

**République Algérienne Démocratique et Populaire**  
**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique**  
**Université Mohamed Boudiaf, M'Sila**  
**Faculté des Sciences**  
**Département de chimie**



*Mémoire présenté pour l'obtention  
Du diplôme de Master Académique  
Spécialité : chimie des matériaux*

*Par :AOUADJ Racha*

Intitulé

**Etude théorique de la structure de quelques  
molécules bioactives à intérêt pharmaceutique**

Devant les membres de jury :

Mm	<b>N. BENZEGGOUTA</b>	MCB Université de M'sila	Présidente
Mm	<b>N.BENABILA</b>	MAA Université de M'sila	Encadreur
Mm	<b>ABLA CHEKIOUA</b>	MCB Université de M'sila	Examinatrice
Mm	<b>A.HADROUG</b>	MCB Université de M'sila	Examinatrice

Année Universitaire 2020/2021

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



## REMERCIEMENTS

Tout d'abord, nous tenons à remercier en premier lieu le dieu bienveillant « Allah » qui nous a donné force et patience pour continuer ce souvenir et nous a permis d'atteindre ce stade.

Je tiens à remercier l'encadreur Mme N. Benabila de m'avoir suggéré ce sujet, pour son leadership dans ce travail, et pour la patience, les conseils, la compréhension et les efforts qu'il m'a apportés. Ainsi que pour ses précieux conseils et explications lors d'une enquête objective.

J'exprime ma profonde gratitude à Madame N. BENZEGGOUTA, Maître de Conférences à l'Université de M'Sila, qui m'a honoré en tant que président du jury.

J'exprime également mes remerciements à Mme ABLA CHEKIOUA et Mme A.HADROUG à l'université de M'Sila qui ont accepté d'examiner ce travail et de participer au membre de jury.

Je remercie chaleureusement Mme K. Berarma, Professeur à l'Université de M'Sila, pour ses précieux conseils, sa bienveillance et sa disponibilité pour un soutien psychologique, je vous renouvelle mes remerciements fous.

Ainsi que nos familles qui nous ont tant soutenus.

Nous remercions également tous nos amis et camarades de classe pour ces cinq années ensemble qui ont eu ces meilleurs moments, et tous mes professeurs à différents niveaux d'étude (tous ceux qui m'ont appris les lettres)

## Dédicace

*Allah merci qu'avec sa grâce les bonnes choses sont faites, Dieu merci il n'y a pas de chemin ou de sceau d'effort et aucun effort n'a été recherché sauf grâce à lui, puis merci Allah pour le parfait, dieu merci jusqu'à ce que la louange atteigne sa fin*

*A sa biographie pensée parfumée et éclairée à qui me poussait en avant pour atteindre au succès Celui qui récolte les chardons de mon chemin à mon père, mon ami, mon frère et mon chéri 'Farid'*  
*A celle qui s'est sacrifiée pour moi et n'a épargné aucun effort pour me rendre toujours heureux. Ma mère est la personne qui se tient derrière chaque étape du succès. Elle est ma source d'inspiration et d'elle je puise force, amour, et tendresse . Salutations, appréciation et respect pour chaque grande mère, dont la première est ma mère bien-aimée, 'Sabrina'.*

*à la tante qui est un autre nom pour l'amour et un morceau de mère. A qui sa supplication était-elle le secret de mon succès. Ma seconde mère est Naima.*

*Aux yeux avec lesquels je vois mes chères sœurs mon sourire et le sac de secrets dans la Basmala à la tendresse Takwa, ma douce petite fille Tawba Vous avez été une source de force et de soutien pour moi dans ce monde*

*A mon futur mari et compagnon, qui m'a soutenu dans toutes les étapes de mes études et recherches, mon cher Toufik.*

*Aux frères qui ne sont pas nés de ma mère, mais qui sont nés du monde et des situations, protégez-les donc, ô Allah, Farhat ,Abd alrazak ,Hamza, Seife, Adel, Taher*

*A mes oncles la source de tendresse Mokhtar ,Lotfi, Hassen ,saber et  
tous leurs enfants.*

*A mes tantes maternelles, que Dieu les préserve pour moi et tous leurs  
enfants.*

*A mes oncles et tantes et à tous leurs fils, Qu'allah les bénisse  
A mon grand-père qui est fier de moi, allah ait pitié de lui,  
Mohamed.A ma chère grand-mère, allah la protège 'Bakhta'  
A mon grand-père,A mes grandes-mères allah leur fasse miséricorde  
A ma tante Khaira et mon oncle Muhamed, Allah les préserve pour  
moi et les bénisse de santé et de bien-être.*

*A mes chers amis, Houria , Ines, Feryal, Yasmina ,Marwa, Wafaa,  
Samira,Noura*

*A la famille de mon mari, symbole de bonté et de miséricorde, ma  
tante et mère Djamila, et à mon oncle Ilyes, que Dieu le protège, à mes  
frères que je respecte et apprécie, Aissam Salah  
aux bourgeons Doaa,Firas ,Noufel, Abd elwakil ,Islem,Siradj  
,elmoatassim,Mohamed*

*Au symbole de l'espoir et de l'optimisme Akram  
A ceux que la plume a oubliés et que le cœur a conservés .*

RACHA

# Liste des abréviations

<b>DIM</b>	: Diindolylméthanes
<b>NMDA</b>	: N-Méthyl-D-Aspartate
<b>AIA</b>	: Acide Indole-Acétique
<b>AIB</b>	: Acide Indole-3-Butyrique
<b>DFT</b>	: Density Functional Theory
<b>MQ</b>	: Mécanique Quantique
<b>MM</b>	: Molecular Mechanics
<b>HF</b>	: Hartree Fock
<b>RMN</b>	: Résonance Magnétique Nucléaire
<b>B3LYP</b>	: Becke 3-Paramètre Lee-Yang-Parr
<b>HOMO</b>	: Highest Occupied Moléculaire Orbital
<b>LUMO</b>	: Lowest Unoccupied Moléculaire Orbital
<b>OF</b>	: Orbitales Frontières
<b>OA</b>	: Orbitales Atomique
$\mu$	: Potentiel chimique
$\Delta E$	: Différence Énergétique HOMO-LUMO
$\eta$	: Dureté chimique
<b>I</b>	: Potentiel d'Ionisation
<b>A</b>	: Affinité électronique
$f^+$	: Fonction de Fukui électrophile
$f^-$	: Fonction de Fukui nucléophile
<b>NPA</b>	: Natural Population Analysis
<b>NBO</b>	: Natural Bond Analysis
<b>MPA</b>	: Muliken Population Analysis
<b>ev</b>	: électron volt

# Liste des figures

**Figure I.1 :** Structure de l'indole

**Figure I.2 :** Exemples de molécules bioactives

**Figure I.3 :** Structure de (D-24851)

**Figure I.4 :** Structure de 2-amine-2-(N-tosyl-2'-indolyl)-5-bromopyrazine

**Figure I.5 :** Structure de 2-(3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indol-1-yl)-1-p-tolyléthanone

**Figure I.6 :** Formes limites de l'indole

**Figure I.7 :** Répartition de la densité électronique

**Figure I.8 :** Synthèse du tryptophane

**Figure I.9 :** Synthèse des diidolyméthanes (DIM)

**Figure I.10 :** Synthèse de naratriptan

**Figure I.11 :** Synthèse de MDL 103371

**Figure I.12 :** Synthèse de L'almotriptan

**Figure I.13 :** La synthèse de sumatriptan

**Figure I.14 :** Structure du famitinib

**Figure I.15 :** Structure d'AIA

**Figure I.16 :** Structured'AIB

**Figure I.17 :** Synthèse de l'indigo

**Figure III.1 :** Numérotation des atomes de l'indole (GaussView 5)

**Figure III.2:** Les orbitales HOMO, LUMO et leur écart d'énergie ( $\Delta E$ ) obtenu par la méthode DFT/B3LYP (6-31G (d))

**Figure III.3:** Structure de dérivés indoliques substitués sur le noyau pyrrole.

**Figure III.4 :** Structure de dérivés indoliques substitués sur le cycle benzylique.

# Liste des tableaux

**Tableau III.1 :** Les paramètres géométriques calculés par la méthode DFT/B3LYP de l'indole

**Tableau III.2:** Valeurs des indices locaux de Fukui, calculés au niveau B3LYP/6-31G(d), en utilisant les analyses de population MPA et NPA.

**Tableau III.3 :** Géométrie des réactifs

**Tableau III.4 :** Energies HOMO, LUMO, écarts énergétiques (HOMO/LUMO) et Indices de réactivité des indoles

**Tableau III.5 :** Géométrie des réactifs

**Tableau III.6 :** Energies HOMO, LUMO, écarts énergétiques (HOMO/LUMO) et Indices de réactivité des indoles.

# Sommaire

<b>Introduction</b> .....	<b>1</b>
Références Bibliographique.....	4
<b>Chapitre I: Généralités sur l'indole</b> .....	<b>5</b>
<b>I.1.</b> Bref historique de la chimie de l'indole .....	<b>6</b>
<b>I.2.</b> Introduction :.....	<b>6</b>
<b>I.3.</b> Définition de l'indole .....	<b>7</b>
<b>I.4.</b> Structure de l'indole .....	<b>8</b>
<b>I.5.</b> Activité biologique .....	<b>9</b>
<b>I.6.</b> Propriété physico-chimique de l'indole .....	<b>10</b>
<b>I.7.</b> Caractère nucléophile de l'indole .....	<b>11</b>
<b>I.8.</b> Utilisations de l'indole .....	<b>12</b>
<b>I.8.1.</b> Utilisation pharmaceutique.....	12
<b>I.8.2.</b> Utilisation biologique.....	16
<b>I.8.3.</b> Utilisation dans le domaine agricole .....	17
<b>I.8.4.</b> Utilisation industrielle .....	18
Références Bibliographique.....	20
<b>Chapitre II : Méthodes de calculs et logiciels utilisés</b> .....	<b>22</b>
<b>II.1.</b> Historique .....	<b>24</b>
<b>II.2.</b> Introduction .....	<b>25</b>
<b>II.3.</b> Méthodes de la chimie computationnelle .....	<b>26</b>
<b>II.3.1.</b> La mécanique quantique (MQ).....	26
<b>II.4.</b> Grandeurs de réactivité.....	<b>30</b>
<b>II.4.1.</b> Coefficients des Orbitales Frontières .....	31
<b>II.4.2.</b> Indices globaux de réactivité.....	31
<b>II.4.3.</b> Indices locaux de Fukui .....	32
<b>II.5.</b> Méthodes d'analyse de population .....	<b>33</b>
<b>II.5.1.</b> Analyse de population naturelle NPA (1985) .....	33
<b>II.5.2.</b> Analyse de bond naturelle NBO .....	34
<b>II.5.3.</b> Analyse de Mulliken (MPA) .....	34
<b>II.6.</b> Matériel et logiciels utilisés .....	<b>35</b>

Références Bibliographique.....	36
<b>Chapitre III : Résultats et discussions.....</b>	<b>37</b>
<b>III.1.</b> Introduction : .....	<b>40</b>
<b>III.2.</b> Choix de la méthode à utiliser pour la modélisation.....	<b>40</b>
<b>III.3.</b> Résultats et discussions.....	<b>41</b>
<b>III.3.1.</b> Etude des propriétés structurales de l'indole .....	41
<b>III.3.2.</b> Etude des propriétés électroniques .....	42
<b>III.3.3.</b> Etude de l'effet de substitution sur le noyau indole .....	45
Références Bibliographique.....	54
<b>Conclusion</b> .....	<b>55</b>
Résumé :.....	57
المخلص : .....	57
Summary :.....	57

# *Introduction*

## Introduction

La chimie Computationnelle est la chimie assistée par ordinateur, c'est à dire le domaine de la chimie qui fait intervenir l'ordinateur; ses applications peuvent être de différentes natures, telles que l'élucidation et l'analyse de structures chimiques, le traitement d'informations chimiques ou encore la chimie théorique. Ces méthodes de calculs peuvent être par exemple : la mécanique quantique semi empirique, ou encore la mécanique moléculaire [1].

L'ambition d'un chimiste théoricien est d'être capable de prédire, confirmer ou réinterpréter l'expérience à l'aide de la modélisation moléculaire. En effet, la persévérance des chercheurs, et surtout la puissance de leurs moyens informatiques jouent en faveur de la chimie théorique, et son champ d'application [2].

L'étude d'une réaction chimique nécessite l'usage de méthodes d'évaluation de l'énergie du système prenant en compte la nature quantique de la liaison chimique. Dans le cadre de ce travail, nous avons choisi la théorie de la densité fonctionnelle (DFT, pour Density Functional Theory) qui est un bon compromis entre précision et temps de calcul [3].

Tout d'abord, ces études montrent la nécessité d'une démarche conjointe théorie/expérience. Ces deux facettes sont extrêmement complémentaires : les résultats expérimentaux interrogent et guident les études théoriques et vice-versa [3].

Le développement d'un nouveau médicament est un processus long et coûteux, allant de l'identification d'une cible biologique d'intérêt thérapeutique jusqu'au patient, dans lequel les essais cliniques succèdent au développement préclinique [4]. L'identification et la mise au point de nouveaux médicaments se fait par l'amarrage moléculaire ou docking moléculaire sert souvent à déterminer l'orientation de petites molécules liées à leurs protéines ciblées afin de calculer leurs affinité et niveau d'activité. Ainsi, l'amarrage joue un rôle important dans la conception pensée de nouveaux médicaments.

L'indole est parmi une large variété des hétérocycles étudiés pour développer de nouvelles molécules actives. Des molécules comme le tryptophane, un acide aminé protéogénique, ou la sérotonine, un neurotransmetteur, contiennent ce type d'hétérocycle [5 ; 12]. Nous nous intéressons dans ce travail à une étude sur le noyau indole.

Ce manuscrit est divisé en trois chapitres :

## Introduction

➤ **Le premier chapitre** : nous avons donné un aperçu bibliographique sur l'indole, définition est structure, un bref historique chimique et activité biologique, Ensuite nous avons exposé quelques exemples d'implication de l'indole dans la synthèse de molécules avec des intérêts variés, parmi une multitude de composés connus dans la littérature.

➤ **Le deuxième chapitre** : Dans un second chapitre, nous présentons un aperçu général théorique sur les Méthodes de la chimie computationnelle et logicielle utilisé.

➤ **Dans le troisième chapitre**, on présente les résultats des études sur le noyau indole dans le but de prévoir la molécule la plus réactive. Avec une étude basée sur la théorie de la densité fonctionnelle (DFT).

## Références Bibliographique

- [1] Riane Khaula SOUDANI, Z. L. Étude théorique de N, O-nucléosides par réaction 1, 3-dipolaire (1, 3-DC)(Mémoire de Master).
- [2] Harkati, D. (2015). Etude de la structure et des propriétés physico-chimiques associées, de quelques molécules bioactives à intérêt pharmaceutique (Doctoral dissertation, Université Mohamed Khider-Biskra).
- [3] SIDALI, E. (2020). Étude théorique de l'activité chimique d'une réaction 1, 3 dipolaire et de l'activité biologique de dérivés du benzimidazole (Doctoral dissertation, UNIVERSITE MOHAMED BOUDIAF-M'SILA).
- [4] Firestone, R. A. (1968). Mechanism of 1, 3-dipolar cycloadditions. *The Journal of Organic Chemistry*, 33(6), 2285-2290.
- [5] Kreighbaum, W. E., Matier, W. L., Dennis, R. D., Minielli, J. L., Deitchman, D., Perhach Jr, J. L., & Comer, W. T. (1980). Antihypertensive indole derivatives of phenoxypropanolamines with. beta.-adrenergic receptor antagonist and vasodilating activity. *Journal of medicinal chemistry*, 23(3), 285-289.
- [6] Farghaly, A. R., Haider, N., & Lee, D. H. (2012). Synthesis of New PMB-Substituted Indoles Containing 1, 3, 4-Oxadiazole and 1, 2, 4-Triazole Units. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 49(4), 799-805.
- [7] Rao, V. K., Rao, M. S., Jain, N., Panwar, J., & Kumar, A. (2011). *Organic and Medicinal Chemistry Letters*.
- [8] Süzen, S. (2007). Antioxidant activities of synthetic indole derivatives and possible activity mechanisms. In *Bioactive Heterocycles V* (pp. 145-178). Springer, Berlin, Heidelberg.
- [9] Weng, J. R., Tsai, C. H., Kulp, S. K., & Chen, C. S. (2008). Indole-3-carbinol as a chemopreventive and anti-cancer agent. *Cancer letters*, 262(2), 153-163.
- [10] Scozzafava, A., Mastrolorenzo, A., & Supuran, C. T. (2002). Sulfonamides and sulfonylated derivatives as anticancer agents. *Current cancer drug targets*, 2(1), 55-75.
- [11] Štolc, S. (1999). Indole derivatives as neuroprotectants. *Life sciences*, 65(18-19), 1943-1950.
- [12] Bénard, S. (2011). Synthèse et fonctionnalisation d'hétérocycles azotés catalysées par les métaux de transition. Approche vers la synthèse totale de la (-)-norsuavéoline (Doctoral dissertation, Université Paris Sud-Paris XI).

