

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITÉ D'OUM-EL-BOUAGHI

Faculté des sciences exactes et des sciences de la nature et de la vie



N° d'ordre :

N° de série :

Thèse :

Pour obtenir le diplôme de :

Doctorat en sciences

Filière : Chimie

Spécialité : Chimie théorique

Thème :

***Etude théorique des molécules à base d'azépine et
d'azépinone et leur complexation métallique***

Présentée par

M^{me} : HAFSI Yasmina

Thèse soutenue le devant le jury composé de :

Mme Assia. Sid	Professeur. Université d'Oum el-Bouaghi	Présidente
Mr Abdellatif. Messaoudi	Professeur. Université de Batna 1	Examineur
Mr Hamza. Allal	MC. A. Université de Constantine 3	Examineur
Mr Billel. Teyar	MC. A. Université de Djelfa	Examineur
Mr Bachir. Zouchoune	Professeur. Université d'Oum el-Bouaghi	Directeur de thèse

Remerciements

Je tiens tout d'abord à exprimer ma gratitude envers Dieu pour m'avoir accordé la patience, la volonté et la santé nécessaires à la réalisation de ce travail.

Ce travail a été réalisé au Laboratoire de chimie appliquée et technologie des matériaux à l'université Larbi Ben M'hidi d'Oum El Bouaghi, dirigé par Monsieur le Professeur A. Bouchema, au sein du groupe de Chimie Théorique et Modélisation (responsable : Professeur Zouchoune Bachir).

En premier lieu, je tiens à exprimer mes sincères remerciements à Monsieur Bachir Zouchoune, de sa volonté, sa patience, et surtout ses précieux conseils et orientations qui m'ont permis d'explorer la chimie théorique et la chimie de coordination, s'avérant ainsi très utiles dans la réalisation de ce travail.

Je tiens à remercier Mme Assia Sid, Professeur à l'Université d'Oum el-Bouaghi, pour avoir accepté d'être la présidente du jury des examinateurs de cette thèse.

Je tiens également à remercier Mr Abdellatif Messaoudi de l'Université de Batna 1, Mr Hamza Allal de l'Université de Constantine 3 et Mr Billel Teyar de l'Université de Djelfa en tant qu'examineurs, pour leur contribution et évaluation de ce travail.

Je suis reconnaissante envers Saida Ababsa pour son aide précieuse qui m'a permis de m'initier à ce travail. Un sincère merci à Farida Boukhil pour son soutien constant et ses encouragements, qui ont été essentiels tout au long de cette recherche.

J'adresse mes vifs remerciements à Sabri Mechri pour ses encouragements, les discussions stimulantes et les échanges constructifs qui ont enrichi ce travail.

Mes sincères remerciements à l'égard de Mr Yacine Souli, pour son aide précieuse.

Mes remerciements vont également à monsieur Abdallah Zaiter pour son aide et sa gentillesse.

Merci à toutes les personnes qui ont contribué à l'élaboration de ce mémoire, un projet qui n'aurait pas pu aboutir sans le soutien, la guidance et l'encouragement de chacun.

Je dédie ce travail :

À mes parents

À mon mari

À ma fille Imen et mes fils Fadi et Abdel Hamid

À mes frères, ma sœur et leurs familles

À tous ceux qui me sont chers

Abréviations

Abréviations

DFT	Density Functional Theory
ADF	Amsterdam Density Functional
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
OA	Orbitale Atomique
HF	Hartree Fock
OM	Orbitale Moléculaire
B3LYP	Becke 3-Parameter Lee-Yang-Parr
EVM	Electrons de Valence Métallique
EDA	Analyse de la Décomposition de l'Energie
TD-DFT	Théorie de la Fonctionnelle de la Densité Dependante du Temps
ZORA	Zero Ordre Relativistic Approximation
MPA	Analyse de la Population Naturelle
QBD	quinolino[3,2 b]benzodiazépine
QBO	quinolino[3,2-b]benzoxazépine
ILCT	Transfert de Charge Intra-Ligand
MLCT	Transfert de Charge Métal-Ligand
NBO	Natural Bond orbital
NBS	N-Bromosuccinimide
DMAD	Dimethyl acetylenedicarboxylate
TCE	Trichloroéthylène
DMSO	Diméthylsulfoxyde

