



Année Universitaire : 2009-2010

Master Sciences et Techniques : CMBA
Chimie des Molécules Bio Actives



MEMOIRE DE FIN D'ETUDES
Pour l'Obtention du Diplôme de Master Sciences et Techniques

Synthèse et modélisation de nouvelles imidazo [4,5-b]pyridines à visées thérapeutiques

Présenté par:

El Ouedghiri Khossaf

Encadré par:

- Pr M. K. SKALLI

Soutenu Le 23 Juin 2010 devant le jury composé de:

- **Mr. FOUAD OUZZANI CHAHDI**
- **Mme. A. KANDRI RODI**
- **Mr .A. OULMEKI**
- **Mr. Y. KANDRI RODI**
- **Mr .M. K. SKALLI**



Stage effectué au: Laboratoire de Chimie Organique Appliquée "LCOA".

Mémoire de fin d'études pour l'obtention du Diplôme de Master Sciences et Techniques

Nom et prénom: El ouedghiri Khossaf

Année Universitaire : 2009/2010

Titre: Synthèse et modélisation de nouvelles imidazo[4,5-b]pyridines à visées thérapeutiques

Résumé

Ce travail concerne la synthèse de nouveaux hétérocycles en série des imidazo[4,5-b]pyridines qui pourraient présenter des propriétés pharmacologiques très intéressantes.

La partie bibliographique rapporte quelques synthèses des dérivés d'imidazo[4,5-b]pyridine.

La partie théorique et la partie expérimentale concernent la synthèse de la 6-bromo-2-phenyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridine, de 3-benzyl-6-bromo-2-phenyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridine et 4-benzyl-6-bromo-2-phenyl-4H-imidazo[4,5-b]pyridine par alkylation au moyen du chlorure de benzyle et la synthèse de 6-bromo-2-phenyl-4-(prop-2-ynyl)-4H-imidazo[4,5-b]pyridine et 6-bromo-2-phenyl-3-(prop-2-ynyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridine par alkylation par bromure de propargyle.

Par la suite, on a fait la réaction de cycloaddition entre 6-bromo-2-phenyl-4-(prop-2-ynyl)-

4H-imidazo[4,5-b]pyridine et le benzyle azide. L'étude par modélisation de ces composés confirme bien les structures proposées.

Mots clés: imidazo[4,5-b]pyridine, réaction de cycloaddition dipolaire, modélisation, RX, Réaction d'alkylation Gaussien 03, DFT/B3LYP.



Remerciements

*JE Témoinne ma profonde reconnaissance et mes vifs remerciements à notre responsable du master Mr FOUAD OUAZZANI CHAHDI qui, sans sa confiance, sa générosité et sa patience, ce travail n'aurait vu le jour. Je le remercie aussi d'avoir cru à mes compétences et de m'avoir fourni d'excellentes conditions de travail. Qu'il trouve ici l'expression de ma reconnaissance et de ma gratitude
Merci beaucoup.*

Mes profonds respects à mon encadrant Mr KHALID SKALLI que je remercie infiniment pour avoir pris la responsabilité de diriger ce travail et pour ses précieux conseils sur la façon de l'élaborer.

Mes plus sincères remerciements vont également à Messieurs les membres du jury, d'avoir accepté d'examiner avec patience ce travail.

je remercie bien mon collègue younes ouzidan qui m'a suivi tout au long de mon travail et qui a partagé avec moi tout son savoir faire en chimie.

Dédicaces



A ma mère, mon exemplaire et ma source de motivation .

A mon père dont je suis et je serais toujours fière.

A ma sœur et mon frère avec mes souhaits de réussite.

Sommaire

INTRODUCTION.....	1
Références	5
CHAPITRE1: Rappels bibliographiques sur la synthèse et la réactivité de quelques imidazo [4,5b] pyridines	6
I-Synthèse d'imidazo[4,5-b]pyridine.....	7
I-1-Synthèse d'imidazo [4,5-b] pyridine à partir de l'imidazole.....	7
I-2-Synthèse d'imidazo [4,5-b] pyridine à partir de la pyridine	8
II- Réactivités des imidazopyridines.....	20
II-1-Rappel sur l'alkylation.....	17
II-2-Rappels sur les réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 :	18
Références	20
CHAPITRE 2 : synthèse et modélisation de nouveaux systèmes hétérocycliques des imidazo [4,5-b] pyridines	22
PARTIE THEORIQUE.....	23
1-Synthèse de la 6-bromo-2-phenyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridine	24
2- Alkylation par chlorure de benzyle.....	27
3-Synthèse des triazoles contenant le noyau imidazopyridine ...	29
3-1-Alkylation par bromure de propargyle.....	29
4-Réaction de cycloaddition	31
MODELISATION MOLECULAIRE	32
1- Principe HSAB.....	33
2- Indices de FUKUI.....	34
Référence.....	37



PARTIE EXPERIMENTALE.....	39
CONCLUSION.....	43
ANNEXES	44

Abréviations

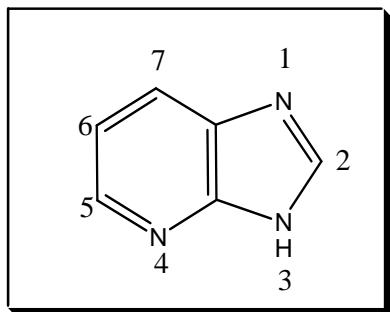
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire.
DMSO	Diméthyl sulfoxyde deutérie.
Ph	Phényle
Me	Méthyle
Ppm	Partie par million.
DFT	Théorie de la fonctionnelle densité
DMF	Diméthyleformamide
Rdt	Rendement.
s	Singulet.
d	Doublet
dd	Doublet de doublet
t	Triplet
m	Multiplet
δ	Déplacement chimique
J	Constante de couplage
THF	Tétrahydroforane



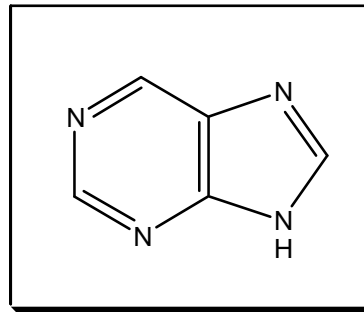
Introduction



Les imidazo[4,5-b]pyridines sont une classe de composés biologiquement actifs. L'imidazo[4,5-b]pyridine **1** est l'analogue structural le plus étroit de la purine **2**, qui est responsable, avec la pyrimidine, du codage et de la transmission de l'information héréditaire [5,2,3].



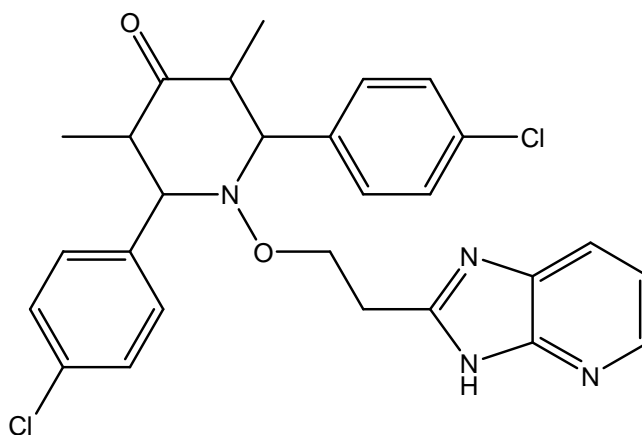
1



2

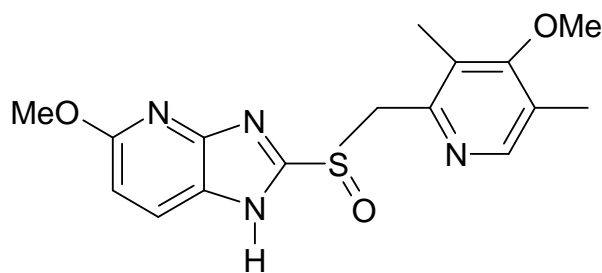
Ils sont dotés d'activité anticancéreuse [1], antivirale [2], antimittotique [3] et tuberculostatique [4] selon la nature et la position des substituants sur l'hétérocycle.

Ces squelettes ont été, notamment, introduits dans des structures d'agents antibactériens, à titre d'exemple, l'imidazo(4,5-b)pyridin-2-yl **3**, antibactérien puissant contre les *bacillus* et les *staphylococcus aureus* ; il possède également une activité antimycotique contre *Aspergillus flavus* [6].



1-[2-(Imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)éthoxy]-2,6-bis(p-chlorophényl)-3,5-diméthyl pipéridin-4-one

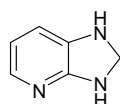
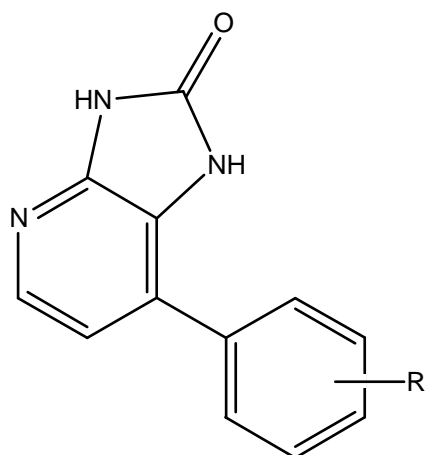
De même, le ténatoprazole **4** - décrit dans le brevet EP 254.588-1 - fait partie des médicaments inhibiteurs de la pompe à protons, c'est-à-dire ceux qui inhibent la sécrétion d'acide gastrique et sont utiles pour le traitement des ulcères gastriques et duodénaux. Il peut également être utilisé dans le traitement du reflux gastro-oesophagien, des hémorragies digestives, en raison de sa demi-vie d'élimination relativement longue [7].



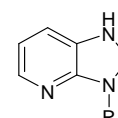
Ténatoprazole

La préparation des composés comportant un noyau imidazo[4,5-b]pyridine constitue un thème de recherche important en synthèse organique, compte tenu des nombreuses activités biologiques qu'ils peuvent présenter.

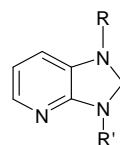
Dans certaines molécules biologiquement actives renfermant le motif imidazo[4,5-b]pyridine, les atomes d'azote de l'imidazole peuvent être non substitués, mono ou disubstitués. De même, le carbone 2 de l'imidazole, est parfois, alkylé ou carboxylé sous forme de l'imidazo[4,5-b]pyridin-2-one. C'est le cas du 1,3-dihydro-phénylimidazo[4,5-b]pyridin-2-one qui s'est révélé efficace pour le traitement des agents inflammatoires [8].



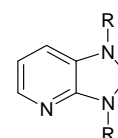
non substitué



monosubstitué



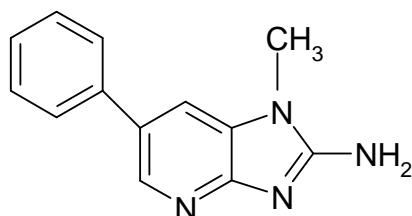
différemment disubstitué



symétriquement disubstitué

1,3-dihydro-phénylimidazo[4,5-b]pyridin-2-one

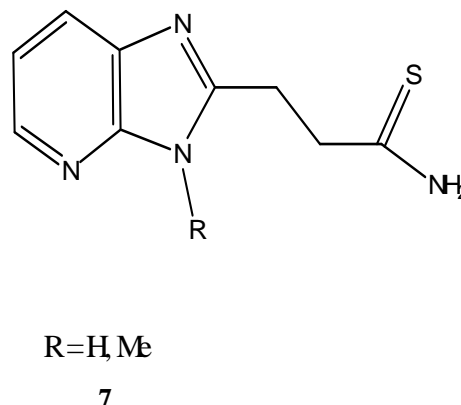
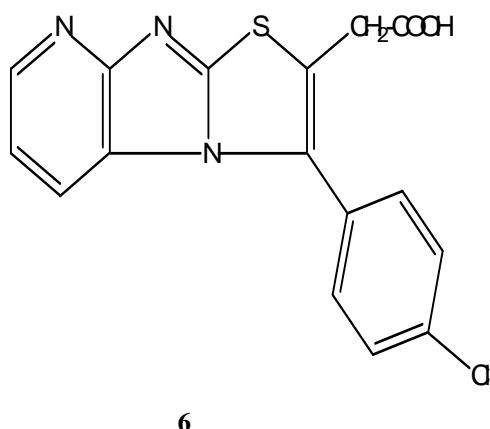
Autres que les propriétés curatives présentées dans les molécules renfermant le motif imidazo[4,5-b]pyridine, certaines d'entre elles sont très toxiques, c'est le cas, par exemple, du 2-amino-1-méthyl-6-phénylimidazo[4,5-b]pyridine Phip 5, qui est un composé mutagénique et carcinogénique formé lors de la cuisson de la viande [9,10].



2-amino-1-méthyl-6-phényl-imidazo[4,5-b]pyridine



Les imidazopyridines contenant du soufre dans leurs structures 6 peuvent être utilisées comme agents immunomodulateurs [5]. Le composé 7 a démontré un effet tuberculostatique [11].



La première partie de ce rapport sera consacrée à des rappels bibliographiques concernant la synthèse et la réactivité de quelques molécules renfermant le motif imidazo[4,5-b]pyridine.

Les deux parties théoriques et expérimentales seront réservées, d'une part, à la préparation de nouveaux dérivés d'imidazo[4,5-b]pyridine par des réactions d'alkylation et d'autre part à la synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques obtenus par cycloaddition dipolaire 1,3 à partir des imidazo[4,5-b]pyridine alkylées ainsi que l'étude théorique optimale de ces molécules.

Et on finira par une conclusion générale.

Références :

- [1] C. Temple; J. D. Rose; R. N. Comber ; G. A. Rener, *J. Med. Chem.*, **30**, 1746, (1987)
- [2] G. Cristalli; S. Vittori; A. Eleuteri ; M. Grifantini; R. Volpini ; G. Lupidi ; L. Capolongo ; E. Pesenti, *J. Med. Chem.*, **34**, 2226, (1991)
- [3] C. Temple , *J. Med. Chem.*, **33**, 656, (1990)
- [4] L. Bukowski; M. Janowiec, *Pharmazie*, **44**, 267, (1989)
- [5] C. H. Senanayake, L. E. Fredenburgh, R. A. Reamer, J. Liu, R. D. Larsen, T. R. Verhoeven, et P. J. Reider, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 5775 (1994).
- [6] S. Parthiban, G. Kabilan ; S. Aridoss, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **41**



268–275, (2006)

- [7] F. Domagala ;F Herve, *Gastroenterology*, **124**, 231, (2003)
- [8] M Anzini ; L. Mennuni ; F. Ferrari ; F. Makovec ; S. Kleinrath Vomero, *J. Med. Chem.*, **49**, 6451, (2006)
- [9] U. Gerbl, M. Cichna , M. Zsivkovits , S. Knasmüller, G. Sontag, *Journal of Chromatography B*, **802** 107–113, (2004).
- [10] H. Frandsen *Food and Chemical Toxicology* **45**, 863–870, (2007).
- [11] P. H. L. Wei et S. C. Bell, *US Pat* 4, 293,696 (1981).

Rappels bibliographiques

Faculté des Sciences et Techniques - Fès
BP 2202 – Route d'Imolizer – FES
Tél : (212 0) 535 578211 Fax : (212 0) 535 578211

sur la synthèse et la réactivité



I-Synthèse d'imidazo[4,5-b]pyridine :

En raison du grand nombre de structures biologiquement actives comprenant un motif imidazo[4,5-b]pyridine, la littérature rapporte beaucoup de travaux relatifs à la synthèse de ces structures.

Les imidazo[4,5-b]pyridines peuvent être synthétisées à partir des dérivés de l'imidazole ou de la pyridine. Les procédures préparatoires les plus importantes utilisent des dérivés aminés de la pyridine en tant que composés initiaux pour la synthèse des imidazopyridines. Les précurseurs principaux sont les o-diaminopyridines (o-DAP).