# *Chapitre I: Généralités sur l'indole*

### **I.1. Bref historique de la chimie de l'indole**

La chimie de l'indole a commencé au milieu du XIXème siècle avec des recherches approfondies sur le colorant naturel indigo, qui est un colorant bleu violet, importé en Europe principalement d'Inde, depuis XVIème siècle, au début de l'industrie chimique allemande, une recherche a aboutit au développement d'un procédé industriel fiable pour l'indigo, ainsi que la première préparation de l'indole en 1866 par distillation de l'oxindole en présence de poussière de Zinc [1] .

Il est bien connu que l'anneau indole est un échafaudage structural privilégié, qui a été trouvé dans une gamme fascinante de nombreux produits naturels, tels que les alcaloïdes, les peptides et les divers composés synthétiques [2] .

Dans les années 50, la découverte majeure de deux médicaments contenant un noyau indole, la réserpine et la vincristine, a en effet contribué grandement à étudier encore plus la chimie de cet hétérocycle. Alors L'indole et ses dérivés ont occupé une place unique dans la chimie des composés hétérocycliques de l'azote en raison de leurs propriétés biodynamiques variées [2] .

Parmi les 100 médicaments les plus vendus au monde, 8 d'entre eux contiennent un noyau indole. Depuis la réserpine et la vincristine les médicaments, tels que le Taladastatil ou la fluvastatine parmi d'autres, génère un revenu de plus de 3.2 milliards de dollars pour les industries pharmaceutiques et il est bien normal que, dans un tel contexte, cet hétérocycle soit l'un des plus étudiés au monde. Aujourd'hui, le champ de la recherche sur l'indole, est une multitude de molécules allant de la molécule mère plutôt simple aux plus complexes molécules [3].

### **I.2. Introduction :**

Les composés hétérocycliques ont une grande importance dans notre vie quotidienne, en raison de leur large diffusion dans la nature, tels que les alcaloïdes et les hormones, tels que les alcaloïdes, les vitamines et autres. L'intérêt pour ces composés a augmenté en

raison de leur entrée dans de nombreuses industries. comme les industries Pharmaceutical et Dyes Industry , et leur rôle important dans les processus biologiques ... » etc [4,5] .

Les indoles sont l'un des composés hétérocycliques les plus importants qui contiennent un atome d'azote dans leurs structures, et l'attention des chercheurs a été attirée sur ces composés importants au milieu du XIXe siècle, lorsqu'ils ont commencé à avoir une importance appliquée contenant de l'indole. comme l'indigo (colorant indigo, colorant bleu)) [6 ; 8].

L'indole, est un composé appartenant à une large variété d'hétérocycles étudiés pour développer de nouvelles molécules actives. Des molécules comme le tryptophane, un acide aminé, ou la sérotonine, un neurotransmetteur, renferment dans leurs structures ce type d'hétérocycle. [9 ;16]

Nous nous intéressons dans ce travail à une étude sur le noyau indole.

### **I.3. Définition de l'indole**

L'indole est un composé organique hétéroaromatique. Le nom indole est dérivé de l'indigo, un pigment bleu dont la molécule contient deux groupements indolin-3-. Sa structure a été élucidée par Bayer en 1869 [3]. Il peut être décrit formellement comme étant formé d'un cycle benzénique et d'un cycle pyrrole fusionnés. La nomenclature proposée par Bayer [17] puis utilisée par Fisher [18], met en évidence cette structure cyclique fusionnée en le nommant par le benzo[b]pyrrole.

Le noyau indolique est un composé très répandu dans la nature. Cette unité structurale est en effet présente dans de très nombreuses molécules bioactives, qu'elles soient naturelles ou bien synthétiques. Ces hétérocycles azotés sont régulièrement utilisés en tant que bloc de synthèse. C'est pour ces raisons que les indoles sont une cible de choix pour les chimistes organiciens [19].

#### I.4. Structure de l'indole

L'indole peut être décrit formellement comme la fusion d'un cycle benzénique et d'un cycle pyrrole par la liaison *b*, d'où le nom le benzo[*b*]pyrrole. Le nom *indole*, noté également [*1H*-indole], provient de la combinaison de indigo et de oléum. C'est à partir de ces deux composés que Baeyera élucidé sa structure en 1869. L'indigo est un pigment bleu naturel utilisé comme colorant jusqu'au XIX<sup>ème</sup> siècle dont la molécule contient deux groupements indolin-3-ones liés en position 2. L'oléum est l'ancien nom de l'acide sulfurique fumant (Figure I.1) [20].

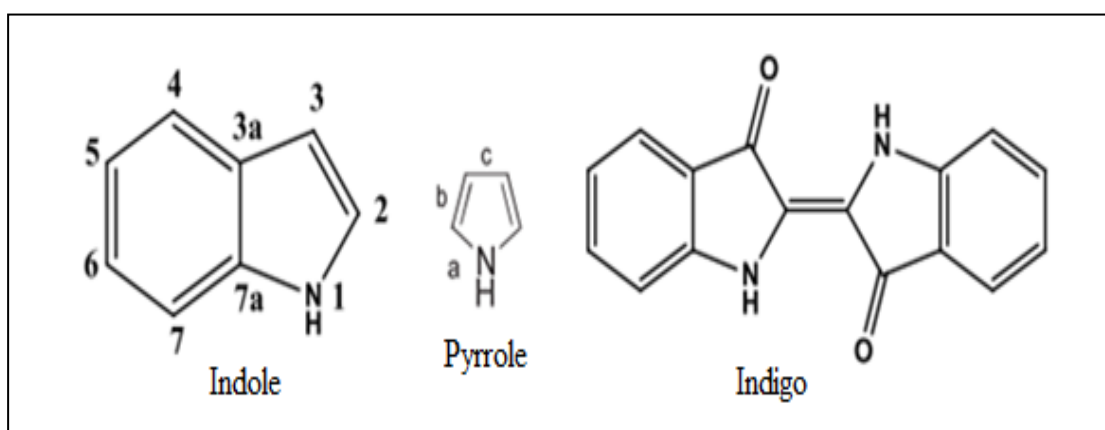


Figure I.1 :Structure de l'indole

Des grandes quantités d'indole et de ses dérivés extraites au début du XX<sup>ème</sup> siècle provenaient de la dégradation de molécules plus complexes. Ainsi, de nombreuses plantes comme le jasmin ou certains agrumes (citron et orange) sont connus pour contenir des composés indoliques.

A faible teneur, l'indole est notamment utilisé en parfumerie pour son odeur fleurie. Par contre, en concentration plus importante, il diffuse une odeur intense de matière fécale. On le retrouve en effet dans les mécanismes de putréfactions biologiques, à la suite de la décomposition du L-tryptophane très présent dans les organismes [21].

## I.5. Activité biologique

Le noyau indolique est un composé organique hétéroaromatique très répandu dans la nature. Cette unité structurale est en effet présente dans de très nombreuses molécules bioactives, qu'elle soit naturelle ou synthétique (Figure I.2). On cite quelques exemples [22].

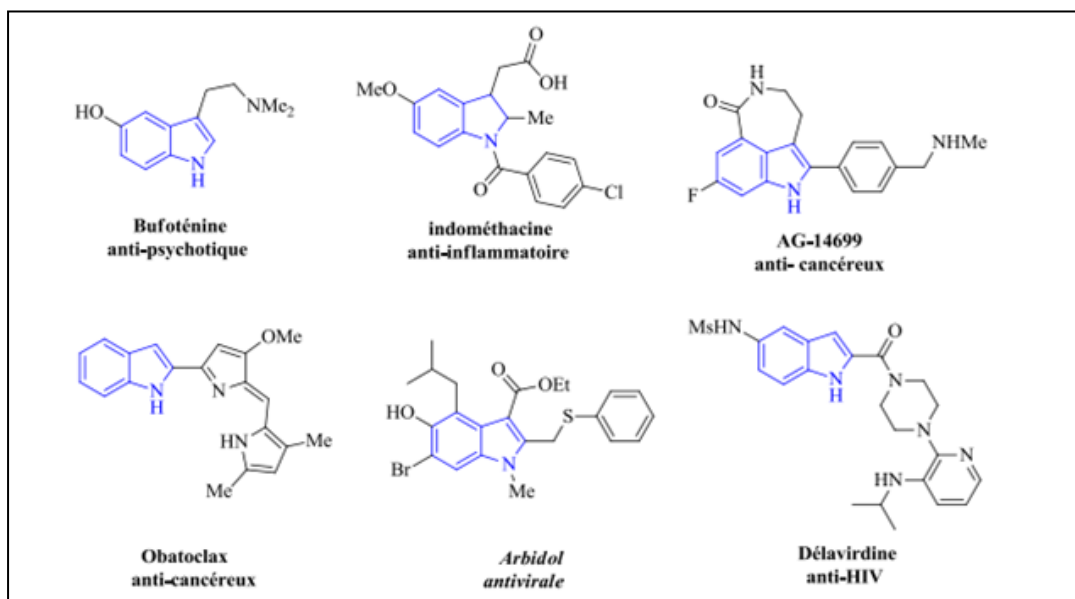


Figure I.2 : Exemples de molécules bioactives

Le 2-[1-(4chlorobenzyl)-1H-indol-3-yl]-2-oxo-N-(pyridin-4-yl) acétamide (D-24851) inhibe le développement cellulaire de très nombreuses tumeurs d'origine humaine (ovaires, sein, prostate, poumon, colon, pancréas, cerveau), et il est actif par voie orale [23].

Ce composé est actuellement en phase II des essais cliniques (Figure I.3) [24,25].

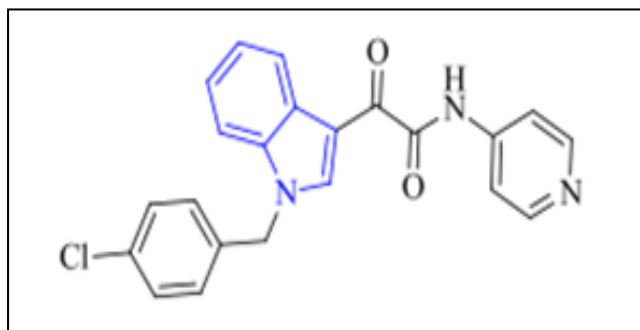
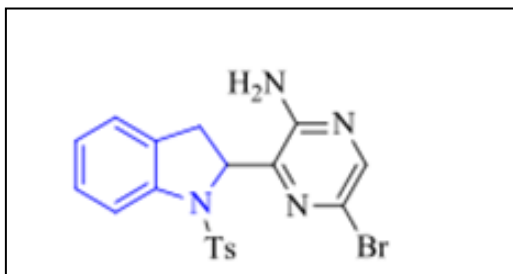


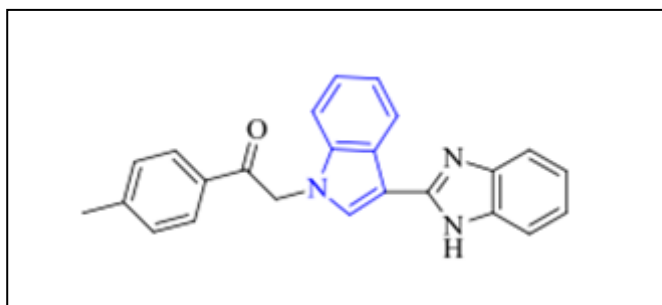
Figure I.3 : Structure de (D-24851)

Les indoles substitués par des hétérocycles, sont fréquemment utilisés comme pharmacophores ayant des activités biologiques importantes, par exemple: Les analogues de l'indole-pyrazine ont montré une activité anticancéreuse puissante contre diverses lignées cellulaires cancéreuses humaines (figure I.4) [26].



**Figure I.4 : Structure de 2-amine-2-(N-tosyl-2'-indolyl)-5-bromopyrazine**

Les tests biologiques des benzimidazoles liés avec l'indole N-substitué montrent une excellente activité anti-inflammatoire, et anti-microbienne (figure I.5) [27].



**Figure I.5 : Structure de 2-(3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indol-1-yl)-1-p-tolyléthanone**

## I.6. Propriété physico-chimique de l'indole

La formule de l'indole est  $C_8H_7N$ , À un degré total de 18°C, il a une masse moléculaire de 117, 15 g/mol et une densité de 1,1747 g/cm<sup>3</sup>. L'indole bout à 253-254 °C sous pression de 101,3 kPa, et son point de fusion est de 52-54 °C, et en raison de son faible point de fusion et de sa polarité moyenne, il est bien soluble dans de nombreuses solutions telles que l'éther de pétrole, le benzène, le chloroforme et l'éthanol, peu soluble dans l'eau à 20 °C [28;33].

L'indole se caractérise par les caractéristiques distinctives des composés aromatiques, il a une structure plate contenant dix Les électrons  $\pi$  sont fournis par huit atomes de carbone et un atome d'azote (Figure I.6). Ces électrons sont associés les uns aux autres dans un système Un aromatique intégré qui donne à l'indole sa structure plane distinctive, son énergie de résonance est (47-49) kcal/mol [32].

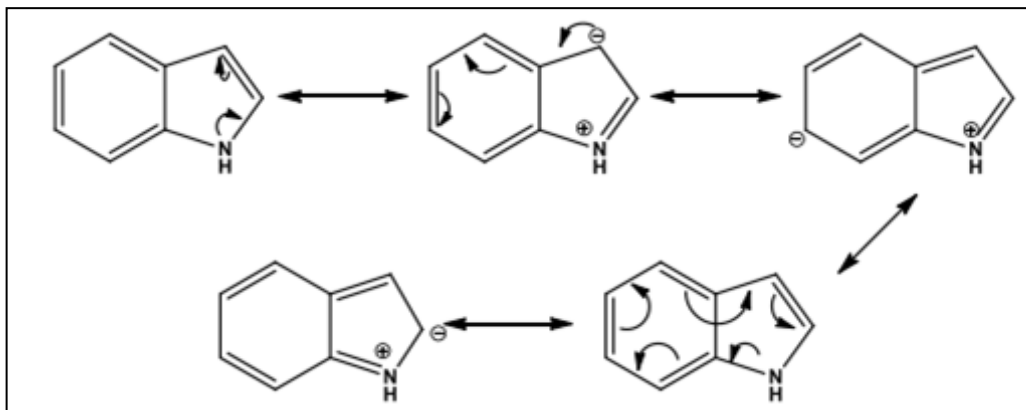


Figure I.6 : Formes limites de l'indole

### I.7. Caractère nucléophile de l'indole

Du fait de son aromaticité, l'indole a un caractère nucléophile marqué. Avec une densité électronique plus importante en position 3, l'indole sera plus réactif dans cette position vis-à-vis des électrophiles (figure I.7). Si on considère l'indole comme une énamine benzylique, c'est la position  $\beta$  par rapport à l'azote qui est la plus nucléophile [34].

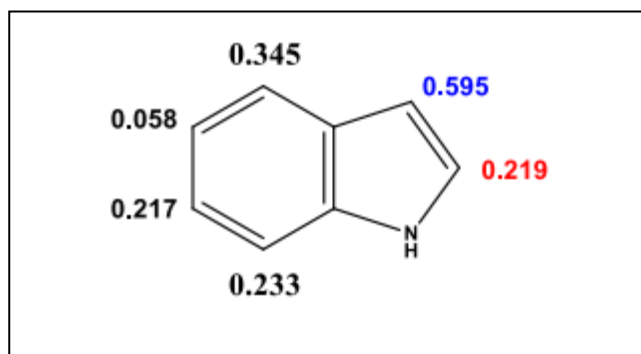


Figure I.7 : Répartition de la densité électronique

La réaction impliquant l'indole la plus décrite est l'addition nucléophile sur la position 3, qui est la plus nucléophile, et qui sera la plus réactive lors de ces réactions. Au vu de nombreux électrophiles existants, il serait fastidieux de décrire toutes les réactions de substitution nucléophiles en position 3 de l'indole. Il est admis que lorsque la position 3 est substituée, c'est la position 2 qui devient réactive vis à vis des nucléophiles. Dans le cas contraire, il est nécessaire de discriminer la position 3 en faveur de la position 2 par l'utilisation d'un groupement ortho-directeur sur l'azote. L'indole peut aussi être oxydé, réduit, être réactif dans des réactions de Diels-Alder [2].