Sommaire

Sommaire

Abréviations.....	
Sommaire.....	
Introduction générale.....	14
Références	16

Chapitre I : Recueil bibliographique sur les propriétés et la réactivité des azépines

Introduction :	20
1. Propriétés	20
2. Réactions avec les nucléophiles.....	23
3. Réactions avec les électrophiles	24
4. Réactions de cycloaddition.....	25
5. Dérivés azépines partiellement réduits	26
6. Formation de complexes de métaux transition	26
Conclusion.....	28
Références	28

Chapitre II : Etude des structures moléculaires et propriétés électroniques de 1,3-dihydro-2H-azépin-2-one mono et bi-substituée

Introduction.....	39
1. 1,3-dihydro-2H-azépin-2-one non substituée	40
2. Effets de la substitution	42
2.1. Azépinones monosubstituées	42
2.1.1. Les effets sur la planéité	42
2.1.2. Longueur de liaison	43
2.1.3. Charges naturelles.....	43
2.1.4. Orbitales frontières.....	44
2.1.5. Les descripteurs de réactivité.....	47
2.1.5.1. descripteurs globaux	47
2.1.5.1.a. Affinité (A)	47
2.1.5.1.b. Potentiel d'ionisation (I)	48

Sommaire

2.1.5.1.c. Potentiel chimique (μ)	48
2.1.5.1.d. Dureté chimique (η)	49
2.1.5.1.e. Electrophilie globale (ω)	50
2.1.5.1.f. Mollesse globale (S)	50
2.1.5.2. Indices de Fukui	52
2.2. Azépinones bi-substituées	60
2.2.1. Les effets sur la planéité	60
2.2.2. Longueur de liaison	60
2.2.3. Charges naturelles	62
2.2.4. Orbitales frontières.....	65
2.2.5. Les descripteurs de la réactivité.....	72
2.2.5.1. Descripteurs globaux	72
2.2.5.1.a. Affinité (A), potentiel d'ionisation (I) et potentiel chimique (μ)	72
2.2.5.1.b. dureté chimique globale (η) :.....	73
2.2.5.1.c. Indices d'électrophilie globale (ω)	73
2.2.5.2. Indices de Fukui.....	74
Détail des calculs.....	91
Conclusion.....	91
Références	94

Chapitre III : Etude des effets de la substitution sur les propriétés structurales et électroniques de 6H-azépine [2,1-b]-quinazolin-12-one

Introduction.....	99
1. La 6H-azépine [2,1-b]-quinazolin-12-one non substituée	100
2. Effets de la substitution	101
2.1. 6H-azépine [2,1-b]-quinazolin-12-one monosubstituée.....	101
2.1.1. Les effets sur la planéité	101
2.1.2. Longueur de liaison	102
2.1.3. Charges naturelles.....	102
2.1.4. Orbitales frontières.....	103
2.1.5. Les descripteurs de la réactivité.....	106
2.1.5.1. Descripteurs globaux.....	106
2.1.5.1.a. Affinité.....	106
2.1.5.1.b. Potentiel d'ionisation (I)	107

Sommaire

2.1.5.1.c. Potentiel chimique (μ)	108
2.1.5.1.d. Dureté chimique (η)	109
2.1.5.1.e. Indice d'électrophilie globale (ω)	109
2.1.5.1.f. Mollesse globale (S).....	110
2.1.5.2. Indices de Fukui.....	112
2.2. 6H-azépine [2,1-b]-quinazolin-12-one bi-substituée	116
2.2.1. Les effets sur la planéité	116
2.2.2. Longueur de liaison	116
2.2.3. Charges naturelles.....	118
2.2.4. Orbitales frontières.....	119
2.2.5. Les indices de la réactivité.....	123
2.2.5.1. Descripteurs globaux	123
2.2.5.1.a. Affinité.....	123
2.2.5.1.b. Potentiel d'ionisation (I)	123
2.2.5.1.c. Potentiel chimique (μ)	123
2.2.5.1.d. Dureté chimique globale (η).....	123
2.2.5.1.e. Indice d'électrophilie globale (ω)	124
2.2.5.1.f. Mollesse globale (S).....	124
2.2.5.2. Indices de Fukui.....	125
Détail des calculs	137
Conclusion	136
Références	139