I-1-Synthèse d'imidazo [4,5-b] pyridine à partir de l'imidazole :

La synthèse des imidazo[4,5-b]pyridines à partir de l'imidazole est moins répandue à cause de la faible accessibilité aux composés de départ. Cependant, avec des dérivés simples d'imidazoles, ces synthèses trouvent des applications limitées.

Ainsi, la 2-aminoimidazole-4-one **8** a été employée par S. Lindstrom et Coll. [1] pour obtenir l'imidazopyridine, son interaction avec la β -amino- α -phénylacroleïne **9** en présence du dérivé bistriméthylsilyl de l'acétamide a donné la 2-amino-6-phényl-1-méthyl-imidazopyridine **10** avec un rendement de 26 % (Schéma 1).

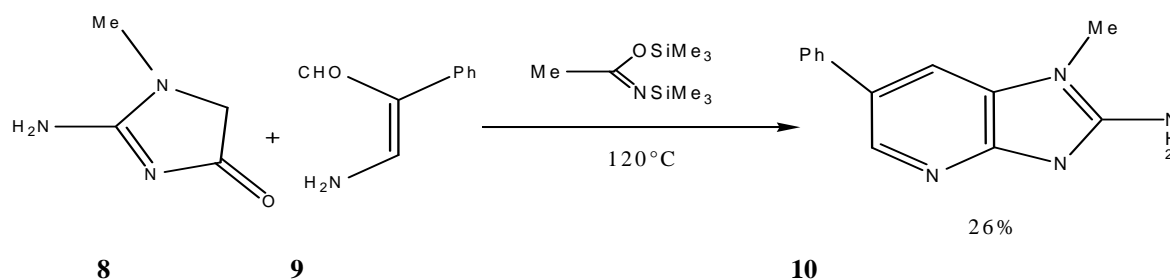


Schéma 1

S. Grivas et coll. [2] ont synthétisé la molécule **12** par la réaction de la 2-aminoimidazole-4-one **8** avec le composé **11** en présence du glycol à 160°C avec un bon rendement (Schéma 2).

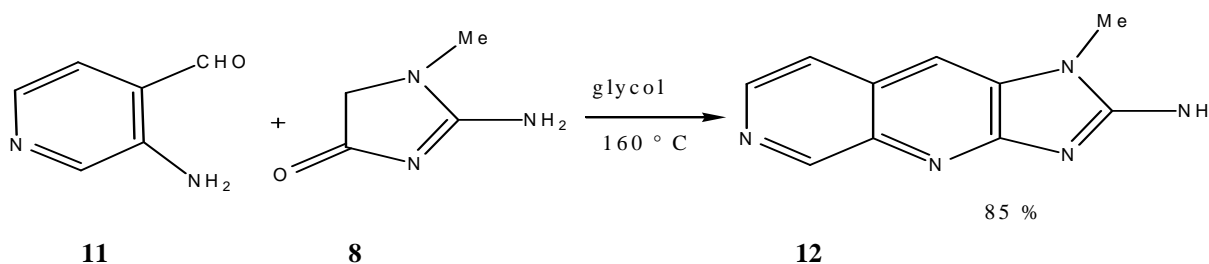


Schéma 2

E. M. Essassi et Coll. [3] rapportent la synthèse du composé **14** par chauffage au reflux de l'acétylacétone avec la 1,5-Diamino-2-phénylimidazole **13** (Schéma 3).

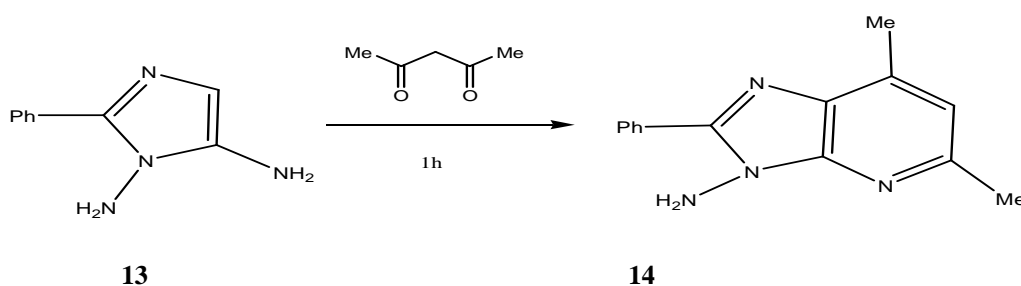
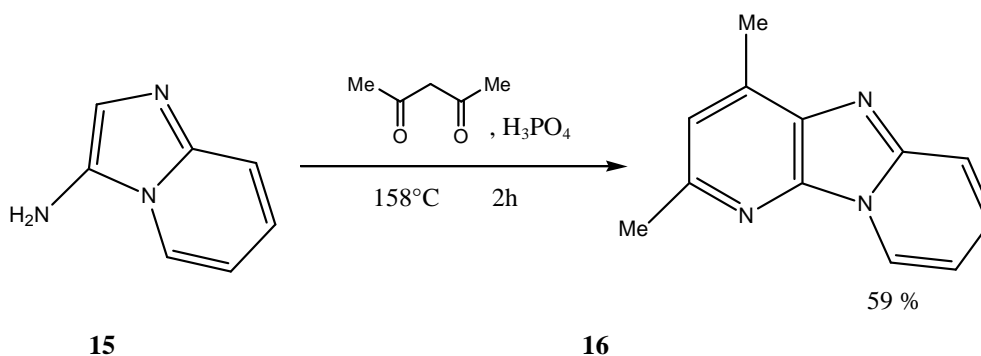


Schéma 3

L'imidazopyridine **16** a été formée avec un rendement de 59% par condensation de la 3-aminoimidazo [1,2-a] pyridine **15** avec l'acétylacétone, selon le procédé décrit par Y. Blache et coll. [4].





R. Lis et Coll. [5] ont synthétisé la 1,2-Diméthyl-5-phényl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-7-ol **18** par cyclisation intramoléculaire de l'azométhine **17** obtenu à partir de la 4-amino-1,2-diméthylimidazole au reflux de l'oxyde diphénylique (Schéma 4).

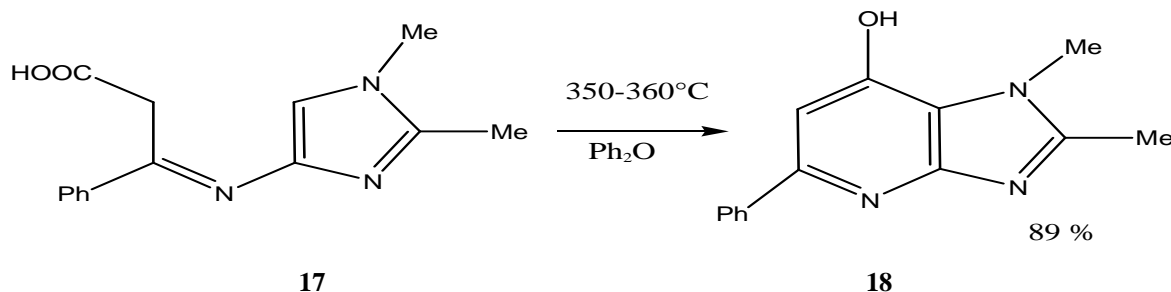


Schéma 4

I-2- Synthèse d'imidazo[4,5-b]pyridine à partir de la pyridine:

M. Israel et coll. [6] ont synthétisé une molécule d'imidazopyridine **19** à partir de la pyridine. Le procédé à quatre phases suggéré comporte la bromation de la 2-amino-6 méthylpyridine **20** pour obtenir la 2-amino-5-bromo-6-méthylpyridine **21** qui par nitration conduit à la formation du 2-amino-3-nitro-6-méthylpyridine **22**. La réduction de ce dernier et son traitement par HCO_2H fournit le produit **19** désiré (Schéma 5).

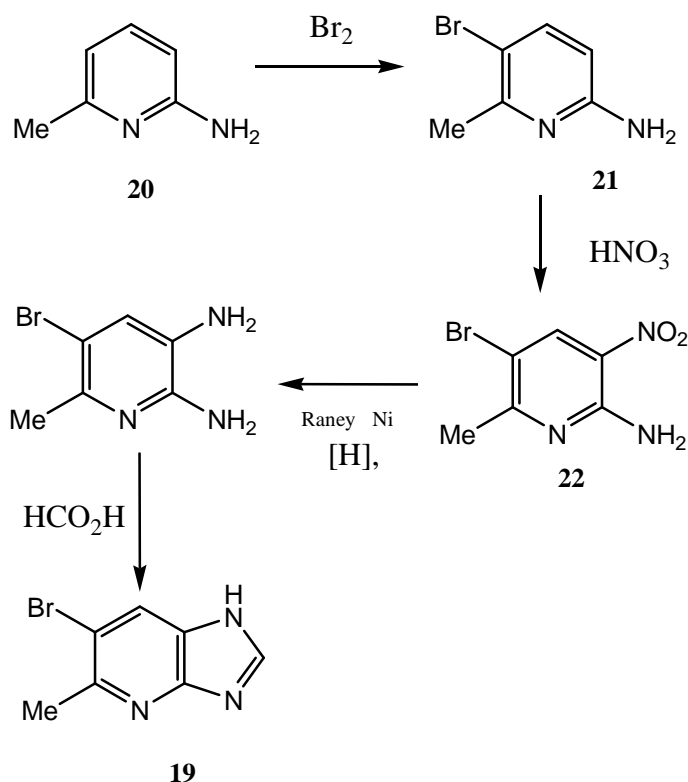


Schéma 5

Yu. M. Yutilov et coll. [7] ont synthétisé le composé **25** avec un rendement de 80% à partir



de la réduction du 3-nitro-2-méthylaminopyridine **23** par l'hydrogène sous pression atmosphérique à température ambiante dans l'orthoformiate d'éthyle. La cyclisation passe par l'intermédiaire **24** et quand ce dernier est isolé et purifié à l'air, il s'oxyde facilement. (Schéma 6).

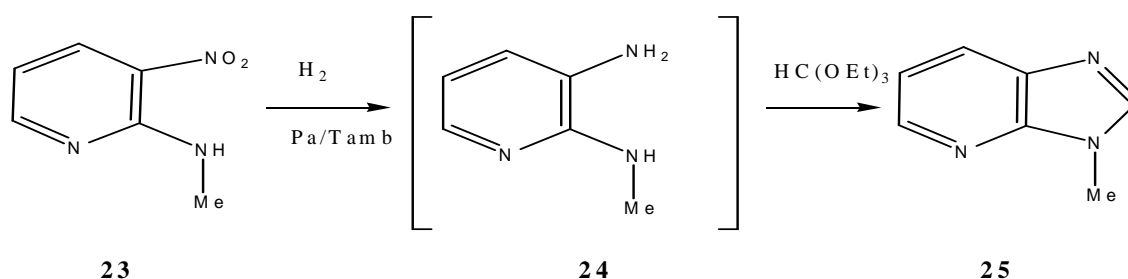
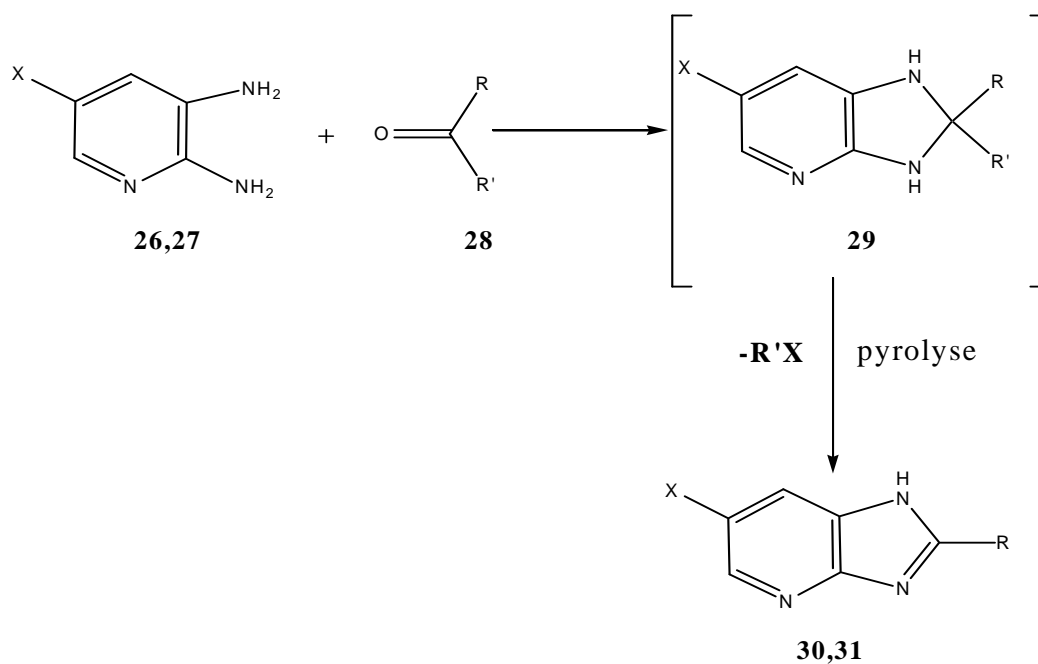


Schéma 6

La réaction entre les diamines **26** et **27** et les cétones **28** employée par R.K. Dubey [8], fournit d'abord la dihydroimidazo[4,5-b]pyridine **29** qui, par chauffage à haute température, élimine un hydrocarbure et permet d'obtenir les composés **30** et **31** (Schéma 7).



Avec R= Ph, Me ; R'= Et, CMe₃ ; X= H, Br

Schéma 7



R. K. Smalley [9] a synthétisé l'imidazopyridine **33** avec un rendement de 15% par un mélange de peroxyde hydrogène et d'acide formique qui oxyde l'ortho-diaminopyridine **32** contenant un atome d'azote tertiaire selon le schéma 8 suivant :

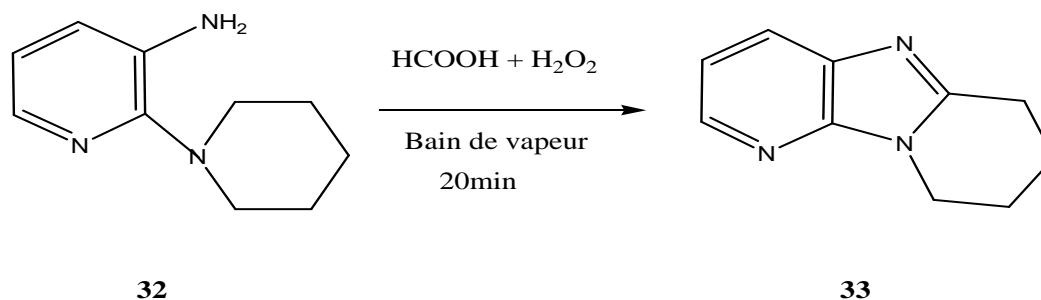


Schéma 8

J. B. Campbell et coll. [10] ont synthétisé le 1H-imidazo[4,5-b]pyridine substitué en position 2 par la réaction du 2,3-diaminopyridine avec des aldéhydes aryles substitués uniquement dans l'eau à 100 °C en une seule étape avec un excellent rendement (Schéma 9).

