est la plus utilisée et présente plusieurs avantages comparée aux autres méthodes:

- ✓ Dans le cadre de cette méthode on peut utiliser n'importe quelle analyse de population, donc les études comparatives sont réalisables.
- ✓ Le fait d'utiliser une différence entre la population d'un système neutre et d'autres charges, conduit à mieux exprimer la réactivité. Plutôt de faire un calcul pour un système neutre seulement.
- ✓ Cette méthode est plus pratique et facile à utiliser même par des chimistes qui ne sont pas théoriciens (organiciens....) car on n'as pas besoin de faire appel à des développements mathématiques ou informatiques.

I.B.3.7. Descripteurs duals

On définit un nouveau descripteur dual qui caractérise les variations de la dureté lorsque le potentiel externe est modifié. Il correspond à la partie différentielle des fonctions de Fukui

électrophile et nucléophile. Le descripteur dual $\Delta f(\mathbf{r})$ est défini comme la différence entre les fonctions de Fukui nucléophile $f^+(\mathbf{r})$ et électrophile $f^-(\mathbf{r})$ [50-51] :

$$\Delta f(\mathbf{r}) = (f^+(\mathbf{r}) - f^-(\mathbf{r}))$$

Cette relation permet de calculer approximativement le descripteur dual par toutes les méthodes utilisées pour calculer les fonctions de Fukui mais ces méthodes dépendent de la méthode quantique utilisée ce qui entraîne des valeurs de cet descripteur aussi dépendantes de la méthode choisie. Le signe de $\Delta f(\mathbf{r})$ décrit les zones électrophile et nucléophile dans une molécule. Si la valeur du descripteur dual $\Delta f(\mathbf{r}) > 0$ alors $f^+(\mathbf{r}) > f^-(\mathbf{r})$, le site est plus apte à recevoir de la densité électronique c'est-à-dire c'est un site plus électrophile que nucléophile et si cette valeur $\Delta f(\mathbf{r}) < 0$ alors le site est plus apte à céder de la densité électronique c'est à-dire c'est un site plus nucléophile que électrophile. Si la valeur du descripteur dual en un point est nulle, alors en ce point la valeur de la fonction de Fukui électrophile est égale à la valeur de la fonction de Fukui nucléophile. Ce point réagira d'une manière équivalente à une attaque électrophile et à une attaque nucléophile.

Références bibliographiques

- [1] E. Derety, *J. Mol. Struct. (Theochem)*, 1999,459, 273.
- [2] S. K. Niazi, *Preformulation Handbook of Chemical, Pharmaceutical Scientist Inc.*, CRC Press ,USA, 2007.
- [3] C. Hansch, *Quantitative approach to biochemical structure-activity relationships*, *Acc. Chem. Res.*, 2, 1969, 232-239.
- [4] Atkins, P.W. *Molecular Quantum Mechanics*. Oxford University Press: Oxford, 1983.
- [5] C. Hansch, T. Fujita, *Activity and Chemical Structure*, *J. Am. Chem. Soc.*, 86, 1964, 1616-1626.
- [6] A. K. Debnath, *Quantitative structure-activity relationship (QSAR) paradigm--Hansch era to new millennium*, *Mini Rev.Medic.Chem*, I, 2001,187-195.
- [7] M. Grover, B. Singh, M. Bakshi, S. Singh, *Quantitative structure–property relationships in pharmaceutical research–Part 2*, *Pharm. Sci. Tech. Today*, 2000, 3, 50-57.
- [8] M. Grover, B. Singh, M. Bakshi, S. Singh, *Quantitative structure–property relationships in pharmaceutical research–Part 1*, *Pharm. Sci. Tech. Today*, 2000, 3, 28-35.
- [9] T. I. Oprea, *Chemoinformatics in Drug Discovery*, Ed. WILEY-VCH Verlag. Allemagne, 2005.
- [10] E. A. Rekká ; P. N. Kourounakis, *Chemistry and Molecular Aspects of Drug Design and Action*, Ed. Taylor & Francis Group, LLC. EtatsUnies, 2008.
- [11] A. K. Ghose, V. N. Viswanadhan, *Combinatorial Library Design and Evaluation: Principles, Software Tools, and Applications in Drug Discovery*, Ed. Marcel Dekker, Inc. Etats Unies, 2001.
- [12] J. L. Rivail, *Eléments de chimie quantique à l’usage des chimistes*, CNRS Editions, Paris, 1999.
- [13] M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healy, J. J. P. Stewart, *The development and use of quantum mechanical molecular models*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1985,107, 3902-3909.
- [14] J. J. P. Stewart, *Optimization of parameters for semiempirical methods I. Method*, *J. Comput. Chem.*, 1989,10, 209–220.
- [15] G. Boucekkine, *Méthodes de la chimie quantique*, *Techn. Ing.*, 2007.
- [16] N. Merabet, *Thèse de Doctorat: Université 8 mai 1945 Guelma*, 2017.
- [17] E.Fermi, *Springer Handbook of Atomic, Molecular and Optical Physics*, *Rend. Accad.*, 1927,6, 602.
- [18] P. Hohenberg, W. Kohn, *Inhomogeneous Electron Gas*, *Phys. Rev.*, 1964,136, 864,.
- [19] M. Rahim, *Thèse de Doctorat : Université 8 mai 1945 Guelma*, 2015.
- [20] A.D. Becke, *Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior*, *Phys. Rev. A*, 1988, 38, 3098.
- [21] J.P. Perdew, Y. Wang, *Accurate and simple density functional for the electronic exchange energy: Generalized gradient approximation*, *Phys. Rev. B*, 1986,33, 8800,.
- [22] J.P. Perdew, Y. Wang, *Accurate and simple analytic representation of the electron-gas correlation energy*, *Phys. Rev. B*.45, 1992,13244.
- [23] Y. Zhang, W. Yang, *Comment on Generalized Gradient Approximation Made Simple*, *Phys. Rev. Lett.*, 1998, 80, 890.

- [24] J.P. Perdew, S. Kurth, A. Zupan, P. Blaha, Accurate Density Functional with Correct Formal Properties: A Step Beyond the Generalized Gradient Approximation, *Phys. Rev. Lett.*, 1999,82, 2544.
- [25] R.S. Mulliken, Electronic population analysis on LCAO–MO molecular wave functions, *J. Chem. Phys.*, 1955, 23, 1833-1846.
- [26] W. J. Hehre, W. A. Lathan, R. Ditchfield, M. D. Newton, J. A. Pople, Gaussian 70 Quantum Chemistry Program Exchange, Program No. 1970,237.
- [27] L.P. Hammett, The effect of structure upon the reactions of organic compounds. Benzene derivatives, *J. Am. Chem. Soc.*, 1937, 59, 96-103.
- [28] T. Shimanouchi, Force constants of small molecules, *Pure Appl. Chem.*, 1963, 7, 131-146.
- [29] N.L. Allinger, Q. C. P. E, 1983, 3, 32.
- [30] N.L. Allinger, Y.H. Yuh, J-H. Lii, Molecular mechanics. The MM3 force field for hydrocarbons, *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, 111, 8551-8566.
- [31] N.L. Allinger, K. Chen, J-H. Lii, An improved force field (MM4) for saturated hydrocarbons, *J. Comp. Chem.*, 1996, 17, 642-668.
- [32] G.B. Jones, B.J. Chapman, π stacking effects in asymmetric synthesis, *J. Syn. Org. Chem.*, 1995, 5, 475-497.
- [33] A. Hocquet, M. Langgard, An evaluation of the MM+ force field, *J. Mol. Model.*, 1998, 4, 94-112.
- [34] S.J. Weiner, P.A. Kollman, T. Nguyent, D.A. Case, An all atom force field for simulations of proteins and nucleic acids, *J. Comput. Chem.*, 1986,7, 230-252.
- [35] W.L. Jorgensen, J.T. Rives, The OPLS [optimized potentials for liquid simulations] potential functions for proteins, energy minimizations for crystals of cyclic peptides and crambin, *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, 110, 1657-1666.
- [36] J.C. Smith & M. Karplus, Empirical force field study of geometries and conformational transitions of some organic molecules, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992,114, 801-812.
- [37] W.F. Van Gusten, M. Karplus, Effect of constraints on the dynamics of macromolecules, *Macromolecules*, 1982, 15, 1528-1544.
- [38] B.R. Brooks, R.E. Bruccoleri, B.D. Ofalson, D.J. States, S. Swaminathan, M. Karplus, Macromolecular Energy, Minimization, and Dynamics Calculations, *J. Comp. Chem.*, 2004, 4, 187-217.
- [39] F. Tristram, V. Durier, G. Vergoton, The structures and vibrational frequencies of a series of aliphatic alcohols as obtained using the spectroscopic potential SPASIBA, *J. Mol. Struct.*, 1996,378, 249-256.
- [40] T.A. Halgren, Merck molecular force field. IV. conformational energies and geometries for MMFF94, *J. Comp. Chem.*, , 1996,17, 490.
- [41] T.A. Halgren, R.B. Nachbar, Merck molecular force field. II. MMFF94 van der Waals and electrostatic parameters for intermolecular interactions, *J. Comp. Chem.*, 1996, 17, 525-552.
- [42] M. Baaden, Outils pour étudier la structure et la dynamique des peptides et des protéines, Institut de Biologie Physico-chimique, PARIS, CNRS UPR9080, 2003.

- [43] S.J. Weiner, P.A. Kollman, T. Nguyen, D.A. Cas. An all atom force field for simulations of proteins and nucleic acids, *J. Comput. Chem.*, 1986, 7, 230-252.
- [44] F. Li, H. Wu, L. Li, X. Li, J. Zhao, W. J. G. M. Peijnenburg, Docking and QSAR study on the binding interactions between polycyclic aromatic hydrocarbons and estrogen receptor, *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, 2012, 80, 273–279.
- [45] K. Fukui, *Theory of Orientation and Stereoselection*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 1975.
- [46] R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* 1963, 85, 3533.
- [47] R. G. Parr, W. Wang, *Density Theory for atoms and Molecules*, Oxford University Press: Oxford, 1989.
- [48] D. Liotta, *Advances in Molecular Modeling*, 1, Ed. JAI Press, 1988.
- [49] C. Fiaud, C. Lemaitre, N. Pébère, *Corrosion et anticorrosion*, chapitre 13. Lavoisier, Paris, 2002.
- [50] W. Van Gunsteren, H. J. Berendsen, C. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1990, 29, 992.
- [51] R. G. Parr, R. G. Pearson *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 105, 7512–7516.

Chapitre II
Chapitre II

II.1. Introduction

La pyridine est un substituant squelettique important et un fragment organique précieux dans de nombreux composés biologiquement actifs et cliniquement utilisés [1–3]. Ces composés présentent un large spectre d'activités pharmacologiques: antimicrobien [4], antioxydant [5], inhibiteurs du VIH [6], antipaludique [7], anticancéreux [8], et bien d'autres [9]. La pyridine est également utilisée dans de nombreux agents cliniquement utilisés; à savoir, rosiglitazone A [1–3], pioglitazone B [1–3], milrinone C [1–3], amrinone D [3] et étoricoxib E [4,10] (Figure 1). Les pyridine-3-carbonitriles, en particulier, se sont avérés posséder de nombreuses activités biologiques et de nombreuses qualités optiques et électriques [11]. En outre, ils sont des précurseurs importants pour les manipulations synthétiques et ont été couramment utilisés comme précurseurs et intermédiaires clés dans la synthèse organique [12,13]. Ces dernières années, nous avons trouvé la synthèse de différents dérivés de pyridine portant des substituants carbonitrile et 2,5-dichlorothiophène. Dans ce contexte nous allons présenter le travail du chercheur *Mahmoud Al-Refai* [14] sur la synthèse de la pyridine-3-carbonitrile portant une série de substituant sur le cycle benzénique; il trouve que l'effet des substituants joue un rôle efficace sur l'amélioration de l'activité cytotoxique (antiprolifératifs) contre trois lignées cellulaires cancéreuses.