CHAPITRE IV : Structures moléculaires et électroniques, analyse des liaisons et prédictions des spectres UV-Vis de la quinolino[3,2 b]benzodiazépine et de la quinolino[3,2 b]benzoxazépine et leur complexes de métaux de transition M(L)₂Cl₂ et M(L)Cl₂

Introduction.....	145
1. Les ligands (QBD) et (QBO) libres.....	146
2. Complexes de cobalt et de nickel avec les ligands QBD ou QBO	147
3. Complexes de zinc et cadmium avec les ligands QBD ou QBO	153
4. Analyse des liaisons	154
5. Spectres électroniques UV-visible	163
Détail des calculs	171

Sommaire

<i>Conclusion</i>	170
<i>References</i>	172
<i>Conclusion Générale</i>	181
<i>Résumé</i>	185
<i>Abstract</i>	186
الملخص	186

Introduction Générale

Introduction générale

Etant donné l'importance que constituent les hétérocycles à sept chaînons en raison de leur contribution à diverses disciplines telles que l'industrie, la médecine, la biologie, les sciences pharmaceutiques et autres¹⁻⁵, cette classe de composés fait l'objet d'une très grande variété de recherches approfondies. En incluant un ou deux atomes d'azote et avec des substituants sur le cycle ou non, ces squelettes sont remarquables en tant que produits naturels bioactifs et également des composés pharmaceutiquement pertinents⁶. Les propriétés que donne le doublet d'électrons libres de l'azote, le soufre ou l'oxygène qui fait partie du cycle, en outre un système insaturé endocyclique ou exocyclique fait la richesse et la diversité des produits correspondants.. Les azépines fusionnées à des anneaux aromatiques tels que la dibenzoazépine et la benzodiazépine et ces dérivées montrent des caractéristiques très intéressantes^{7, 8}. En outre, les complexes de métaux de transition issus de ces dérivés azépines prouvent une utilité remarquable due à leur variété de modes de coordination et leur potentiel redox ce qui fait de ces adduits des médicaments potentiels⁹⁻¹¹. Par conséquent, d'énormes efforts ont été déployés pour développer de nouvelles stratégies et technologies pour la synthèse de ces composés. Ce qui nécessite la révélation et la compréhension de la structure électronique et géométrique ainsi que le comportement réactif.

Pour cette fin, une méthode de chimie quantique basée sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) a été utilisée, pour le compromis qu'elle offre entre fiabilité et rapidité de calcul. En se basant sur le concept de la densité électronique, elle permet de calculer l'énergie et la structure électronique des systèmes moléculaires. A partir de ces deux grandeurs, divers indices de réactivité peuvent être évalués en se basant sur la théorie des orbitales frontières qui a valu le Prix Nobel de Chimie à Kenichi Fukui (1981)^{12,13}. Un modèle qui a permis de prédire la réactivité chimique et rationaliser des règles empiriques de la chimie organique.

Ce manuscrit s'organise en quatre parties :

Le premier chapitre est consacré à une étude bibliographique sur l'azépine et ces dérivées qui résume les caractéristiques géométriques et physico-chimiques résultant des études expérimentales et théoriques. Ainsi qu'un recueil des méthodes de synthèse et de la réactivité que présentent ces systèmes moléculaires.

Dans le deuxième chapitre, une étude théorique a été entreprise focalisée sur le motif 1,3-dihydro-3H-azépin-2-one, ainsi que ces dérivées résultant de la monosubstitution et la bisubstitution sur le cycle azépine par des groupements (CHO, CF₃, CN, NO₃, COMe, COOH, NH₃, Cl). Ce qui confère au noyau des caractéristiques variables et provoque un changement dans le comportement réactif des espèces résultants. Des calculs de l'énergie, de charges naturelles au moyen de l'analyse des orbitales naturelles de liaison (NBO)^{14,15,16} ainsi que les indices de réactivité obtenus en utilisant la méthode DFT (la théorie de la fonctionnelle de densité). Les résultats obtenus dans ce chapitre décrivent la géométrie, la structure électronique et la réactivité aux centres qui forment le cycle.