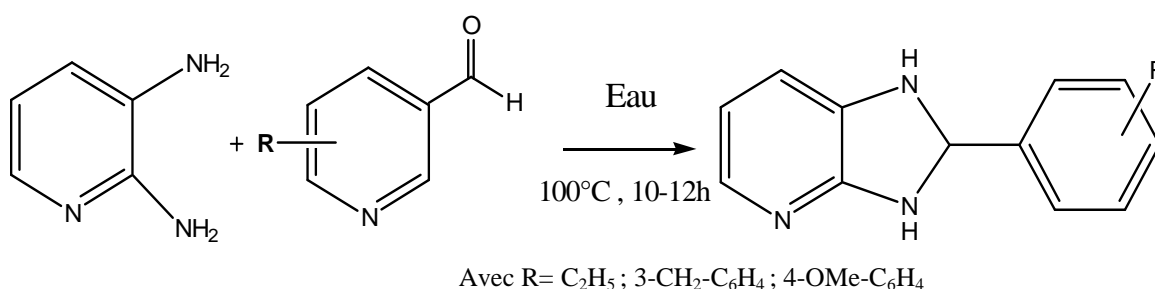


Schéma 9

La réaction de la 2-chloro-3-iodopyridine **34** et l'aniline en présence de l'acétate de palladium et le BINAP, dans le toluène employant le carbonate de césium comme base, conduit à l'aminopyridine **35**. Le couplage de **35** et de la 3,4-(méthylendioxy)aniline donne le diaminopyridine **36**, ce dernier subi une cyclisation par le triphosgène, en présence de la triéthylamine comme base dans le THF, conduisant à l'imidazo[4,5-b]pyridin-2-one disubstituée **37**, selon le schéma réactionnel ci-dessous(10) ;

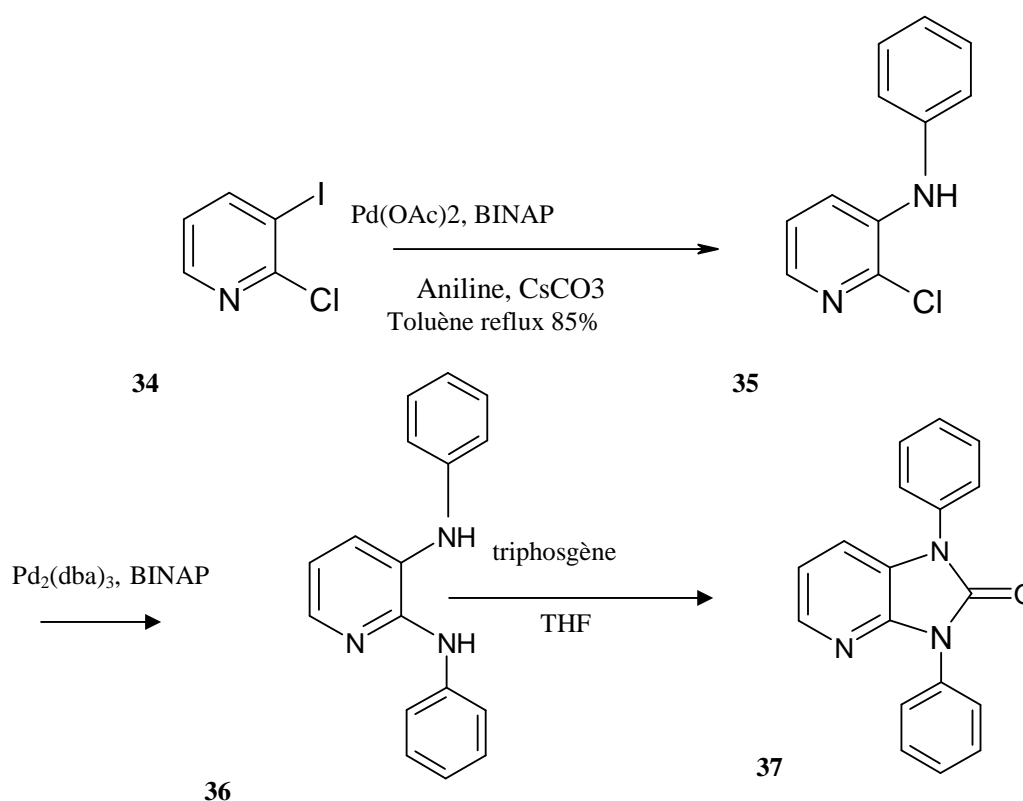


Schéma10

Zhiqiang Guo et al.[11], ont synthétisé la 3-(4-methoxy-phényl)-5-méthyl-7-(1-propyl-butylamino)-1,3-dihydro-imidazo[4,5-b]pyridin-2-one **11**, précurseur des antagonistes, le produit de départ **39** est obtenu par sulfonation monosélective de la 4-hydroxy-6-méthyl-3-nitro-2(1H)-pyridone (commerciallement disponible) **38** par le benzyle suivi du traitement de l'intermédiaire ainsi formé **40** par le 4-aminoheptane, la chloration de **40** suivi d'une réaction avec l'aniline substituée (à température élevée) donne le composé de condensation **42**.

La réduction du groupe 5-nitro du **42** par Na₂S₂O₄ conduit au diaminopyridine correspondant **43** ce dernier subit une cyclisation par le triphosgène pour donner l'imidazopyridine **44**.

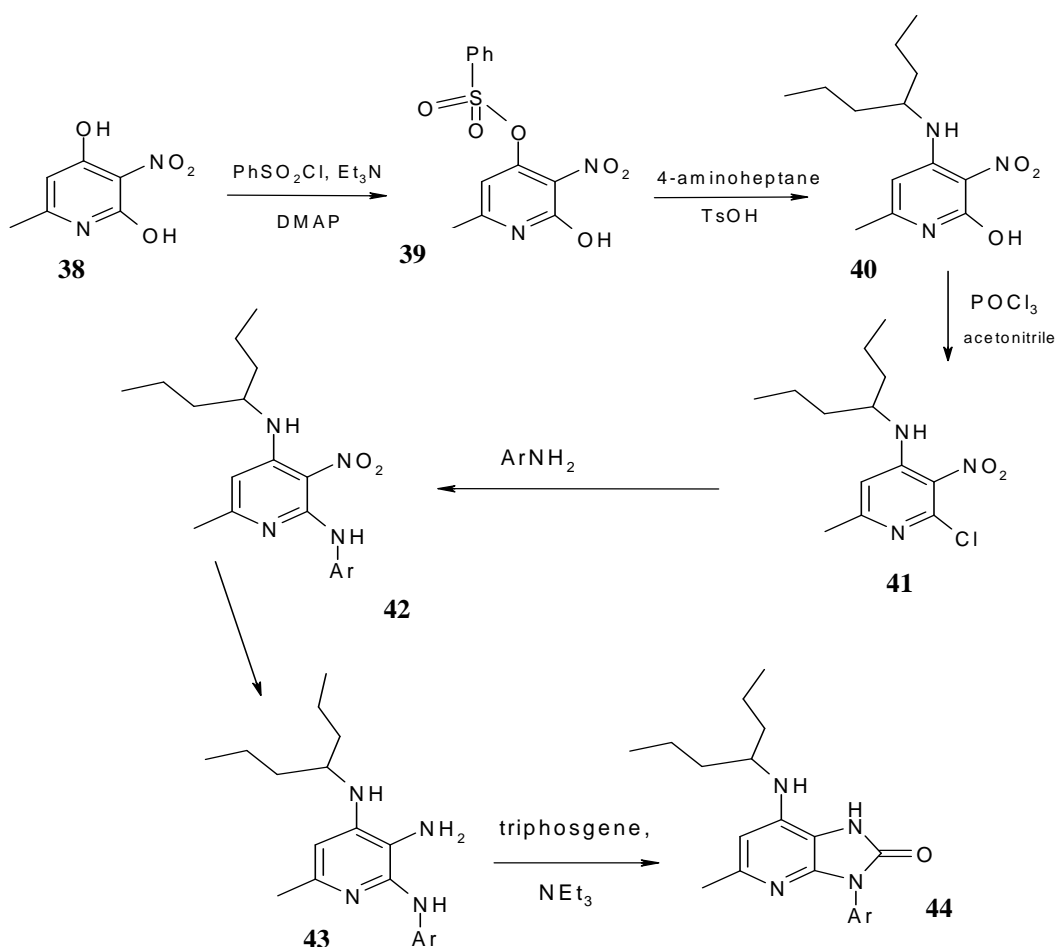


Schéma 11

Le polymère de Wang **45** a été utilisé par Monika Ermann et al.[12], dans le but de synthétiser une série des imidazo[4,5-b]pyridin-2-ones sur support, ainsi le traitement du **45** avec un excès de phosgène dans le THF conduit à la résine du carbonate activé **46** (dérivé de la chloroformiate), le **46** est converti en hétérocycle attaché au polymère **47** par action de 2-

amino-3-nitropyridine activé en présence de BSA et DMAP. La réduction de **47** en **48** suivi d'un traitement ,par une base, permet d'isoler le produit désiré **49** selon le schéma ci-dessous ;

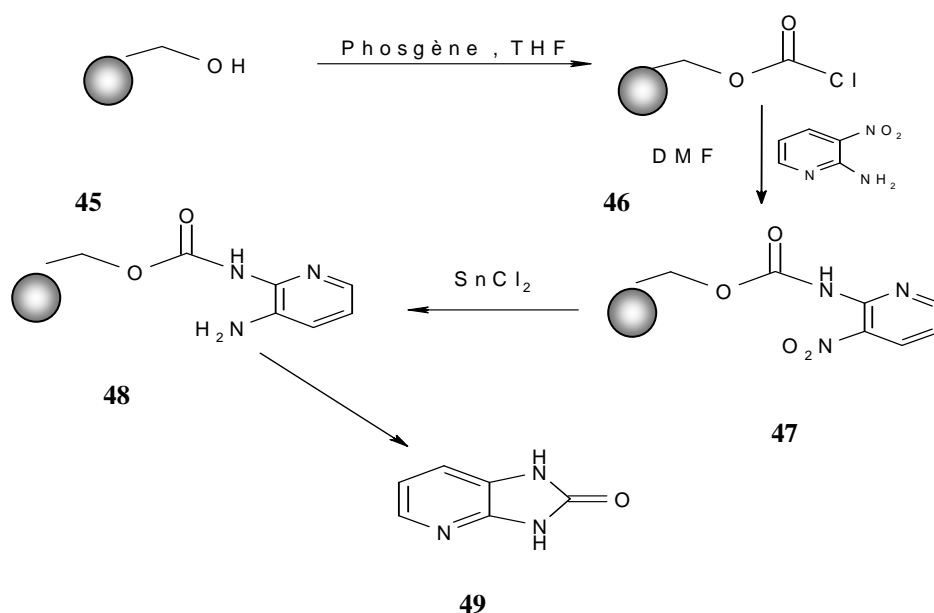


Schéma 12

Une autre méthode est décrite par Baldev Singh et al.[13]. Ainsi le traitement de **50** avec l'ammoniac conduit au nitrile **51** qui est hydrolysé par l'hydroxyde de sodium aqueux pour produire l'acide aminopyridine carboxylique **52**. Le traitement de **52** par le diphenyle phosphorazidate, en présence de la triéthylamine, donne l'intermédiaire **53** (acyle azide). L'isocyanate **54** est obtenu par réarrangement de Curtius de l'acyle azide **53** lui même subit une cyclisation intramoléculaire pour former en fin l'imidazopyridinone **55**. Le schéma réactionnel de cette synthèse est figuré selon le schéma 13 :

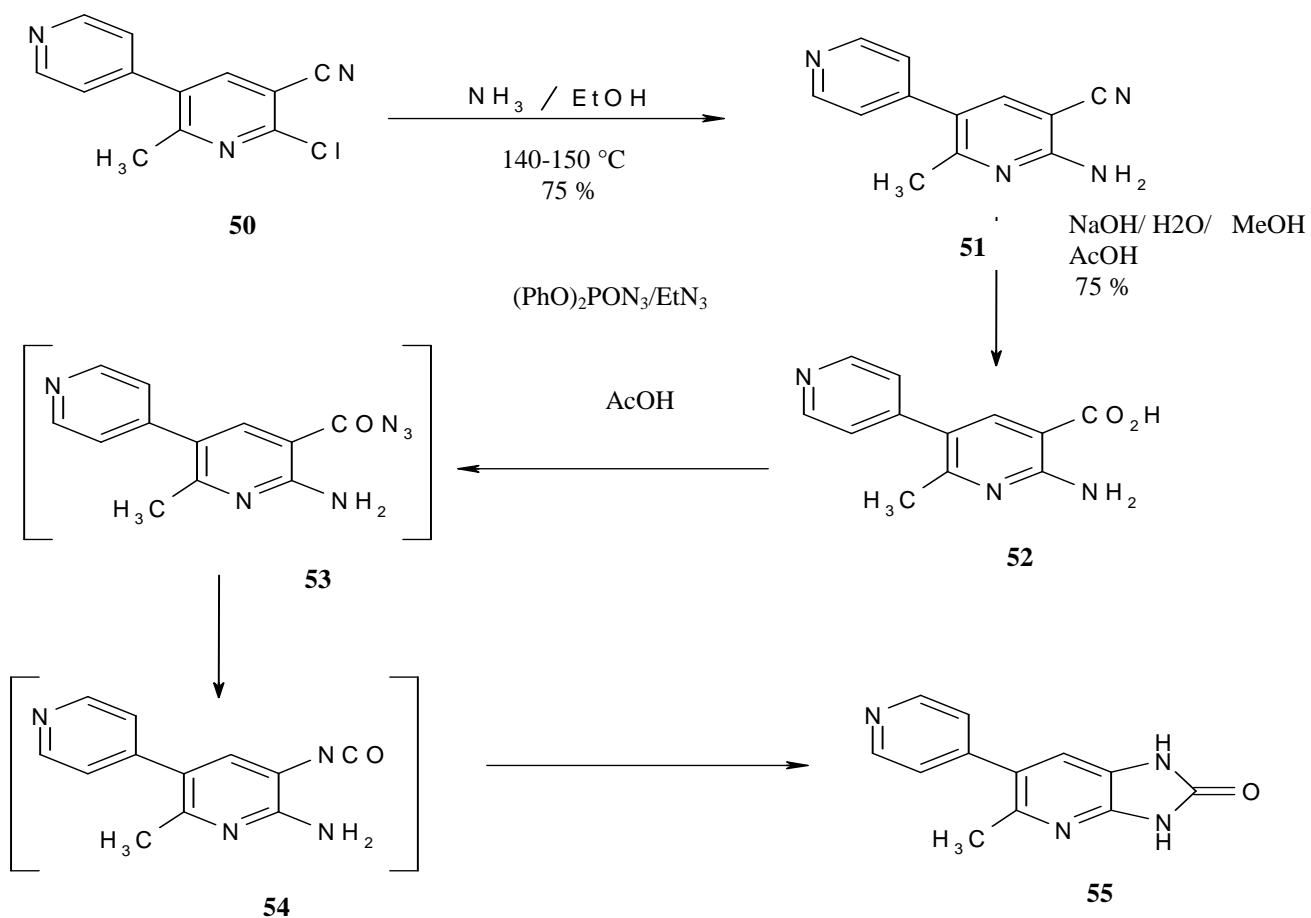


Schéma 13



II- Réactivités des imidazopyridines :

Les imidazopyridines sont deux cycles (imidazole et pyridine), ils présentent plusieurs sites réactifs, qui sont les azotes de l'imidazole et de la pyridine ainsi que les positions ortho, méta et para du cycle pyridine.

Ces sites réactifs peuvent provoquer des réactions de substitution nucléophile, électrophile, nitration, halogénéation, alkylation, acylation,...