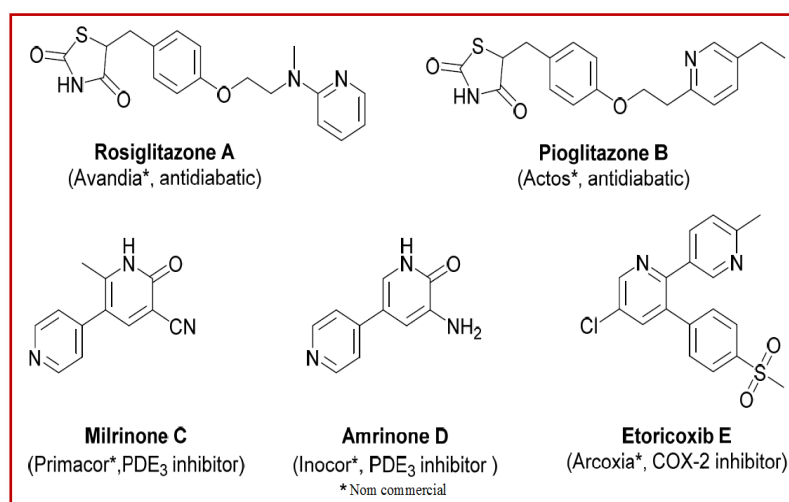


Figure 1. Composé contenant de la pyridine utilisé en clinique

II.2. La synthèse et la caractérisation des dérivés de 2-méthoxy-pyridine-3-carbonitrile

Les étapes de synthèse de pyridine-3-carbonitrile est comme suit [14]:

- ⇒ Le dérivé 3-acétyl-2,5-dichlorothiophène, **(2)**, a été préparé selon un mode opératoire publié [20] par acylation de Friedel–Crafts de 2,5-dichlorothiophène, **(1)**, dans du disulfure de carbone (CS₂).
- ⇒ La condensation du 3-acétyl-2,5-dichloro-thiophène **(2)** avec différents aldéhydes aromatiques **(3a – i)**, en présence d'hydroxyde de potassium, a des chalcones ordonnées **(4a – i)** (figure 2).
- ⇒ Les dérivés pyridine-3-carbonitrile ciblés, **(5a – i)** ont été obtenus par réaction de chalcones, **(4a – i)**, avec du malononitrile (Dinitrile de l'acide malonique) en utilisant une solution méthanoïque d'hydroxyde de sodium avec de bons rendements.
- ⇒ La décyanation des dérivés de pyridine-3-carbonitrile, **(5a – i)**, a donné les composés pyridiniques **(6a – g)** avec de mauvais rendements; voir figure 3

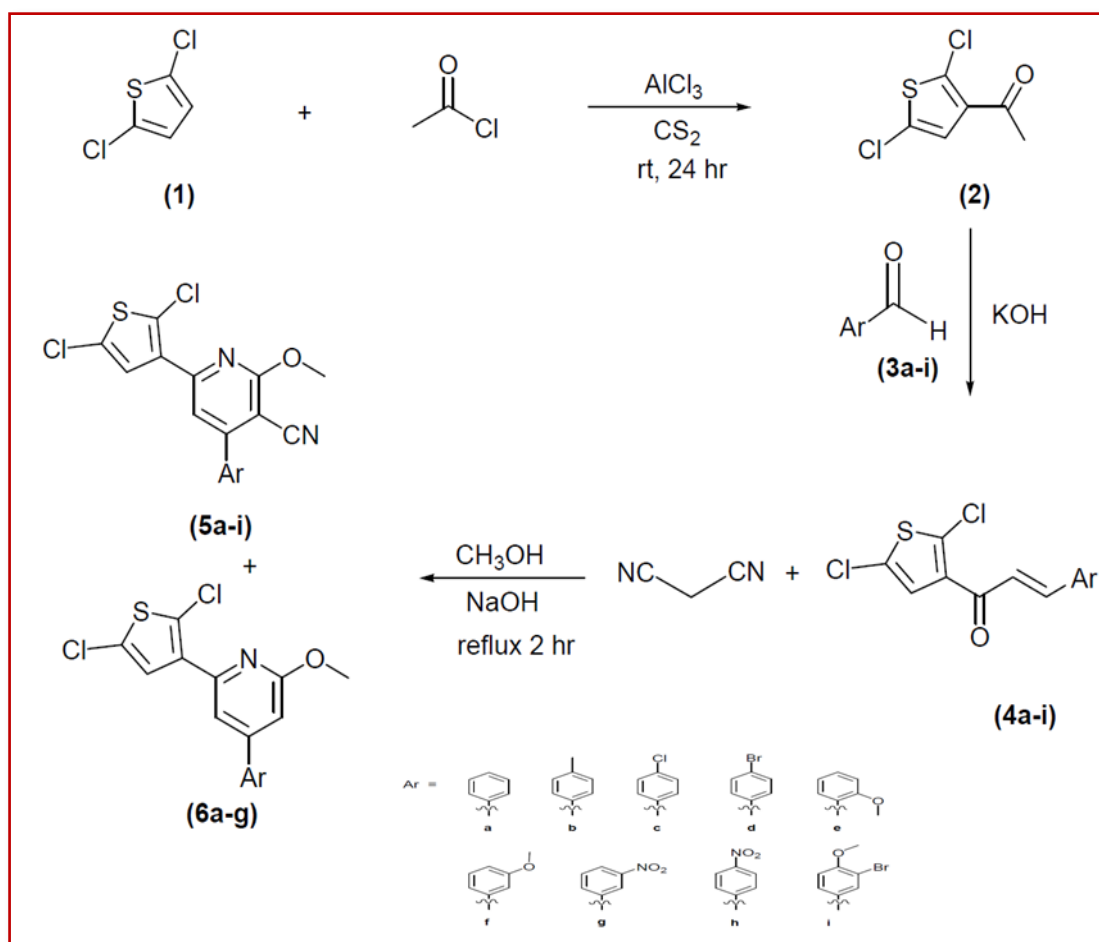


Figure 2. Synthèse de dérivés pyridiniques (5 et 6).

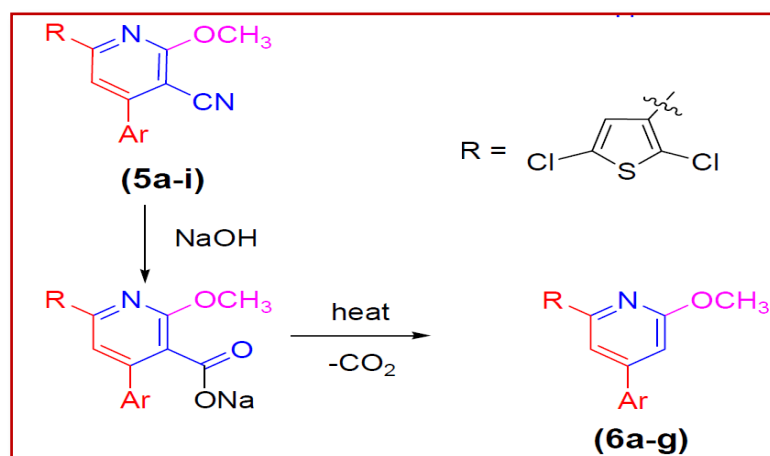


Figure 3. Mécanisme de formation des dérivés de pyridine 6

II.3. Activité cytotoxique.

II.3.1. Définition des médicaments cytotoxiques

Les médicaments cytotoxiques (CT) inhibent ou empêchent le bon fonctionnement des cellules. On les utilise surtout pour traiter le cancer, souvent dans le cadre d'une chimiothérapie.

Les médicaments cytotoxiques peuvent empêcher la croissance rapide et la division des cellules cancéreuses (mitose). Ils peuvent aussi nuire à la croissance d'autres cellules qui se divisent rapidement dans le corps, comme les follicules pileux et le revêtement intérieur de l'appareil digestif [15].

II.3.2. Mécanismes d'action des cytotoxiques

La figure 4 illustre schématiquement les différentes cibles des médicaments anticancéreux cytotoxiques. Ils conduisent à la mort cellulaire par action directe ou indirecte sur l'acide désoxyribonucléique (ADN), l'acide ribonucléique (ARN) ou les protéines essentielles à la division cellulaire. On peut donc classer ces médicaments par rapport à leurs cibles et leurs mécanismes d'action [16].

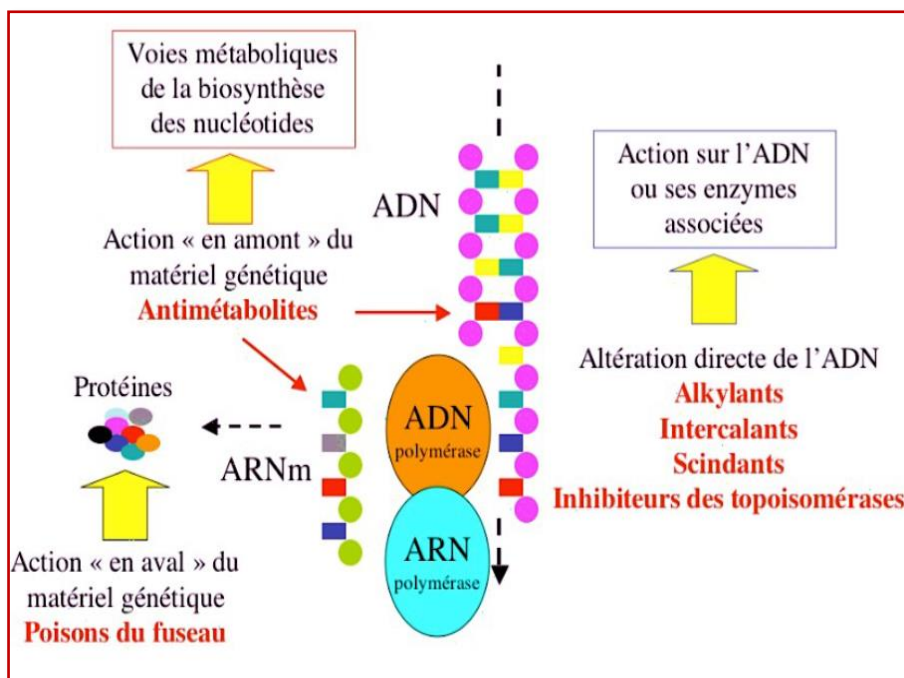


Figure 4: Les différents mécanismes d'action cytotoxique (d'après [17])

II.3.3. propriétés cytotoxiques des dérivés de 2-méthoxy-pyridine-3-carbonitrile.

Le tableau 1 rassemble tous les résultats de teste de la série pyridine-3-carbonitrile contre trois lignées cellulaires cancéreuses (HepG2 (foie), DU145 (prostate) et MBA-MB-231 (sein)).

Tableau 1: Activités cytotoxiques des dérivés de 2-méthoxy-pyridine-3-carbonitrile.

| Tested cpd. | IC ₅₀ Values (μM) | | |
|----------------|------------------------------|--------------|--------------|
| | DU145 | HepG2 | MDA-MB-231 |
| 5a | >100 | 49.55 ± 0.51 | 21.15 ± 0.37 |
| 5b | >100 | 9.48 ± 0.63 | >100 |
| 5c | 42.36 ± 0.21 | >100 | 28.34 ± 0.42 |
| 5d | 3.63 ± 0.17 | 1.62 ± 0.15 | 2.59 ± 0.04 |
| 5f | 27.45 ± 0.63 | 18.34 ± 0.31 | 43.49 ± 0.06 |
| 5g | 4.97 ± 0.35 | 2.11 ± 0.26 | 1.93 ± 0.03 |
| 5h | 1.77 ± 0.38 | 1.53 ± 0.38 | 2.14 ± 0.06 |
| 5i | 1.82 ± 0.21 | 1.72 ± 0.42 | 1.38 ± 0.03 |
| 6a | 53.49 ± 0.02 | 32.31 ± 0.23 | 15.34 ± 0.41 |
| 6b | 64.59 ± 0.08 | 39.49 ± 0.58 | 52.39 ± 0.31 |
| 6c | 21.65 ± 0.12 | 11.28 ± 0.22 | 10.34 ± 0.37 |
| 6d | 29.45 ± 0.88 | 64.59 ± 0.33 | 15.43 ± 0.48 |
| 6f | 18.45 ± 0.02 | 38.45 ± 0.62 | 64.39 ± 0.28 |
| 6g | 25.42 ± 0.38 | 39.43 ± 0.09 | 18.34 ± 0.34 |
| 5-fluorouracil | 1.92 ± 0.24 | 1.65 ± 0.09 | 2.21 ± 0.28 |

II.4. Relation structure-activité (SAR)

Pour avoir l'effet de la substitution sur l'activité cytotoxique, Mahmoud Al-Refai a proposé dans son récent travail la variation des substituants qui sont responsable de l'amélioration de l'activité cytotoxique sur le noyau de base.