Dans le troisième chapitre, une étude systématique a été faite concernant la 6H-azépine [2,1-b]-quinazolin-12-one. Le motif azépine, cible de notre étude, est stabilisé par un système formé de deux cycles fusionnés à six chaînant. Les propriétés électroniques et géométriques ont été révélées par le calcul des énergies potentielles suivi de calcul de la fréquence de vibration¹⁷ pour vérifier que l'énergie calculée correspond à un minimum global. L'effet de la substitution a été étudié en substituant le motif azépine par les groupements mentionnés précédemment (CHO, CF₃, CN, NO₃, COMe, COOH, NH₃, Cl). L'analyse orbitale ainsi que le calcul des charges NBO et les indices de réactivité permettent de donner des conclusions rationnelles sur la structure géométrique et électronique ainsi que le comportement de ces édifices lors des réactions chimiques.

L'objectif du quatrième et dernier chapitre, était l'étude des structures moléculaires et électroniques de la quinolino[3,2-b] benzodiazépine (QBD) et de la quinolino[3,2-b]benzoxazépine (QBO) et leur complexes de métaux de transition M(L)₂Cl₂ (M = Co, Ni) et M' (L)Cl₂ (M' = Zn, Cd) au moyen de calculs théoriques utilisant la méthode DFT/B3LYP¹⁸⁻²⁷ qui est largement utilisée pour les systèmes apparentés. Cette étude est suivie par la partition des énergies d'interaction en utilisant l'analyse de la décomposition d'énergie (EDA). Des calculs ont été effectués au moyen de l'analyse des orbitales naturelles de liaison (NBO). Ainsi qu'une simulation des spectres UV-Vis a été faite concernant les complexes cités précédemment au moyen de la méthode TD-DFT²⁸.

Références

- ¹ Armstrong. A, Collins J. C, (2010), Direct azole amination: C-H functionalization as a new approach to biologically important heterocycles. *Angew. Chem. Int. Ed.* 49, 2282–2285.
- ² Kaur. T, Wadhwa. P, Bagchi. S, Sharma. A, (2016), Isocyanide based [4+1] cycloaddition reactions: an indispensable tool in multi-component reactions (MCRs). *Chem. Commun.* 52, 6958–6976.
- ³ Goutham. K, Ashok Kumar. D, Suresh. S, Sridhar. B, Narender. R, Karunakar. G. V, (2015), Gold-catalyzed intramolecular cyclization of N-propargylic β -enaminones for the synthesis of 1, 4-oxazepine derivatives. *J. Org. Chem.* 80, 11162–11168.
- ⁴ Voigt. B, Linke. M, Mahrwald. R, (2015), Multicomponent cascade reactions of unprotected carbohydrates and amino acids. *Org. Lett.* 17, 2606–2609.
- ⁵ Xu. Y, (2016), Recent progress on bile acid receptor modulators for treatment of metabolic diseases. *J. Med. Chem.* 59, 6553–6579.
- ⁶ Motornov. V, Beier. P, (2018), Chemoselective Aza-[4+3]-annulation of N-Perfluoroalkyl-1,2,3-triazoles with 1,3-Dienes: Access to N-Perfluoroalkyl-Substituted Azepines. *J. Org. Chem.*, 83(24), 15195-15201.
- ⁷ Carlos. V, Miguel. B, (2011), *The Chemistry of Benzodiazepines Modern Heterocyclic Chemistry*, First Edition. Edited by Julio Alvarez-Builla, Juan Jose Vaquero, and José Barluenga. 2011 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Published 2011 by Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
- ⁸ Małgorzata. S, Majerz. I, (2022), Theoretical Study of the Geometry of Dibenzoazepine Analogues, *Molecules*, 27(3), 790.
- ⁹ Uivarosi. V, (2013), Metal Complexes of Quinolone Antibiotics and Their Applications: An Update. *Molecules* 18:11153–11197
- ¹⁰ Imran. M, Iqbal. J, Iqbal. S, Ijaz. N, (2007), In Vitro antibacterial studies of ciprofoxacinimines and their complexes with Cu (II), Ni (II), Co (II), and Zn (II). *Turk J Bio* 31:67–72.