Nous serons limités dans ce manuscrit par les réactions d'alkylation des azotes du noyau pyridine des imidazopyridines. . Nous citons à titre d'exemple les travaux de N.N. Smolyar et coll. [14] qui ont synthétisé l'acide [4-Oxo-1-(2'-oxo-1H-imidazo[4,5-b]-pyridin-5'-yl)pyrrolidinyl-3] carboxylique **59**, par alkylation de la 5-nitro-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]-pyridin-2-one **56** puis réduction du composé **57** par chauffage à ébullition d'hydrazine et enfin la réaction d'acide itaconique sur ce dernier pour obtenir le composé **59** avec un rendement de 46% selon le schéma 14 :

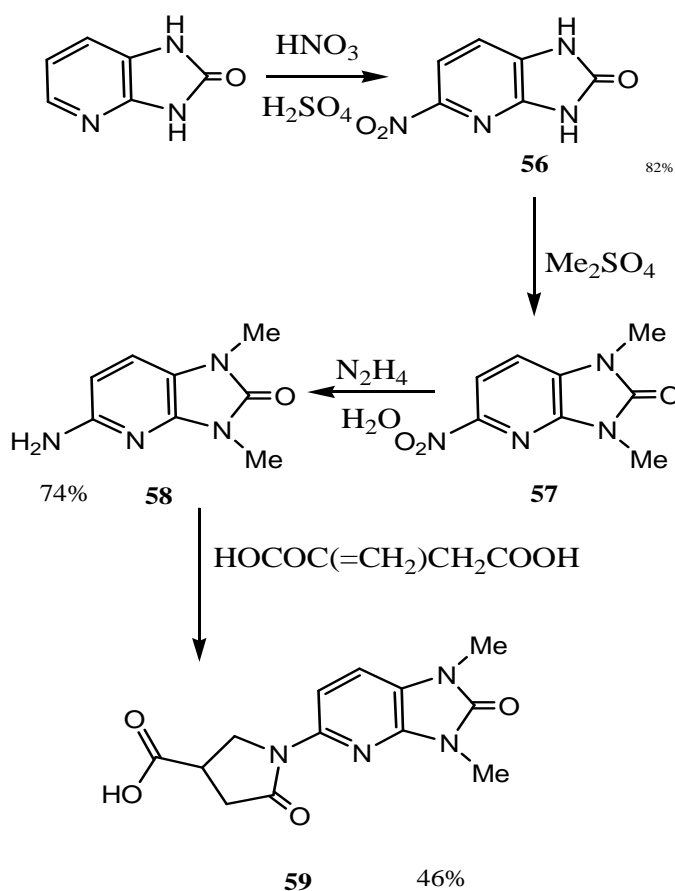


Schéma 14

Yu. M. Yutilov et coll. [15] ont réalisé la chloration et la bromation du 2,3 dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-one **60** dans l'acide acétique à 90°C pour former les 5,6-dichloro(-dibromo)-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-ones **61**.

L'iodation des mêmes substrats par ICl dans des conditions analogues mène au dérivé 6-iodo **62**, la chloration de ce dernier conduit à la formation du composé **63** (Schéma 15).

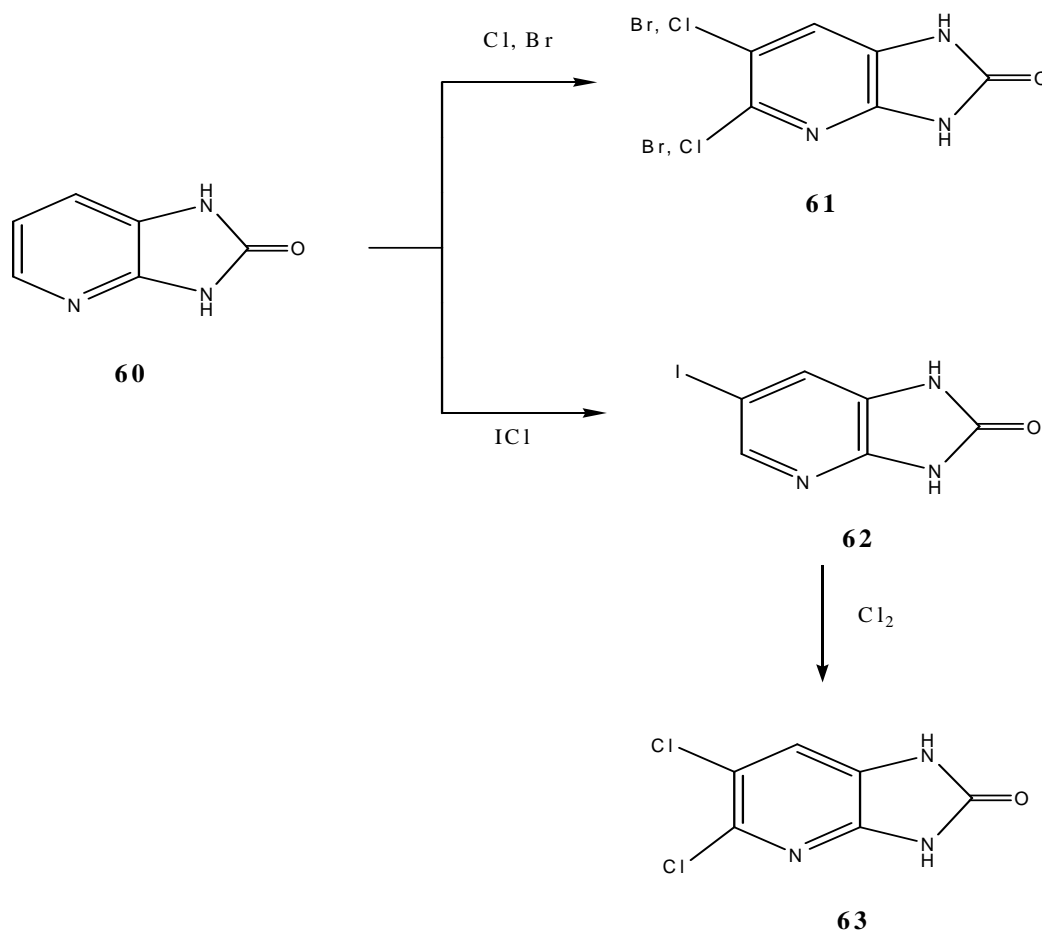


Schéma 15

Les mêmes auteurs [16] ont effectué une bromation du 6-bromo- et 6-chloro-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-ones **64** pour donner le 5,6-dibromo- et 5-bromo-6-chloro-2,3-dihydro-1H-imidazo- [4,5-b]pyridin-2-ones **65** respectivement représentées dans le schéma 16 suivant :

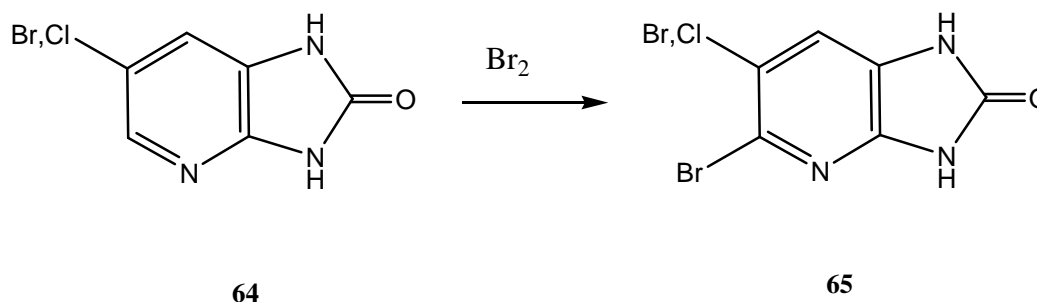


Schéma 16

II-1-Méthodes d'alkylation

Les techniques classiques d'alkylation peuvent faire appel soit à des bases fortes (les alcoolates de sodium ou de potassium, l'amidure de sodium dans l'ammoniac liquide ou le diméthylformamide [17-18]), soit à des bases faibles (le carbonate de potassium dans l'acétone [19]). Ces techniques présentent un certain nombre d'inconvénients : elles sont coûteuses, très lentes et les produits formés sont difficiles à purifier. Face à toutes ces difficultés, les chercheurs ont mis au point une autre méthode d'alkylation très efficace : la catalyse par transfert de phase (C.T.P) [20] sur le plan de synthèse, cette dernière présente plusieurs avantages :

- ✓ Gain d'énergie (réaction à température ambiante).
- ✓ Bon rendement.
- ✓ Facilité d'exécution.

Selon la nature de la base, on distingue deux types de catalyse :

- ✓ La CTP liquide/liquide : la base utilisée est une solution de soude dans un solvant aprotique comme le dichlorométhane, le benzène ou le toluène.
- ✓ La CTP solide/liquide ; fait intervenir une base moins forte comme le carbonate de potassium dans la DMF en présence d'un catalyseur comme le bromure de tétra-n-butylammonium.

Dans la catalyse par transfert de phase solide/liquide, le sel insoluble de l'espèce anionique est en suspension dans le solvant organique qui contient le catalyseur de transfert de phase : le bromure de tétrabutylammonium et le substrat.

II-2-Réaction de cycloaddition

Réactivités des azides

Je vais citer quelques exemples de cycloaddition 1,3 sans utilisation de catalyseur

Les benzylazides réagissent, de préférence, sur les composés acétyléniques [21] pour donner naissance aux 1,2,3-triazoles, composés très recherchés du fait de leurs diverses applications.

En 1898, Michael et coll. [22] ont réalisé la condensation du phénylazide avec l'acétylène dicarboxylate d'éthyle. A partir de ce moment, plusieurs grands travaux se sont succédés utilisant le même type de condensation.

Ainsi, Looker [23] a mis au point les composés triazoliques suivant à partir de l'azidure de tropyllium et des composés acétyléniques correspondants (Schéma 17).

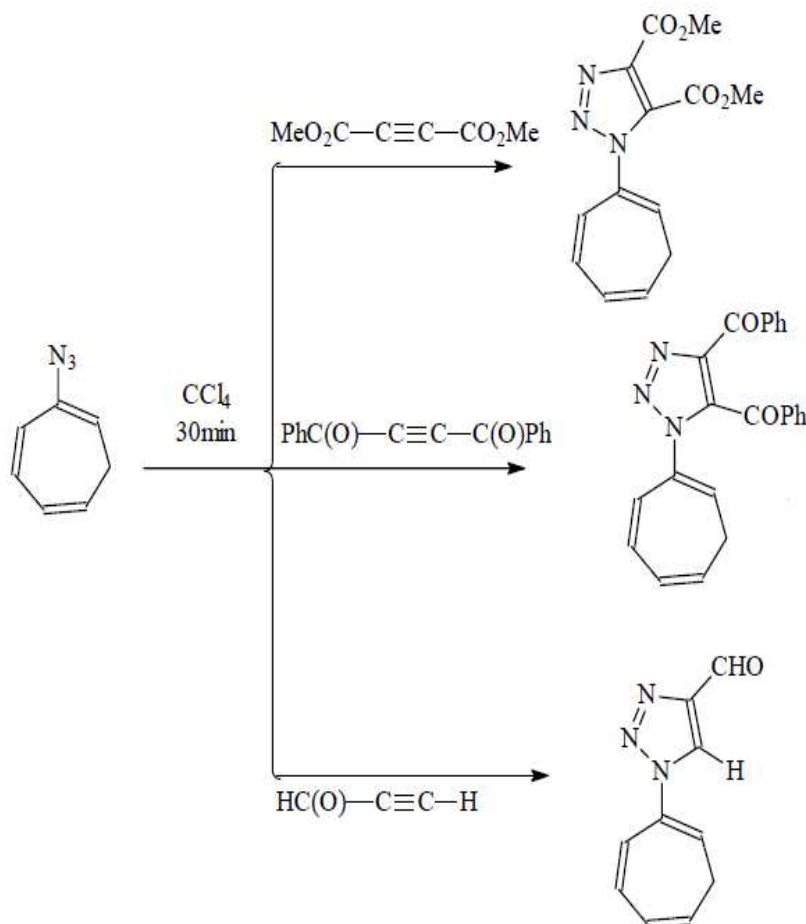


Schéma 17

L'Abbe [24] a montré que la réactivité des azides avec les alcyne dissymétriques s'effectue selon le choix des orientations pour donner deux triazoles regioisomères **66a** et **66b** dont le majoritaire et celui portant un groupe électroattracteur sur le carbone C₄ du cycle triazolique (Schéma 18).

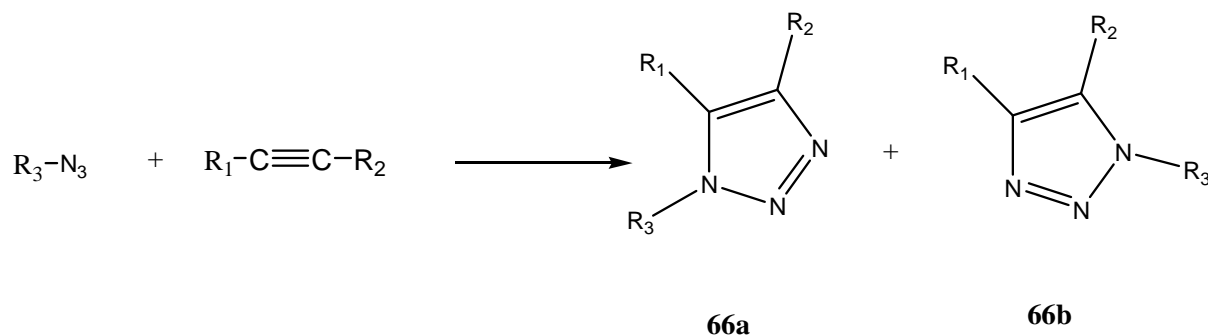


Schéma 18

Le même constat a été fait par Vereshch et coll. [25] ont fait la condensation des azides organiques sur les cétones acétyléniques (Schéma 19).

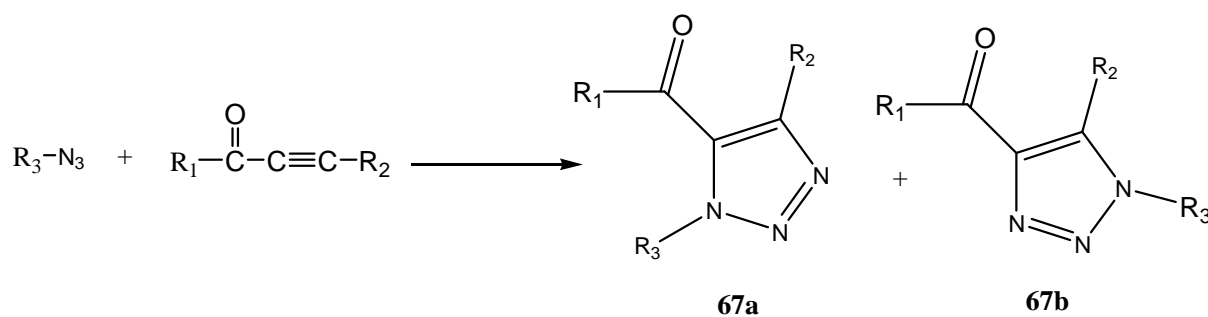


Schéma 19

Références:

[1] S. Lindstrom, *Acta Chem. Scand.*, **49**, 361 (1995).

[2] S. Grivas et E. Ronne, *J. Chem. Res. (S)*, **7**, 268 (1994).