Les résultats les plus importants de la recherche ont été :

- ✓ Les substituants aromatiques de **5a** ont été initialement remplacés par le 4-méthylbenzène (**5b**), le 4-chlorobenzène (**5c**), le 4-bromobenzène (**5d**), le 2-méthoxybenzène Groupes (**5e**), 3-méthoxybenzène (**5f**), 3-nitrobenzène (**5g**), 4-nitrobenzène (**5h**) et 3-bromo-4-méthoxybenzène (**5i**),
- ✓ Les dérivés de pyridine-3-carbonitrile (**5a – i**) ont montré une inhibition plus puissante entre 1 et 5 μM que les dérivés de pyridine (**6a – g**) (tableau 1),
- ✓ L'activité a été augmentée dans le dérivé **5d** par rapport au chloro **5c**. Cela conduit à la conclusion que des substituants relativement plus gros sont intéressants pour une bonne activité,
- ✓ L'introduction d'un groupe méthoxy en position 2 du cycle phényle de **5f** augmente l'activité. Par conséquent, la présence d'un substituant hydrophile sur le cycle phényle augmentera l'activité,
- ✓ Pour explorer l'influence des groupes attracteurs d'électrons, un groupe nitro a été introduit aux positions 3 et 4 pendant **5g** et **5h**, respectivement. Ces deux composés ont montré des inhibitions très puissantes contre des lignées cellulaires comprises entre 1 et 5 μM ,
- ✓ De plus, le composé **5i** avec des substitutions bromo et méthoxy a présenté une activité similaire jusqu'à **5 h**.

En conclusion, les exigences structurelles des dérivés de pyridine-carbonitrile pour augmenter leur activité cytotoxique contre les lignées cellulaires testées sont les suivantes: (a) le substituant nitrile en position 3 sur le cycle pyridine est essentiel pour l'activité et en tant que pharmacophore basique; (b) les substituants nitro, méthoxy et bromo sur le cycle benzénique sont utiles pour l'amélioration de l'activité (figure 5). De tels substituants ont été choisis pour offrir des environnements lipophiles, électroniques et stériques variables afin d'influencer l'activité biologique ciblée; on pense que cette spécificité est responsable de la signification biologique de certains agents anticancéreux [11].

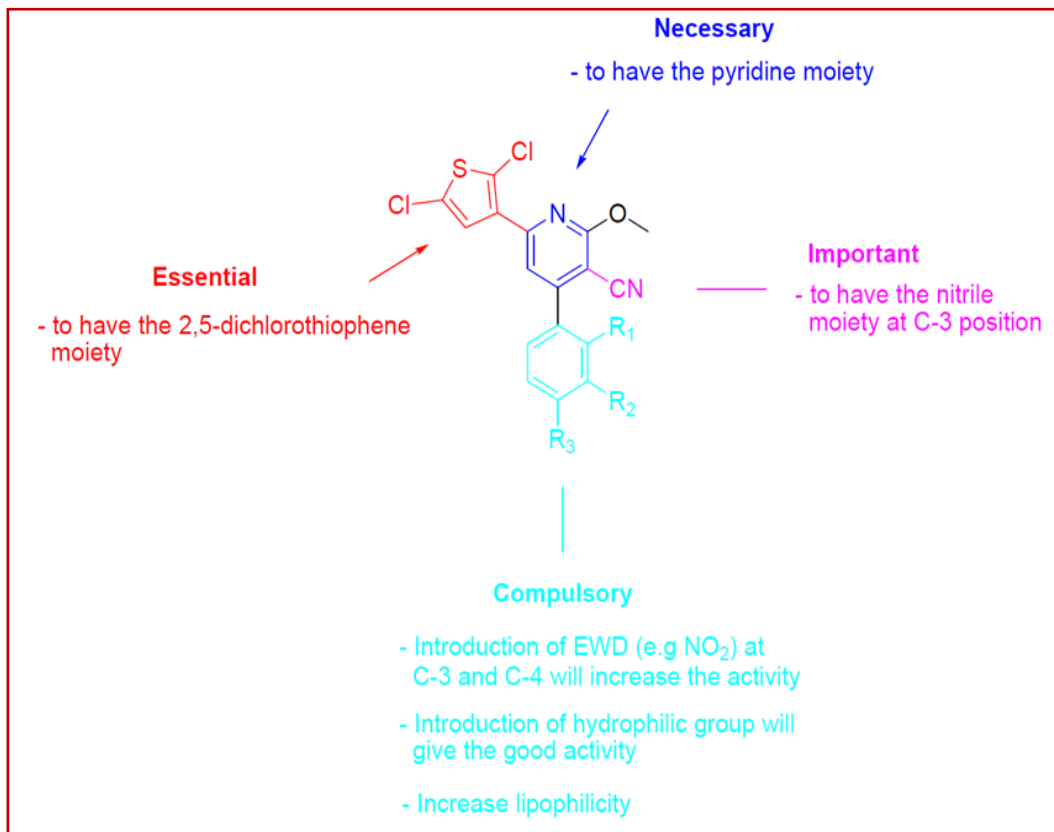


Figure 5 : Structure chimique des 2-méthoxypyridine-3-carbonitriles avec des sites importants pour la relation structure-activité (SAR)

Références bibliographiques

- [1] P.Fossa, G. Menozzi, P. Dorigo, M. Floreani, L. Mosti, Synthesis and pharmacological characterization of functionalized 2-pyridones structurally related to the cardiotonic agent milrinone. *Bioorg. Med. Chem.* 2003, 11, 4749–4759.
- [2] T. Kishi, K. Ito, H. Nakahashi, S. Taniguchi, M. Takaki, Effects Of Milrinone On Left Ventricular End-Systolic Pressure–Volume Relationship of Rat Hearts In Situ. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2001, 28, 737–742.
- [3] M. Kikura, J.H. Levy, New cardiac drugs. *Int. Anesthesiol. Clin.* 1995, 33, 21–37.
- [4] R.W. Friesen, C. Brideau, C.C. Chan, S. Charleson, D. Deschênes, D. Dubé, D. Ethier, R. Fortin, J.Y. Gauthier, Y. Girard, et al. 2-Pyridinyl-3-(4-methylsulfonyl)phenylpyridines: Selective and orally active cyclooxygenase-2 inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1998, 8, 2777–2782.
- [5] M. Vieira De Almeida, M. Vinicius de Nora Souza, N. Rezende Barbosa, F. Pittella Silva, G. Wilson Amarante, S. Helena Cardoso, Synthesis and Antimicrobial Activity of Pyridine Derivatives Substituted at C-2 and C-6 Positions. *Lett. Drug Des. Discov.* 2007, 4, 149–153.
- [6] M. Stevens, C. Pannecouque, E. De Clercq, J. Balzarini, Inhibition of Human Immunodeficiency Virus by a New Class of Pyridine Oxide Derivatives. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2003, 47, 2951–2957.
- [7] J. Xue, J. Diao, G. Cai, L. Deng, B. Zheng, Y. Yao, Y. Song, Antimalarial and Structural Studies of Pyridine-Containing Inhibitors of 1-Deoxyxylulose-5-phosphate Reductoisomerase. *ACS Med. Chem. Lett.* 2013, 4, 278–282.
- [8] J. Easmon, G. Pürstinger, K.-S. Thies, G. Heinisch, J. Hofmann, Synthesis, Structure–Activity Relationships, and Antitumor Studies of 2-Benzoxazolyl Hydrazones Derived from Alpha-(N)-acyl Heteroaromatics. *J. Med. Chem.* 2006, 49, 6343–6350.
- [9] A.A. Altaf, A. Shahzad, Z. Gul, N. Rasool, A. Badshah, B. Lal, Khan, E. A Review on the Medicinal Importance of Pyridine Derivatives. *J. Drug Des. Med. Chem.* 2015, 1, 1–11.
- [10] A.K. Matsumoto, P.F. Cavanaugh, Etoricoxib. *Drugs Today* 2004, 40, 395–414.
- [11] M.A. Gouda, B.H.M. Hussein, M.H. Helal, M.A. Salem, A Review: Synthesis and Medicinal Importance of Nicotinonitriles and Their Analogous. *J. Heterocycl. Chem.* 2018, 55, 1524–1553.

- [12] C.J.Shishoo, M.B.Devani, V.S. Bhadti, S.Ananthan, G.V. Ullas, Reaction of nitriles under acidic conditions: A novel, direct formation of condensed 4-chloropyrimidines. *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 4611–4612.
- [13] K. Deo, K. Avasthi, R. Pratap, D. Bhakuni, M. Joshi, Studies in nucleosides. 27. Synthesis of 2, 4-bis,(methylthio)-5-methyl-7-substituted-7h-pyrrolo [2, 3-d] pyrimidines and their biological-activity. *Indian J. Chem. B* 1990, 29, 459–463.
- [14] M. Al-Refai, M. M. Ibrahim, M. N. Azmi, H. Osman, M. H. Abu Bakar and A. Geyer, The Synthesis, Characterization, Cytotoxic Activity Assessment and Structure-Activity Relationship of 4-Aryl-6-(2,5-dichlorothiophen-3-yl) -2-méthoxypyridine-3-carbonitriles. *Molecules*, 2019, 24, 4072.
- [15] B. Bennece, I. Yezzaoui, Les risques liés à la manipulation des médicaments cytotoxiques, mémoire en soins infirmiers, 2017.
- [16] Marlène Carol. prise en charge des effets indésirables de la chimiothérapie anticancéreuse à l'officine par homéopathie, aromathérapie et phytothérapie, thèse de doctorat, 2017, 39-41.
- [17] L. Monassier. Les anticancéreux - DCEM3 Pharmacologie à Strasbourg. 2012.

Chapitre III
Chapitre III

III.1. Introduction

Dans cette partie du mémoire, nous proposons l'étude des effets des substituants sur la structure moléculaire, et la réactivité chimique de certains composés sélectionnés, à l'aide de descripteurs chimiques quantiques. Les calculs visent les caractéristiques suivantes

- ✓ Moment dipolaire et l'énergie,
- ✓ les charges atomiques;
- ✓ les orbitales moléculaires;
- ✓ Les descripteurs de réactivité globale: potentiel d'ionisation, affinité électronique...
- ✓ et en fin les descripteurs locaux: Fukui et dual.

Ainsi que ce travail est réalisé en deux cas : en phase gazeuse, puis en phase aqueuse.

III.2. Méthodes et matériels

Pour réaliser cette étude nous disposons des logiciels suivants :

- Tout d'abord, les molécules du 2-méthoxy-pyridine-3-carbonitrile et ses dérivés ont été pré-optimisées au moyen de la mécanique moléculaire, champ de force (MM+) en utilisant le logiciel HyperChem 8.03 [1]. Ensuite, ces dérivées ont été réoptimisées en utilisant le logiciel gaussien 09 [2], au niveau de la théorie de la densité fonctionnelle DFT en utilisant le Lee-Yang-Parr à trois paramètres de Becke (B3LYP), avec de base 6-311G (d, p).
- Les descripteurs électroniques utilisés: le moment dipolaire (MD), l'énergie des orbitales frontières (E_{HOMO} , E_{LUMO}), les charges, l'énergie totale (E_{T}) ont été calculés par la méthode DFT (B3LYP /6-311G (d, p) en utilisant le logiciel Gaussian 09. Les géométries ont été visualisées à l'aide du logiciel GausView (5.0) [3].
- La distribution des charges nettes sur les atomes de 2-méthoxy-pyridine-3-carbonitrile et ses dérivés ont été calculés en utilisant l'analyse de population de Mulliken (MPA).
- Les indices de réactivité (indices de Fukui et dual) calculés pour les 2-méthoxy-pyridine-3-carbonitrile et ses dérivés à l'aide du calcul direct avec les charges de Mulliken [4].
- L'effet de solvant (l'eau) a été étudié en effectuant des calculs type SCRF (Self-Consistent Reaction Field) en utilisant le modèle CPCM [5] sur les géométries optimisées en phase gazeuse.

III.3. Présentation de la molécule de base avec ses dérivées

Le composé utilisé dans cette étude est 4-phényl-6-(2,5-dichlorothiophen-3-yl) -2-méthoxypyridine-3-carbonitrile comme structure de base. Cette molécule porte une série de substituant sur le cycle benzénique numéroté de 1 jusqu'à 8 (figure 1).

Ces structures moléculaires sont optimisées au niveau B3LYP/6-311G (d, p) qui sont représentées sur la figure 2.