- ¹¹ Silva. P.P, Guerra. W, Silveira. J.N, Ferreira. A.M, Bortolotto. T, Fischer. FL, Terenzi. H, Neves. A, Pereira-Maia. EC, (2011), Two new ternary complexes of copper (II) with tetracycline or doxycycline and 1, 10-phenanthroline and their potential as antitumoral: cytotoxicity and DNA cleavage. *Inorg Chem* 50:6414–6424.
- ¹² Fukui. K, Yonezawa. T, Shingu. H, (1952), A Molecular Orbital Theory of Reactivity in Aromatic Hydrocarbons, *J. Chem. Phys.* 20, 722-725.
- ¹³ Fukui. K, Yonezawa. T, Nagata. C, Shingu. H, (1954), Molecular Orbital Theory of Orientation in Aromatic, Heteroaromatic and Other Conjugated Molecules », *J. Chem. Phys.* 22, 1433-1442.
- ¹⁴ Te Velde. G, Bickelhaupt. F.M, Baerends. E.J, Fonseca Guerra. C, van Gisbergen. S.J.A, Snijders. J.G, Ziegler. T.J, (2001), Chemistry with ADF. *Comput. Chem.* 22, 931–967.
- ¹⁵ Fonseca Guerra. C, Snijders. J.G, teVelde. G, Baerends. E.J, (1998), Towards an order-N DFT method. *Theor. Chem. Acc.* 99, 391–403.
- ¹⁶ www.scm.com, (2019), ADF MANUAL 2019. SCM, Theoretical Chemistry; Vrije Universiteit: Amsterdam, The Netherlands. 302.
- ¹⁷ Versluis. L, Ziegler. T, (1988) The determination of molecular structures by density functional theory. The evaluation of analytical energy gradients by numerical integration. *J Chem Phys* 88:322–329
- ¹⁸ Farah. S, Bouchakri. N, Zendaoui. S.M, Saillard. J.Y, Zouchoune. B, (2010), Electronic structure of bis-azepine transition-metal complexes: a DFT investigation. *J Mol Struc* 953:143–150
- ¹⁹ Farah. S, Ababsa. S, Benhamada. N, Zouchoune. B, (2010), Theoretical investigation of the coordination of dibenzazepine to transitionmetal complexes: a DFT study. *Polyhedron* 29:2722–2730
- ²⁰ Benmachiche. A, Zendaoui. SM, Bouaoud. SE, Zouchoune. B, (2012), Electronic structure and coordination chemistry of phenanthridine ligand in first-row transition metal complexes: a DFT study. *Int J Quant Chem* 113:985–999

- ²¹ Chekkal. F, Zendaoui. S.M, Zouchoune. B, Saillard. J.Y, (2013) Structural and spin diversity of M (indenyl) 2 transition-metal complexes: a DFT investigation. *New J Chem* 37:2293–2302
- ²² Farah. S, Korichi. H, Zendaoui. S.M, Saillard. J.Y, Zouchoune. B, (2009), The coordination of azepine to transition-metal complexes: a DFT analysis. *Inorg Chim Acta* 362:3541–3546
- ²³ Zendaoui. S.M, Zouchoune. B, (2016), Coordination chemistry of mixed M (benzene) (cyclopentadienyl) sandwich complexes: electronic properties and bonding analysis. *New J Chem* 40:2554–2564.
- ²⁴ Saiad. A, Zouchoune. B, (2015), Electronic structure and bonding analysis of transition metal sandwich and half-sandwich complexes of triphenylene ligand. *Can J Chem* 93:1096–1108.
- ²⁵ Bouchakri. N, Benmachiche. A, Zouchoune. B, (2011), Bonding analysis and electronic structure of the transition-metal benzoquinoline complexes: theoretical study. *Polyhedron* 30:2644–2653.
- ²⁶ Wang. H, Xie. Y, Dumitrescu. I.S, King. R.B, Schaefer. H.F III, (2009), The mixed sandwich compounds C₅H₅MC₇H₇ of the first row transition metals: variable hapticity of the seven-membered ring. *Mol Phys* 108:883–894
- ²⁷ Fan. Q, Feng. H, Sun. W, Li. H, Xie. Y, King RB, Scharfer HF III (2013), A new type of sandwich compound: homoleptic bis(trimethylenemethane) complexes of the first row transition metals. *New J Chem* 37:1545–1953
- ²⁸ Runge. E, Gross. EK, (1984), Density-functional theory for time dependent systems. *Phys Rev Lett* 52