- [3] E. M. Essassi, R. Zniber, A. Bernardini et Ph. Viallefont, *J.Heterocycl. Chem.*, **20**, 1015 (1983).
- [4] Y. Blache, A. Gueiffier, O. Chavignon, H. Viols, J. C. Teulade, et P. Chapat, *Heterocycles*, **38**, 1527 (1994).
- [5] R. Lis, J. A. Traina, et J. C. Huffman, *J. Heterocycl. Chem.*, **27**, 531 (1990).
- [6] M. Israel et A.R. Day, *J. Org. Chem.*, **24**, 1455-1460, (1959).
- [7] Yu. M. Yutilov, R. M. Bystrova et N. F. Kazarinova, **201**,410, (1967).
- [8] R. K. Dubey et C. V. Ratnam, *Indian J. Chem.*, 863 (1980).
- [9] R. K. Smalley, *J. Chem. Soc. (C)*, **80**, (1966).
- [10] J. B. Campbell, J. M. Greene, E. R. Lavagnino, D. N. Gardener, A. J. Pike, J. Snoddy, E. C. Taylor, *J. Heterocycl. Chem.*, **23**, 669–672,(1986).
- [11] G. Zhiqiang , John E. Tellew, S. Raymond Gross, D. Brian , G. Jonathan , M. Haddach, M. Kiankarimi, M. Lanier, Bin-Feng Li, *J. Med. Chem.*, **48**, 5104-5107, (2005).
- [12] M. Ermann, M. Nadja. Simkovsky, M. S. Roberts, M. D. Parry, D. Andy. Baxter *J. Comb. Chem.*, **4**, 352-358, (2002).
- [13] B. Singh, R. E. Bacon, S. Robinson, K. Richard Fritz , Y, George Leshner, V. Kumar, J.A. Dority *J. Med. Chem.*, **37**, 248-254, (1994).
- [14] N.N. Smolyar, N. N. Troyan, A. B. Vasilechko, D. A. Lomov, et Yu. M. Yutilov, *Russian Journal of Organic Chemistry*, **43**, 1706–1709, (2007).
- [15] Yu.M. Yutilov, V.F. Malyutina, , Kh.Ya. Lopatinskaya, et I.A. Svertilova, , *Russ. J. Org. Chem.*, **34**, 1363, (1998).
- [16] G. R Geen , P. M.; Kincey , P. G. Spoons, *Tetrahedron Lett.*, **42**, 1781–1784; (2001).
- [17] H. Leo. Sternbach, *Progr. Drug. Res.*, **22**, 229, (1978)
- [18] A. Rossi, A Hunger, J. Kebrle et K. Hoffman, *Helv. Chem. Acta.*, **163**, 1298, (1960)
- [19] R. Lattrell, W. Bartmann, C. Jochum, J. Musil, E. Granzer et Vomero, *Ger. Offen*, **2**, 707, (1978)
- [20] J. Davoll, *J. Chem. Soc.*, **308**, (1960)
- [21] A. Mickael, *J. Prakt. Chem.*, 48(2) 94 (1993)
- [22] A. Mickael, F. Luehn et H. Higbee, *J. Am. Chem.*, 20,377 (1898)
- [23] J.Looker, *J.Org. chem.* 30, 628 (1965)
- [24] G. L'Abbe, *Chem. Rev.*, 345 (1969)
- [25] L. I. Vereshch, L. G. Tikhonova, A. V. Malsikova, E. S. Serebryakova, A. G. Prodakove et T. M. Filippora. *Zh. Org Khim.*, 16, 730 (1980)





Synthèse et modélisation de nouveaux systèmes hétérocycliques des imidazo[4,5-b]pyridines



PARTIE

THEORIQUE

Les spectres RMN¹H ont été enregistrés sur un appareil Bruker AC 300 au centre universitaire régional d'interface C.U.R.I. à FES. Les déplacements chimiques sont donnés en ppm par rapport au TMS pris comme référence interne.

1-Synthèse de la 6-bromo-2-phenyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridine 69

Parmi les méthodes décrites concernant la synthèse des imidazo[4,5-b]pyridines, on trouve celles basées sur la condensation des diaminopyridines avec les dérivées d'acides carboxyliques ou aldéhydes[1], et qui présentent certains inconvénients à savoir : faible rendement, solvants toxiques et températures assez élevées.

Face à ces problématiques une nouvelle approche a été récemment optée par certains organiciens [2]. Dans cette méthode on utilise la condensation de 2,3-diaminopyridine avec les aldéhydes à des basses températures dans l'eau, nous l'avons choisie afin de synthétiser des imidazopyridines avec des rendements assez satisfaisants.

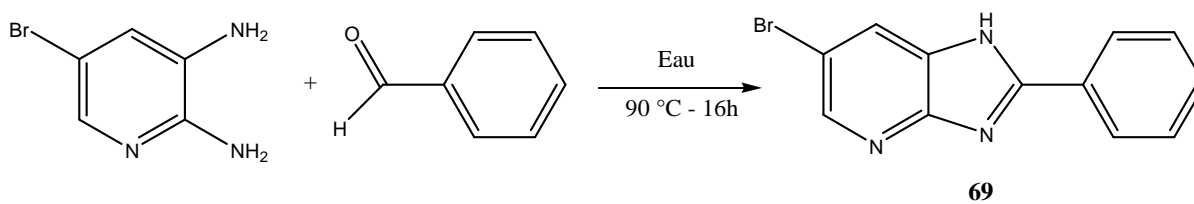


Schéma 20

70%

1-1 Caractérisation du

composé **69**

La structure du composé **69** a été parfaitement caractérisée par les données spectroscopiques (RMN ^1H).

Sur le spectre RMN ^1H , on observe un signal à 13,76 ppm relatif à l'hydrogène de l'azote de l'imidazopyridine (figure 1).

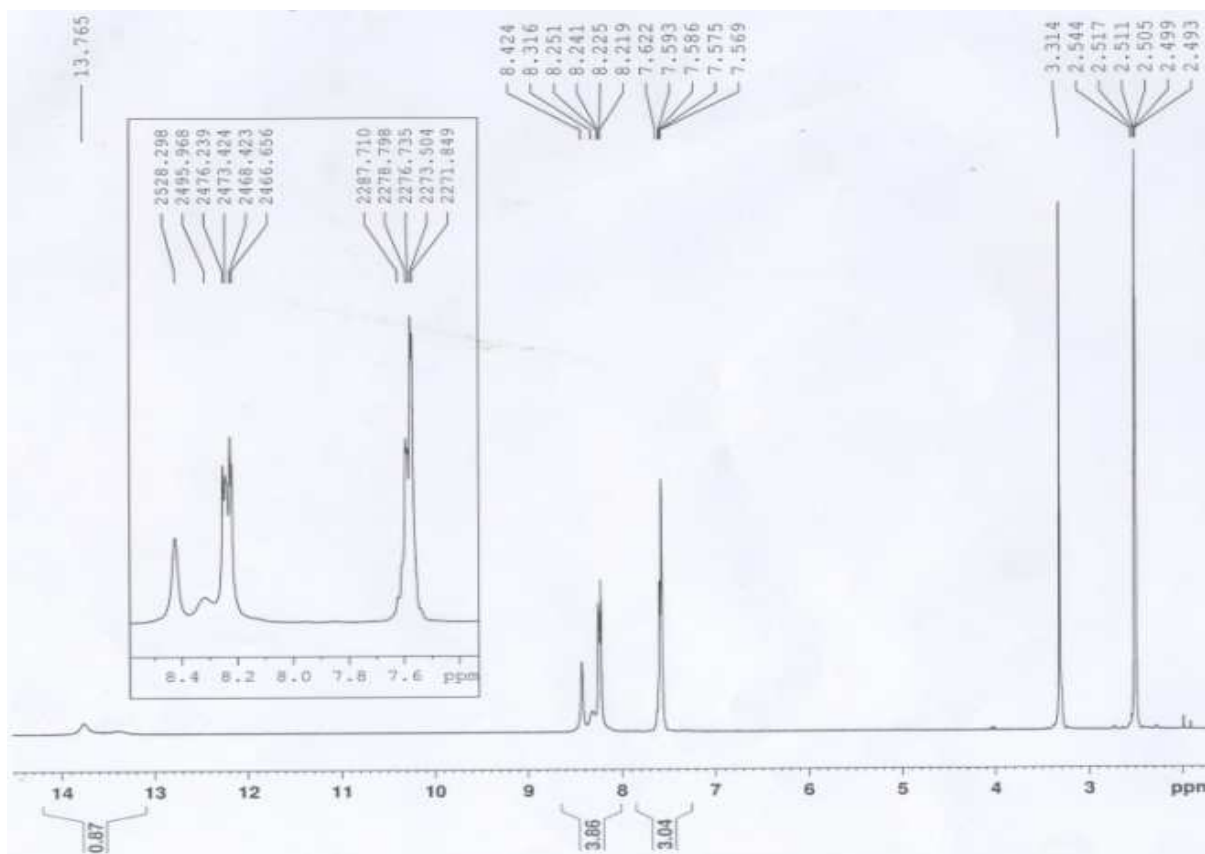
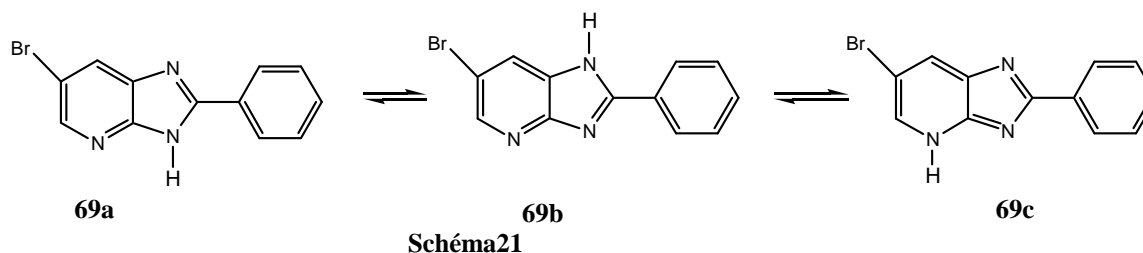


Figure 1 : Spectre de RMN ^1H (DMSO- d_6) de 6-bromo-2-phényl-3H-imidazo[4,5-b]pyridine **69**

RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ ppm 7.56-7.62(m, 3H, H_{arom}) ; 8.21 – 8.42 (m, 4H, H_{arom}) ; 13.76(s, 1H, NH)



On a choisit comme produit de départ la 6-bromo-2-phenyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridine, il comporte trois sites qui peuvent subir l'alkylation, en effet le produit est en équilibre entre trois formes tautomériques **69a**, **69b** et **69c**



I-2 Etude théorique des composés 69a, 69b, 69c

Dans notre étude théorique, nous avons utilisé le programme Gaussian 03 [3] pour réaliser les calculs de type ab-initio [4].

Nous avons utilisé la méthode DFT/B3LYP [5] qui est l'une des méthodes les plus réussites de la chimie quantique (voir annexe1). La base utilisée est de type 6-31G [6].

Tous les calculs sont réalisés sur une station de travail IBM (modèle RS6000 power 4), située au Centre de Calcul et de Recherche de Paris 6 (CCR).

En vue de compléter nos recherches en série de dérivés imidazopyridines, nous nous sommes intéressés à l'étude théorique de quelques structures envisagées dont lesquelles les géométries optimisées ont été visualisées à l'aide du programme GaussView [7].

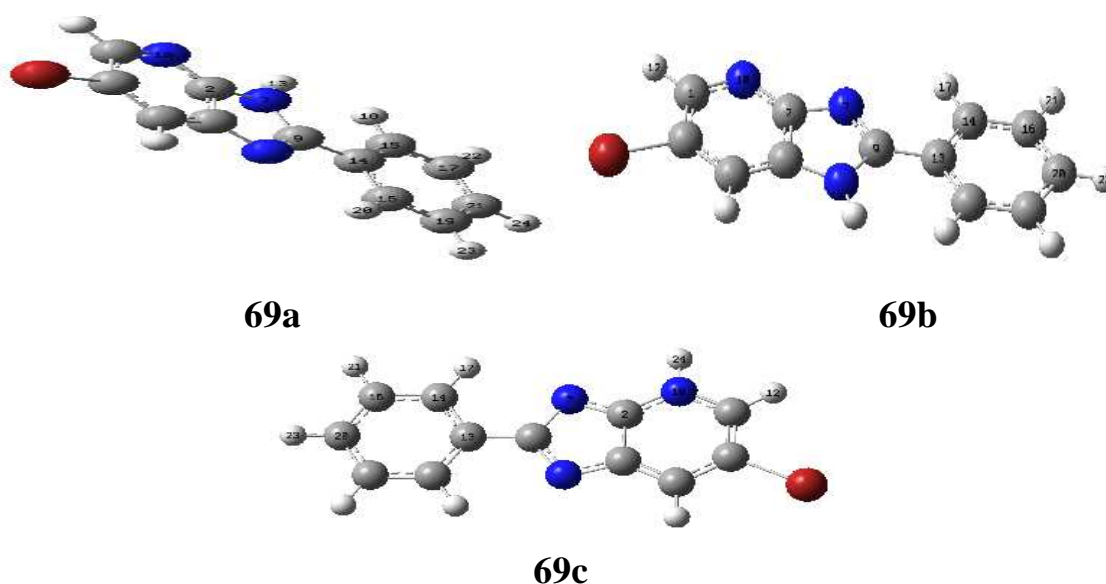


Figure 2: Structures optimisées des composés 69a, 69b et 69c

Les énergies optimisées montrent que le composé **69a** est plus stable que le composé **69b** d'un écart énergétique de 4Kcal/mol ; et plus stable que le composé **69c** d'un écart énergétique de 11Kcal/mol.



I-2-1- Caractérisation de

l'isomère 69a

Cet isomère contient un hydrogène sur l'azote en position 3 de la molécule. Les paramètres géométriques optimisés du composé **69a** sont regroupés dans le tableau 1 (voir annexe 1).

I-2-2- Caractérisation de

l'isomère 69b

Cet isomère contient un hydrogène sur l'azote en position 1 de la molécule. Les paramètres géométriques optimisés du composé **69a** sont regroupés dans le tableau 2 (voir annexe 1).

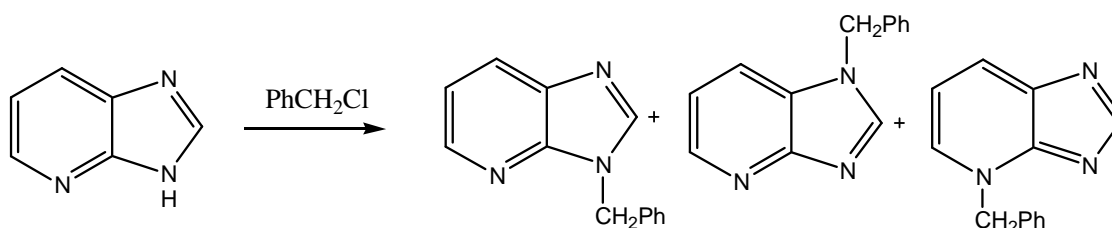
I-2-3- Caractérisation de l'isomère 69c

Cet isomère contient un hydrogène sur l'azote de la pyridine.

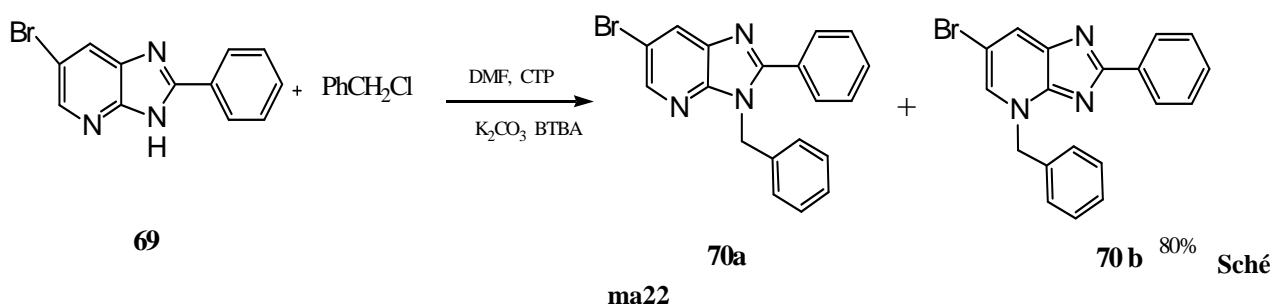
Les paramètres géométriques optimisés du composé **69a** sont regroupés dans le tableau 3 (voir annexe 1)

2- Alkylation par chlorure de benzyle

La littérature rapporte quelques exemples concernant l'alkylation des imidazopyridines ainsi Khanna et al. Ont fait réagir le chlorure de benzyle sur l'imidazopyridine, la réaction a donné naissance à trois régioisomères dont l'isomère alkylé en position 4 (azote de pyridine) est le majoritaire,



Dans le but de synthétiser les trois isomères nous avons choisis le même agent alkylant, cependant et vu l'action du groupement phényle en position 2, nous avons pu isoler seulement l'isomère alkylé en position 4 avec un grand rendement (80%) et quelque trace de l'isomère alkylé en position 3



2-1- Caractérisation du composé 70a

Les paramètres géométriques optimisés du composé 70a sont regroupés dans le tableau 4 (voir annexe 1)

2-1- Caractérisation du composé 70b

Les paramètres géométriques optimisés du composé **70b** sont regroupés dans le tableau 5 (voir annexe 1)



La structure du composé **70b** est parfaitement caractérisée par les méthodes spectroscopiques de base (RMN ^1H).