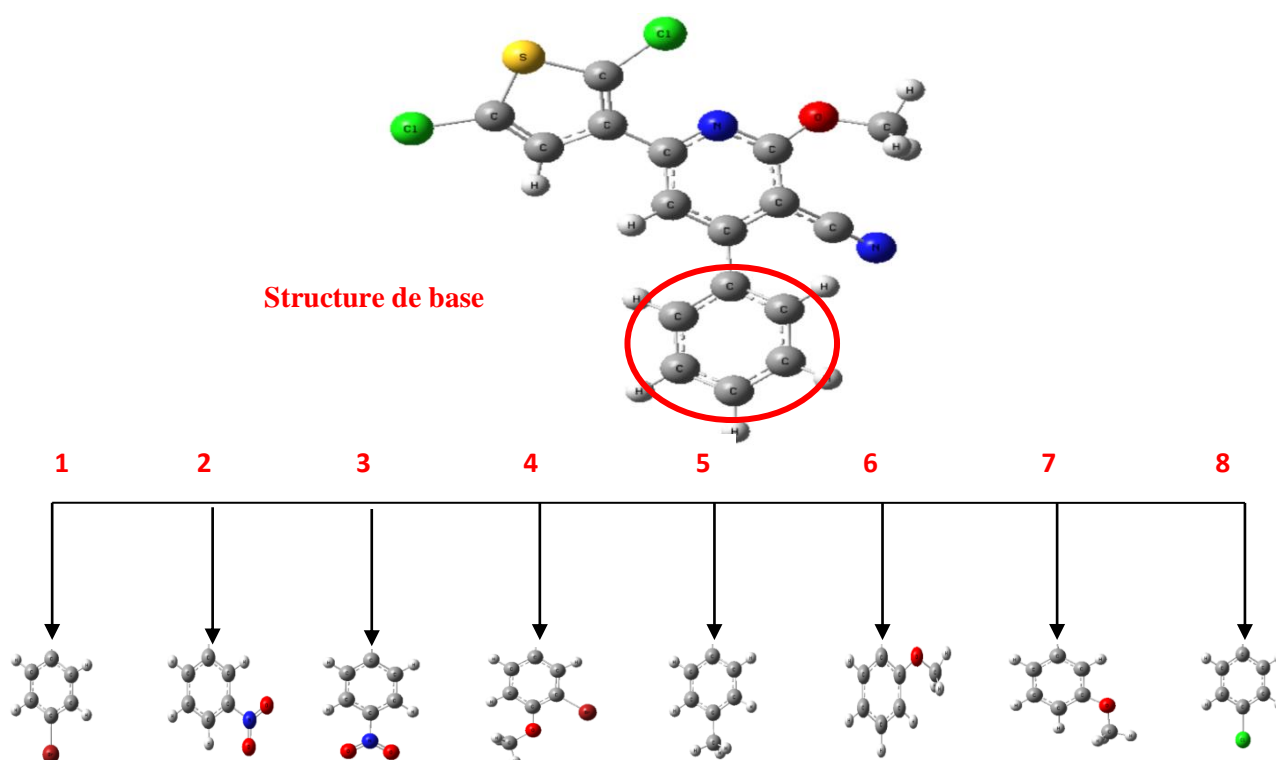


Figure 1: Protocole de remplacement de substituant l'hydrogène de cycle benzénique par les groupements : -Cl (Chloro), -NO₂ (Nitro), -Br (Bromo), -OMe (Méthoxy) de la molécule 4-phényl-6-(2,5-dichlorothiophen-3-yl) -2- méthoxypyridine-3-carbonitrile.

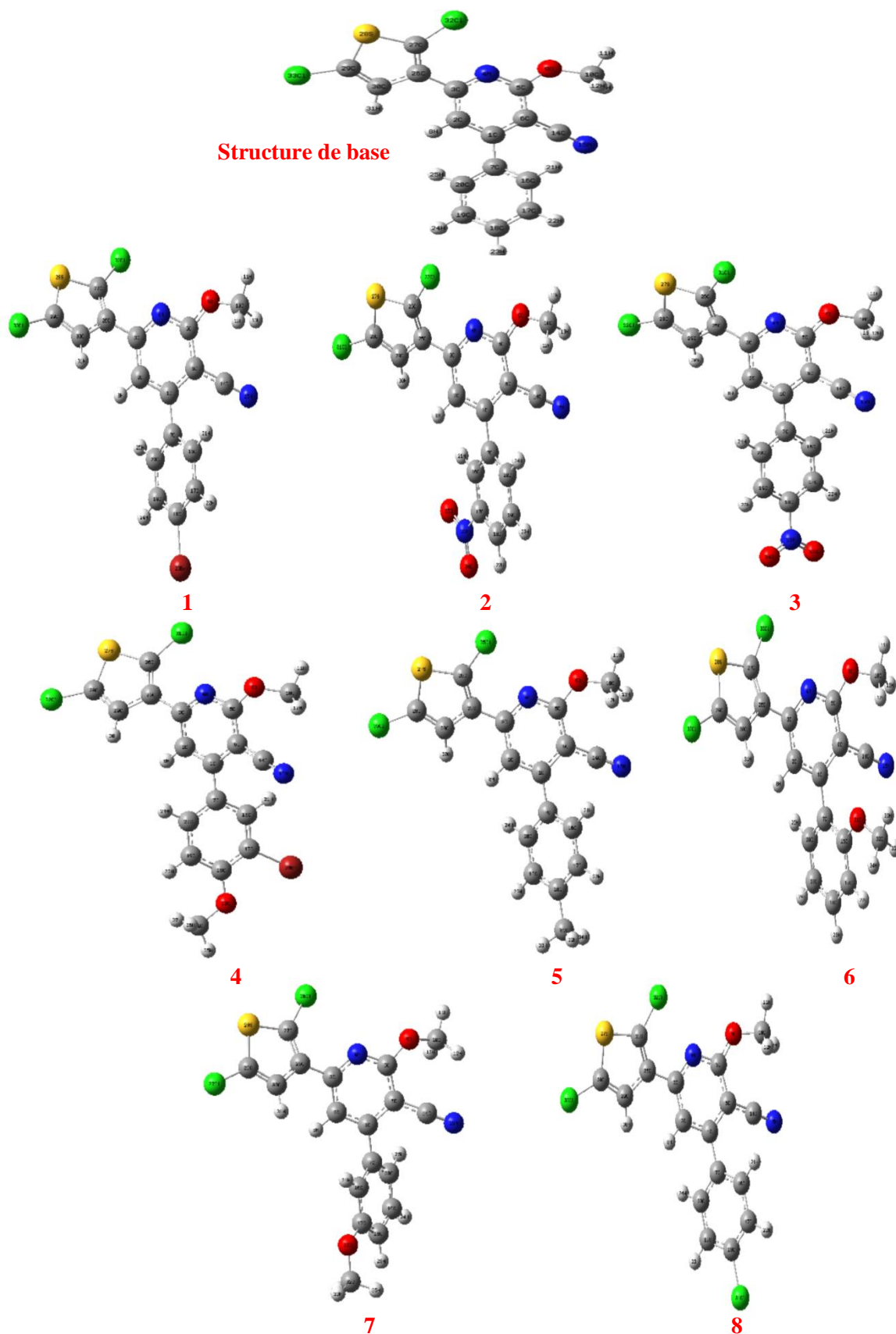


Figure 2: Structures optimisées de la 2-méthoxypyridine-3-carbonitrile et ses dérivés.

III.4. Résultats et discussion

III.4.1. Moment dipolaire et énergie totale

Le moment dipolaire moléculaire représente une mesure des propriétés électronique des liaisons et des densités de charge dans une molécule. Il constitue essentiellement un indice de réactivité [6, 7].

On a calculé le moment dipolaire et l'énergie totale de toutes les molécules dans les différents états : état gazeux et aqueuse. Les résultats sont représentés dans tableau ci-dessous :

Tableau 1: Moment dipolaires (D) et énergies totale (au) de 2-méthoxypyridine-3-carbonitrile et ses dérivés.

| composés | MD (D) | | E _T (au) | |
|-------------|---------------|---------------|---------------------|---------------|
| | phase gazeuse | phase aqueuse | phase gazeuse | phase aqueuse |
| Base | 2,9055 | 4,2178 | -2157,3705 | -2157,3838 |
| 1 | 2,1953 | 3,4973 | -4730,9119 | -4730,9256 |
| 2 | 4,21 | 5,2971 | -2361,9245 | -2361,9415 |
| 3 | 4,0532 | 5,0839 | -2361,9242 | -2361,9416 |
| 4 | 4,2294 | 6,2525 | -4845,4637 | -4845,4797 |
| 5 | 3,3669 | 4,7628 | -2196,6987 | -2196,712 |
| 6 | 3,924 | 5,51 | -2271,9237 | -2271,9382 |
| 7 | 4,1539 | 5,8808 | -2271,9241 | -2271,9389 |
| 8 | 2,0567 | 3,5425 | -2616,9914 | -2617,005 |

A partir de ce tableau, on observe que :

- Le moment dipolaire est plus élevée dans le cas de molécule 4 dans les deux états (gaz et liquide), ceci explique de présence de deux groupements méthoxy et brome en cycle benzénique sont responsable d'augmentation de cet valeur.
- Les plus faibles valeurs correspond aux molécules 1 et 8 par rapport à la structure de base, ceci explique de la présence des halogènes brome et chlore en cycle benzénique.
- La polarité des molécules augmente quand en change le milieu: état gaz vers l'état liquide, qui indiquent que ces composés : 2, 3, 4, 5, 6, 7 et 8 sont plus soluble dans l'eau (solvant polaire).
- L'ordre de polarité dans les deux cas est le suivant :
Phase gazeuse: 4 > 2 > 7 > 3 > 6 > 5 > structure de base > 1 > 8
Phase aqueuse: 4 > 7 > 2 > 6 > 2 > 3 > structure de base > 8 > 1

- L'énergie totale des molécules 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 sont plus basse énergie par rapport la structure de base. Nous pouvons conclure que la présence des substituants dans la structure provoque une stabilisation de l'énergie.
- De façon générale, les propriétés d'une molécule peuvent changer considérablement lorsqu'elle passe de l'état isolé à une solution, les variations de ces propriétés sont principalement dues à des interactions électrostatiques impliquant un grand nombre de molécules de solvants.

III.4.2. HOMO, LUMO, et Gap énergétique

Les valeurs des énergies des orbitales HOMO, LUMO et l'écart énergétique (gap) de 2-méthoxy pyridine-3-carbonitrile et ses dérivés ont été calculés par la DFT avec la base 6-311 G (d, p). Les représentations des orbitales moléculaires frontières pour les structures optimisées sont illustrées dans les figures 3 et 4, les régions vertes et rouges des figures représentent les OM avec des phases totalement opposées. La phase positive de la molécule est représentée en couleur verte et la phase négative en couleur rouge. Les orbitales HOMO et LUMO nous informent sur le mode d'interaction entre les entités moléculaires. La HOMO agit comme donneur d'électron et la LUMO agit comme accepteur d'électron. Le calcul du Gap énergétique d'orbitale frontière [$\text{Gap} = E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}$] nous aide à caractériser la réactivité chimique et la stabilité cinétique de la molécule (tableau 2). Pour une molécule possédant une petite différence d'énergie (Gap) est polarisable et généralement associé à une réactivité élevée, et une basse stabilité cinétique et se nomme une molécule douce [8].

Tableau 2: les orbitales moléculaire et gap énergétique (eV) de 2-méthoxy pyridine-3-carbonitrile et ses dérivés.

| | Phase gazeuse | | | Phase aqueuse | | |
|-------------|---------------|----------|---------|---------------|----------|---------|
| | HOMO | LUMO | GAP | HOMO | LUMO | GAP |
| base | -0,24157 | -0,08656 | 0,15501 | -0,24195 | -0,08753 | 0,15442 |
| 1 | -0,24389 | -0,09156 | 0,15233 | -0,24194 | -0,0896 | 0,15234 |
| 2 | -0,24726 | -0,10696 | 0,1403 | -0,24307 | -0,10698 | 0,13609 |
| 3 | -0,24892 | -0,11271 | 0,13621 | -0,24276 | -0,11162 | 0,13114 |
| 4 | -0,24095 | -0,08666 | 0,15561 | -0,23985 | -0,08801 | 0,15184 |
| 5 | -0,24041 | -0,08480 | 0,15561 | -0,24169 | -0,08686 | 0,15483 |
| 6 | -0,23702 | -0,08103 | 0,15599 | -0,23707 | -0,08585 | 0,15122 |
| 7 | -0,23895 | -0,08429 | 0,15466 | -0,23713 | -0,08764 | 0,14949 |
| 8 | -0,24474 | -0,09159 | 0,15315 | -0,24193 | -0,08975 | 0,15218 |

D'après les valeurs rapportées dans le tableau 2 on remarque que l'écart énergétique (Egap) est faible en phase aqueuse pour les dérivés 1, 2, 3, 4, 6 7 et 8 faisant ces molécules plus réactives par rapport aux mêmes molécules en phase gazeuse et aussi par rapport à la structure de base. Au contraire, le composé 5 a un Egap plus grand dans la phase aqueuse, ceci explique de présence de group méthyl en cycle benzénique (groupement électro-donneur).