Chapitre I

Reccueil bibliographique sur les propriétés et la réactivité des azépines :

Introduction :

L'azépine est un hétérocycle insaturé à sept chaîons. Il est formé par le remplacement de l'un des six carbones sp^2 ou le carbone sp^3 du cycloheptatriène par l'hétéroatome N. L'hétérocycle ainsi formé est appelé azacycloheptatriène ou azépine. Le système insaturé contient trois doubles liaisons et sept hydrogènes. L'azépine existe sous quatre formes tautomères, à savoir ; 1H-azépine (1), 2H-azépine (2), 3H-azépine (3) et 4H-azépine (4)¹ (*Schéma 1*).

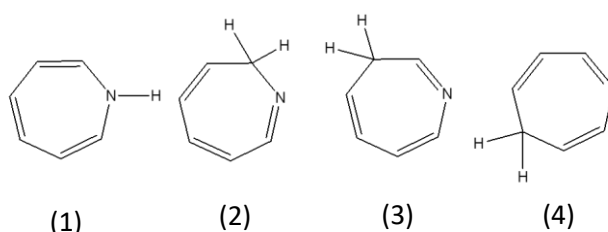


Schéma 1. Formes tautomères de l'azépine

La stabilité des tautomères est fortement influencée par la présence de substituants électroattracteurs liés à l'azote du cycle ou par fusion avec le benzène ou un hétérocycle. Dans le cas de l'azépine polysubstitué, l'existence d'un nouveau tautomère de valence (5) a été mise en évidence. Les données de la RMN ^1H et ^{13}C indiquent que 1H-azépine existe sous la forme (1) avec un pourcentage inférieur à 1% de la forme tautomère (5)²

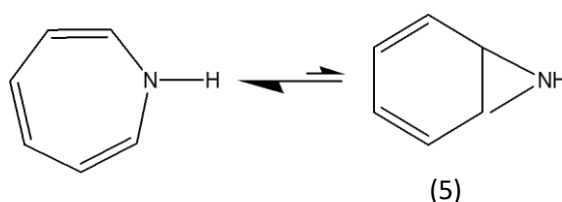


Schéma 2. Forme tautomère (5) de l'azépine

1. Propriétés

La 1H-azépine (1), obtenue pour la première fois en 1963³ et caractérisée en 1980⁴, est instable thermiquement. Dans des conditions très douces, le 1H-azépine subit une tautomérisation qui conduit au 3H-azépine plus stable. Ses dérivés N-substitués qui se trouvent

Chapitre I

Recueil bibliographique sur les propriétés et la réactivité des azépines

sous forme des huiles ou des solides sont des composés stables non plans possédant la conformation bateau⁵. Le 4H-azépine se réarrange sous conditions thermiques ou basiques⁶⁻⁸ pour donner le 3H-azépine plus stable⁹ qui a été synthétisé pour la première fois par Schaden¹⁰ puis par Vogel et collaborateurs². Le cycle azépine entièrement saturé est un composé stable et présente des propriétés typiques de l'amine secondaire.

Les dérivés azépines se trouvent dans la nature sous plusieurs formes. Le 2H et le 3H-azépine se trouvent sous forme de chalciporone¹¹. Le lactame (hexahydroazépin-2-one), qui possède des propriétés biologiques^{12,13}, est incorporé dans plusieurs produits naturels biologiquement actifs^{14,15,16} (*Schéma 3*).