On observe la disparition du signal de l'hydrogène à 13,76 ppm ce qui montre qu'une alkylation a eu lieu.

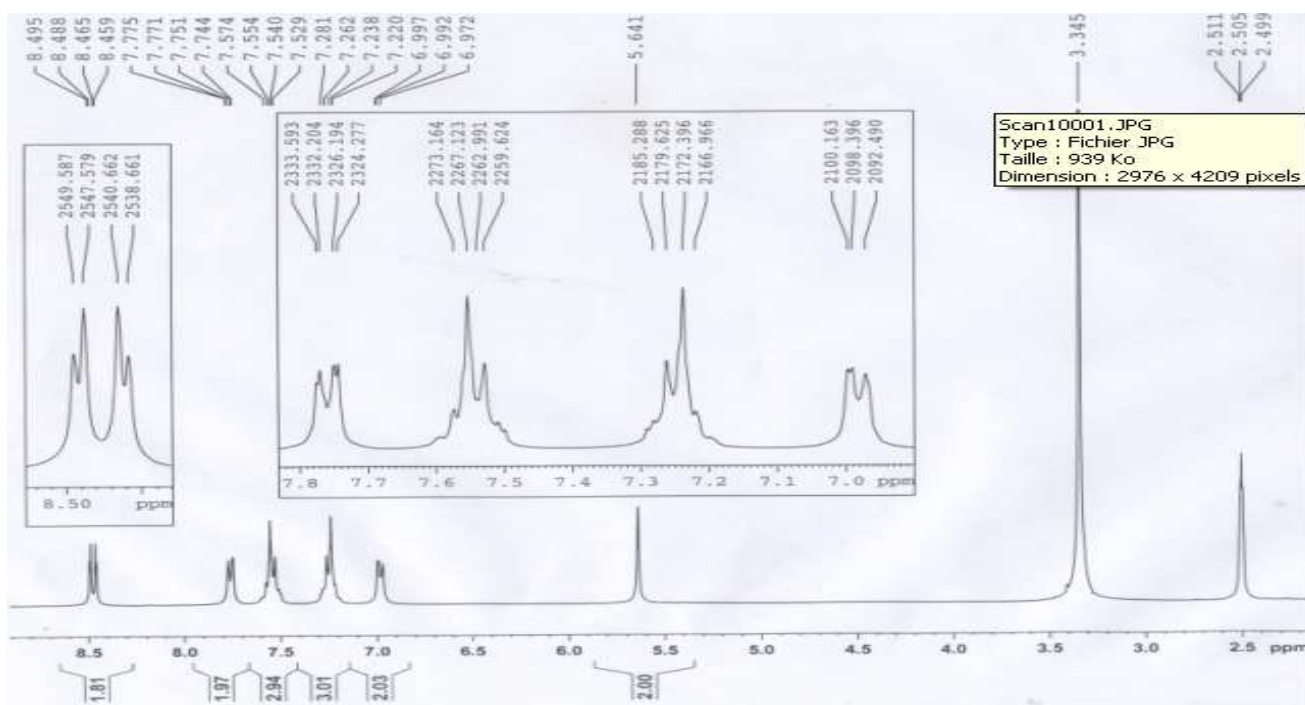


Figure 3 : Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6) de 4-benzyl-6-bromo-2-phenyl-4H-imidazo [4,5-b]pyridine **70b**

RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δppm 5.88(s, 2H, CH_2) ; 7.32-7.40(m, 3H, H_{arom}) ; 7.48-7.51(m, 3H, H_{arom}) ; 7.58-7.61(dd, 2H, H_{arom} , $J = 7.7$ Hz) ; 8.38-8.43(m, 3H, H_{arom}) ; 8.70(d, 1H, H_{arom} , $J = 1.6$ Hz).

Etude cristallographique du composé **70b**

L'analyse par diffraction des RX d'un monocristal nous a permis de déterminer la structure complète de ce composé.

Il cristallise dans le système monoclinique. La détermination et l'affinement de la structure sont conduits dans le groupe d'espace P21/c.

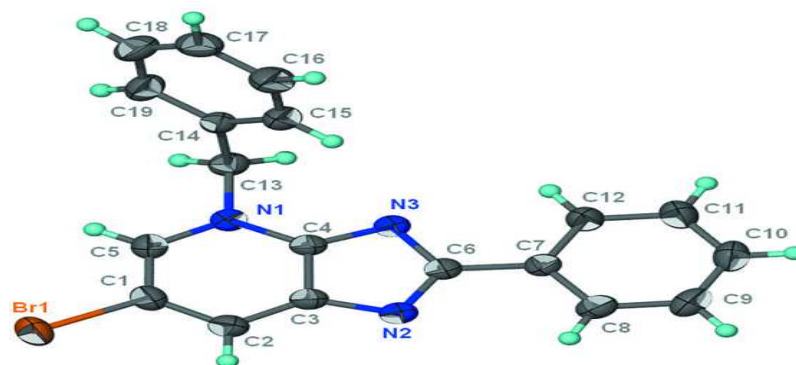


Schéma23 : Représentation Ortep du composé **70b**

Les structures optimisées des composés **70a** et **70b** sont représentées ci-dessous :

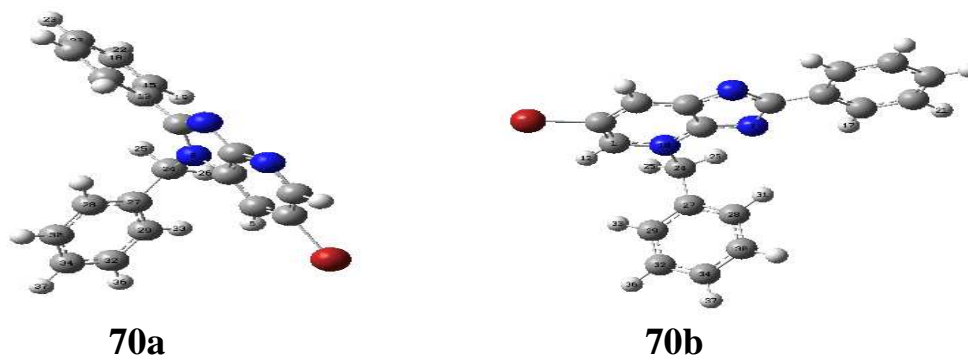


Figure4 : Structures optimisées des composés **70a** et **70b**

L'étude par modélisation des structures envisagées **70a** et **70b** a montré que le composé **70a** est plus stable que le **70b** d'un écart énergétique de 6Kcal/mol.

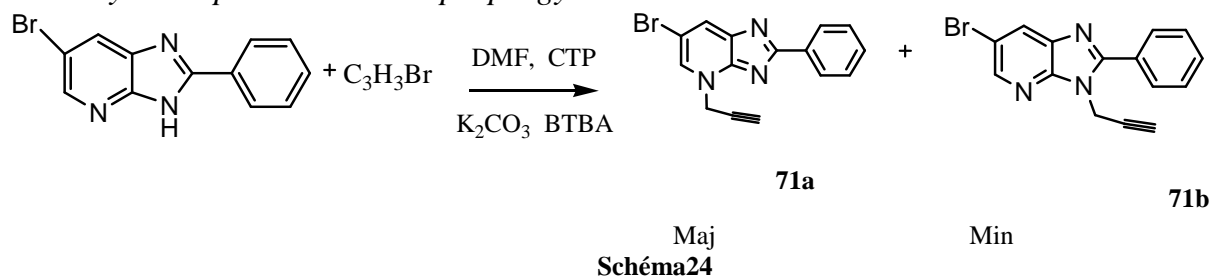
3-Synthèse des triazoles contenant le noyau imidazopyridine

Préparation du dipôlarophile

Dans le but de préparer des dipôlarophiles en série imidazo[4,5-b]pyridine, nous nous sommes attachés à faire réagir le composé **69** avec le bromure de propargyle dans les conditions de la catalyse par transfert de phase [8,9] liquide-solide, dans le diméthyl formamide (DMF) en présence du carbonate de potassium et du Bromure de Tetra-n-Butyl Ammonium (BTBA), la réaction nous a permis d'accéder aux 1,5-diallyl (ou dipropargyl)-1,5-benzodiazépine-2,4-diones : **71a** et **71b**. (Schéma 24).



3-1-Alkylation par bromure de propargyle



En s'appuyant sur l'étude de Khanna et al. On pense que l'alkylation pourrait avoir lieu majoritairement en position 4 de la molécule.

3-1-a- Caractérisation du composé 71a :

La structure du composé **71a** est parfaitement caractérisée par les méthodes spectroscopiques de base (RMN ^1H).

Le spectre de RMN ^1H du composé **71a** révèle les signaux du groupe propargyle : un doublet à 5,10 ppm intégrant les deux protons méthyléniques et un triplet centré à 2,46 ppm attestant la présence du proton acétylénique.

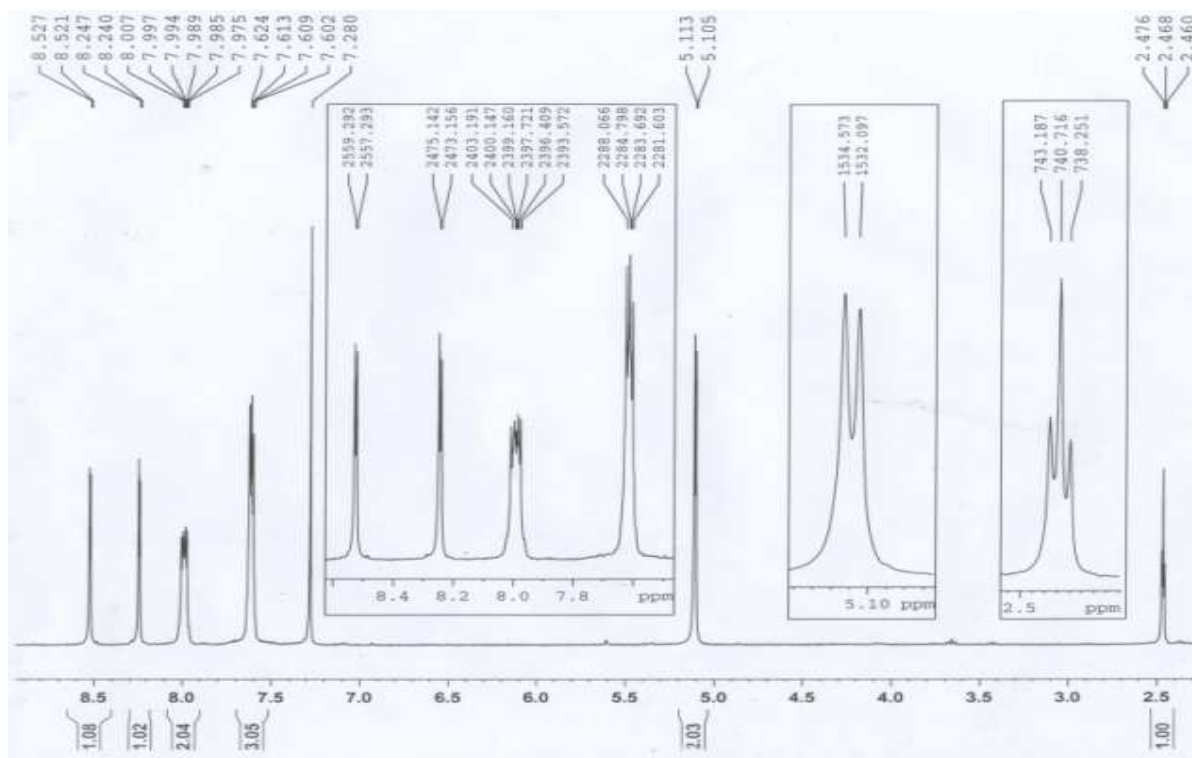


Figure 5 : Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6) de la 6-bromo-2-phényl-4-(prop-2-ynyl)-4H-imidazo[4,5-b]pyridine **71a**

RMN ^1H (CDCl $_3$) ppm : 2.46(S,1H,CH), 5.1 (d,2H,CH $_2$), 7.60-7.62 (m,3H, H $_{\text{arom}}$), 7.97-7.8(m, 2H, H $_{\text{arom}}$) 8.24(d,1H,H $_{\text{arom}}$), 8.52(d,1H,H $_{\text{arom}}$).

Le composé obtenu **71a** va être utilisé en réaction de cycloaddition.

4-Réaction de cycloaddition

La suite de notre travail consiste à faire réagir le dipolarophile **71a** avec la benzyle azide **68** au reflux de l'éthanol pendant 5 jours, La réaction conduit à la formation de deux régioisomères **72a** et **72b**, les données structurales RMN et masse sont en cours d'analyse et je vais étudier par modélisation ce type de réactions

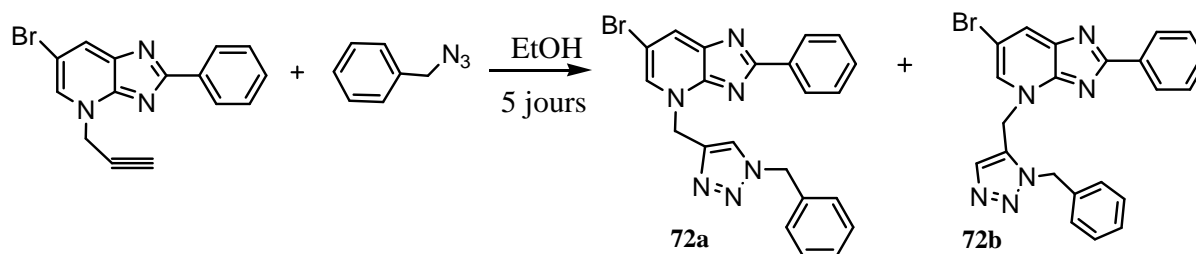
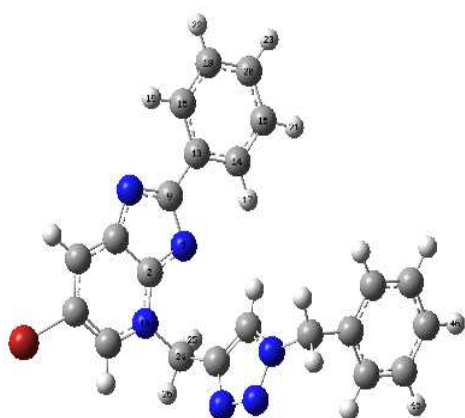
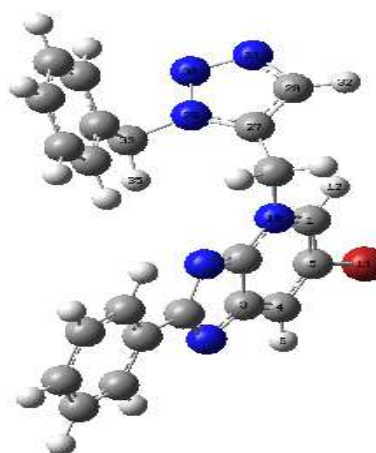


Schéma25



72 a



72b

Figure 8 :structures optimisées des composés **72a** et **72b**

Les valeurs des énergies optimisées montrent que le composé 1,4 (**72a**) est plus stable que le composé 1,5(**72b**) d'un écart énergétique de 4 kcal/mol ce qui est en parfait accord avec les résultats expérimentaux.