## I.8. Utilisations de l'indole

### I.8.1. Utilisation pharmaceutique

#### 1. Le tryptophane

Le tryptophane (Figure I.8) est un acide aminé essentiel et un dérivé d'indole. Cet acide aminé ne peut pas être synthétisé par les organismes mais doit être dans leur alimentation quotidienne. Le tryptophane joue un rôle important comme élément constitutif de biosynthèse des protéines [35].

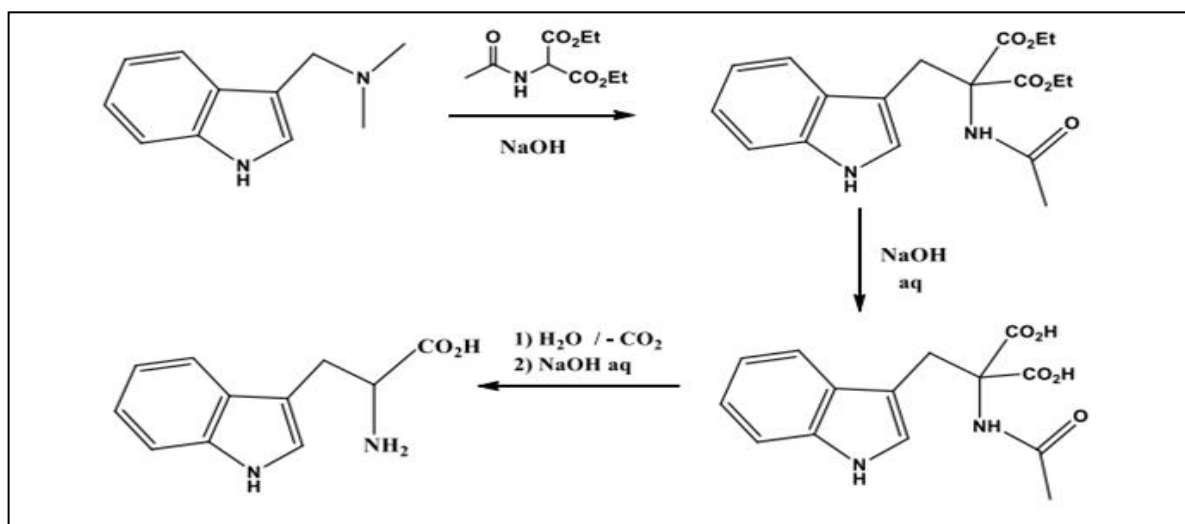


Figure I.8 : Synthèse du tryptophane

## 2. Les diindolylméthanes (DIM)

Les 3,3-Diindolylméthanes sont une classe importante d'alcaloïdes indoliques constitués de deux cycles indole reliés par une unité méthylène (Figure I.9). Le DIM non substitué, un métabolite bioactif

Majeur de la glucobrassicine présent dans les légumes crucifères, est évalué cliniquement pour le traitement du cancer de la prostate, et il existe des preuves précliniques de son activité contre d'autres types de cancer également [36].

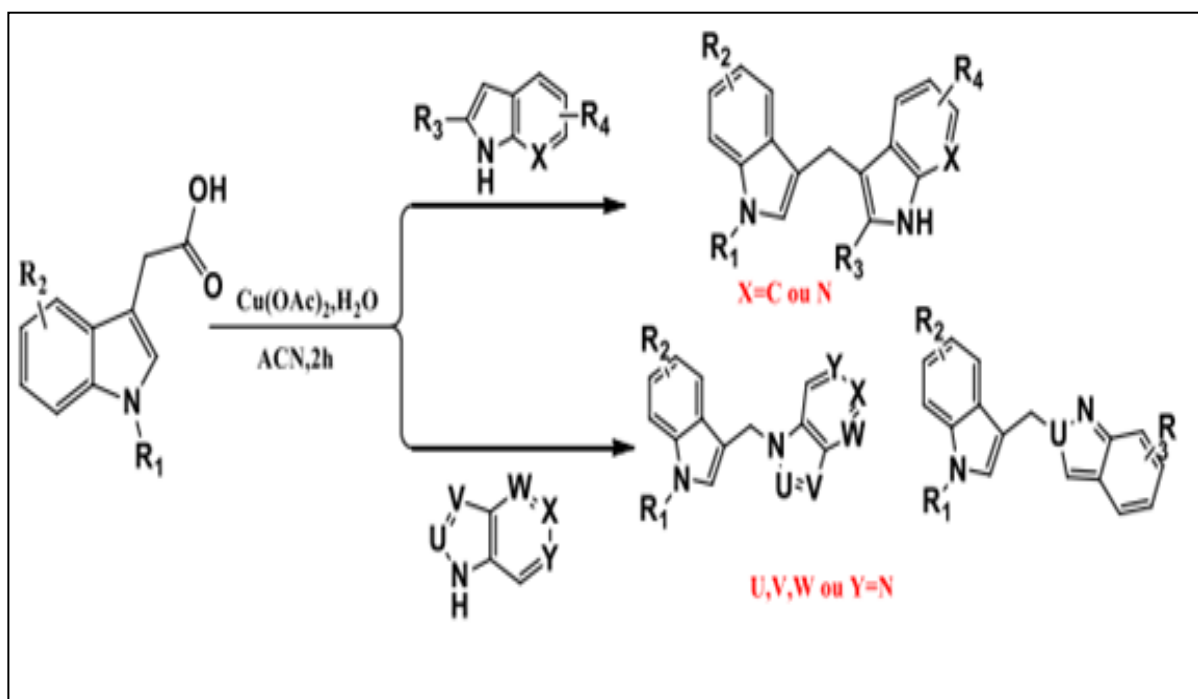


Figure I.9 : Synthèse des diindolylméthanes (DIM)

## 3. Le naratriptan

Le naratriptan (Figure I.10) est un nouvel antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>1B</sub> / 1D indiqué pour le traitement aigu de la migraine. Des études in vitro et in vivo indiquent que le naratriptan intervient dans la vasoconstriction du système vasculaire cérébral et inhibe les réponses méditées par le nerf trijumeau. Il est efficace pour soulager la migraine et les symptômes associés tels que la photophobie, la phonophobie et les nausées. Il est également efficace pour prévenir la récurrence des symptômes de maux de tête [37].

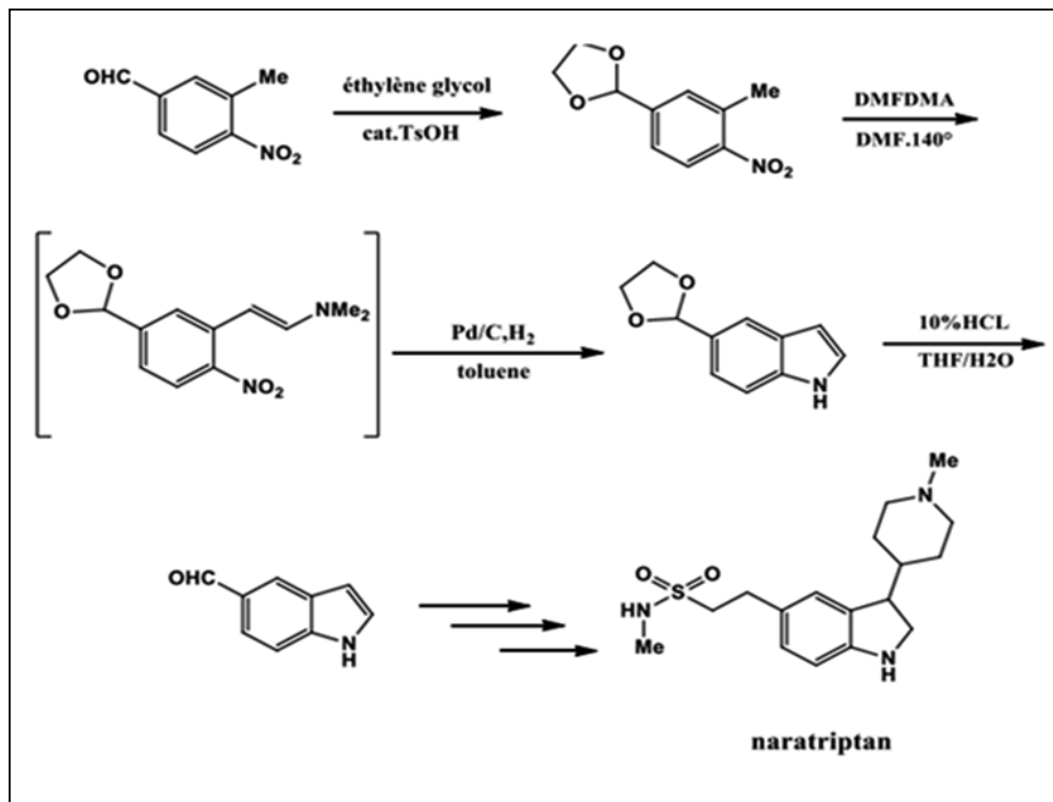


Figure I.10 : Synthèse de naratriptan [38]

#### 4. MDL 103371

MDL 103371 (Figure I.11) est un antagoniste des récepteurs de la glycine de type N-méthyl-D-aspartate (NMDA) pour le traitement potentiel de l'AVC. L'étude de cinq voies de synthèse différentes, qui comprenait Stille, Suzuki, l'énol éther, Knoevenagel et les réactions de couplage de Mukaiyama, a révélé que l'approche de Knoevenagel convenait mieux pour la préparation de grandes quantités de substance médicamenteuse pour l'évaluation. Le processus global a utilisé une chimie classique, cyclisation d'indole de Fischer, suivie d'une formylation de Vilsmeier-Haack et une condensation de Knoevenagel ont donné un accès immédiat à la charpente carbonée appropriée de la molécule cible. Une réaction simple catalysée d'hydrogénation, un système de solvant pour une réduction de la fonction nitro, suivi de deux étapes d'hydrolyse acide-base de la fonction nitrile conduit au produit brut. La purification a été accomplie soit par une cristallisation du sel de potassium ou sous forme de base de schiff suivie d'une d'une hydrolyse acide pour donner le MDL [38].

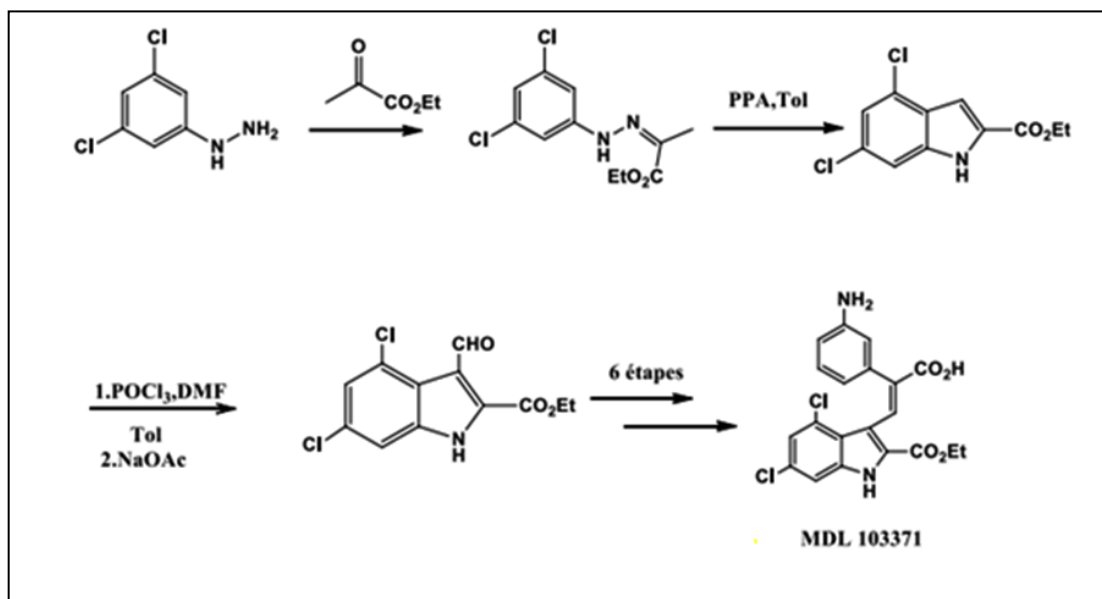


Figure I.11 : Synthèse de MDL 103371 [38,39]

### 5. L'almotriptan

L'almotriptan (Figure I.12) est un agoniste sélectif des récepteurs de la sérotonine 5-HT<sub>1B</sub> / 1D («triptan»). Son efficacité et sa tolérabilité ont été évaluées dans un certain nombre d'essais contrôlés randomisés portant sur plus de 4 800 adultes souffrant de crises de migraine modérées ou sévères [38].

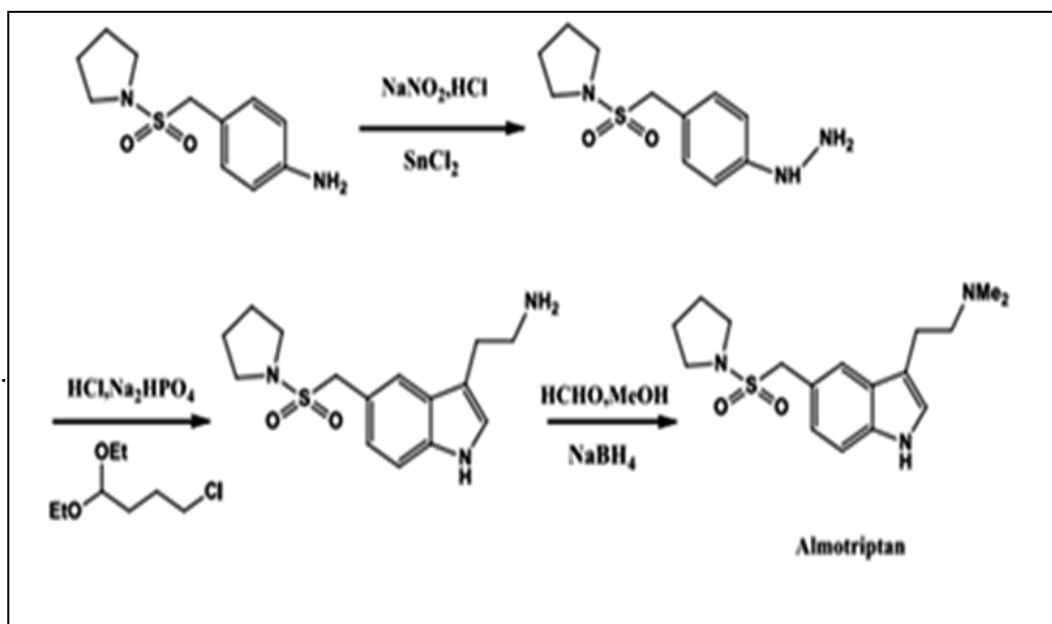


Figure I.12 : Synthèse de L'almotriptan [40]

## 6. Le sumatriptan

Le sumatriptan (Figure I.13) est un agoniste puissant et sélectif d'un sous-type de récepteur vasculaire sérotonine1 (5-hydroxytryptamine1; 5-HT1) (similaire au 5-HT1D) et est utilisé dans le traitement aigu de la migraine et des céphalées en grappe [39].

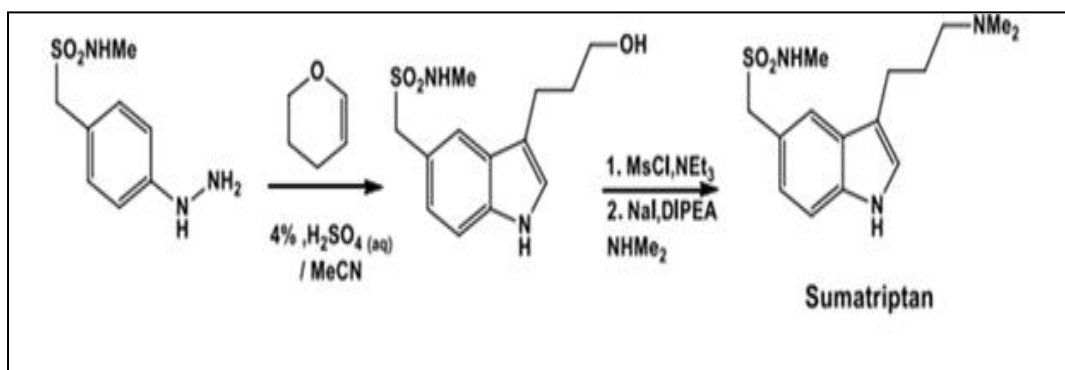


Figure I.13 : La synthèse de sumatriptan [41]

## I.8.2. Utilisation biologique

### 1. Le famitinib

Le famitinib (Figure I.14) est un nouvel inhibiteur de la tyrosine kinase à récepteurs multi-ciblés en cours de développement pour le traitement du cancer. Certaines études ont rapporté les voies métaboliques et de bioactivation du famitinib. Les chercheurs ont découvert que le famitinib est bien absorbé et largement métabolisé chez les patients cancéreux. Les chercheurs ont découvert de nombreux métabolites du famitinib, dont certains sont importants pour l'activité médicamenteuse par bioactivation de diverses enzymes et cellules [42].