Il est intéressant de mentionner que la substitution de la structure de base par des groupements électro-attracteurs en cycle benzénique et aussi utilisation un milieu aqueuse, sont responsable d'amélioration de la réactivité de la molécule par l'abaissement l'écart énergétique (réactivité élevée) [9].

L'ordre de réactivité des molécules est les suivant:

Phase gazeuse: 3 > 2 > 1 > 8 > 7 > structure de base > 5 = 4 > 6

Phase aqueuse: 3 > 2 > 7 > 6 > 4 > 8 > 1 > structure de base > 5

A partir de la figure 2 et 3, on observe que :

- L'HOMO de la structure de base est localisé sur toute la surface moléculaire, à l'exception du cycle benzénique, ce qui signifie que s'il y a une réaction d'attaque nucléophile contre n'importe quelle molécule, alors cette structure attaquera la molécule avec les électrons situés sur l'HOMO de cette structure. En revanche, LUMO est localisé sur toute la surface de la molécule (compris l'unité de base et la partie substituant) ce qui signifie que l'attaque électrophile de cette structure aura eu lieu à cet endroit.
- Les orbitales HOMO de dérivées 1, 2, 3, 5, et 8 sont très similaires à l'HOMO de la structure de base, à l'exception des structures 4, 6 et 7 l'HOMO s'étend sur la partie substituant de cycle benzénique ((Ar-3Br ;4OMe), Ar-OMe en position ortho et Ar-OMe en position Meta).
- D'un autre côté, on a également vu que la totalité de densité de l'orbitale LUMO de la molécule 2 est localisé sur le cycle benzénique (Ar-NO₂).

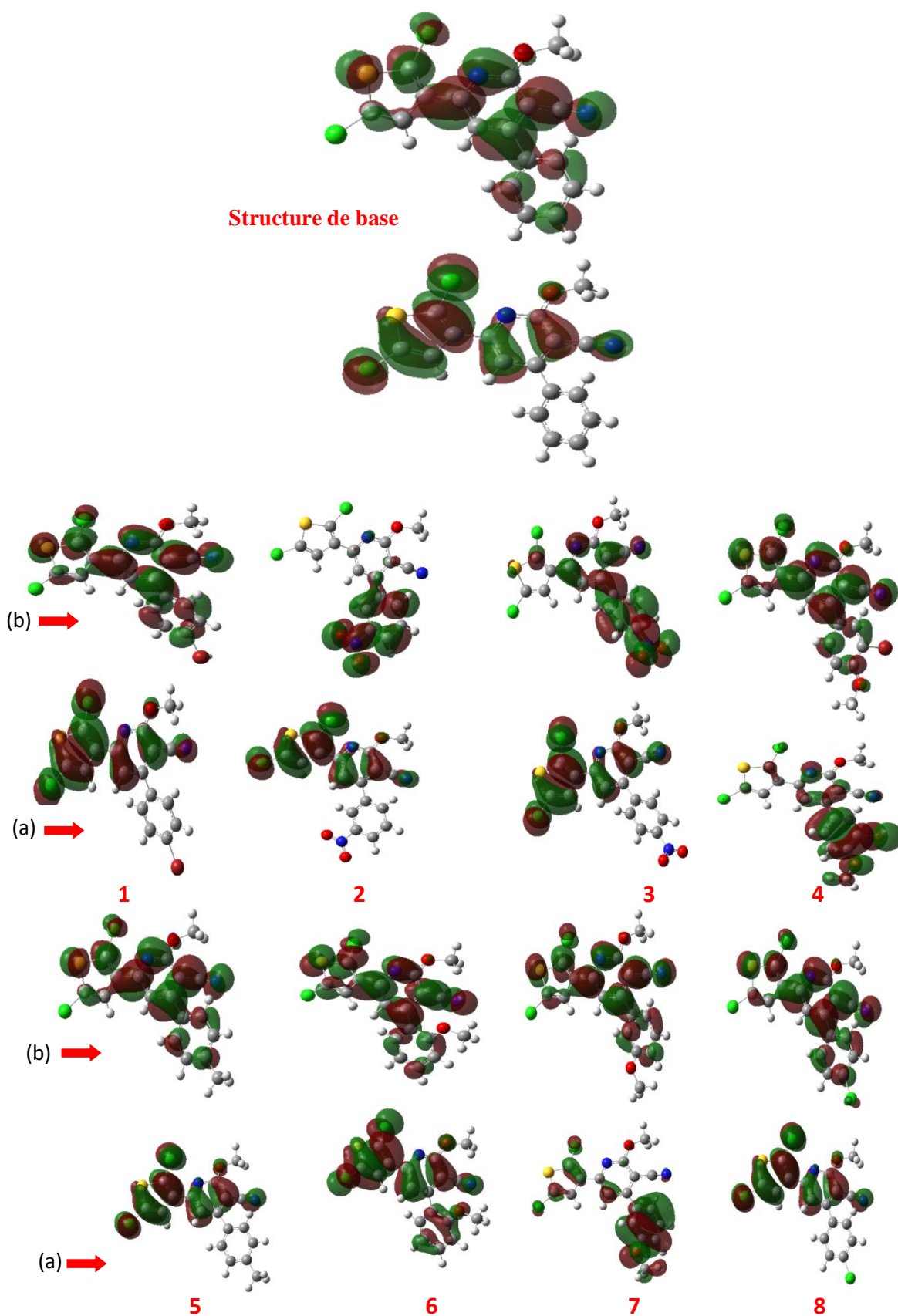


Figure 3: Orbitales frontières (a) HOMO, (b) LUMO de 2-méthoxypyridine-3-carbonitrile et ses dérivés en phase gazeuse.

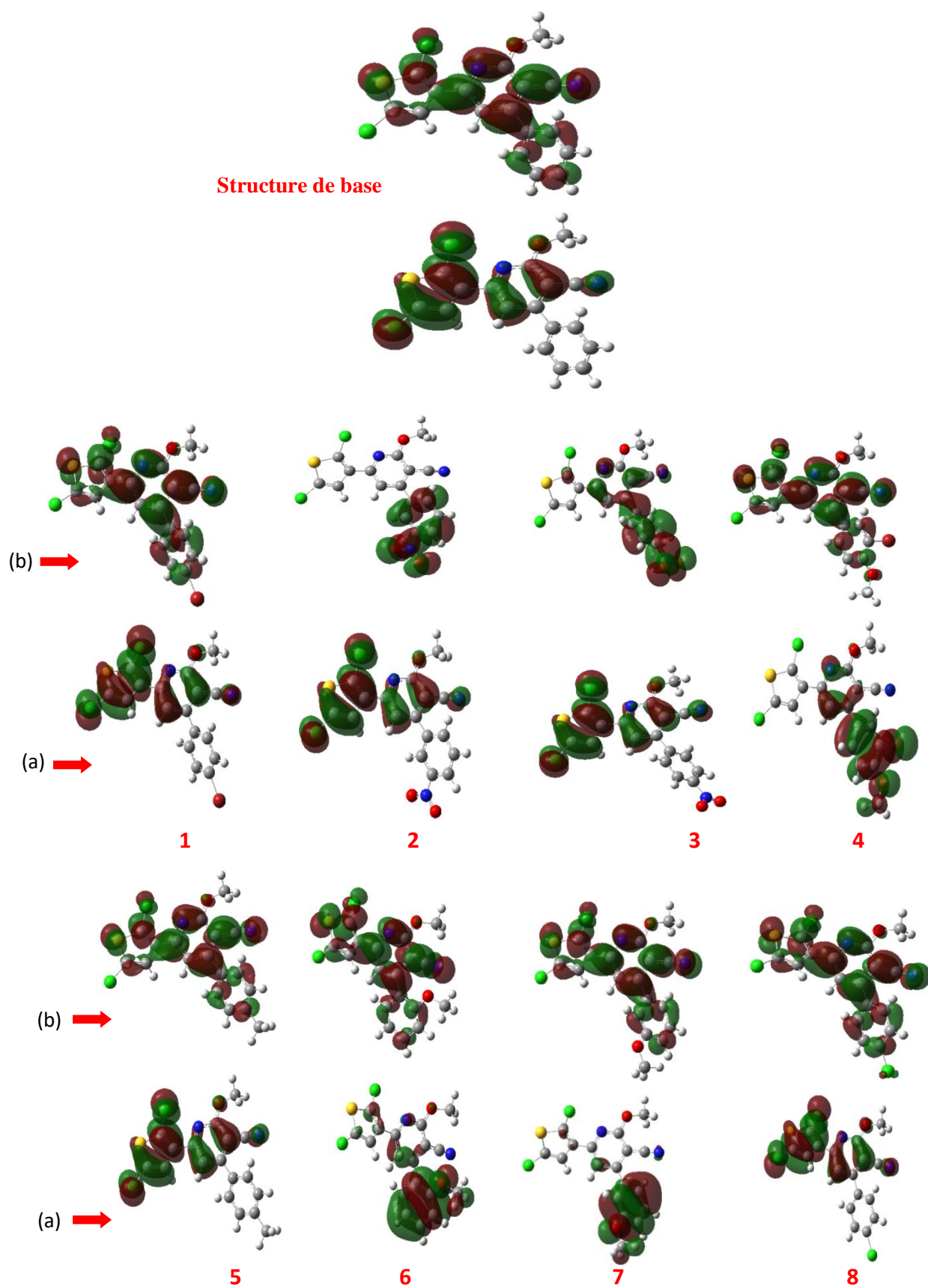


Figure 4: Orbitales frontières (a) HOMO, (b) LUMO de 2-méthoxypyridine-3-carbonitrile et ses dérivés en phase aqueuse.

III.4.3. La charge

Les valeurs de charge atomique de Mulliken de la molécule de 2-méthoxypyridine-carbonitrile et ses dérivés ont été calculées à l'aide de la méthode B3LYP à 6-311G (d, p) et sont présentées dans la figure 5 pour l'état gazeux et aqueuse. Le calcul des charges atomiques joue un rôle clé dans l'application des calculs quantiques aux systèmes moléculaires car ces charges affectent beaucoup leurs propriétés comme le moment dipolaire, la polarisation moléculaire et la structure électronique [10].

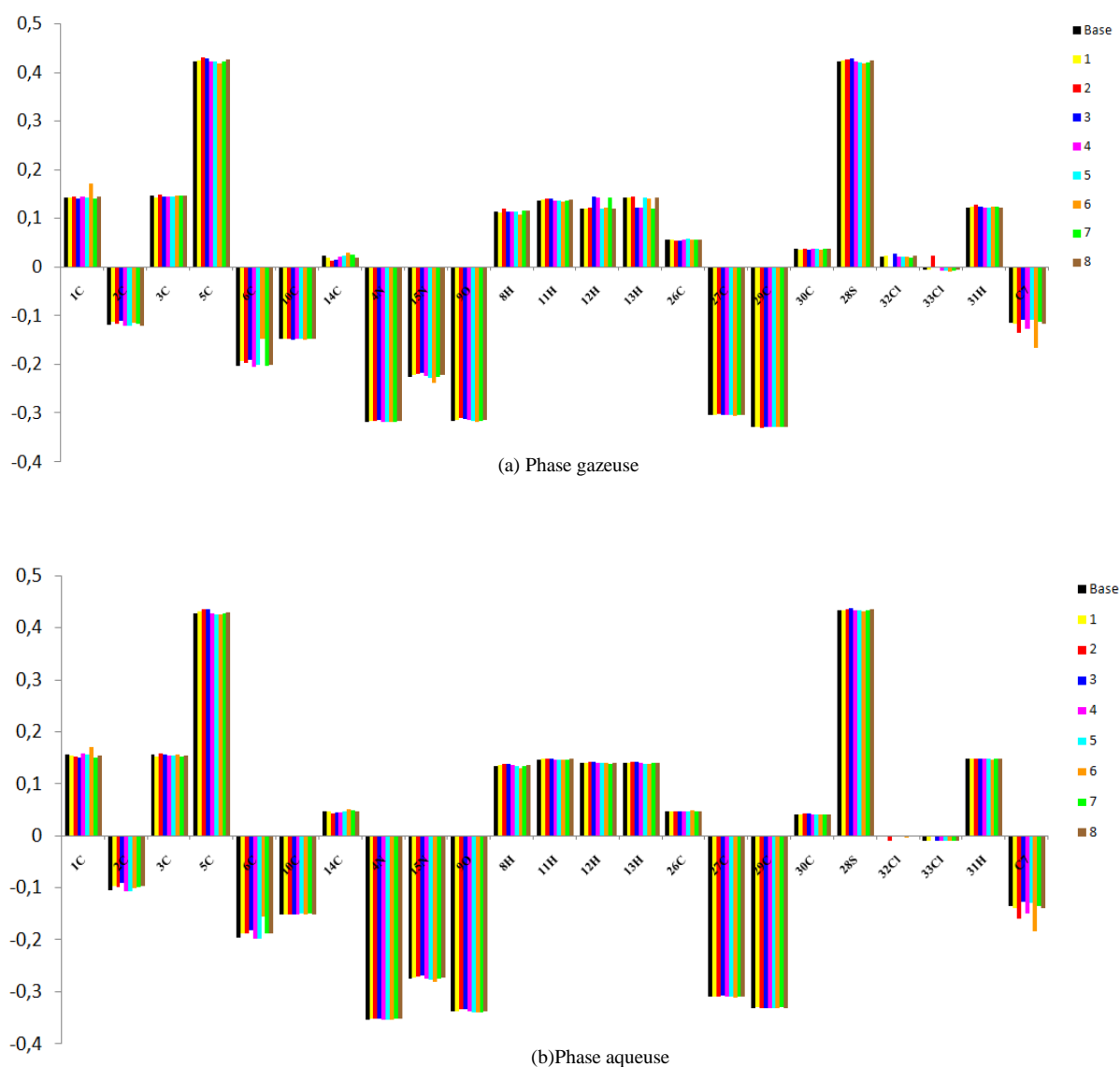


Figure 5 : Les charges atomiques de la molécule de 2-méthoxypyridine-carbonitrile et ses dérivés en phase (a) gazeuse, (b) aqueuse