MODELISATION MOLECULAIRE

1-principe HSAB :

La suite de notre étude consiste à faire des calculs théoriques en utilisant certains paramètres du concept HSAB (Hard and Soft Acids and Bases) qui est très utilisé en chimie pour expliquer la stabilité des composés.

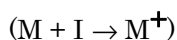
D'après Fukui [10] lorsqu'on étudie une réaction chimique à contrôle frontalier, seules deux orbitales moléculaires présentent un réel intérêt : la plus haute occupée (HOMO) et la plus basse vacante (LUMO).

Ces deux orbitales, qualifiées de "frontières", jouent le même rôle que les orbitales de valence chimique ; la **HOMO** qui renferme les électrons de plus haute énergie, donc les plus faciles à céder, est en rapport avec le caractère donneur d'électrons de la molécule; la **LUMO** au contraire renseigne sur le caractère accepteur d'électrons de la molécule.

Potentiel d'ionisation PI :



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



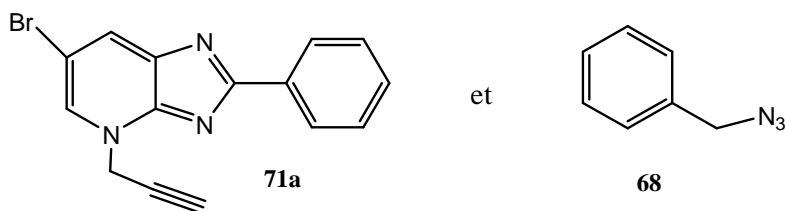
$$PI = E(N-1) - E(N)$$

Affinité électronique AE :

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 ($M \rightarrow M^- + A$)

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

Afin de poursuivre notre étude théorique de la cycloaddition du composé **71a** avec le composé **68**, nous avons réalisé le calcul DFT /B3LYP des deux composés.



Les structures optimisées des composés **71a** et **68** sont :

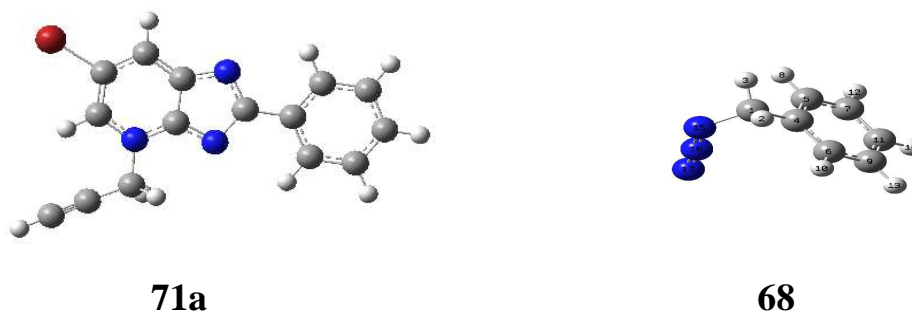


Figure 9 : Structures optimisées des composés **68** et **71a**

Les valeurs des énergies de HOMO et LUMO ainsi que le potentiel d'ionisation et l'affinité électronique des composés **71a** et **68** sont rassemblés dans le tableau 7 :

Molécule	HOMO (eV)	LUMO (eV)	Potentiel d'ionisation (eV)	Affinité Electronique (eV)



71a	-5.87736	-2.09517	7.273407144	0.749059736
68	-7.020438	-1.115651	8.610139178	-0.60718571

**Tableau 7 : Valeurs des énergies de HOMO, LUMO, PI et AE des composés
71a et 68**

Le comportement réactionnel peut être montré à l'aide des interactions orbitales de l'analyse des charges (réaction dure - dure) ou en considérant les propriétés locales.

Il est généralement admis que la régiochimie des cycloadditions dipolaires-1,3 concertées est contrôlée par les interactions des orbitales frontières[11].

Dans notre cas et accordant à l'analyse des orbitales moléculaires frontières, les différences d'énergie HOMO-68/LUMO-71a et LUMO-68/HOMO-71a sont de 4.92 eV et de 4.76 eV respectivement (tableau 7). Ces résultats suggèrent que la réaction est contrôlée par la et LUMO-68/HOMO-71a.

2-Indices de Fukui

La fonction de Fukui f_k correspondant au site k d'une molécule la forme condensée des fonctions de Fukui dans une molécule avec N électrons a été proposée par Yang et Mortier [12].

- Pour une attaque nucléophile

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

- Pour une attaque électrophile

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

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

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

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

Dureté absolue η :

La dureté absolue η exprime la résistance d'un système au changement de son nombre d'électrons.

$$\eta = (PI - AE) / 2$$

Potentiel chimique électronique μ :

Cette propriété mesure la tendance des électrons à s'échapper d'une molécule. C'est une constante caractéristique de la molécule.



$$\mu = - (PI + AE) / 2$$

Indice d'électrophilicité globale ω :

L'indice d'électrophilicité ω est lié au potentiel chimique μ par la relation suivante [13] :

$$\omega = \mu^2 / 2 \eta$$

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

Ces indices de Fukui sont calculés pour les molécules selon le tableau 8 et 9 suivants :

Molécule	Dureté η (eV)	Potentiel chimique électronique μ (eV)	Indice d'électrophilicité ω (eV)
71a	3.262173704	-4.01123344	2.46617
68	4.608662444	-4.001476734	1.7371435

Tableau 8 : Valeurs de dureté η , μ et l'électrophilicité ω des composés 71a et 68

Molécule	Atomes	f^+	f^-
71a	C27	-0.032	-0.041
	C28	0.055	0.027
68	N15	-2.387	0.073
	N17	0.56	-0.712

Tableau 9 : Valeurs des indices de Fukui des composés 71a et 68

D'après le tableau 8, on remarque que l'indice de l'électrophilicité du dipolarophile 71a est plus grand que celui du benzyle azide 68 ce qui montre que ce dernier est plus nucléophile, alors, c'est lui qui fait l'attaque grâce à son doublet libre de l'azote.



Références

- [1]. Garmaise, D. J.; Komlossy, J. *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 3403–3405.
- [2] Rajesh P. Kale , Mohammad U. Shaikh, Ganesh R. Jadhav , Charansingh H. Gill *Tetrahedron Letters*, **2009**, 50 1780–1782
- [3] Gaussian 03, Revision D.02, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, et J. A. Pople, *Gaussian, Inc., Wallingford CT*, (2004).
- [4] P. Perez, L. R. Domingo, M. J. Aurell, R. Contreras ; *Tetrahedron*, , **59**, 3117, (2003).
- [5] K. N. Houk, J. Sims, R. E. Duke, R. W. Strozier, J. K. George, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 7287, (1973).
- [6] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, **98**, 5648, (1993).
- [7] GaussView, Gaussian, Inc. (Carnegie Office Park-Building 6 Pittsburgh PA 151064 USA), Copyright © 2000-2003 Semichem. Inc.



-
- [8] Ferfra S, Ahabchane N H, Mustaphi N E H, Essassi E M, Bellan J, and Pierrot M, Phosphorus Sulfur and Silicon, 175, 169, 2001.
- [9] Keita A, Lazrak F, Essassi E M, Cherif Alaoui I, Kandri Rodi Y, Bellan J, and Pierrot M, Phosphorus, Sulfur and Silicon, 178, 1541, 2003.
- [10] K. Fukui, Theory of Orientation and Stereoselection, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, New York, (1975)
- [11] I. Fleming, Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions, *J. Wiley et Sons*, New York., (1975).
- [12] R G. Parr, L V .Szentpaly , S Liu *J. Am.Chem. Soc.* 1922, 21, (1999)
- [13] De Vito, D.; Weber, J.; Merbach, A.E. à soumettre à *Inorg. Chem.*, 2003

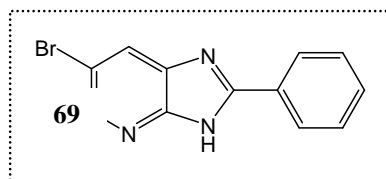


PARTIE

EXPERIMENTALE

1- Synthèse du composé 6-bromo-2-phenyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridine 69

A une solution de 5-bromo-2,3-diaminopyridine 0,3g ($1,6 \cdot 10^{-3}$ mol dans l'eau (30 ml) on ajoute 0,2 ml de benzaldéhyde, le mélange est maintenu sous agitation magnétique à 100 °C pendant 16 heures ; ensuite on filtre, le solide obtenu est lavé par l'eau distillée.

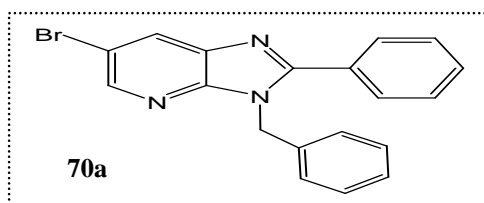


2- Synthèse des composé 3-benzyl-6-bromo-2-phenyl-3H-imidazo [4,5-b]pyridine 70a et 4-benzyl-6-bromo-2-phenyl-4H-imidazo [4,5-b]pyridine 70b

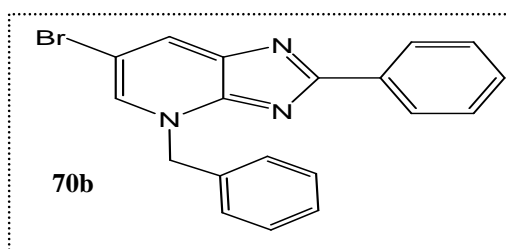
A une solution de 6-bromo-2-phenyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridine 0,3g (1,09 mmol), carbonate de potassium 1.3 mmol (0.18g) dans 25 ml de DMF on ajoute 0.1 10-3mol de bromure de Tétrabutyl ammonium (BTBA) et goutte à goutte 1.2 mmol de chlorure de benzyle en suite le mélange est mis sous agitation magnétique à température ambiante pendant 12h.

Après élimination des sels par filtration, le DMF est évaporé sous pression réduite et le résidu obtenu est dissout dans le dichlorométhane. Le reste des sels est extrait avec l'eau distillée et le mélange obtenu est chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant acétate d'éthyle/hexane (1/2)).

Rdt = 10%



Rdt= 80%

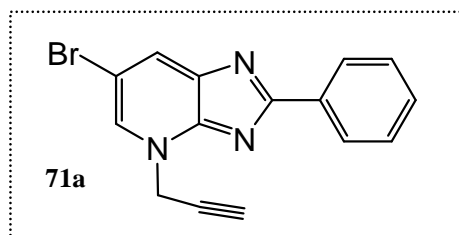


3- Synthèse du composé 6-
4H-imidazo[4,5-b]pyridine 71 a
ynyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridine 71b

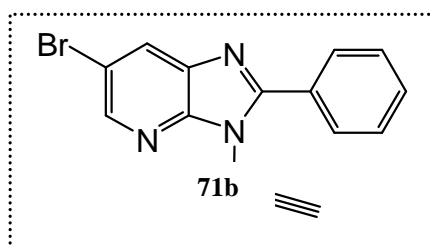
bromo-2-phenyl-4-(prop-2-ynyl)-
et 6-bromo-2-phenyl-3-(prop-2-

A une solution de 6-bromo-2-phenyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridine 0,3g (1,09 mmol), carbonate de potassium 1.3 mmol (0.18g) dans 25 ml de DMF on ajoute 0.1 10-3mol de bromure de Tétrabutyl ammonium (BTBA) et goutte à goutte 1.2 mmol de bromure de propargyle en suite le mélange est mis sous agitation magnétique à température ambiante pendant 12h.

Après élimination des sels par filtration, le DMF est évaporé sous pression réduite et le résidu obtenu est dissout dans le dichlorométhane. Le reste des sels est extrait avec l'eau distillée et le mélange obtenu est chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant acétate d'éthyle/hexane (1/2)).



Rdt = 70%



Rdt = 10%

CONCLUSION



Le travail représenté dans ce mémoire concerne la synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques en série des imidazo[4,5-b]pyridines qui pourraient présenter des propriétés pharmacologiques très importantes.

Nous avons synthétisé des différents produits par des réactions d'alkylation de la 6-bromo-2-phenyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridine 69 par action des réactifs de choix.

Ainsi nous avons réalisé une réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 à partir de l'imidazo[4,5-b]pyridine 71 comme dipolarophile avec la benzyle azide 68 comme dipôle.

Les calculs ab-initio des structures envisagées par le programme Gaussian 03 en utilisant la méthode DFT avec la fonctionnelle B3LYP, montrent que le composé 72a est plus stable que 72b d'un écart énergétique de 4 Kcal /mol.



Annexes



ANNEXE 1

Distance en (Å)		Angle en (degré)		Angle dièdre en (degré)	
C1		C1		C1	
C2_C1	2.267557	C2 C1		C2 C1	
C3_C2	1.420677	C3 C2 C1	99.775756	C3 C2 C1	
C4_C3	1.398691	C4 C3 C2	117.948529	C4 C3 C2 C1	0.003600
C5_C4	1.391931	C5 C4 C3	115.812606	C5 C4 C3 C2	-0.003950
H6_C4	1.082158	H6 C4 C3	121.965504	H6 C4 C3 C2	180.000000
N7_C2	1.384158	N7 C2 C1	160.873934	N7 C2 C1 C5	180.000000
N8_C3	1.392994	N8 C3 C2	109.959542	N8 C3 C2 C1	180.000000
C9_N8	1.338286	C9 N8 C3	105.664047	C9 N8 C3 C2	-0.000000
N10_C2	1.337099	N10 C2 C1	32.692733	N10 C2 C1 C5	179.995417
Br11_C5	1.943588	Br11 C5 C4	119.606468	Br11 C5 C4 C3	180.000000
H12_C1	1.082588	H12 C1 N10	117.025876	H12 C1 N10 C2	179.995417
H13_N7	1.006324	H13 N7 C2	124.793401	H13 N7 C2 C1	0.019026
C14_C9	1.460746	C14 C9 N8	124.295886	C14 C9 N8 C3	-179.99105
C15_N14	1.407432	C15 N14 C9	122.358439	C15 N14 C9 N8	179.966802
C16_C14	1.408912	C16 C14 C9	118.556137	C16 C14 C9 N8	-0.030140
C17_C15	1.396854	C17 C15 C14	120.406946	C17 C15C14C9	179.997140
H18_C15	1.085934	H18 C15 C14	120.791476	H18C15 C14C9	-0.000000
C19_C16	1.394341	C19 C16 C14	120.296540	C19C16 C14C9	179.99666
H20_C16	1.083473	H20 C16 C14	118.377561	H20 C16C14C9	-0.002911
C21_C17	1.399599	C21 C17 C15	120.164150	C21C17C15 C14	0.000000
H22_C17	1.085050	H22 C17 C15	119.687783	H22C17C1 5C14	180.000000