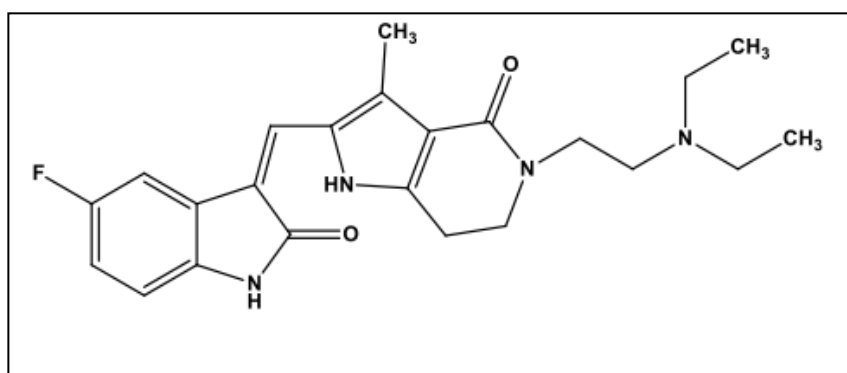
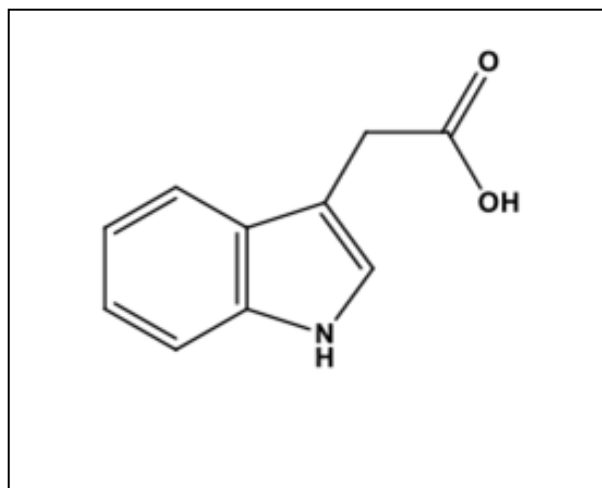


Figure I.14 : Structure du famitinib

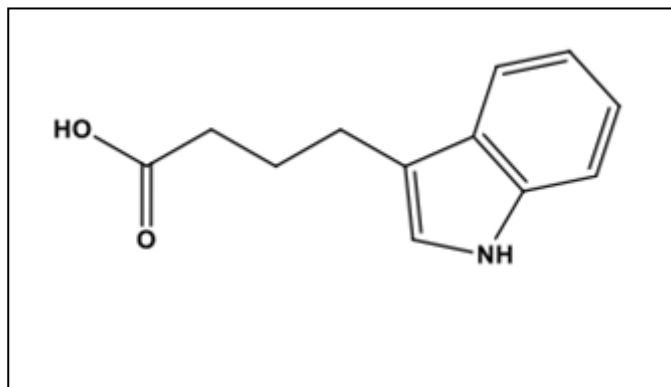
**I.8.3. Utilisation dans le domaine agricole****1. Acide indole -3- acétique**

L'acide indole-acétique (AIA) (Figure I.15), est une hormone de nature acide faible et un produit du métabolisme du L-tryptophane. Elle est synthétisée principalement dans l'apex de la tige mais aussi dans les embryons, les méristèmes, les bourgeons et les jeunes feuilles. Cette phytohormone est transportée dans les cellules par le phloème, via des protéines de transports, du haut vers le bas avec très peu de diffusion latérale. Les actions de l'acide indole acétique (AIA) sont multiples, en effet, elle stimule l'élongation des cellules et la dominance apicale, favorise l'initiation des racines adventives, la fructification et la germination des graines et prévient de l'abscission des feuilles [43].

**Figure I.15 : Structure d'AIA****2. Acide indole -3- butyrique AIB**

Au cours des dix dernières années, il a été établi que l'acide indole-3-butyrique (AIB) est un composé endogène dans une variété d'espèces végétales (Figure I.16). Lorsqu'il est appliqué de manière exogène, AIB a une variété d'effets différents sur la croissance et le développement des plantes, mais le composé est toujours principalement utilisé pour l'induction de racines adventives. En utilisant des techniques moléculaires, plusieurs gènes ont été isolés qui sont induits lors de la formation de racines accidentelles par l'AIB. Le rôle de ce dernier dans certains processus de développement chez les plantes est discuté, Certains arguments ont présentés que l'AIB est en soi une auxine et n'agit pas via la

conversion en AIA [44].



**Figure I.16 :Structured'AIB**

#### **I.8.4. Utilisation industrielle**

##### **1. L'indigo**

L'indigo est un des rares colorants d'origine végétale (Figure I.17), utilisé en teinturerie, il a été extrait d'une plante des régions chaudes. L'histoire pré-industrielle des textiles teints à l'indigo couvre de nombreuses cultures et implique l'utilisation d'une variété de techniques.

Les teinturiers extraient l'indigo de la plante *Indigo feratinctoria*, qui est une légumineuse. Il y avait plusieurs qualités d'indigo parmi lesquelles l'indigo du Bengale était considéré comme le meilleur.

Bien que le pastel et d'autres plantes produisent un colorant bleu, l'indigo est supérieur. Les techniques utilisées pour modeler avec de l'indigo comprennent la pâte de réserve, qui est la plus ancienne méthode de décoration des textiles et pratiquée dans le monde entier. Un examen des pratiques actuelles en matière de teinture à l'indigo se concentre sur la teinture de divers types de fibres, les traitements en aval, les assistants de teinture et l'équipement [45].

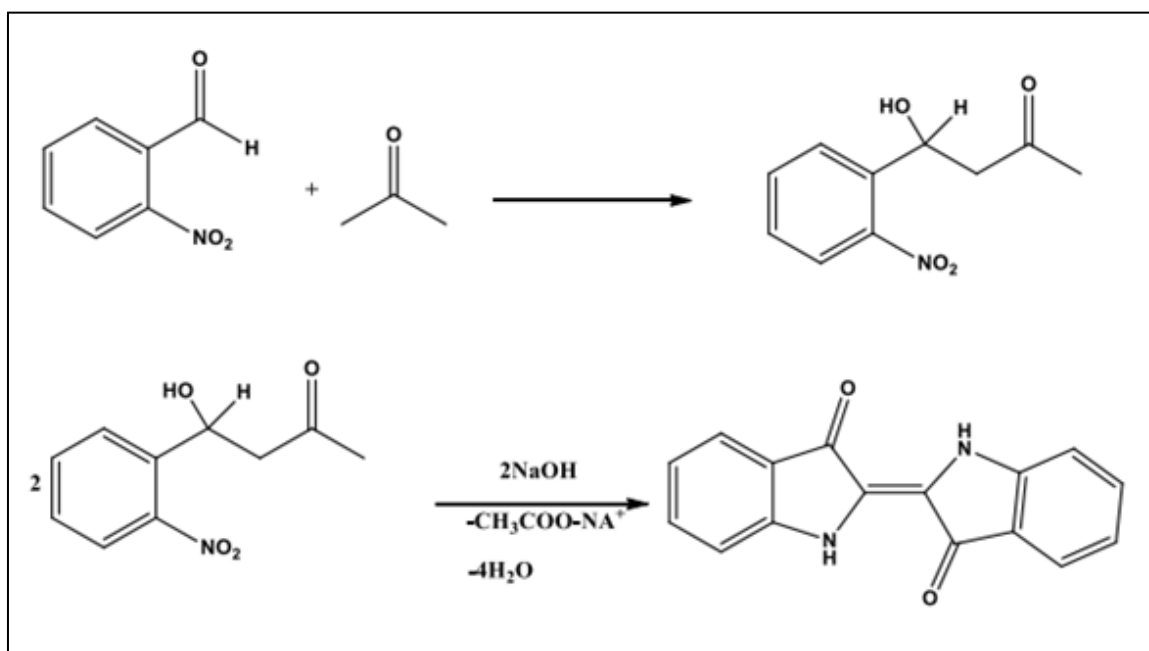


Figure I.17 : Synthèse de l'indigo [46]

## **Références Bibliographique**

- [1] KOUBI .Y (2018) INDOLE, Synthèse, réactivité et applications pharmaceutique (Master Matériaux et Ingénierie Moléculaire ,Université Moulay Ismail).
- [2] SEKKATE, P. C. Synthèse, réactivité et applications pharmaceutique.
- [3] Albright, T. A., Burdett, J. K., & Whangbo, M. H. (2013). Orbital interactions in chemistry. John Wiley & Sons.
- [4] Arora, P., Arora, V., Lamba, H. S., & Wadhwa, D. (2012). Importance of heterocyclic chemistry: a review. International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research, 3(9), 2947.
- [5] Jain, M., Verma, D., (2014), Bioactive Indoles and Allied Derivatives, International Journal of Engineering, Management & Sciences (IJEMS), Vol. 1, pp. 35-54.
- [6] Houlihan, W., Remers, W., Brown, R., (1972), Indoles Part One, Published simultaneously in Canada.
- [7] Order, R., and Lindwall, H., (1941), INDOLE, pp. 69-96.
- [8] Collin, G., Hoke, H., Indole, (2012), Ullman's Encyclopedia of industrial chemistry, Vol.19. pp. 75-79.
- [9] W.E. Kreighbaum; W.L. Matier; R.D. Dennis; J.L. Minielli; D. Deitchman; J.L. Perhach; W.T. Comer, Journal of Medicinal Chemistry. 23 (1980) 285.
- [10] Farghaly, A. R., Haider, N., & Lee, D. H. (2012). Synthesis of New PMB-Substituted Indoles Containing 1, 3, 4-Oxadiazole and 1, 2, 4-Triazole Units. Journal of Heterocyclic Chemistry, 49(4), 799-805.
- [11] V. Rao; S. Rao; N. Jain; J. Panwar; A. Kumar, Org Med Chem Lett. 1 (2011) 1.
- [12] S. Süzen, Bioactive Heterocycles V, Springer Berlin Heidelberg, 2007, p. 145.
- [13] J-R. Weng; C-H. Tsai; S-K. Kulp; C-S. Chen, Cancer letters. 262 (2008) 153.
- [14] A. Scozzafava; A. Mastrolorenzo; C. Supuran, Current cancer drug targets. 2 (2002) 55.
- [15] S. Štolc, Life sciences. 65 (1999) 1943.
- [16] S. Bénard, Université Paris Sud-Paris XI, 2011.
- [17] Potavathri, S., Pereira, K. C., Gorelsky, S. I., Pike, A., LeBris, A. P., & DeBoef, B. (2010). Regioselective oxidative arylation of indoles bearing N-alkyl protecting groups: Dual C–H functionalization via a concerted metalation–deprotonation mechanism. Journal of the American Chemical Society, 132(41), 14676-14681.

- [18] Maseras, F., & Morokuma, K. (1995). IMOMM: A new integrated ab initio+molecular mechanics geometry optimization scheme of equilibrium structures and transition states. *Journal of Computational Chemistry*, 16(9), 1170-1179.
- [19] R.Sundberg,J, Ed. *Indoles*, 1996.
- [20] Baeyer, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1866, 295–313.
- [21] Van Order, R. B., & Lindwall, H. G. (1942). Indole. *Chemical Reviews*, 30(1), 69-96.
- [22] Mondière, A. (2010). Réactions multicomposants et applications: synthèse de cyclopent [b] indoles et pyrrolo [1, 2-a] indoles: synthèse diastéréosélective de lignanes tétrahydrofuraniques trisubstitués (Doctoral dissertation, Université Claude Bernard-Lyon D).
- [23] Ikhlef, S., & Behloul, C. (2018). Débenzylation, détritylation des indoles et nouvelle méthode de synthèse de (Rs) N-Tert-Butanesulfinylimine (Doctoral dissertation, جامعة الإخوة منتوري قسنطينة).
- [24] Bacher, G. Beckers, T. Emig, P. Klenner, T. Kutscher, B. Nickel, (2001). *B. Pure and Applied Chemistry*. 73, 1459.
- [25] Bacher, G. Nickel, B. Emig, P. Vanhoefer, U. Seeber, S. Shandra, A. Klenner, T. Beckers, T. (2001) *Cancer research*. 61, 392.
- [26] Jiang, B., Yang, C. G., Xiong, W. N., & Wang, J. (2001). Synthesis and cytotoxicity evaluation of novel indolylpyrimidines and indolylpyrazines as potential antitumor agents. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 9(5), 1149-1154.
- [27] Abraham, R., Prakash, P., Mahendran, K., & Ramanathan, M. (2018). A novel series of N-acyl substituted indole-linked benzimidazoles and naphthoimidazoles as potential anti inflammatory, anti biofilm and anti microbial agents. *Microbial pathogenesis*, 114, 409-413.
- [28] Houlihan, W., Remers, W., Brown, R., (1972), *IndolesPart One*, Published simultaneously in Canada.
- [29] Order, R., and Lindwall, H., (1941), *INDOLE*, pp. 69-96.
- [30] Collin, G., Hoke, H., *Indole*, (2012), *Ullman's Encyclopedia of industrial chemistry*, Vol.19. pp. 75-79.
- [31] Singh, A., Prasad, R., Singh, C., (2013), *Synthesis, Characterization and Pharmacological Evaluation of Some Novel 3-indole Derivatives*, *Der PharmaChemica*, Vol 5(2), pp. 311-319.
- [32] Khurana, J., (2006), *Organic Chemistry of Heterocyclic Compounds*, University of

Delhi, pp. 1-26.

[33] Dhani, R., Avinash, A., Salenaagina, S., Teja, M., Masthanaiah, P., Rathnam, P., and silpa, V., (2011), Indole: The molecule of diverse pharmacological activities, *J. Chem. Pharm. Res.*, Vol. 3(5), pp.519-523.

[34] Balci, K., & Akyuz, S. (2007). A theoretical vibrational spectroscopic investigation on free Ethyl 2-and 3-aminobenzoate molecules. *Journal of molecular structure*, 834, 525-539.

[35] Gillman, P. K., Bartlett, J. R., Bridges, P. K., Hunt, A., Patel, A. J., Kantamaneni, B. D., & Curzon, G. (1981). Indolic substances in plasma, cerebrospinal fluid, and frontal cortex of human subjects infused with saline or tryptophan. *Journal of Neurochemistry*, 37(2), 410-417.

[36] Pillaiyar, T., Uzair, M., Ullah, S., Schnakenburg, G., & Müller, C. E. (2019). Decarboxylative Coupling Reaction of 2-(1H-Indol-3-yl) acetic Acids with Indole, Azaindole, Benzimidazole and Indazole Derivatives. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 361(18), 4286-4293.

[37] N Gunasekara, L Wiseman - *Cns drugs*, 1997 - [insights.ovid.com](http://insights.ovid.com).

[38] Humphrey, G. R., & Kuethe, J. T. (2006). Practical methodologies for the synthesis of indoles. *Chemical reviews*, 106(7), 2875-2911.

[39] T.J.N.Watson, S.W.Horgan, R.S.Shah, R.A.Farr, R.A.Schnettler, C.R.Nevill, F.J. Weiberth, E.W.Huber, B.M.Baron, M.E.Webster, R.K.Mishra, B.L.Harrison, P.L.Nyce, C.L.Rand, and C.T.Goralski-2000, *org.process.Res.Dev*, 2000, 4,477.

[40] Bosch, J., Roca, T., Armengol, M., & Fernández-Fórner, D. (2001). Synthesis of 5-(sulfamoylmethyl) indoles. *Tetrahedron*, 57(6), 1041-1048.

[41] Campos, K. R., Woo, J. C., Lee, S., & Tillyer, R. D. (2004). A general synthesis of substituted indoles from cyclic enol ethers and enol lactones. *Organic letters*, 6(1), 79-82.

[42] Xie, C., Zhou, J., Guo, Z., Diao, X., Gao, Z., Zhong, D., ... & Chen, X. (2013). Metabolism and bioactivation of famitinib, a novel inhibitor of receptor tyrosine kinase, in cancer patients. *British journal of pharmacology*, 168(7), 1687-1706.

[43] Aya.LABIDI, 2016, *Technique - agrimaroc.ma- Les auxines et leurs effets sur les végétaux*.

[44] Ludwig-Müller, J. (2000). Indole-3-butyric acid in plant growth and development. *Plant Growth Regulation*, 32(2), 219-230.

[45] G Sandberg , 1989, *bcin.ca*.

[46] Chiffolleau, P. L Gilon - *Parc naturel régional du Luberon* , 2013/2014 ,12 , 28-39.