D'après les résultats présentés dans la figure 5, montrent clairement que les deux phases gaz et aqueuse sont proches en valeurs, mais pour la molécule 6 présente une variation de charge pour les atomes C1, N3 et C7 par rapport à la structure de base, peut être expliquée par la présence de groupe méthoxy dans le cycle benzénique.

On observe aussi les sites C29, C27, O9 et N3 sont riches en électrons (charges nettes négatives). Cependant, les sites C5 et S28 sont déficitaires en électrons (charges nettes positives). On en déduit que les sites C29, C27, O9 et N3 sont plus favorisés pour une attaque électrophile tandis que les sites C5 et S28 sont plus actifs vis-à-vis des attaques nucléophiles.

Il est connu dans la littérature [11, 12] que les calculs des charges nettes sur les différents sites d'une molécule n'est pas suffisant pour déterminer les sites préférentiels d'attaques. Ceci s'explique par le fait que les charges nettes caractérisent les densités électroniques des sites d'une molécule à l'état isolé. D'où la nécessité de faire appel à d'autres indices tels que les indices de Fukui qui constituent un outil adéquat [13, 14] pour l'étude de la réactivité puisqu'ils expriment la variation de la densité électronique des différents sites lors du passage de la molécule de l'état initial (avant l'attaque) à l'état final (après l'attaque).

III.4.4. Les indices globaux

L'étude de la réactivité globale des molécules est basée sur le calcul des indices globaux déduits des propriétés électroniques. Le tableau 3 regroupe les valeurs de la dureté (mollesse), du potentiel chimique, le potentiel d'ionisation [15], l'affinité électronique, électrophilicité et le transfert de charge de 2-méthoxy pyridine3-carbonitrile et ses dérivés.

1. Potentiel d'ionisation (I)

Plus le potentiel d'ionisation est élevé, plus la molécule est dure, donc stable et moins réactif, la molécule qui nécessite une grande énergie pour être ionisé est 3 avec une énergie de 8.21959 eV en état gazeuse et la molécule 1 avec une énergie de 6,655 eV en état aqueuse.

Par contre la moléculaire qui donne les électrons facilement (plus réactive) est la molécule 6 avec une énergie de 7.7365 eV en état gazeuse et la molécule 7 avec une valeur de 6.29997 eV en état aqueuse.

L'ordre décroissant des potentiels d'ionisation des molécules est les suivant:

Phase gazeuse: 3 > 2 > 8 > structure de base > 1 > 5 > 4 > 7 > 6

Phase aqueuse: 1 > 2 > 3 > structure de base > 8 > 5 > 4 > 6 > 7

Tableau 3: Descripteurs de la réactivité globaux: Potentiel d'ionisation (I), Affinité électronique (A), Potentiel chimique (μ), électronégativité (χ), la Dureté chimique (η), la Mollesse (S) Indice d'électrophilicité (ω) et Transfert de charge (ΔN_{max}) en eV du 2-méthoxy pyridine-3-carbonitrile et ses dérivés.

| | Base | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|--|---------|---------|---------|---------|---------|----------|---------|---------|---------|
| gaz | | | | | | | | | |
| Potentiel d'ionisation (I) | 8,0109 | 8,0083 | 8,1856 | 8,21959 | 7,81196 | 7,93857 | 7,7365 | 7,78053 | 8,07093 |
| Affinité électronique (A) | 0,9777 | 1,1483 | 1,4587 | 1,66727 | 1,00223 | 0,9478 | 0,8434 | 0,93115 | 1,13829 |
| Potentiel chimique (μ) | -4,4943 | -4,5783 | -4,8221 | -4,9434 | -4,4071 | -4,44318 | -4,2899 | -4,3558 | -4,6046 |
| Electronégativité (χ) | 4,4943 | 4,5783 | 4,8221 | 4,94343 | 4,4071 | 4,44318 | 4,2899 | 4,35584 | 4,60461 |
| Dureté chimique (η) | 3,5166 | 3,43 | 3,3635 | 3,27616 | 3,40487 | 3,49539 | 3,4466 | 3,42469 | 3,46632 |
| Mollesse (S) | 0,2844 | 0,2915 | 0,2973 | 0,30524 | 0,2937 | 0,28609 | 0,2901 | 0,292 | 0,28849 |
| Indice d'électrophilicité (ω) | 2,8719 | 3,0556 | 3,4567 | 3,7296 | 2,85217 | 2,82399 | 2,6699 | 2,77008 | 3,05834 |
| ΔN_{max} | 1,2780 | 1,3348 | 1,4337 | 1,50891 | 1,29435 | 1,27116 | 1,2447 | 1,27189 | 1,32838 |
| water | | | | | | | | | |
| Potentiel d'ionisation | 6,4633 | 6,655 | 6,4972 | 6,48578 | 6,41777 | 6,45491 | 6,3583 | 6,29997 | 6,46079 |
| Affinité électronique | 2,51639 | 2,5746 | 2,8602 | 3,05983 | 2,53233 | 2,49919 | 2,4702 | 2,5202 | 2,57858 |
| Potentiel chimique | -4,4898 | -4,6148 | -4,6787 | -4,7728 | -4,475 | -4,47705 | -4,4142 | -4,4101 | -4,5197 |
| Electronégativité | 4,4898 | 4,6148 | 4,6787 | 4,7728 | 4,47505 | 4,47705 | 4,4142 | 4,41009 | 4,51969 |
| Dureté chimique | 1,9734 | 2,0402 | 1,8185 | 1,71298 | 1,94272 | 1,97786 | 1,944 | 1,88988 | 1,9411 |
| Mollesse | 0,5067 | 0,4902 | 0,5499 | 0,58378 | 0,51474 | 0,5056 | 0,5144 | 0,52913 | 0,51517 |
| Indice d'électrophilicité | 5,1075 | 5,2193 | 6,0189 | 6,64915 | 5,15413 | 5,06708 | 5,0116 | 5,14552 | 5,26185 |
| ΔN_{max} | 2,2751 | 2,262 | 2,5729 | 2,78627 | 2,3035 | 2,26358 | 2,2707 | 2,33352 | 2,32841 |

$$I = E(N-1) - E(N); A = E(N) - E(N+1); \mu = -\frac{(I+A)}{2} = -\chi; \eta = \frac{I-A}{2}; S = \frac{1}{\eta}; \omega = \frac{\mu^2}{2\eta}; \Delta N_{max} = -\frac{\mu}{\eta}$$

2. L'affinité électronique (A)

La molécule qui présente plus affinité pour accepter des électrons par rapport aux autres est 3 avec une valeur de 1,66727 eV en état gazeuse et 3,05983 eV en état aqueuse.

L'ordre décroissant d'affinité électronique est :

Phase gazeuse: 3 > 2 > 1 > 8 > 4 > structure de base > 5 > 7 > 6

Phase aqueuse: 3 > 2 > 8 > 1 > 4 > 7 > structure de base > 5 > 6

3. La dureté (η)

La dureté chimique peut être vue comme la résistance d'un système moléculaire au transfert d'électrons, Compte-tenu du lien qui existe entre dureté chimique et mollesse globale, plus la mollesse globale d'un système moléculaire est élevée, moins il résiste à un transfert d'électrons, et donc moins il est stable. On observe que la molécule la plus résistante au

transfert d'électrons est la structure de base (base) avec une valeur de 3.5166 eV en état gazeuse et la molécule 1 avec une valeur de 2.0402 eV en état liquide. Donc elle est la plus stable et la molécule la plus mollesse est 3, donc elle est la plus réactive dans les deux états (gaz et liquide).

L'ordre décroissant de la dureté des molécules est :

Phase gazeuse: structure de base > 5 > 8 > 6 > 1 > 7 > 4 > 2 > 3

Phase aqueuse: 1 > 5 > structure de base > 6 > 4 > 8 > 7 > 2 > 3

4. Potentiel chimique (μ), électrophilicité (ω) et transfert de charge (ΔN_{\max})

Un bon électrophile est associé à un potentiel chimique très bas (électronégativité élevée) et à une faible dureté chimique. A partir des résultats la molécule qui a le potentiel le plus bas est la molécule 3 avec un potentiel de -4.9434 eV en état gazeuse et avec un potentiel de -4,7728 eV en état liquide, donc elle est plus réactive.

L'ordre du potentiel chimique des molécules est :

Phase gazeuse: 3 > 2 > 8 > 1 > structure de base > 5 > 4 > 7 > 6

Phase aqueuse: 3 > 2 > 1 > 8 > structure de base > 5 > 4 > 6 > 7

On note aussi que l'électrophilicité de la molécule est augmentée dans le cas si le milieu est aqueux. Les indices d'électrophilicité de nos molécules sont situés entre 6,64915 eV pour 3 et 5,0116 eV pour 6. Ces valeurs sont dans la gamme des électrophiles forts sur l'échelle d'électrophilicité (ω) [16].

De même, les valeurs ΔN_{\max} calculées ont révélé la même tendance (voir tableau 3).

Nous concluons dans cette partie de descripteurs global la substitution de cycle benzénique de la structure de base par des groupements électro accepteurs provoqués une amélioration de réactivité chimique de la structure de base et n'oublie pas le milieu utilisé: l'eau, portant un effet aussi.

III.4.5. Les indices locaux de réactivités

Les descripteurs locaux de réactivité, tel que, les fonctions de Fukui f^- , f^+ et le descripteur dual Δf ont été proposés pour expliquer les attaques électrophile et nucléophile de nos composés étudiés. Il est à rappeler que la fonction de Fukui f^+ , exprime la réactivité lorsque la molécule est attaquée par un réactif nucléophile, alors que la fonction de Fukui f^-

renseigne sur l'attaque électrophile sur un site donné. La valeur de la fonction de Fukui la plus élevée est attribuée, sans doute, au site le plus réactif [17, 18].

Dans les tableaux 4 et 5 nous avons donné les valeurs de Fukui f^- et f^+ en phase aqueuse. Les atomes caractérisés par les valeurs positives de f^+ indiquent des sites électrophiles et les atomes caractérisés par des valeurs élevées de f^- indiquent des sites nucléophiles.

Pour le descripteur dual ($\Delta f(r) = (f^+(r) - f^-(r))$), il constitue un bon outil pour prédire la réactivité et cerner le problème de la régio-sélectivité [19]. En effet, un descripteur dual positif ($\Delta f(r) > 0$) correspond à un site susceptible à recevoir de la densité électronique, donc plus électrophile. A l'inverse un descripteur dual négatif ($\Delta f(r) < 0$) correspond à un site apte à céder de la densité électronique, donc plus nucléophile.

La figure ci-dessous représente les descripteurs duals graphiquement pour 2-méthoxy pyridine-3-carbonitrile et ses dérivés en phase aqueuse, où la zone en bleu claire indique les zones nucléophiles et celle en bleu foncé les zones électrophiles.