Tableau 1 : Paramètres géométriques du composé 69a

Distance en (Å)		Angle en (degré)		Angle dièdre en (degré)	
C1		C1		C1	
C2_C1	2.378506	C2 C1		C2 C1	
C3_C2	1.456482	C3 C2 C1	151.975929	C3 C2 C1	
C4_C3	1.384671	C4 C3 C2	120.545127	C4 C3 C2 C1	-0.000000
C5_C4	1.380528	C5 C4 C3	114.878074	C5 C4 C3 C2	0.000000
H6_C4	1.082562	H6 C4 C3	123.627701	H6 C4 C3 C2	180.000000
N7_C2	1.334732	N7 C2 C1	158.356442	N7 C2 C1 C5	179.996912
N8_C3	1.376136	N8 C3 C2	104.979326	N8 C3 C2 C1	180.000000
C9_N7	1.361823	C9 N7 C2	105.824324	C9 N7 C2 C1	-179.99589
N10_C1	1.361410	N10 C1 C5	122.694518	N10 C1 C5 C4	0.000000
Br11_C5	1.939192	Br11 C5 C4	119.249473	Br11 C5 C4 C3	180.000000
H12_C1	1.079521	H12 C1 N10	117.142803	H12 C1 N10 C2	-180.00000
C13_C9	1.456388	C13 C9 C7	124.565405	C13 C9 C7 C2	180.000000
C14_C13	1.408304	C14 C13 C9	118.368054	C14 C13 C9 C7	-0.000000
C15_C13	1.083699	C15 C13 C9	122.536057	C15 C13 C9 C7	180.000000
C16_C14	1.395026	C16 C14 C13	120.266738	C16 C14 C13C9	180.000000
H17_C14	1.401223	H17 C14 C13	118.347566	H17C14 C13C9	-0.000000
C18_C15	1.085535	C18 C15 C13	120.420995	C18 C15C13C9	-180.00000
H19_C15	1.086264	H19 C15 C13	120.867444	H19C15 C13C9	0.004922
C20_C18	1.399607	C20 C18 C15	120.140674	C20C18C15C13	0.000000
H21_C16	1.084950	H21 C16 C14	119.638848	H21C16C14C13	-180.00000
H22_C18	1.085464	H22 C18 C15	119.707468	H22C18C15C13	-180.00000

Tableau 2 : Paramètres géométriques du composé 69b



Distance en (Å)		Angle en (degré)		Angle dièdre en (degré)	
C1		C1		C1	
C2_C1	2.378506	C2 C1		C2 C1	
C3_C2	1.456482	C3 C2 C1	90.130735	C3 C2 C1	
C4_C3	1.384671	C4 C3 C2	119.791773	C4 C3 C2 C1	-0.011528
C5_C1	1.380528	C5 C1 C2	90.095148	C5 C1 C2 C3	0.014811
H6_C4	1.082562	H6 C4 C3	121.897854	H6 C4 C3 C2	180.000000
N7_C2	1.334732	N7 C2 C1	158.710619	N7 C2 C1 C5	-179.98608
N8_C3	1.376136	N8 C3 C2	106.984373	N8 C3 C2 C1	179.993942
C9_N8	1.361823	C9 N8 C3	103.978283	C9 N8 C3 C2	0.002887
N10_C2	1.361410	N10 C2 C1	23.694660	N10 C2 C1 C5	179.996517
Br11_C5	1.939192	Br11 C5 C1	117.797696	Br11 C5 C1N10	179.972973
H12_C1	1.079521	H12 C1 N10	117.408230	H12 C1 N10 C2	179.995657
C13_C9	1.456388	C13 C9 N8	122.915496	C13 C9 N8 C3	-179.98916
C14_C13	1.408304	C14 C13 C9	120.452742	C14 C13 C9 C8	-179.91835
C15_C13	1.083699	C15 C13 C9	120.112942	C15 C13 C9 C8	0.089025
C16_C14	1.395026	C16 C14 C13	120.142553	C16 C14 C13C9	-180.00000
H17_C14	1.401223	H17 C14 C13	118.748460	H17 C14C13C9	0.007665
C18_C15	1.085535	C18 C15 C13	120.150393	C18 C15 C13C9	179.991695
H19_C15	1.086264	H19 C15 C13	118.555374	H19 C15C13C9	0.000000
C20_C16	1.399607	C20 C16 C14	120.196328	C20C16C14C13	0.006579
H21_C16	1.084950	H21 C16 C14	119.798280	H21C16C14C13	-179.99045
H22_C18	1.085464	H22 C18 C15	119.792888	H22C18C15C13	-179.98808

Tableau 3 : Paramètres géométriques du composé 69c

Distance en (Å)	Angle en (degré)	Angle dièdre en (degré)
-----------------	------------------	-------------------------



N7_C2	1.389609	N7 C2 C1	159.9895	N7 C2 C1 C5	179.33560
C24_N7	1.481617	C24 N7 C2	122.622723	C24 N7 C2 C1	11.029416
H25_C24	1.88717	H25 C24 N7	108.570780	H25 C24 N7 C2	-151.7212
H26_C24	1.092902	H26 C24 N7	105.507988	H26 C24 N7 C2	-35.83615
C27_C24	1.519266	C27 C24 N7	113.409994	C27 C24 N7 C2	85.13360
C28_C27	1.404532	C28 C27 C24	120.615814	C28 C27 C24 C7	97.189011
C29_C27	1.404545	C29 C27 C24	120.201669	C29 C27 C24 C7	-82.80860

Tableau 4 : Paramètres géométriques du composé 70a

Distance en (Å)		Angle en (degré)		Angle dièdre en (degré)	
N10_C2	1.364056	N10 C2 C1	116.907855	N10 C2 C1 C5	-179.54544
Br11_C5	1.940736	Br11 C5 C1	107.050109	Br11 C5 C1 N10	179.845695
H12_C1	1.079649	H12 C1 N10	105.372393	H12 C1 N10 C2	-179.30475
H25_C24	1.091663	H25 C24 N10	112.878642	H25 C24 N10 C2	-143.43184
H26_C24	1.092989	H26 C24 N10	104.98765	H26 C24 N10 C2	-27.431847
C27_C24	1.514755	C27 C24 N10	120.836515	C27 C24 N10 C2	94.222530
C28_C27	1.406706	C28 C27 C24	120.278872	C28 C27 C24 N10	-75.249151
C29_C27	1.408396	C29 C27 C24	120.374543	C29 C27 C24 N10	104.676414

Tableau 5: Paramètres géométriques du composé 70b

ANNEXE 2

Méthodes de calcul

Dans cette introduction, il a été choisi de décrire dans le détail la théorie dite de Hartree-Fock et aussi la théorie de la fonctionnelle de la densité.



La chimie quantique consiste en l'utilisation des méthodes basées sur la résolution de l'équation de Schrödinger indépendante du temps. En résolvant l'équation aux valeurs propre et vecteurs propres $H\Psi = E\Psi$, où H est l'hamiltonien non relativiste, E l'énergie totale et Ψ la fonction d'onde du système, il sera alors possible de déterminer toutes les informations du système étudié.

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

La première approximation, est celle de *Born-Oppenheimer*, permet de séparer le mouvement des électrons de celui des noyaux en se basant sur le fait que les électrons sont beaucoup plus légers et qu'ils bougent donc beaucoup plus rapidement que les noyaux. Les électrons sont ainsi considérés comme se déplaçant dans un champ moyen créé par des noyaux immobiles, et sont donc sujets à un potentiel nucléaire statique. L'équation de Schrödinger à n électrons et à N noyaux peut ainsi être séparée en une partie nucléaire et une partie électronique. Puisque la fonction d'onde nucléaire dépend uniquement des coordonnées des noyaux, la fonction d'onde électronique sera alors calculée pour une position donnée des noyaux et dépendra des paramètres liés aux coordonnées nucléaires.

L'hamiltonien électronique fera intervenir trois termes : l'énergie cinétique des électrons, l'attraction électrostatique des électrons par le champ des noyaux et la répulsion électrostatique entre électrons. Ce dernier terme empêche la séparation de l'équation à n électrons en n équations mono-électroniques et des approximations supplémentaires sont nécessaires sur la fonction d'onde électronique.

L'*approximation orbitale* suggère d'écrire la fonction d'onde à n électrons comme un produit de n orbitales spatiales à un électron. Cette approximation est valable pour un modèle de particules indépendantes dans lequel la répulsion inter-électronique est omise dans l'hamiltonien. De cette manière l'équation de Schrödinger à n électrons peut se séparer en n équations mono-électroniques. Cependant, la fonction d'onde ainsi obtenue ne satisfait plus le principe de Pauli. Ce problème est alors résolu en écrivant la fonction d'onde comme un *déterminant de Slater* construit sur la base de n spin-orbitales (où $n/2$ orbitales spatiales sont combinées à deux fonctions de spin possibles). Le problème réside alors dans l'obtention des meilleures spin-orbitales pour obtenir la fonction d'onde du système à n électrons.

La fonction d'onde ainsi obtenue pour le système à n électrons correspond à un modèle de particules non interagissantes, c'est à dire que le terme de répulsion inter-électronique de l'hamiltonien électronique est négligé. Cette contribution à l'énergie totale du système n'étant pas faible, ce terme doit donc être pris en compte.

1-La méthode de Hartree-Fock

La méthode de Hartree-Fock (HF) est donc l'application du principe variationnel à la minimisation de l'énergie avec utilisation de fonctions d'onde construites sur la base d'un déterminant de Slater. Les équations de HF peuvent donc être considérées comme étant des équations de Schrödinger décrivant un électron se déplaçant dans un potentiel moyen créé par les noyaux et les autres électrons restant. Les valeurs propres seront les énergies mono-électroniques associées aux fonctions d'ondes qui correspondent dans ce cas à des orbitales. Cependant, ces



équations ne sont pas réellement de type valeurs propres / vecteurs propres car les fonctions sont développées sur une base de dimension finie.

Une solution numérique des équations de HF conduisant à l'obtention d'orbitales atomiques est possible pour les atomes à cause de leur symétrie sphérique (le champ de potentiel étant considéré comme sphérique); cependant sa résolution pour des systèmes polyatomiques requiert des développements supplémentaires.

La méthode proposée par Roothaan et Hall en 1951 basée sur l'approximation LCAO (Linear Combination of Atomic Orbitals) de Mulliken développe les orbitales moléculaires en termes de combinaisons linéaires d'orbitales atomiques. Les orbitales atomiques utilisées pour l'expansion des orbitales moléculaires constituent les *fonctions de base* (Basis Set) choisies pour la description du système. Plus le site de fonctions choisi est grand, plus les orbitales moléculaires se rapprocheront de celles qui seraient obtenues si les équations de HF étaient résolues rigoureusement, ce qui est connu comme étant la *limite Hartree-Fock*.

Le fait que la *corrélacion électronique* (ou répulsion inter-électronique instantanée) est négligée dans la méthode HF constitue son plus grand handicap. L'énergie de corrélation peut être définie comme étant la différence entre l'énergie non-relativiste exacte et l'énergie HF (à la limite HF). Les effets de la corrélation électronique peuvent être subdivisés en deux catégories : la corrélation *dynamique* et la corrélation *statique*. La corrélation dynamique (short-range correlation) se réfère à la corrélation entre le mouvement des électrons provenant de la répulsion interélectronique de Coulomb. La méthode SCF, dans laquelle les répulsions interélectroniques sont effectivement moyennées ignore cet effet. La corrélation non dynamique (long-range correlation) se réfère aux autres déficiences de la fonction d'onde telle que l'incapacité à décrire la dissociation moléculaire, par exemple.

Les méthodes de chimie quantique peuvent être classées autant que base du traitement des intégrales de répulsion interélectronique : méthodes dites « ab initio » (c'est-à-dire basées sur les premiers principes, non empiriques), et méthodes semi-empiriques. Dans les méthodes ab initio les intégrales sont évaluées rigoureusement et tous les électrons sont, en principe, pris en compte (voir plus loin). Dans la seconde catégorie de méthodes, une grande partie de ces intégrales est négligée, simplifiée ou approchée en corrélant les résultats à des données expérimentales. De plus, certains des électrons ne sont pas explicitement pris en considération et généralement seuls les électrons de valence, ou même les électrons π (méthodes de Hückel), sont impliqués dans ce type de calculs.

2-La théorie de la Fonctionnelle de la Densité (D.F.T)

La physique de la matière condensée et les sciences des matériaux sont intimement liées à la compréhension et l'exploitation des systèmes d'électrons et des noyaux en interaction. En principe, toutes les propriétés des matériaux peuvent être répertoriées si l'on dispose d'outils de calcul efficaces pour la résolution de ce problème de mécanique quantique. En fait, la connaissance des propriétés électroniques permet d'obtenir des informations sur les caractéristiques structurales, mécaniques, électroniques, vibrationnelles, thermiques et optiques. Cependant, les électrons et noyaux qui composent les matériaux constituent un système à corps multiples en fortes interactions, ce qui fait que la résolution directe de l'équation de Schrödinger est impossible. Ainsi, selon l'expression employée par P.A.M.



Dirac en 1929 [3], « tout progrès dans ces connaissances dépend essentiellement de l'élaboration des techniques d'approximation les plus précises possible » .

Le développement de la théorie de la fonctionnelle de la densité (électroniques), et la précision de l'approximation locale de la densité (LDA) représentent un appui essentiel pour la physique de la matière condensée. La D.F.T de Hohenberg et Kohn[4] a intégré la LDA, dont les premiers développements et application sont dus à Slater [5] et ses collègues [6]. Les premiers calculs quantiques basés sur la LDA sont devenus les outils théoriques les plus communément utilisés en science des matériaux. Il faut néanmoins noter que la contribution effective de la LDA est restée limitée jusqu'à la fin des années 1970 quand de nombreux travaux ont démontré sa pertinence et sa précision dans la détermination des propriétés des solides. Bien qu'il y ait eu un débat important sur le fait de savoir pourquoi l'approximation de la densité locale devrait, ou ne devrait pas, être précise, il n'y a pas de doutes quant au fait que les arguments les plus convaincants proviennent de la confrontation directe entre la prédiction théorique par les calculs LDA et l'expérience :

La LDA a remporté de grands succès ces dernières décennies dans la description des propriétés des matériaux. On notera toutefois qu'il existe des cas pour lesquels l'approche LDA ne produit pas de résultats suffisamment précis, cela peut être le cas quand les différences pour l'énergie totale, qui sont habituellement appropriées pour le calcul des propriétés structurales, doivent être estimées très précisément. Des petites imprécisions peuvent avoir alors des effets catastrophiques. La LDA souffre généralement de défauts plus ou moins connus, et il y a eu dans la dernière décennie de nombreux essais pour aller au-delà de cette approximation en incluant les conséquences des variations de densité électronique.

Actuellement, l'amélioration des schémas théoriques et le développement rapide des moyens de calcul ont permis l'étude de nombreux systèmes par les méthodes de DFT.

En résumé

Les développements théoriques ont permis de faire de la physique quantique appliquée à la chimie un outil indispensable associé à la chimie expérimentale.

Nous avons eu ainsi moyen, dans ce chapitre, de constater qu'au cours des années de développement de la chimie quantique deux voies se sont dégagées ; l'une aborde les problèmes en décrivant les systèmes par une fonction d'onde, l'autre le fait par le biais de sa densité électronique.

Les méthodes DFT souffrent cependant d'un manque de procédures systématiques qui permettent d'améliorer les fonctionnelles et les propriétés moléculaires calculées, ce qui n'est pas le cas avec les calculs *ab initio* pour lesquels il est à priori possible d'augmenter la qualité des résultats en augmentant le niveau de calculs ou la qualité de la base de fonctions. La seule limitation dans le cas *ab initio* étant naturellement liée au temps requis pour effectuer de tels calculs.

Références :



-
- [1] "Theoretical Study of the adsorption of methanol on a (110) surface of γ -alumina", *International IUPAC Congress* 1997
- [2] "Theoretical investigation of the mechanism of water exchange in the rhodium(III) hexaaqua ions: preliminary results", *General Assembly of the Swiss Chemical Society* 1998
- [3] P.A.M. Dirac, Proc. Roy. (Londres), **1929**, 123, 714
- [4] P. Hohenberg et W. Kohn, Phys. Rev. B, **1964**, 136, 864.
- [5] J. C. Slater, The Self-Consistent field for Molecules and Solids, édité par McGraw-Hill (New York, **1974**).
- [6] V. L. Moruzzi, J. F. Janak et A. R. Williams, Calculated Electronic Properties of Metals, édité par Pergamon Press (New York, **1978**).