## ***Chapitre II : Méthodes de calculs et logiciels utilisés***

**II.1. Historique**

La chimie théorique est l'étude de la chimie à travers un raisonnement théorique fondamental (habituellement à l'aide des mathématiques et de la physique). En particulier, l'application de la mécanique quantique à la chimie a donné naissance à la chimie théorique.

Depuis la fin de la seconde guerre mondiale, le progrès des ordinateurs a permis le développement de la chimie numérique (ou computationnelle) Application de codes informatique la chimie [1].

Les fondements de la Chimie Quantique sont apparus et se sont beaucoup développés dans les années 1920 grâce à des scientifiques comme Bohr, Schrödinger, Born, Oppenheimer, Hartree ou encore Slater. En 1930, Hartree et Fock développèrent la méthode du champ autocohérent qui permet d'effectuer les premiers calculs *ab initio* sur des systèmes diatomiques. Il fallut attendre les années 1950 pour que l'ordinateur fasse son apparition. En 1964, Hohenberg et Kohn ont défini un théorème, la théorie de la densité fonctionnelle (DFT). En 1970, Pople créa Gaussian qui est aujourd'hui le logiciel de modélisation de très loin le plus utilisé. Les méthodes semi-empiriques et l'utilisation des bases de fonction gaussiennes se sont particulièrement développées dans les années 1970 et 1980. Avec la forte augmentation de la puissance de calcul, la modélisation s'est invitée dans nos ordinateurs à partir des années 1990. En 1993 apparaît la méthode B3LYP, méthode hybride qui permet d'effectuer des calculs DFT. en 1998, le prix Nobel de chimie a été décerné à John. A. Pople et Walter Kohn pour leurs travaux dans le domaine de la chimie informatique et la modélisation moléculaire (chimie quantique) [2,3].

Dans une autre approche développée par Friedrich Hund et Robert S. Mulliken, les électrons sont décrits comme des fonctions mathématiques délocalisées sur l'intégralité de la molécule. L'approche de Hund-Mulliken, plus communément appelée méthode des orbitales moléculaires est celle qui permet le mieux de prédire les propriétés des molécules et est donc la méthode la plus utilisée de nos jours.

Les équations de la chimie quantique devenant très rapidement trop complexes pour être résolues exactement, il est courant d'en faire une résolution numérique approchée à l'aide de supercalculateurs [4].

**II.2. Introduction**

La chimie computationnelle est un domaine de la chimie qui développe des outils et méthodes informatiques pour appréhender, de manière théorique, les objets chimiques : molécules, macromolécules, solides, etc.

L'augmentation de la puissance de calcul des ordinateurs, l'amélioration des algorithmes, et la mise au point d'approches originales dans les méthodes de résolution numérique des équations de la mécanique quantique permettent désormais de calculer et d'exploiter les surfaces d'énergie potentielle avec une très grande précision. C'est ainsi qu'il est envisageable de réaliser des expériences dites *in silico* dans lesquelles, les réactions chimiques sont simulées sur ordinateur. Il est alors possible de déterminer la géométrie des réactifs, des produits, ou bien encore des états de transition, ainsi que de comparer leurs énergies relatives, permettant ainsi le calcul de diverses grandeurs thermodynamiques et la comparaison des constantes de vitesse de réaction. Les méthodes de chimie quantique permettent également de calculer diverses propriétés électroniques des systèmes moléculaires, permettant ainsi dans une certaine mesure la prédiction ou tout du moins la rationalisation de leur réactivité.

La chimie quantique est une branche de la chimie théorique qui applique la mécanique quantique aux systèmes moléculaires pour étudier les processus et les propriétés chimiques.

Le comportement électronique et nucléaire des molécules étant responsable des propriétés chimiques ne peut être décrit adéquatement qu'à partir de l'équation du mouvement quantique (équation de Schrödinger) et des autres postulats fondamentaux de la mécanique quantique.

Cette nécessité a motivé le développement de concepts et de méthodes de calculs numériques qui ont permis à la chimie moderne de faire des progrès considérables tant en ce qui concerne la compréhension des phénomènes que des applications [4].

La chimie théorique propose deux grandes méthodes pour le calcul de l'énergie potentielle : mécanique classique, mécanique quantique. Dans cette dernière catégorie, la méthode Hartree-Fock (HF)[6,7]. figure parmi les moins « précises ». Une autre méthodologie appelée « théorie de la densité fonctionnelle » (DFT) [5,6] a pris une

ampleur considérable ces dernières années grâce aux bons résultats qu'elle procure. La littérature regorge de résultats obtenus grâce à cette méthode.

### **II.3. Méthodes de la chimie computationnelle**

La chimie computationnelle prend forme à partir des années 1970. Ainsi, en 1974, l'American Chemical Society crée la division COMP « Computers in chemistry ». L'expression elle-même est utilisée, à partir des années 1980, non seulement dans les articles et communications scientifiques mais encore dans les offres d'emplois académiques et industriels et les rapports institutionnels des centres de calcul. Ceci rend compte de « la reconnaissance d'un nouveau type de chimiste, différent d'un chimiste théoricien, différent d'un chimiste physique, d'un chimiste organique, d'un spectroscopiste ou d'un biophysicien » [7]. La constitution de cette nouvelle branche de la chimie, en lien avec les évolutions technologiques des ordinateurs [8], s'appuie sur deux traditions distinctes : chimie quantique et « mécanique moléculaire ».

#### **II.3.1. La mécanique quantique (MQ)**

La chimie quantique applique les principes de la mécanique quantique aux systèmes moléculaires pour tenter de résoudre l'équation de Schrödinger [9]. En effet, le comportement électronique et nucléaire des molécules, étant responsable des propriétés chimiques, peut être décrit de façon réaliste à partir de cette équation. Différentes méthodes de résolution ont alors été développées. En particulier, le développement grandissant des moyens informatiques ont permis le développement de ces méthodes [10]. Nous distinguons trois approches :

- **Les méthodes ab initio** : elles visent à la résolution de l'équation électronique de Schrödinger pour déterminer la fonction d'onde approchée du système étudié ;
- **La théorie de la densité fonctionnelle (DFT)** : elle recherche la densité électronique la plus proche possible en partant du principe que la densité électronique d'un système d'électron détermine toutes les propriétés de ce système .
- **Les méthodes semi-empiriques** : elles sont une simplification des méthodes ab initio et sont paramétrées de façon à reproduire des résultats expérimentaux. Les méthodes semi empiriques sont surtout utilisées pour des systèmes

moléculaires de très grande dimension ou pour une première optimisation de structures moléculaires.

### **II.3.1.1. Les méthodes ab initio**

Les méthodes ab initio sont des méthodes non empiriques, toutes les intégrales sont rigoureusement calculées et il n'y a pas d'approximation à faire sauf celle de Born Oppenheimer et l'approximation OM-CLOA. Dans les méthodes ab-initio, toutes les particules (noyau et électrons) sont traitées explicitement. On n'utilise aucun paramètre empirique dans le calcul de l'énergie. Les méthodes ab initio se divisent en deux sous familles : les méthodes Hartree - Fock (HF, RHF, UHF, ROHF) (Hartree, 1928 ; Fock, 1930), et les méthodes post Hartree-Fock, (MPn, CAS, ...) (Moller, 1934). La principale différence entre ces deux méthodes est que les interactions électroniques sont négligées dans les méthodes HF et réintroduites dans les méthodes post HF. Ces méthodes ne peuvent être appliquées qu'à des systèmes de quelques dizaines d'atomes pour les méthodes HF et d'une dizaine d'atomes seulement pour les méthodes post HF [11].

### **II.3.1.2. La mécanique moléculaire (MM)**

La mécanique moléculaire est une méthode appelée méthode de champ de force [12], L'expression "Mécanique Moléculaire" désigne actuellement une méthode de calcul qui permet, a priori, d'obtenir des résultats de géométries et d'énergies moléculaires en se basant sur la mécanique classique. La MM est apparu en 1930 [13], mais s'est développée à partir des années 1960, avec les progrès d'accessibilité et de performance des ordinateurs. Elle permet de déterminer l'énergie d'une molécule en fonction de ses coordonnées atomiques et de chercher des minima de l'énergie correspondant à des conformères stables [14,15]. La MM est basé sur l'approximation de Born-Oppenheimer selon laquelle les électrons sont beaucoup plus rapides que les noyaux et ces derniers sont donc implicitement traités. La MM est une méthode empirique où les atomes (les noyaux) sont représentés par des masses ou des sphères, et les liaisons par des ressorts de différentes forces. Les valeurs de ces forces proviennent de données expérimentales de spectroscopie vibrationnelle, de données de diffraction des rayons X ou de valeurs obtenues par les méthodes ab-initio. Le calcul de l'ensemble de ces forces, selon les règles établies pour les oscillateurs harmoniques, permet d'obtenir l'énergie moléculaire et de déterminer la structure tridimensionnelle. Aujourd'hui, la MM est utilisé pour interpréter

les données de RMN.

L'avantage principal de la MM par rapport aux autres méthodes est la rapidité des calculs.

Ceci est dû à une simplification des équations du champ de forces ; il est donc possible de traiter des systèmes moléculaires très grands. En revanche, cette méthode ne prend pas en compte la structure électronique moléculaire. Il est donc impossible d'étudier des systèmes dans lesquels les effets électroniques sont prédominants. Ainsi, la validité des résultats (résultats des énergies) ne dépend que de la paramétrisation originale des constantes internes au champ de force. De plus, la valeur de l'énergie stérique obtenue en MM n'a aucun sens physique dans l'absolu ; c'est uniquement la comparaison entre deux valeurs obtenues pour deux conformations différentes qui peut être interprétée [16].

### **II.3.1.3. Les méthodes semi-empiriques**

Dans les méthodes ab-initio la quasi-totalité du temps de calcul est consommé par les calculs des intégrales, et dans le but de réduire ce temps de calcul, il est nécessaire de simplifier les équations de Roothann. Une méthode semi empirique est une méthode dans laquelle une partie des calculs nécessaires aux calculs Hartree-Fock est remplacé par des paramètres ajustés sur des valeurs expérimentales (l'hamiltonien est toujours paramétré par comparaison avec des composés référence). En générale toutes ces méthodes sont très précises pour des familles de produits donnés voisines de celles utilisées pour la paramétrisation. Les méthodes semi empiriques ne considèrent que les électrons de la couche de valence; les électrons des couches internes sont inclus dans le cœur nucléaire [17].

### **II.3.1.4. Théorie de la Densité Fonctionnelle (DFT)**

L'étude détaillée des propriétés électroniques d'un système moléculaire nécessite la prise en compte des effets de la corrélation électronique, particulièrement en présence de métaux dans ces composés. Les méthodes post-HF permettent d'intégrer ces effets, mais sont souvent lourdes et contraignantes quant à la taille des systèmes étudiés. C'est pourquoi, au cours de ces dernières années, la méthode DFT a été considérablement développée et imposée comme une alternative performante pour l'étude des systèmes chimiques. Plusieurs raisons ont contribué à sa popularité dans les applications chimiques [18] :

- Cette théorie inclut dans son formalisme une grande part de corrélation électronique ;
- La méthode DFT peut être appliquée à tout type de systèmes, qu'il soit covalent, ionique ou métallique ;
- Les ressources informatiques requises sont moins importantes comparativement aux calculs de type post-HF, rendant ainsi possibles et accessibles les études des systèmes moléculaires de plus grande taille.

#### **II.3.1.4.1. Principe de la méthode DFT:**

Elle consiste à remplacer la résolution du problème à plusieurs corps par celle du problème à un seul corps dans un champ effectif prenant en compte toutes les interactions. Son but est de trouver une fonctionnelle permettant de connecter la densité avec l'énergie. Elle énonce que l'énergie d'un système à plusieurs électrons peut être exprimée à l'aide de la densité électronique, ce qui permet d'utiliser cette dernière à la place de la fonction d'onde afin de calculer l'énergie. La fonction d'onde d'un système à N électrons dépend de 3N coordonnées d'espace (x, y, z) et N coordonnées de spin, par contre, la densité électronique dépend uniquement des trois coordonnées d'espace et de la coordonnée de spin de l'électron [19].

La DFT est capable de déterminer avec précision les propriétés moléculaires géométriques, les énergies de liaisons et différents types de spectre pour des molécules aussi complexes que des composés de coordination [20]. De plus, les surfaces d'énergie potentielle des réactions chimiques prédites par les fonctionnelles corrigées par le gradient et/ou les fonctionnelles hybrides sont aussi précises que celles prédites par les niveaux de théories ab initio les plus sophistiqués [21]. Le choix de la base d'orbitales est aussi un critère très important pour une bonne estimation des données, bien qu'il soit moins important pour la DFT que pour les autres méthodes ab initio, en particulier post Hartree Fock, la base représente la description des orbitales atomiques. Les fonctions d'onde peuvent avoir une forme mathématique du type des orbitales de Slater  $P(r) e^{-kr}$  (STO – Slater type orbital) ou gaussienne  $P(r) e^{-kr^2}$  (GTO Gaussian type orbital). Les premières conduisent à des intégrales bioélectroniques difficiles à calculer et sont souvent remplacées par une combinaison linéaire de plusieurs fonctions gaussiennes. Une autre amélioration consiste en l'utilisation de bases à valence découplée décrivant différemment les orbitales de cœur et les orbitales de valence. Par exemple,

- **La base 6-31 G\*:** décrit une orbitale atomique par la combinaison de six fonctions gaussiennes par orbitale de cœur, de trois autres pour la description des électrons de valence et d'une dernière pour description des électrons de valence les plus éloignés du noyau (externe). L'astérisque signifie l'utilisation d'orbitales de polarisation pour les atomes lourds c'est à dire d pour les orbitales p, f pour les orbitales d, etc [22].
- **La base 3-21G :** base telles que chaque orbitale atomique interne est représentée par une gaussienne contractée qui est elle-même une combinaison linéaire de 3 gaussiennes primitives. Alors que chaque orbitale de valence est représentée par deux fonctions gaussiennes contractées l'une est combinaison linéaire de 2 primitives et l'autre 1 gaussienne simple.
- **La base 6 -311G :** représente une base du type triple zêta. Dans cette base l'orbitale interne est représentée par une seule STO combinaison linéaire de 6 GTO et les orbitales de valences sont représentées par 3 STO [22].

#### **II.3.1.4.2. Fonctionnelle hybride B3LYP**

La B3LYP représente la fonctionnelle hybride la plus populaire de la chimie Computationnelle. Elle a été introduite par l'équipe de Becke en 1993 [23]. La particularité de cette fonctionnelle est de présenter une combinaison linéaire entre des fonctionnelles d'échange corrélation GGA et de l'échange Hartree-Fock [24]. L'énergie d'échange calculée par cette méthode est composée de 80% de DFT et de 20% HF.

### **II.4. Grandeurs de réactivité**

En ce qui concerne l'étude de la réactivité, nous nous sommes appuyés sur des grandeurs relevant des approches théoriques telles que :

- la théorie des orbitales frontières.
- la théorie de réactivité de Fukui.

Les grandeurs de réactivité déterminées sont décrites comme suit :

- **Highest Occupied Molecular Orbital (HOMO) :** Renseigne sur les électrons de plus haute énergie, donc les plus faciles à céder, est en rapport avec le caractère donneur d'électrons de la molécule ; une grande valeur de  $E_{\text{HOMO}}$  indique la tendance qu'a une

molécule à donner des électrons à un accepteur approprié (molécule) avec une orbitale moléculaire d'énergie faible.

- **Lowest Unoccupied Molecular Orbital (LUMO):** Renseigne sur le caractère accepteur d'électrons de la molécule.  $E_{LUMO}$  indique la capacité qu'a une molécule d'accepter des électrons, plus l'énergie de la LUMO est faible, plus la probabilité pour que la molécule accepte des électrons est élevée.

#### II.4.1. Coefficients des Orbitales Frontières

Lors de la réaction chimique entre deux molécules, leur approche provoque l'apparition d'interactions électrostatiques et orbitales. Les interactions les plus importantes sont orbitales et ont lieu entre les orbitales frontières (O.F.) : HOMO/ LUMO. La régiosélectivité peut être donc étudiée de façon qualitative à travers l'examen des coefficients des orbitales frontières : HOMO /LUMO. En effet, les carrés de ces coefficients traduisent les densités électroniques autour de chaque atome dans la molécule et informent sur le poids relatif de la contribution des orbitales atomiques (OA) dans les O.F. Lorsqu'un substrat possède plusieurs sites d'attaque, le réactif électrophile va se diriger vers l'atome ayant le plus gros coefficient dans sa HOMO tandis que le réactif nucléophile va attaquer l'atome ayant le plus gros coefficient dans sa LUMO [25]. Les coefficients des OF sont alors des descripteurs de réactivité locale.

#### II.4.2. Indices globaux de réactivité

- **Le Potentiel chimique ( $\mu$ )**

C'est l'aptitude d'un atome ou une molécule à ne pas laisser s'échapper ses électrons. Une molécule ayant une grande valeur du potentiel chimique est moins stable ou plus réactive.