A partir de ces données (tableau 4, 5 et figure 6), on note que:

✓ Pour les molécules structure de base, 1, 5 et 8:

On remarque bien que l'indice de Fukui f^- pour le site nucléophile sont attribués à les atomes Cl32 et Cl33 d'une valeur 0,16313 et 0,14062, mais en même temps l'indice de Fukui donne une valeur non négligeable à le soufre (0,12089), alors que l'indice f^+ sont attribués aux carbone de cycle pyridine (C1: 0,0629, C3: 0,08456, C5: 0,06091, C6: 0,07568) et aussi à la soufre (0,09406) pour désigner le site le plus électrophile. Ce conflit à été corrigé avec le descripteur dual qui donne à chlore Cl site nucléophile et soufre site électrophile.

De façon générale, les sites nucléophiles sont localisés sur le cycle 2,5-dichlorothiophène et les sites électrophiles est autour de cycle pyridine.

✓ Pour les molécules 2 et 3:

Les sites nucléophile est distribution sur le cycle 2,5-dichlorothiophène, alors que les sites électrophile est centrer sur le cycle benzène qui contient le groupe Nitro (NO₂).

Le descripteur dual a montré que la réactivité principale a lieu sur l'Ar-NO₂. Ces résultats renforcent l'importance du groupe nitro dans l'amélioration des propriétés de la structure de base et ceci est confirmé par le descripteur de réactivité globale et l'énergie des orbitales HOMO-LUMO.

✓ Pour les molécules 4, 6 et 7:

Quand la substituant l'hydrogène de cycle benzène par le groupe méthoxy (en position *ortho*, *méta* et *para*), on observe un changement des sites de réactivités. Les sites nucléophile sont distribuer sur le cycle benzène, alors que les sites électrophile est centré sur le cycle pyridine et aussi sur les carbones C26 et C27 de cycle 2,5-dichlorothiophène.

Tableau 4: Les indices de Fukui f^- de 2-méthoxy-pyridine-3-carbonitrile et ses dérivés en phase aqueuse.

| | f^- | | | | | | | | |
|------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| | base | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| 1C | 0,00533 | 0,00476 | 0,00455 | 0,00483 | 0,00499 | 0,00521 | -0,00019 | 0,00742 | 0,00478 |
| 2C | 0,04878 | 0,05265 | 0,046 | 0,04912 | 0,0518 | 0,05097 | 0,0462 | 0,03338 | 0,05233 |
| 3C | 0,02949 | 0,02836 | 0,0283 | 0,02821 | 0,01841 | 0,03045 | 0,01812 | 0,01579 | 0,02878 |
| 5C | 0,03274 | 0,03271 | 0,0305 | 0,03127 | 0,02605 | 0,03325 | 0,02665 | 0,02175 | 0,03262 |
| 6C | 0,04346 | 0,04282 | 0,04279 | 0,04389 | 0,02145 | 0,04254 | 0,0255 | 0,02327 | 0,04303 |
| 10C | -0,00633 | -0,00631 | -0,00592 | -0,00611 | -0,00369 | -0,00632 | -0,00432 | -0,00368 | -0,00627 |
| 14C | 0,02135 | 0,02031 | 0,02053 | 0,02101 | 0,0027 | 0,02086 | 0,00068 | 0,00086 | 0,02058 |
| 26C | 0,02377 | 0,02383 | 0,02401 | 0,0246 | 0,00718 | 0,02326 | 0,00891 | 0,00812 | -0,05762 |
| 27C | 0,08703 | 0,08554 | 0,08784 | 0,08731 | 0,03602 | 0,08627 | 0,03954 | 0,03603 | -0,26977 |
| 29C | 0,06391 | 0,06252 | 0,06661 | 0,06476 | 0,02382 | 0,06289 | 0,02513 | 0,02403 | 0,06281 |
| 30C | 0,05119 | 0,04989 | 0,05382 | 0,05199 | 0,02069 | 0,05014 | 0,02138 | 0,02016 | 0,04997 |
| 28S | 0,1209 | 0,11996 | 0,12253 | 0,12169 | 0,05581 | 0,12016 | 0,05971 | 0,05417 | 0,12029 |
| 4N | -0,00198 | -0,00167 | -0,002 | -0,00186 | 0,00711 | -0,00266 | 0,0053 | 0,01788 | -0,00188 |
| 15N | 0,03019 | 0,02951 | 0,0291 | 0,02982 | 0,01729 | 0,02988 | 0,02316 | 0,00434 | 0,02966 |
| 9O | 0,01565 | 0,01752 | 0,01425 | 0,01607 | 0,01271 | 0,01623 | 0,01352 | 0,01058 | 0,01727 |
| 32Cl | 0,16314 | 0,16083 | 0,14646 | 0,16412 | 0,06988 | 0,16161 | 0,07486 | 0,06863 | 0,00985 |
| 33Cl | 0,14062 | 0,13816 | 0,16665 | 0,14293 | 0,0575 | 0,13853 | 0,05981 | 0,0565 | 0,16112 |
| 8H | 0,02463 | 0,02462 | 0,02302 | 0,02285 | 0,02555 | 0,02528 | 0,02431 | 0,01978 | 0,02431 |
| 11H | 0,00904 | 0,00919 | 0,00837 | 0,00875 | 0,00683 | 0,00921 | 0,00719 | 0,00595 | 0,00918 |
| 12H | 0,00898 | 0,00946 | -0,00048 | 0,00888 | 0,00701 | 0,00917 | 0,00735 | 0,00601 | 0,00932 |
| 13H | 0,00884 | 0,00934 | 0,00826 | 0,00887 | 0,00693 | 0,00902 | 0,00734 | 0,00599 | 0,0093 |
| 31H | 0,03678 | 0,03578 | 0,03796 | 0,0367 | 0,01614 | 0,03633 | 0,01625 | 0,01524 | 0,03577 |
| C7 | -0,00339 | -0,00335 | -0,0042 | -0,00473 | 0,02463 | -0,00233 | 0,02273 | -0,01229 | -0,00312 |

$$f_k^- = q_k(N) - q_k(N-1)$$

où $q_k(N)$, q_k et $q_k(N-1)$ sont les charges à l'atome k sur les espèces neutre et de cationiques, respectivement

Tableau 5: Les indices de Fukui f^+ de 2-méthoxy-pyridine-3-carbonitrile et ses dérivés en phase aqueuse

| | f^+ | | | | | | | | |
|------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| | base | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| 1C | 0,06287 | 0,0658 | 0,01104 | 0,02888 | 0,06273 | 0,06288 | 0,06132 | 0,06526 | 0,06587 |
| 2C | 0,02782 | 0,02687 | 0,01383 | 0,01852 | 0,027 | 0,02761 | 0,02965 | 0,02726 | 0,02681 |
| 3C | 0,08456 | 0,08195 | 0,01502 | 0,02875 | 0,0847 | 0,08482 | 0,08483 | 0,08386 | 0,08233 |
| 5C | 0,06091 | 0,05848 | 0,01592 | 0,02557 | 0,06041 | 0,06058 | 0,06053 | 0,06002 | 0,05843 |
| 6C | 0,07568 | 0,07621 | 0,02158 | 0,03725 | 0,07582 | 0,0753 | 0,07505 | 0,07643 | 0,07609 |
| 10C | -0,01018 | -0,00962 | -0,00291 | -0,00453 | -0,01004 | -0,01004 | -0,00963 | -0,00951 | -0,00951 |
| 14C | 0,05905 | 0,05739 | 0,00254 | 0,01519 | 0,05887 | 0,05877 | 0,06024 | 0,05964 | 0,05755 |
| 26C | 0,00081 | -0,00106 | -0,00157 | -0,00401 | 0,00041 | 0,00096 | 0,00126 | 0,00042 | 0,08089 |
| 27C | 0,0498 | 0,04765 | 0,00738 | 0,01395 | 0,04932 | 0,05012 | 0,0535 | 0,05014 | 0,40462 |
| 29C | 0,00876 | 0,00826 | 0,00112 | 0,00171 | 0,00854 | 0,00896 | 0,01019 | 0,00911 | 0,00831 |
| 30C | 0,02025 | 0,01923 | 0,00335 | 0,00658 | 0,02019 | 0,02022 | 0,0206 | 0,01968 | 0,01925 |
| 28S | 0,09407 | 0,08975 | 0,01557 | 0,02673 | 0,09318 | 0,09478 | 0,10036 | 0,09438 | 0,09018 |
| 4N | 0,03786 | 0,03973 | 0,01341 | 0,02343 | 0,03719 | 0,0368 | 0,03768 | 0,06621 | 0,03925 |
| 15N | 0,06627 | 0,06548 | 0,01736 | 0,02971 | 0,06596 | 0,06599 | 0,06674 | 0,03795 | 0,0654 |
| 9O | 0,0149 | 0,0145 | 0,00501 | 0,00762 | 0,01483 | 0,01478 | 0,01431 | 0,01446 | 0,01446 |
| 32Cl | 0,06253 | 0,05988 | 0,00585 | 0,01891 | 0,06209 | 0,06288 | 0,06581 | 0,06237 | 0,03025 |
| 33Cl | 0,03283 | 0,03138 | 0,01089 | 0,00988 | 0,03251 | 0,03308 | 0,03493 | 0,03293 | 0,06002 |
| 8H | 0,03746 | 0,03676 | 0,01422 | 0,02083 | 0,0369 | 0,03721 | 0,22286 | 0,0374 | 0,03655 |
| 11H | 0,01495 | 0,01476 | 0,00451 | 0,00712 | 0,01484 | 0,01489 | 0,01486 | 0,01488 | 0,01476 |
| 12H | 0,01418 | 0,01403 | 0,00407 | 0,0067 | 0,01404 | 0,01412 | 0,014 | 0,01389 | 0,01389 |
| 13H | 0,01412 | 0,01391 | 0,00426 | 0,00657 | 0,01406 | 0,01402 | 0,01403 | 0,01441 | 0,01395 |
| 31H | 0,01791 | 0,01683 | 0,00311 | 0,00532 | 0,01767 | 0,01797 | 0,01827 | 0,01758 | 0,01674 |
| C7 | -0,01177 | -0,01129 | -0,00937 | 0,01834 | -0,01118 | -0,01076 | -0,01778 | -0,01302 | -0,01076 |

$$f_k^+ = q_k(N+1) - q_k(N)$$

où $q_k(N)$, et $q_k(N+1)$ sont les charges à l'atome k sur les espèces neutre et anioniques respectivement

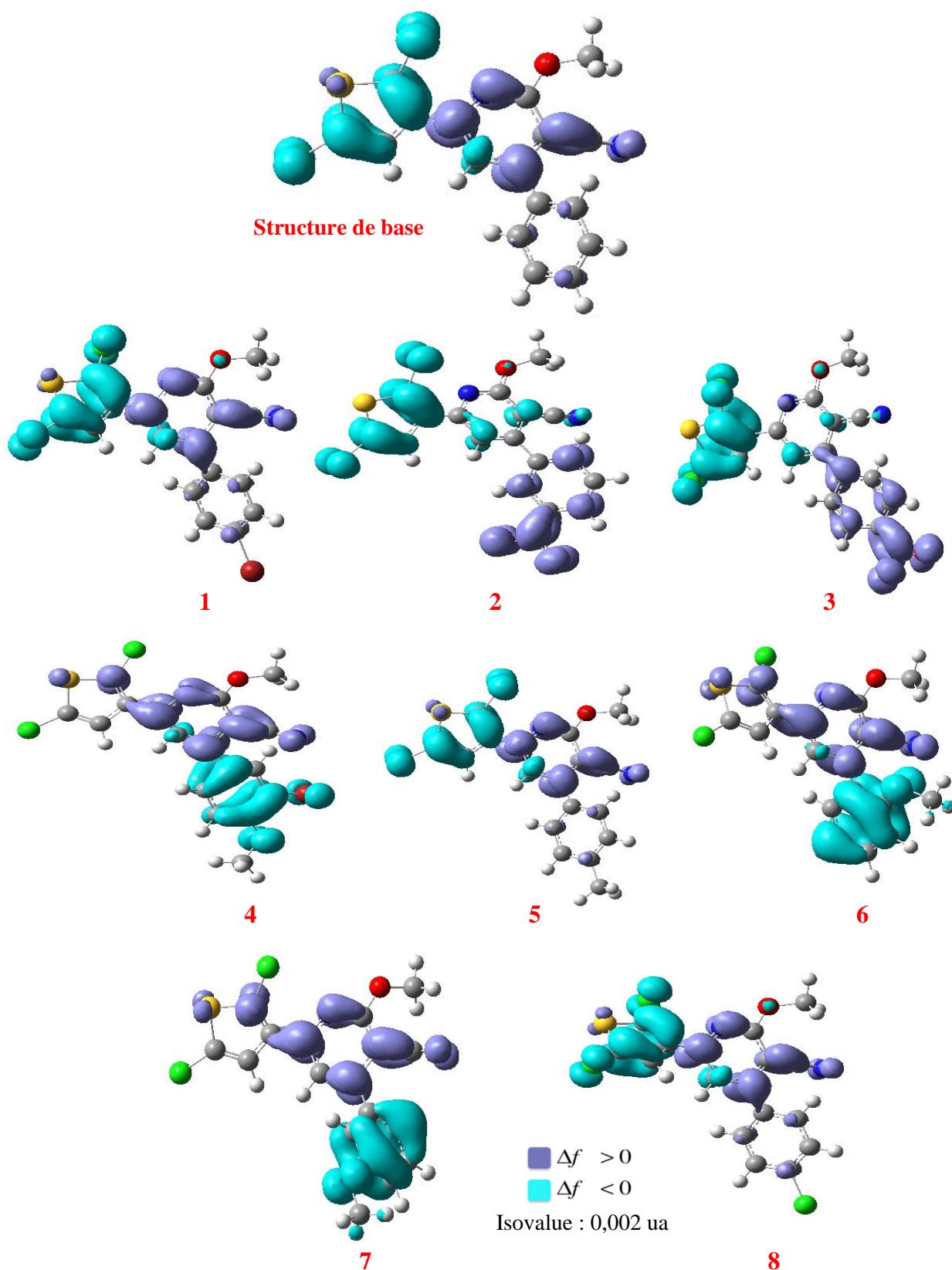


Figure 6: Représentation de descripteur dual de 2-méthoxypyridine-3-carbonitrile et ses dérivés en phase aqueuse.