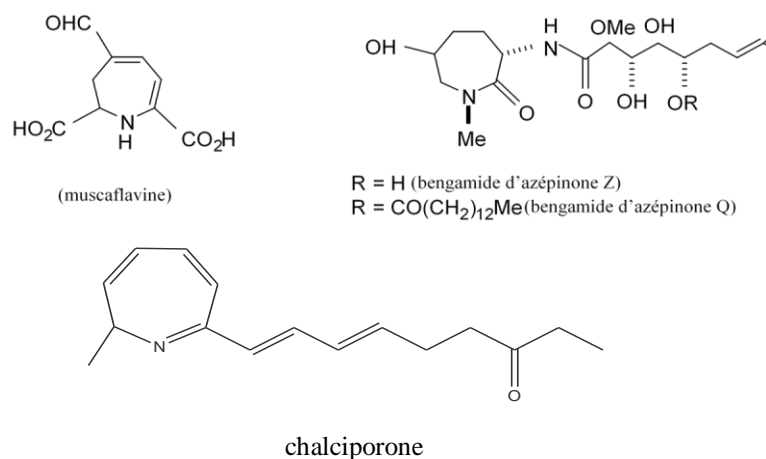


Schéma 3. Dérivés azépine naturels

Les résultats des calculs théoriques faits sur la 1H-azépine (1) suggèrent une conformation bateau avec une contribution de 22% de la conformation chaise. Cette conformation hors du plan permet d'éviter la formation d'un système électronique antiaromatique 8π ^{17,18} établie par le chevauchement déstabilisant de la paire d'électrons libre de l'azote et le système π du triène cyclique. Ces résultats sont renforcés par des calculs comparatifs de la mécanique moléculaire basée sur les orbitales moléculaires effectués sur la 1H-azépine (1) et la 3H-azépine (3). Ces calculs ajoutent que le système électronique π est très localisé dans les deux tautomères et que la conformation bateau préférée pour 3H-azépine est de 4.7 kcal mol⁻¹ plus stable que la conformation plane et de 17 kcal mol⁻¹ plus stable que 1H-azépine¹⁹. Des études utilisant les méthodes DFT (B3LYP6-31G* et B3LYP/6-311++G**) et les calculs MP2/6-311++G**²⁰ montrent que la géométrie non plane acquiert à ces tautomères un excès de stabilité de 10.8 kcal

Chapitre I

Recueil bibliographique sur les propriétés et la réactivité des azepines

mol⁻¹. Les études expérimentales par cristallographie aux rayons X ^{21,22,23} confirment la conformation bateau pour les hétérocycles à sept chaînons (*Schéma 4*), avec des distances C₂-C₃, C₄-C₅, C₆-C₇ proches de celle d'une liaison simple C_{sp2}-C_{sp2} et des distances C-hétéroatomes très proches de celle d'une simple liaison (*tableau 1*).

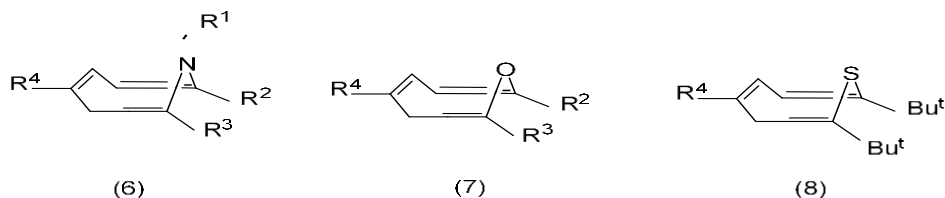
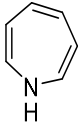
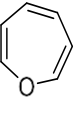
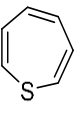
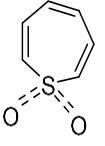
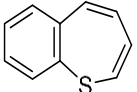


Schéma 4. Conformation bateau de dérivés azépine (6), oxépine (7) et thiépine (8)

Tableau 1. Distances de liaisons dans les hétérocycles

Heterocycle	Het-C ₁	C ₁ -C ₂	C ₂ -C ₃	C ₃ -C ₄	Methode	Reference
 1	1.420	1.347	1.466	1.350	SCF-MO	[17]
 5	1.434	1.284	1.444	1.332	Ab initio	[24]
 6	1.791	1.347	1.466	1.450	HMO	[25]
 10	1.723	1.344	1.429	1.333	X-ray	[26]
 14	1.781	1.321	1.448	1.308	X-ray	[27]