Le potentiel chimique électronique  $\mu$  peut être calculé à partir des énergies des orbitales moléculaires frontières c'est l'indice  $E_{HOMO}$ ,  $E_{LUMO}$  comme suit [26,27]:

$$\mu = \frac{E(HOMO)+E(LUMO)}{2} \quad (\text{II. 1})$$

La différence énergétique  $\Delta E$  être calculés à partir des énergies des orbitales moléculaires frontières  $E(HOMO)$  et  $E(LUMO)$  comme suit [26,27] :

$$\Delta E = E(HOMO) - E(LUMO) \quad (\text{II. 2})$$

- **Dureté chimique ( $\eta$ )**

La dureté est la résistance d'un système moléculaire au transfert d'électron (transfert de charge) qu'il s'agisse d'un gain ou une perte d'électrons. Elle permet de mesurer la stabilité du système.

La dureté globale  $\eta$  peuvent être calculé à partir des énergies des orbitales moléculaires frontières  $E_{HOMO}$  et  $E_{LUMO}$  comme suit [26,27]:

$$\eta = E_{LUMO} - E_{HOMO} \quad (\text{II.3})$$

- **Le potentiel d'ionisation (I)**

les énergies d'ionisation des atomes ou des ions donnent des indications directes sur l'arrangement des électrons autour du noyau. L'énergie d'ionisation d'un atome ou d'un ion est l'énergie minimale à fournir pour 'soustraire' complètement un électron à cet atome (ou ion). C'est à dire l'énergie nécessaire pour passer de la molécule neutre à un cation, pris à l'état gazeux. Le potentiel d'ionisation (I) d'une molécule diamagnétique correspond à l'énergie de l'orbitale HOMO avec changement de signe, il est calculé par la formule [28] :

$$I = - E_{HOMO} \quad (\text{II.4})$$

- **L'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. L'affinité électronique (A) est l'énergie de l'orbitale LUMO avec changement de signe, elle est calculée par la formule : [28].

$$A = - E_{LUMO} \quad (\text{II.5})$$

### **II.4.3. Indices locaux de Fukui**

L'étude de la réactivité locale a été également menée en déterminant les indices locaux de Fukui. Deux indices ont été utilisés :

- Fonction de Fukui électrophile  $f^+$  : caractérise la réponse de la densité électronique à un gain d'électron, donne des informations sur le site le plus électrophile vis-à-vis d'une attaque nucléophile [29].

- Fonction de Fukui nucléophile  $f^-$  : caractérise la réponse de la densité électronique à une perte d'électron, donne des informations sur le site le plus nucléophile vis-à-vis d'une attaque électrophile. Il a été montré [29], pour les réactions contrôlées par les orbitales frontières, qu'une grande valeur de l'indice de Fukui signifie une grande réactivité du site. La forme condensée de ces deux fonctions dans le cas d'une molécule avec  $N$  électrons a été proposée par Yang et Mortier [30] :

$$f^+ = q_k(N + 1) - q_k(N) \quad (\text{II. 6})$$

$$f^- = q_k(N) - q_k(N - 1) \quad (\text{II. 7})$$

Avec  $q_k(N)$ ,  $q_k(N - 1)$ ,  $q_k(N + 1)$  les charges nettes du  $k_i^{\text{ème}}$  atome de la molécule à  $N$ ,  $N - 1$ ,  $N + 1$  électrons, respectivement.

Les charges nettes sont déterminées à l'aide des charges atomiques partielles obtenues par un calcul Gaussian suivant les techniques d'analyses de population.

## **II.5. Méthodes d'analyse de population**

La charge globale d'une molécule peut être fractionnée en diverses charges partielles reliées aux atomes et rendant compte de leurs électronégativités relatives. Si la charge atomique partielle n'est pas une grandeur observable, ce concept est très utile pour le chimiste dans la mesure où il permet d'élucider une vaste gamme de problèmes chimiques. D'un point de vue fondamental, la connaissance des charges atomiques va dans le sens d'une meilleure compréhension de la nature de la liaison chimique. Il n'existe pas une méthode universelle pour mesurer la distribution des électrons sur une molécule : de multiples approches ont été proposées par les chimistes théoriciens et il est parfois difficile de choisir la plus adaptée [31,32]. Dans ce chapitre nous allons présenter l'analyse de population utilisée dans ce mémoire:

### **II.5.1. Analyse de population naturelle NPA (1985)**

Parmi les méthodes d'analyse basées sur une projection de la densité sur une base d'orbitales, l'amélioration la plus aboutie est due à Reed, Weinstock et Weinhold [33].

Elle consiste à introduire des orbitales atomiques naturelles qui diagonalisent la matrice de densité par bloc atomiques et sur lesquelles on projette la densité électronique. Les

orbitales naturelles sont des orbitales localisées à un centre permettant de décrire l'atome dans son environnement moléculaire, puisqu'elles prennent en compte les deux effets physiques suivants :

– Leur étendue spatiale est optimisée pour tenir compte de la charge atomique effective dans l'environnement moléculaire.

– Elles prennent en compte le confinement stérique (de Pauli) de l'environnement moléculaire : lorsque les orbitales des atomes voisins commencent à s'interpénétrer, les fréquences oscillatoires augmentent et l'énergie cinétique croît tout en conservant l'orthogonalité interatomique [34].

### **II.5.2. Analyse de bond naturelle NBO**

L'analyse NBO (natural bond analysis) est un prolongement de l'analyse NPA, plus récente et plus complexe. [35] Elle permet de connaître les ordres de liaison.

### **II.5.3. Analyse de Mulliken (MPA)**

En 1955, Mulliken propose une première approche pour le calcul de charges partielles [36]. L'approche qu'il propose à l'époque se distingue par sa simplicité numérique et conceptuelle et reste l'une des plus utilisées aujourd'hui. La charge de Mulliken portée par l'atome  $i$  est définie comme la différence entre la population électronique de l'atome isolé ( $Z_i$ ) et celle de l'atome au sein de la molécule. Cette dernière est définie comme la somme des électrons situés dans les orbitales atomiques centrées sur  $i$  et la moitié des électrons situés dans les orbitales moléculaires construites à partir d'orbitales atomiques centrées sur  $i$ .

Sa formulation mathématique est donc :

$$q_i = Z_i - \left[ \sum_{\mu \in i} (DS)_{\mu\mu} + \frac{1}{2} \sum_{v \neq \mu} (DS)_{\mu v} \right] \quad (\text{II. 8})$$

Où  $S$  est la matrice des recouvrements,  $D$  est la matrice densité et  $\mu$  désigne une fonction  $\mu \in \text{ide base quelconque}$  (la somme des fonctions correspond à la base décrivant l'atome  $i$ ).

## **II.6. Matériel et logiciels utilisés**

L'étude a été réalisée à l'aide d'un ordinateur HP présentant les caractéristiques suivantes :

- un processeur Intel ® Core (TM) i5-4300U [CPU @.1,90GHZ](#) ,
- RAM : 4,00GO
- Type du système d'exploitation 64 bits ,processeur x64
- du système d'exploitation windows 8



Quant aux programmes que nous avons utilisés dans cette étude, ils sont les suivants :

- Gaussian09 :W est l'un des programmes mensuels utilisés en chimie computationnelle (il existe plus de cinquante programmes), y compris (GAMESS, ORCA, Spartan) qui peuvent fonctionner dans les systèmes d'exploitation Windows et Linux, et il existe des copies de architecture32 bit et architecture 64 bit [37].



- GaussView 5.0.9 :Affilié au programme (Production de la même entreprise), à travers ce programme, vous pouvez saisir les données de calcul à partir d'informations sur la forme spatiale, l'expédition, la méthode de travail suivie et le type de travail à mettre en œuvre, en plus de cela la tâche de ces programmes est de montrer les résultats, graphiques, spatiaux et même cinétiques (dans le cas des vibrations et des mécanismes d'acteurs) et autres des résultats [37].



**Références Bibliographique**

- [1] Chaquin Patrick, Manuel de chimie théorique : Application à la structure et à la réactivité en chimie moléculaire, Ellipses Marketing, 25-53,2000.
- [2] Ohanessian, G. (2005) Applications de la Chimie Quantique en Chimie-Cours, École Polytechnique, Orsay.
- [3] Pollet, R. (2006) Méthodes de la Chimie Quantique, Cours de Master de Chimie–2<sup>ème</sup> année, Université Paris-Sud 11 et ENS Cachan.
- [4] T. T. Nguyen-Dang, , (2005) Chimie quantique, 99.
- [5] Hartree, D. Proc. R. Cambridge Philos, (1928) 24, 89; V.Z .Fock, Phys.( 1930.), 61, 126.
- [6] Slater, J. C. Phys. Rev (1930) . 48, 35. Roothaan, C. C. J. Rev. Mod. Phys(1951), 23, 69.
- [7] Counts, R. W. (1987). What is computational chemistry? Journal of Computer-Aided Molecular Design, 1(1), 95-96.
- [8] Bolcer, J. D., & Hermann, R. B. (1994). The Development of Computational Chemistry in the United States. In K. B. Lipkowitz & D. B. Boyd (Eds.), Reviews in Computational Chemistry (Vol. 5, pp. 1–63). New York : John Wiley & Sons.
- [9] Cancès, E., Le Bris, C., & Maday, Y. (2006). Méthodes mathématiques en chimie quantique. Une introduction, Mathématiques & Applications (Berlin)[Mathematics & Applications], vol. 53.
- [10] J. Hladik; M. Chrysos; P.-E. Hladik.L.U. Ancarani, Mécanique quantique, Masson, 1997.
- [11] Piron, C. (1998). Mécanique quantique: Bases et applications. PPUR presses polytechniques.
- [12] M. Mellaoui, Mémoire de Magister, Université de Biskra, 2009.
- [13] Hladik, J., Chrysos, M., Hladik, P. E., & Ancarani, L. U. (1997). Mécanique quantique. Masson.
- [14] Hetényi, C., Maran, U., & Karelson, M. (2003). A comprehensive docking study on the selectivity of binding of aromatic compounds to proteins. Journal of chemical information and computer sciences, 43(5), 1576-1583.
- [15] Keseru, G. M., & Menyhárd, D. K. (1999). Role of proximal His93 in nitric oxide binding to metmyoglobin. Application of continuum solvation in Monte Carlo protein simulations. Biochemistry, 38(20), 6614-6622.

- [16] Mazri, R. Thèse de doctorat, Université de Biskra, 2015.
- [17] Hartree, D. R. Proc. Cambridge Philos. 1928, 24, 89. Slater, J. C. Phys. Rev. 1930, 48,35. Fock, V. Z. Phys. 1930, 61, 126. Roothaan, C. C. J. Rev. Mod. Phys. 1951, 23, 69.
- [18] Orio, M. (2007). Etude par la Théorie de la Fonctionnelle de la Densité des propriétés électroniques et magnétiques de complexes de fer. Application aux systèmes de types Catalase et Fer-Soufre (Doctoral dissertation, Université Joseph-Fourier-Grenoble I).
- [19] AYACHE, H. (2018). propriétés structurales et électroniques des complexes organométalliques: Etude DFT (Doctoral dissertation, Université Mouloud Mammeri).
- [20] Hu C., (1998) computational chemistry", (Von Ragué Schleyer P. Ed.), John Wiley and sons, 664.
- [21] Chermette, H. (1998). Density functional theory: a powerful tool for theoretical studies in coordination chemistry. Coordination chemistry reviews, 178, 699-721.
- [22] Lee, C., Yang, W., & Parr, R. G. (1988). Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. Physical review B, 37(2), 785.
- [23] Becke, A. D. (1993). A new mixing of Hartree–Fock and local density-functional theories. The Journal of chemical physics, 98(2), 1372-1377.
- [24] Hartree, D. R. Proc. Cambridge Phil. Soc., (1928) Fock, V. Physik, Z. (1930) 61, 126 .
- [25] Cours de Modélisation des Systèmes Chimiques, Master 2 Chimie du Prof. ZIAO Nahossé; Edition 2017.
- [26] Parr, R. G. (1989). W. Yang Density functional theory of atoms and molecules. Oxford University Press, 1, 989.
- [27] Lowry, T. M. (1923). The uniqueness of hydrogen. Journal of the Society of Chemical Industry, 42(3), 43-47.
- [28] Kessous.C, Biochimie Structurale, 2006.
- [29] Chattaraj, P. K., Nath, S., & Sannigrahi, A. B. (1994). Hardness, chemical potential, and valency profiles of molecules under internal rotations. The Journal of Physical Chemistry, 98(37), 9143-9145.
- [30] Yang, W., & Mortier, W. J. (1986). The use of global and local molecular parameters for the analysis of the gas-phase basicity of amines. Journal of the American Chemical Society, 108(19), 5708-5711.
- [31] Pekasky, M. P. Jorgensen, W. L. (1998) Faraday Discuss., 110. Rastelli, A. Gandolfi, R. Amade, (1998) M. S. J. Org. Chem., 63.

- [32] Hu ,Y. and Houk, K. N. (1988) Tetrahedron, 56 .
- [33] Reed, A. E., Weinstock, R. B., & Weinhold, F. (1985). Natural population analysis. The Journal of Chemical Physics, 83(2), 735-746.
- [34] Latelli, N. (2009). Etude cinétique et théorique de la détection de faibles nucleophilies par couplage électrophile avec divers nitrobenzofurazanes et nitrobenzofuroxanes (Doctoral dissertation, UB1).
- [35] Reed, A. E., Curtiss, L. A., & Weinhold, F. (1988). Intermolecular interactions from a natural bond orbital, donor-acceptor viewpoint. Chemical Reviews, 88(6), 899-926.
- [36] Mulliken, R. S. J. (1955) Chem. Phys. 23, 1833-1840.
- [37] مأمون, أمانة, حشاشن, & خيرة. (2020). دراسة نظرية للخصائص الفيزيائية-الكيميائية لمشتقات الاندولينون. [37]

## ***Chapitre III : Résultats et discussions***

**III.1. Introduction :**

Au cours de ces dernières années, l'importante évolution dans le domaine informatique et les progrès réalisés dans les méthodes de calcul de chimie quantique permettent de donner une bonne prédiction et une bonne description des propriétés électroniques d'une entité donnée. Ces circonstances favorisent une utilisation plus courante de ces outils dans différents domaines de la chimie pour la comparaison de résultats expérimentaux et calculés, ainsi qu'une meilleure compréhension des mécanismes réactionnels [1].

Nous avons utilisé la méthode B3LYP qui est une variante des méthodes DFT (Density Functional Theory) [2]. L'avantage de cette méthode par rapport aux méthodes HF (Hartree-Fock) réside dans le fait qu'elle tient compte de la corrélation électronique. D'autre part, cette méthode est moins coûteuse en temps de calcul en comparant avec les autres méthodes.

Les géométries des molécules ont été optimisées au niveau de calcul B3LYP/6-G31 (d) [2] en utilisant le programme GAUSSIAN 09W. Les géométries ont été visualisées à l'aide du programme GausView05.

Les calculs visent les caractéristiques suivantes :

- Les paramètres structuraux et électroniques.
- Les Indices locaux de Fukui.
- Les Indices globaux de réactivité

**III.2. Choix de la méthode à utiliser pour la modélisation**

Toutes les études théoriques présentées dans cette thèse reposent sur l'utilisation de la théorie de la densité fonctionnelle. Ces études sont réalisées à l'aide du logiciel Gaussian 09 et la fonctionnelle employée est la fonctionnelle couramment utilisée dans la littérature (B3LYP). Le système de bases qui a été retenu est la base 6-31G(d).

- Les optimisations des géométries d'équilibre ont été effectuées avec le programme GAUSSIAN 09.

- Les modèles moléculaires ont été construits avec l'interface graphique du programme GaussView05.
- Les géométries d'équilibres optimisés ont été visualisées à l'aide du programme GAUSSVIEW05.
- L'analyse des charges naturelle NPA (Natural Population Atomic) a été effectuée par la méthode NBO (Natural Bond Orbital).
- Les indices de réactivité (indices de Fukui, nucléophiles locales) ont été calculés en utilisant les populations électroniques calculées avec les analyses de population de Mulliken (MPA), l'analyse de population naturelle (NPA).

### III.3. Résultats et discussions

#### III.3.1. Etude des propriétés structurales de l'indole

L'indole est un système conjugué ayant un groupement aromatique (Benzène) et un cycle pyrrole fusionnés (voir figure III.1). Un nombre considérable d'études expérimentales [3 ; 7] ont été consacrées à l'indole. Sur la figure III.4, nous avons présenté le squelette pour illustrer la numérotation utilisée dans ce travail pour les atomes de la molécule indole.