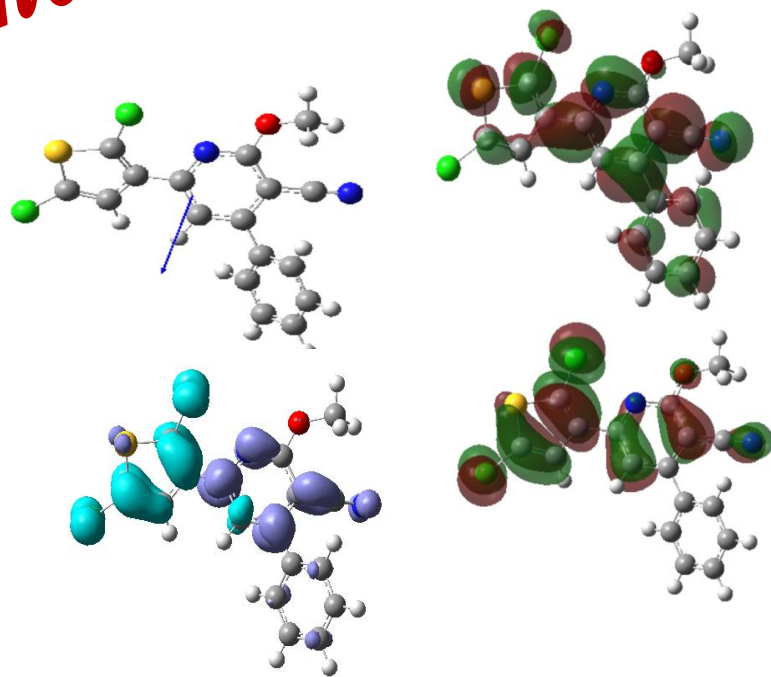
Références bibliographiques

- [1] HyperChem v8. MolecularModelling System, Hypercube Inc., 1115 NW 4th Street, Gainesville, FL 32601, USA, 2009.
- [2] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian 09, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2010.
- [3] R. Dennindton, T. Keith, and J. Millam, Gaussview version 5, J. Semichem Inc., Shawnee Mission KS, 2009.
- [4] R. S. Mulliken, Criteria for the construction of good self-consistent-field molecular orbital wave functions, and the significance of ICAO-MO population analysis. *The Journal of Chemical Physics*, 1962, 36(12), 3428-3439.
- [5] G. N. Simm, P. L. Türtcher, and M. Reiher, Systematic Microsolvation Approach with a Cluster-Continuum Scheme and Conformational Sampling. *Journal of Computational Chemistry*, 2020, 41(12), 1144–1155.
- [6] D. Sajan, I. Hubert Joe, V. S. Jayakumar, J. Zaleski, *J. Mol. Struct.* 2006, 43, 785.
- [7] A. ABER, Y. MEKKE, Calcul théorique du moment dipolaire et polarisabilité pour des phosphazènes cycliques, Mémoire de licence, 2013, 6-8.
- [8] I. Fleming; "Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions" (John Wiley & Sons, New York), 1976.
- [9] M. Miar, A. Shiroudi, K. Pourshamsian, A. R. Oliaey, F. Hatamjafari, Theoretical investigations on the HOMO–LUMO gap and global reactivity descriptor studies, natural bond orbital, and nucleus-independent chemical shifts analyses of 3-phenylbenzo [d] thiazole-2 (3 H)-imine and its para-substituted derivatives: Solvent and substituent effects. *Journal of Chemical Research*, 2021, 45(1-2), 147-158.

- [10] V. K. Rastogi, M. A. Palafox, L. Mittal, N. Peica, W. Kiefer, K. Lang, S. P. Ojha. FTIR and FT-Raman spectra and density functional computations of the vibrational spectra, molecular geometry and atomic charges of the biomolecule: 5-bromouracil. *Journal of Raman Spectroscopy: An International Journal for Original Work in all Aspects of Raman Spectroscopy, Including Higher Order Processes, and also Brillouin and Rayleigh Scattering*, 2007, 38(10), 1227-1241.
- [11] L. Salem, J. Wiley, *Electrons in Chemical Reaction: First Principles*, New York (1982).
- [12] W. Langenaeker, K. Demel, and P. Geerlings, *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, 1992, 259, 317.
- [13] R. G. Parr, W. Wang, *Density Theory for atoms and Molecules*, Oxford University Press: Oxford, 1989.
- [14] P. Geerlings, F. De Proft, W. Langenaeker, *Chem. Rev.* 2003, 103, 1793.
- [15] E. G. Lewars, *Computational Chemistry Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics*. Kluwer Academy Publishers, USA, 2003.
- [16] L. R. Domingo, J. M. Aurell, A. Pérez, P. and Contreras R. Quantitative Characterization of the Global Electrophilicity Power of common Diene/Dienophile Pairs in Diels–Alder Reactions. *Tetrahedron*. 2002, 58, 4417-4423.
- [17] D. Sriram, P. Yogeewari, S. N. Myneedu, V. Sraswat, Abacavir-prodrugs: microwave-assisted synthesis and their evaluation of anti-HIV activities. *Bioorg Med Chem Lett*. 2006, 16(8), 2127-2129.
- [18] L. R. Domingo, J. A. Saez, *Org. Biomol. Chem.* 2009, 7, 3576.
- [19] V. Vidhya, A. Austine, and M. Arivazhagan. Molecular Structure, Aromaticity, Vibrational Investigation and Dual Descriptor For chemical Reactivity on 1-Chloroisoquinoline Using Quantum Chemical Studies. *Resut in Materials*. 2020, 6.

Conclusion Générale

Conclusion Générale



Le but de ce travail est d'analyser les effets des substituants sur les propriétés moléculaires et la réactivité chimique de la 2-méthoxypyridine-3-carbonitrile, à l'aide de descripteurs quantiques: (énergie, moment dipolaire, charge atomique, orbitale moléculaire, ionisation potentielle, dureté d'affinité, électrophilicité, fonctions de Fukui et descripteur dual). Ce travail est faite au niveau DFT/B3LYP/6-311 G(d, p) en phase gazeuse et en solution aqueuse.

L'ensemble de nos résultats sont résumés ci-dessous:

- La présence des substituants dans la structure provoque une stabilisation de l'énergie.
- La solvation modifie les valeurs de moment dipolaire en raison de l'interaction entre le solvant et les molécules.
- L'introduction des groupements donneurs d'électrons, et attracteurs d'électrons fait augmenter le moment dipolaire sauf les structures 1 (Ar-4Br) et 8 (Ar-4Cl)
- La molécule 4 ayant une valeur de moment dipolaire plus grande par rapport les autres molécules.
- La molécule 3 est la structure la plus réactive, ceci est du au faible écart énergétique s que ceux des autres molécules, soient en phase gazeuse ou aqueuse.
- Les valeurs de dureté globale calculées de chaque molécule substituée, la molécule 3 est le plus molle, ce qui signifie qu'elle peut facilement interagir avec n'importe quel site récepteur ou n'importe quelle molécule, que les autres structures.
- De plus, la molécule 3 est la plus active que les autres structures pour les réactions d'attaque électrophile en raison de sa valeur d'électrophilicité la plus élevée.
- La valeur ΔN_{max} calculée montre également que la molécule 3 a la capacité de transfert d'électrons la plus élevée.
- Un effet notable de l'eau sur la réactivité de 2-méthoxypyridine-3-carbonitrile et ses dérivés est observé, comme en témoignent les valeurs du descripteur Dual et de la fonction de Fukui.
- A partir des valeurs des fonctions de Fukui $f^-(r)$ et $f^+(r)$ en phase gazeuse, on peut affirmer que le site actif le plus électrophile se situe sur S28, C1, C3, C5 et C6. De même, les sites actifs sensibles aux attaques nucléophiles sont C132 et C133. Dans la phase aqueuse, on peut voir une légère augmentation des fonctions de Fukui.

- L'analyse de descripteur dual de ces molécules a montré:
 - ✓ Les sites nucléophiles sont localisés autour de cycle 2,5-dichlorothiophène pour les molécules: base, 1, 2, 3, 5 et 8, alors que ces sites pour les molécules 4, 6 et 7 sont localisés sur le cycle benzène.
 - ✓ Les sites électrophile sont localisés sur le cycle pyridine pour les molécules: base, 1,4, 5, 6, 7 et 8, mais pour les molécules 2 et 3 ces sites sont localisés sur le cycle benzène et surtout sur le groupe Nitro.
- Les molécules: 2, 1 et 4 nous donne aussi une bonne propriété moléculaire et réactivité chimique par rapport la structure de base.

Il est important de mentionner que la description quantitative des effets des substituants est d'une grande importance en chimie organique et dans la conception de nouvelles molécules.

Résumé
Résumé

RESUME

Le but de ce travail est d'analyser les effets des substituants sur les propriétés moléculaires et la réactivité chimique de la 2-méthoxyypyridine-3-carbonitrile, à l'aide de descripteurs quantiques: (énergie, moment dipolaire, charge atomique, orbitale moléculaire, ionisation potentielle, dureté d'affinité, électrophilicité, fonctions de Fukui et descripteur dual). Ce travail est faite au niveau DFT/B3LYP/6-311 G(d, p) en phase gazeuse et en solution aqueuse. L'étude a révélé que la présence des substituants dans la structure provoque une stabilisation de l'énergie et que la structure 3 est la structure la plus réactive à cause de son écart énergétique qui est la plus faible parmi les autres structures, d'autre coté en fonction des valeurs de dureté globale calculées de chaque structure qu'elle est la structure molle, ce qui signifie qu'elle peut interagir plus facilement avec n'importe quel site récepteur que les autres structures. La fonction de Fukui et le descripteur dual ont montré que la réactivité principale a lieu sur le cycle Ar-NO₂. Ces résultats renforcent l'importance du groupe Nitro dans l'amélioration de propriété de la structure de base.

Mot-clés: DFT, Réactivité chimique, fonction de Fukui, descripteur dual, moment dipolaire, HOMO-LUMO.

Abstract

The aim of this work, is to analyze the effects substituents on the molecular properties and chemical reactivity of la 2-methoxyypyridine-3-carbonitrile, using quantum-chemical descriptors: (dipole moment, atomic charge, potential ionization, hardness, electrophilicity, Fukui functions, and dual descriptor), this study is carried out at the DFT/B3LYP/6-311G(d, p) level in gas phase and in aqueous solution. The study revealed that the presence of the substituents in the structure causes energy stabilization. The structure 3 is the most reactive structure because its energy gap is the lowest one among the other structures, also in according with calculated global hardness values of the each structure it is the soft structure which means it can easier interact with any receptor site than the other structures. The Fukui function and dual descriptor showed that the main reactivity takes place on the Ar-NO₂. These results reinforce the importance of the Nitro group in improving the property of the basic structure.

Keywords: DFT, Chemical reactivity, Fukui function , dual descriptor, dipole moment, HOMO-LUMO.