Nous avons calculé les densités de charge des atomes de ce réactif ainsi que les distances interatomiques et les angles de valence de ce réactif par la méthode DFT B3LYP/6-31G (d) [2].

Les valeurs de ces grandeurs sont rassemblées dans le Tableau III.1. La géométrie optimisée de ce réactif est représentée dans la Figure III.1.

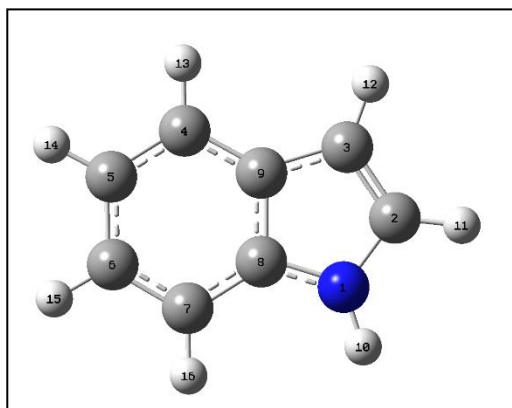


Figure III.1 : Numérotation des atomes de l'indole (GaussView 5).

**Tableau III.1** : Les paramètres géométriques calculés par la méthode DFT/B3LYP de l'indole

les liaisons (Å)	Les angles	Les charges
N-C2 <b>1,38</b>	N-C2-C3 <b>109,543</b>	N1 <b>-0,678</b>
C2-C3 <b>1,37</b>	C2-C3-C9 <b>107,1312</b>	C2 <b>0,049</b>
C3-C9 <b>1,44</b>	C4-C5-C6 <b>121,1244</b>	C3 <b>-0,227</b>
C9-C4 <b>1,41</b>	C5-C6-C7 <b>121,1896</b>	C4 <b>-0,205</b>
C4-C5 <b>1,39</b>	C6-C7-C8 <b>117,485</b>	C5 <b>-0,138</b>
C5-C6 <b>1,41</b>	C7-C8-C9 <b>122,3626</b>	C6 <b>-0,153</b>
C6-C7 <b>1,39</b>	C3-C9-C8 <b>106,8756</b>	C7 <b>-0,163</b>
C7-C8 <b>1,40</b>	C2-N-C8 <b>109,311</b>	C8 <b>0,308</b>
C8-C9 <b>1,42</b>	N-C8-C9 <b>107,139</b>	C9 <b>0,120</b>
C8-N <b>1,38</b>	C4-C9-C8 <b>118,689</b>	
N-H10 <b>1,01</b>	C3-C9-C4 <b>134,4354</b>	
	C9-C4-C5 <b>119,14942</b>	
	C7-C8-N <b>130,49831</b>	

D'après les résultats obtenus, on peut noter :

- L'atome C8 de ce réactif possède la plus grande valeur de densité de charge (0.308) de tous les atomes.
- L'atome N1 de ce réactif possède la plus petite valeur de densité de charge (-0.678) de tous les atomes.
- Les longueurs et angles de valence que nous avons obtenue est en bon accord avec les résultats de Philips [3], et les résultats de Takigawa [4], et D .HARKATI Mémoire de doctorat [8].

### III.3.2. Etude des propriétés électroniques

#### III.3.2.1. Analyse des orbitales moléculaire

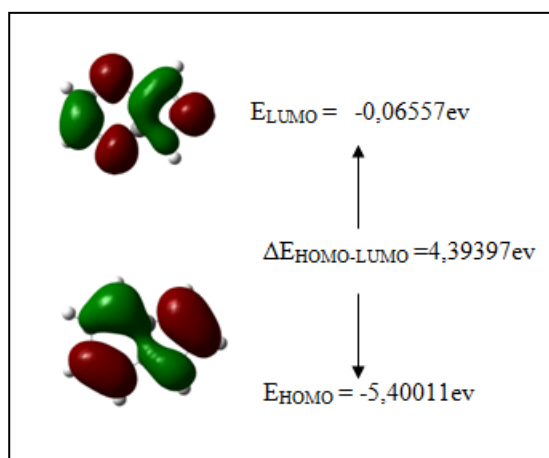
Les hétérocycles conjugués sont constitués d'une alternance régulière de liaisons simples  $\sigma$  et de doubles liaisons  $\pi$ . Le recouvrement des orbitales  $\pi$  conduisant à la délocalisation électronique, est largement influencé par la géométrie du système. La structure électronique de ces systèmes dépend de différents niveaux de leurs orbitales moléculaires et particulièrement des deux orbitales HOMO et LUMO. On utilise les termes HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) et LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital) pour désigner, respectivement, l'ensemble des niveaux électroniques de plus haute

énergie occupés ( $\pi$  liants) et l'ensemble des niveaux plus basse énergie inoccupés ( $\pi^*$  - antiliants) [9,10].

Ces orbitales 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 de l'écart énergétique d'orbitale frontière nous aide à caractériser la réactivité chimique et la stabilité cinétique de la molécule. Pour une molécule possédant une petite différence d'énergie ( $\Delta E$ ) est polarisable et généralement associé à une réactivité élevée, et une basse stabilité cinétique et se nomme une molécule douce.

Les valeurs des énergies des orbitales HOMO et LUMO et l'écart d'énergie ( $\Delta E$ ) de l'indole ont été calculés par la méthode DFT avec la fonctionnelle B3LYP en utilisant la 6-31G (d).

Les représentations des orbitales moléculaires frontières pour les structures optimisées sont illustrées dans la figure III. 2.



**Figure III.2 : Les orbitales HOMO, LUMO et leur écart d'énergie ( $\Delta E$ ) obtenu par la méthode DFT/B3LYP (6-31G (d))**

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 rouge et la phase négative en couleur verte.

## III.3.2.2 . L'analyse de propriétés locales

Les indices locaux de Fukui ont été calculés par les équations suivantes : [11]

$$f^+ = q_k(N + 1) - q_k(N) \quad (\text{III.1.2})$$

$$f^- = q_k(N) - q_k(N - 1) \quad (\text{III.1.3})$$

$q_k(N)$ ,  $q_k(N-1)$  et  $q_k(N+1)$  représentent la population électronique de l'atome K pour N, N-1 et N+1 système électronique respectivement. Une valeur élevée de  $f^+$  signifie 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  $f^-$  signifie que le site k est plus nucléophile et disponible pour des attaques électrophiles.

Les indices locaux de réactivité de Fukui calculés pour caractériser les sites potentiels de réactivité de la molécule indole sont rapportés dans le tableau III.2.

**Tableau III.2:** Valeurs des indices locaux de Fukui, calculés au niveau B3LYP/6-31G(d), en utilisant les analyses de population MPA et NPA.

Atom	MPA		NPA	
	$f^+$	$f^-$	$f^+$	$f^-$
<b>N1</b>	-0.050295	<b>0.689693</b>	-0.41075	<b>0.279</b>
<b>C2</b>	-0.069548	0.266135	-0.11654	0.08863
<b>C3</b>	-0.075667	0.228189	-0.39784	0.1361
<b>C4</b>	-0.067516	0.572381	-0.31159	0.18815
<b>C5</b>	-0.0660042	0.113027	-0.12564	0.10077
<b>C6</b>	-0.036711	0.320147	-0.23781	0.15079
<b>C7</b>	-0.057563	0.46939	-0.27271	0.19356
<b>C8</b>	-0.012260	-0.237852	-0.15284	-0.09425
<b>C9</b>	-0.098334	0.015530	-0.00894	0.06005

D'après les résultats obtenus, on peut noter :

- ✓ Toutes les valeurs de  $f^+$  sont très petites qui signifie que aucune atome k présente un caractère électrophile, indiquant de ce fait une base probabilité pour une attaque nucléophile sur ce site ;

- ✓ L'analyse de ce tableau indique que l'atome N1 a les indices de Fukui nucléophiles les plus élevés quelle que soit l'analyse de population utilisée. Par conséquent, toute attaque électrophile se fera préférentiellement sur l'atome N1.

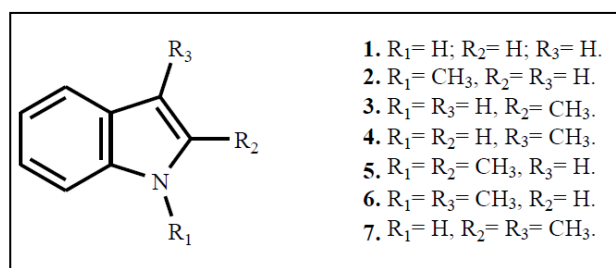
Les résultats obtenus sont en accord avec l'hypothèse.

### III.3.3. Etude de l'effet de substitution sur le noyau indole

L'une des questions fondamentales de la chimie est de comprendre l'action d'un substituant sur un substrat donné. Le fait de remplacer un atome d'hydrogène par un autre atome ou par un groupement d'atomes va en effet induire de nombreux changements pour le substrat considéré : sur la géométrie d'équilibre (longueur de liaisons, paramètres angulaires, conformations...), sur la structure électronique, sur les propriétés physico-chimiques (thermodynamiques, spectroscopiques...) et sur la réactivité (constante de vitesse ou d'équilibre, énergie d'activation...) de la molécule.

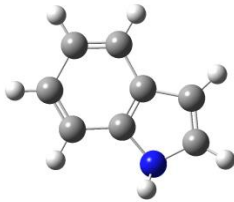
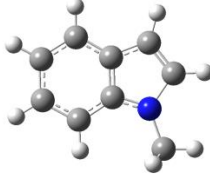
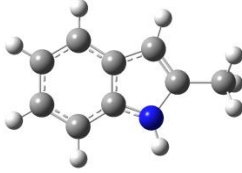
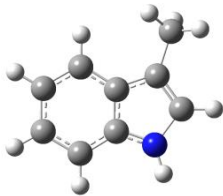
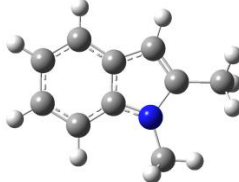
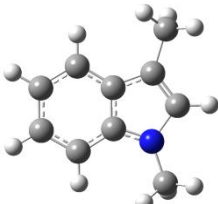
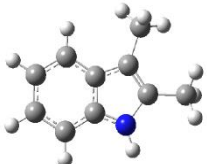
#### III.3.3.1. Etude de l'effet de substituant donneur (méthyle) sur le cycle pyrrole du noyau indole

Nous avons étudié l'effet de substitution sur le noyau pyrrole par la méthode DFT (B3LYP/(6-31G (d))). Cette série comporte des molécules substituée par un substituant donneur (méthyle) en position N1, C2 et C3.



**Figure III.3:** Structure de dérivés indoliques substitués sur le noyau pyrrole.

- **Tableau de la géométrie des réactifs :** Les géométries des différents Réactifs optimisés sont présentées ci-dessous :

<i>Indole</i>	
<i>1-methyle indole</i>	
<i>2-methyle indole</i>	
<i>3-methyle indole</i>	
<i>1,2-di-methyle indole</i>	
<i>1,3-di-methyle indole</i>	
<i>2,3-di-methyle indole</i>	

**Tableau III.3 : Géométrie des réactifs**

Le tableau III.4 présente les valeurs calculées de différents paramètres énergétiques tels que la HOMO, LUMO et la différence  $\Delta E$  entre les énergies des orbitales HOMO et LUMO. Le tableau III.3 présente également les valeurs calculées de Potentiel d'ionisation (I), L'affinité électronique (A), Potentiel chimique ( $\mu$ ) et la dureté ( $\eta$ ). En (ev)

**Tableau III.4 :** Energies HOMO, LUMO, écarts énergétiques (HOMO/LUMO) et Indices de réactivité des indoles

Nom	$E_{LUMO}$ (ev)	$E_{HOMO}$ (ev)	$\Delta E$ (ev)	I (ev)	A (ev)	$\mu$ (ev)	$\eta$ (ev)
<b>Indole</b>	<b>-5,4000966</b>	-0,0655761	<b>5,3345205</b>	<b>0,0655761</b>	5,4000966	<b>-2,73327105</b>	-5,3345205
<b>1-methyle indole</b>	-5,2855425	-0,0410871	5,2444554	0,0410871	5,2855425	-2,6633148	-5,2444554
<b>2-methyle indole</b>	-5,2675839	0,0111561	5,27874	-0,0111561	5,2675839	-2,6282139	-5,27874
<b>3-methyle indole</b>	-5,2528905	-0,0152376	5,2376529	0,0152376	5,2528905	-2,63406405	-5,2376529
<b>1,2-di-methyle indole</b>	-5,1688116	0,0204075	5,1892191	-0,0204075	5,1688116	-2,57420205	-5,1892191
<b>1,3-di-methyle indole</b>	-5,1358875	0,0051699	<b>5,1410574</b>	-0,0051699	5,1358875	-2,5653588	-5,1410574
<b>2,3-di-methyle indole</b>	-5,1326223	<b>0,0473454</b>	5,1799677	<b>-0,0473454</b>	5,1326223	<b>-2,54263845</b>	-5,1799677

• **Les énergies HOMO-LUMO**

HOMO et LUMO jouent un rôle prédominant dans les réactions chimiques. Une valeur élevée de l'énergie HOMO indique que la molécule est réactive, tandis qu'une valeur basse de l'énergie LUMO indique que la molécule est moins réactives.

On remarque que :

- ✓ La molécule 2,3-di-methyle indole a une énergie HOMO la plus importante ( $E_{HOMO} = 0,0473454$  ev), donc elle est la plus réactive.
- ✓ La molécule indole a une énergie LUMO la plus basse avec une valeur de ( $E_{LUMO} = -5,4000966$  ev ) , donc elle est la moins réactive
- La différence d'énergie entre l'orbitale HOMO et LUMO s'appelle l'écart d'énergie, ce qui est un indice de la stabilité important pour les structures. Petit écart HOMO-LUMO implique une faible stabilité cinétique, car il est énergétiquement favorable pour ajouter des électrons à une LUMO et / ou pour extraire des électrons d'un HOMO. Il est à constater que l'énergie gap la plus grande est présentée par la molécule indole avec une valeur de 5,3345205 ev, donc elle est la plus stable et moins réactive par rapport aux

autres cas.  $\Delta E$  la plus petite est présentée par la molécule 1,3-di-méthyle indole avec une valeur de 5,1410574 ev, donc elle est moins stable et plus réactive .

**L'ordre de réactivité des molécules est le suivant :**

Indole < 2-méthyle indole < 1-méthyle indole < 3-méthyle indole < 1,2-di-méthyle indole < 2,3-di-méthyle indole < 1,3-di-méthyle indole

- **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 indole avec une énergie de 0,0655761 ev, et la molécule qui donne les électrons facilement (plus réactive) est 2,3-di-méthyle indole avec une valeur de -0,0473454 ev.

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

Indole < 1-méthyle indole < 3-méthyle indole < 1,3-di-méthyle indole < 2-méthyle indole < 1,2-di-méthyle indole < 2,3-di-méthyle indole

- **L'affinité électronique (A)**

La molécule qui présente plus affinité pour accepter des électrons par rapport aux autres est indole avec une valeur de 5,4000966 ev.

**L'ordre décroissant d'affinité électronique est :**

Indole > 1-méthyle indole > 2-méthyle indole > 3-méthyle indole > 1,2-di-méthyle indole > 1,3-di-méthyle indole > 2,3-di-méthyle indole.

- **potentiel chimique ( $\mu$ )**

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 important est 2,3-di-méthyle indole avec un potentiel de -2,54263845ev, donc elle est moins stable et plus réactive.

**L'ordre du potentiel chimique des molécules est :**

2,3-di-méthyle indole > 1,3-di-méthyle indole > 1,2-di-méthyle indole > 2-méthyle indole > 3-méthyle indole > 1-méthyle indole > Indole

A partir des indices et l'ordre de la réactivité des molécules on constate que :

- ✓ La molécule la moins stable et la plus réactive est 2,3-di-méthyle indole
- ✓ cela veut dire que ce forme anionique sont plus réactives en milieu basique.

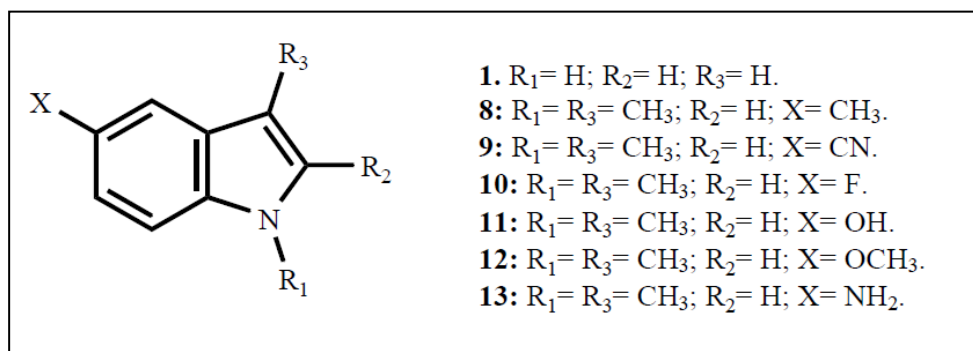
• **La dureté ( $\eta$ )**

On observe que la molécule la plus résistante au transfert d'électrons est 1,3-di-méthyle indole avec une valeur de -5,1410574 ev. Donc elle est la plus stable

**L'ordre de la dureté des molécules est :**

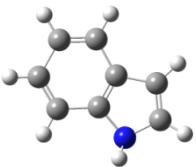
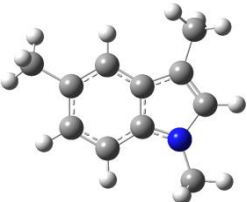
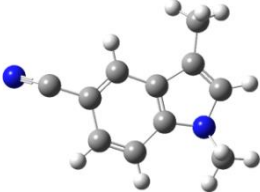
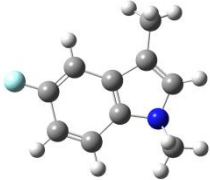

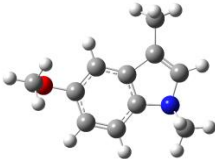
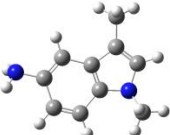
1,3-di-méthyle indole > 2,3-di-méthyle indole > 1,2-di-méthyle indole > 3-méthyle indole > 1-méthyle indole > 2-méthyle indole > Indole .

**III.3.3.2. Etude de l'effet de la substitution en position C5 sur le cycle benzylique du noyau indole par les groupes (CH<sub>3</sub>, CN, F, OH, OCH<sub>3</sub> et NH<sub>2</sub>)**



**Figure III.4 :**Structure de dérivés indoliques substitués sur le cycle benzylique.

- **Tableau de la géométrie des réactifs :** Les géométries des différents Réactifs optimisés sont présentées ci-dessous :

<p><b>Indole</b></p>	
<p><i>N-3-di-methyl-5- CH<sub>3</sub> indole</i></p>	
<p><i>N-3-di-methyl-5 CN indole</i></p>	
<p><i>N-3-di-methyl-5 F indole</i></p>	
<p><i>N-3-di-methyl-5 OH indole</i></p>	
<p><i>N-3-di-methyl-5 OCH<sub>3</sub> indole</i></p>	
<p><i>N-3-di-methyl-5 NH<sub>2</sub> indole</i></p>	

**Tableau III.5 : Géométrie des réactifs**

Le tableau III.6 présente les valeurs calculées de différents paramètres énergétiques tels que la HOMO, LUMO et la différence  $\Delta E$  entre les énergies des orbitales HOMO et LUMO. Le tableau III.4 présente également les valeurs calculées de Potentiel d'ionisation (I), L'affinité électronique (A), Potentiel chimique ( $\mu$ ) et la dureté ( $\eta$ ). En (ev)

**Tableau III.6 :** Energies HOMO, LUMO, écarts énergétiques (HOMO/LUMO) et Indices de réactivité des indoles.

Nom	$E_{LUMO}$ (ev)	$E_{HOMO}$ (ev)	$\Delta E$ (ev)	I (ev)	A(ev)	$\mu$ (ev)	$\eta$ (ev)
<b>Indole</b>	-5,4000966	-0,0655761	<b>5,3345205</b>	0,0655761	5,4000966	-2,73327105	<b>-5,3345205</b>
<b>N-3-di-methyl-5- CH<sub>3</sub>indole</b>	-5,0844606	0,0590457	5,1435063	-0,0590457	5,0844606	-2,51270745	-5,1435063
<b>N-3-di-methyl-5 CN indole</b>	<b>-6,1614324</b>	<b>-1,0739787</b>	5,0874537	<b>1,0739787</b>	<b>6,1614324</b>	<b>-3,61770555</b>	-5,0874537
<b>N-3-di-methyl-5 F indole</b>	-5,311611	-0,2579508	5,0536602	0,2579508	5,311611	-2,7847809	-5,0536602
<b>N-3-di-methyl-5 OH indole</b>	-4,9696344	-0,0609504	4,908684	0,0609504	4,9696344	-2,5152924	-4,908684
<b>N-3-di-methyl-5 OCH<sub>3</sub>indole</b>	-5,1543903	-0,0704739	5,0839164	0,0704739	5,1543903	-2,6124321	-5,0839164
<b>N-3-di-methyl-5 NH<sub>2</sub> indole</b>	<b>-4,696446</b>	<b>0,0963234</b>	<b>4,7927694</b>	<b>-0,0963234</b>	<b>4,696446</b>	<b>-2,3000613</b>	<b>-4,7927694</b>

• **Les énergies HOMO-LUMO**

HOMO et LUMO jouent un rôle prédominant dans les réactions chimiques. Une valeur élevée de l'énergie HOMO indique que la molécule est réactive, tandis qu'une valeur basse de l'énergie LUMO indique que la molécule est moins réactives.

On remarque que :

- ✓ La molécule N-3-di-methyl-5 NH<sub>2</sub> indole a une énergie HOMO la plus importante ( $E_{HOMO} = 0,0963234\text{ev}$ ), donc elle est la plus réactive.
- ✓ La molécule N-3-di-methyl-5 CN indole a une énergie LUMO la plus basse avec une valeur de ( $E_{LUMO} = -6,1614324\text{ ev}$ ), donc elle est la moins réactive

La différence d'énergie entre l'orbitale HOMO et LUMO s'appelle l'écart d'énergie, ce qui est un indice de la stabilité important pour les structures. Petit écart HOMO-LUMO implique une faible stabilité cinétique, car il est énergétiquement favorable pour ajouter des électrons à une LUMO et / ou pour extraire des électrons d'un HOMO. Il est à constater que l'énergie gap la plus grande est présentée par la molécule indole avec une

valeur de 5,3345205 ev, donc elle est la plus stable et moins réactive par rapport aux autres cas.  $\Delta E$  la plus petite est présentée par la molécule N-3-di-methyl-5 NH<sub>2</sub> indole avec une valeur de 4,7927694 ev, donc elle est moins stable et plus réactive

**L'ordre de réactivité des molécules est les suivant :**

Indole < N-3-di-methyl-5- CH<sub>3</sub> indole < N-3-di-methyl-5 CN indole < N-3-di-methyl-5 OCH<sub>3</sub> indole < N-3-di-methyl-5 F indole < N-3-di-methyl-5 OH indole < N-3-di-methyl-5 NH<sub>2</sub> indole

• **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 N-3-di-methyl-5 CN indole avec une énergie de 1,0739787 ev, et la molécule qui donne les électrons facilement (plus réactive) est N-3-di-methyl-5 NH<sub>2</sub> indole avec une valeur de -0,0963234 ev.

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

N-3-di-methyl-5 CN indole > N-3-di-methyl-5 F indole > N-3-di-methyl-5 OCH<sub>3</sub> indole > Indole > N-3-di-methyl-5 OH indole > N-3-di-methyl-5- CH<sub>3</sub> indole > N-3-di-methyl-5 NH<sub>2</sub> indole

• **L'affinité électronique (A)**

La molécule qui présente plus affinité pour accepter des électrons par rapport aux autres est N-3-di-methyl-5 CN indole avec une valeur de 6,1614324 ev.

**L'ordre décroissant d'affinité électronique est :**

N-3-di-methyl-5 CN indole > Indole > IndoleN-3-di-methyl-5 F indole > N-3-di-methyl-5 OCH<sub>3</sub> indole > N-3-di-methyl-5- CH<sub>3</sub> indole > N-3-di-methyl-5 OH indole > N-3-di-methyl-5 NH<sub>2</sub> indole

- **potentiel chimique ( $\mu$ )**

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 important est N-3-di-méthyl-5 NH<sub>2</sub> indole avec un potentiel de -2,3000613 ev, donc elle est moins stable et plus réactive.

**L'ordre du potentiel chimique des molécules est :**

3-di-méthyl-5 NH<sub>2</sub> indole > N-3-di-méthyl-5- CH<sub>3</sub> indole > N-3-di-méthyl-5 OH indole > N-3-di-méthyl-5 OCH<sub>3</sub> indole > Indole > N-3-di-méthyl-5 F indole > N-3-di-méthyl-5 CN indole

A partir des indices et l'ordre de la réactivité des molécules on constate que :

- ✓ La molécule la moins stable et la plus réactive est 3-di-méthyl-5 NH<sub>2</sub> indole
- ✓ cela veut dire que ce forme anionique sont plus réactives en milieu basique.

- **La dureté ( $\eta$ )**

On observe que la molécule la plus résistante au transfert d'électrons est N-3-di-méthyl-5 NH<sub>2</sub> indole avec une valeur de -4,7927694 ev. Donc elle est la plus stable

**L'ordre de la dureté des molécules est :**

N-3-di-méthyl-5 NH<sub>2</sub> indole > N-3-di-méthyl-5 OH indole > N-3-di-méthyl-5 F indole > N-3-di-méthyl-5 OCH<sub>3</sub> indole > N-3-di-méthyl-5 CN indole > N-3-di-méthyl-5- CH<sub>3</sub> indole > Indole

nous avons conclu Les énergies de la HOMO et LUMO sont des descripteurs de chimiques quantiques très populaires. L'énergie de la HOMO est directement liée au potentiel d'ionisation et qui caractérise la sensibilité de la molécule à l'attaque par des électrophiles. D'autre part, l'énergie de la LUMO est directement liée à l'affinité électronique et caractérise la sensibilité de la molécule à l'attaque par des nucléophiles. Dans ce travail nous avons également étudié l'effet de substitution des substituants (CH<sub>3</sub>, CN, F, OH, OCH<sub>3</sub> et NH<sub>2</sub>) dans la position C5 sur la réactivité de l'indole. Ces dérivés conduits à une augmentation de la réactivité du dérivé d'indole par rapport à l'indole non substitué. Il est claire que la substitution sur N-3-di-méthyl-5 NH<sub>2</sub> indole (composé 13) tableau III.4 présente le plus faible gap (4,7927694ev ) est prévu le plus réactif chimiquement.

**Références Bibliographique**

- [1] NAILI, N. (2010). Les propriétés photochimiques et photophysiques des métaux de transition aux ligands aromatiques (Doctoral dissertation, Université Mohamed Khider-Biskra).
- [2] Jensen, F. (2017). Introduction to computational chemistry. John Wiley & Sons.
- [3] Philips, L. A., & Levy, D. H. (1986). The rotationally resolved electronic spectrum of indole in the gas phase. *The Journal of chemical physics*, 85(3), 1327-1332.
- [4] Takigawa, T., Ashida, T., Sasada, Y., & Kakudo, M. (1966). The crystal structures of L-tryptophan hydrochloride and hydrobromide. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 39(11), 2369-2378.
- [5] Ates-Alagoz, Z., Can-Eke, B., Coban, T., Iscan, M., & Buyukbingol, E. (2004). Antioxidant properties of novel benzimidazole retinoids. *Archiv der Pharmazie: An International Journal Pharmaceutical and Medicinal Chemistry*, 337(4), 188-192.
- [6] Buyukuslu, H., Akdogan, M., Yildirim, G., & Parlak, C. (2010). Ab initio Hartree-Fock and density functional theory study on characterization of 3-(5-methylthiazol-2-ylidiazanyl)-2-phenyl-1H-indole. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 75(4), 1362-1369.
- [7] Tarcan, E. Pekparlak, A. Avcı, D. Atalay, Y. (2009) .*The Arabian Journal for Science and Engineering*. 34-55.
- [8] D.HARKATI (Mémoire de doctorat UNIVERSITE De Biskra).
- [9] Albright, T. A., Burdett, J. K., & Whangbo, M. H. (2013). *Orbital interactions in chemistry*. John Wiley & Sons.
- [10] Whangbo, M. Burdett, J. Albright, T. (1985) *Orbital Interactions in Chemistry*. Wiley, New York.
- [11] Yang, W., & Mortier, W. J. (1986). The use of global and local molecular parameters for the analysis of the gas-phase basicity of amines. *Journal of the American Chemical Society*, 108(19), 5708-5711.

# *Conclusion*

## Conclusion

Dans ce travail, nous avons présenté une étude computationnelle dans le champ d'application est a priori très étendu puisque les méthodes de la chimie théorique et informatique sont désormais capables de reproduire la plupart des grandeurs physicochimiques ou de la réactivité de manière satisfaisante.

Nous avons décrit dans cette étude, les propriétés structurales, électroniques pour l'obtention d'une information suffisamment complète sur le noyau indole.

Cette étude démontre que les calculs réalisés par la méthode DFT/B3LYP présente une approche puissante pour comprendre les propriété des composés organiques de taille moyenne.

Ensuite nous avons étudiés l'effet de la substitution sur les paramètres électroniques et énergétiques de noyau de base l'indole. En effet, cette étude nous permet de prédire la réactivité chimique des dérivés de l'indole. Il peut être décrit formellement comme la fusion d'un cycle benzénique et cycle pyrrole. Pour avoir l'effet de la substitution sur les paramètres électroniques et énergétiques et leur incidence sur la stabilité et la réactivité chimique de l'indole, deux séries de molécules substituées ont été étudiées, l'effet de substitution sur le noyau pyrrole en position N1, C2 et C3 et l'effet de substitution sur le noyau benzénique en position C5.

La substitution de l'indole dans le N-3-di-méthyl-5 NH<sub>2</sub> indole montre plus petit écart énergétique HOMO-LUMO (4,7927694), la position C3 est prévue pour être le principal centre de la réactivité de l'indole. La substitution en position (C5) dans indole conduit à une augmentation de la réactivité du dérivé d'indole par rapport à un indole non substitué. Finalement une étude qualitative de la relation structure-propriétés et activités a été réalisée sur les dérivés indoliques. Les molécules étudiées présentent une activité pharmacologique. La nature des groupements qui se lient sur le noyau de base des molécules étudiées affecte sur leurs propriétés physicochimiques et par conséquent sur leurs propriétés pharmacologiques .

## Résumé :

Aujourd'hui, la DFT (Density Functional Theory) constitue l'une des méthodes de chimie computationnelle les plus utilisées pour les calculs quantiques de structure électronique en chimie quantique et en physique de la matière condensée.

Le but de ce travail est d'étudier théoriquement du l'indole et de ses dérivés par modélisation moléculaire.

Dans ce travail, une recherche fondamentale et originale sur l'hétérocycle indole est réalisée dans le but est de prédire de la réactivité et de l'activité biologique du composé étudié et ses dérivés.

Les paramètres structuraux, électroniques de l'indole ont été calculés par les méthodes: DFT/B3LY parce que c'est la méthode le plus efficace. La nature de type de substituant influe sur les paramètres électroniques et énergétiques de noyau de base indole. En effet, cette étude nous permet de prédire la réactivité chimique des dérivés de l'indole.

**Mots clés :** Indole, Modélisation moléculaire, Effet de substitution, DFT.

## المخلص :

اليوم، نظرية الكثافة الوظيفية ( DFT ) هي واحدة من أكثر الطرق المستخدمة على نطاق واسع في الكيمياء الحاسوبية للحسابات الكمومية للبنية الإلكترونية في كيمياء الكم وفي فيزياء المادة المكثفة .

الهدف من هذا العمل هو الدراسة النظرية للإندول ومشتقاته عن طريق النمذجة الجزيئية . في هذا العمل ، يتم إجراء بحث أساسي وأصلي حول حلقة الإندول غير المتجانسة و الهدف من ذلك هو توقع التفاعلية والنشاط البيولوجي للمركب المدروس ومشتقاته .

تم حساب معاملات البنية الهندسية و الإلكترونية للإندول بطريقة DFT / B3LYP لأنها الطريقة الأكثر فعالية. تؤثر طبيعة الاستبدال في المركب على المعاملات الإلكترونية والطاقوية لنواة الإندول الأساسية. كما سمحت لنا هذه الدراسة بتوقع الفعالية الكيميائية لمشتقات الإندول.

**الكلمات المفتاحية :** إندول، النمذجة الجزيئية، تأثير الاستبدال، DFT.

## Summary :

Today, DFT (Density Functional Theory) is one of the most widely used methods of computational chemistry for quantum calculations of electronic structure in quantum chemistry and in condensed matter physics.

The aim of this work is to theoretically study indole and its derivatives by molecular modeling.

In this work, a fundamental and original research on the indole heterocycle is carried out, with the aim of predict the reactivity and the biological activity of the compound studied and its derivatives.

The structural, electronic parameters of indole were calculated by the method: DFT / B3LY because it is the most efficient method the method. The nature of the substituent type influences the electronic and energetic parameters of the indole core nucleus. Indeed, this study allows us to predict the chemical reactivity of indole derivatives.

**Keywords :** Indole, Molecular modelling, Substitution Effect, DFT.