L'azépine et ses dérivées sont obtenus à partir des composés acycliques par des réactions de cyclisation ²⁸⁻³⁶, électrocyclisation ^{37,38} ou cycloaddition intramoléculaire ³⁹. Ils peuvent être obtenus également à partir des carbocycles ⁴⁰⁻⁴³ ou hétérocycles ⁴⁴⁻⁶¹ par des réactions de

cycloaddition puis réarrangement, ou par expansion de cycle. Ces réactions sont médiées par des bases fortes⁶², décompositions favorisées par lumière UV⁶³⁻⁶⁹ ou par fusion catalysées par des complexes métalliques⁷⁰⁻⁷⁸.

Parmi les tautomères azépines cité précédemment, les formes 1H et 3H sont les plus étudiées. Les azépines réduites et partiellement réduites et les dérivés benzo sont particulièrement courants. La réactivité de ces hétérocycles est en fonction de l'aromaticité qui est liée à son tour à leur géométrie. Généralement, ces composés réagissent avec des molécules neutres. Les cations et radicaux dérivés des azépines sont moins fréquents, et les anions dérivés de 1H, 3H et 4H azépines sont des espèces antiaromatiques 8π .

2. Réactions avec les nucléophiles

Les travaux rapportés sur la formation et le rôle des ions azépinium montrent qu'ils sont assez réactifs^{79,80} (Schéma 5). L'ion azépinium est un électrophile puissant qui peut subir une attaque nucléophile en position 7 et moins fréquemment en 3 en présence des composés aromatiques comme partenaires de réaction.

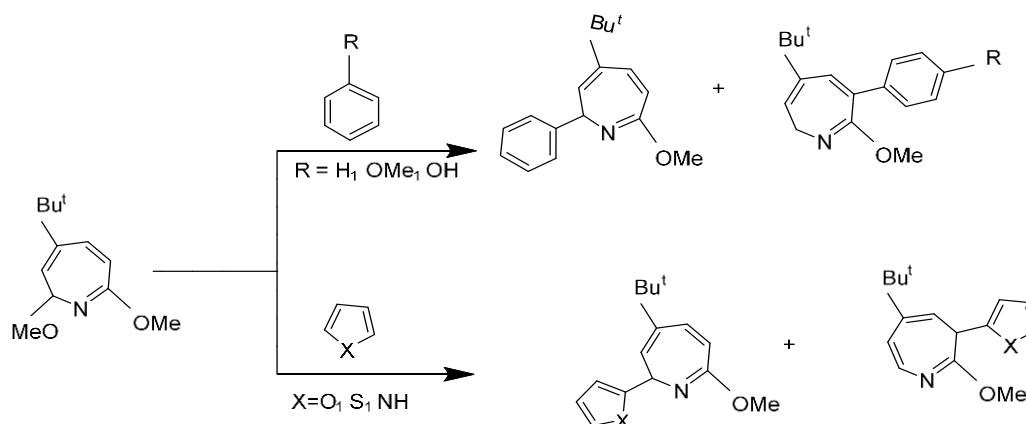


Schéma 5. Réactivité de l'ion azépinium

Les esters 4H-azépine-2,7-dicarboxilique subissent une addition 1,4 nucléophile⁸¹. Les 3H-azépines ayant une conjugaison immédiate avec divers groupes alcoxy en position 2 peuvent subir des réactions nucléophiles avec des alcoxydes appropriés⁸². L'alkylation des dérivés azépines peuvent avoir lieu à travers une réaction avec les nucléophiles alkyl-lithium. Ils peuvent également subir des couplages croisés qui mènent à des azépines fusionnées⁸³. La

fonctionnalisation des dérivés lactames phosphatés⁸⁴ aboutie a des composés remarquablement stables.

3. Réactions avec les électrophiles

Les azépines entièrement insaturées et leurs dérivés partiellement saturés sont instables en milieu acide. Elles subissent soit un réarrangement soit une contraction de cycle en un système aromatique^{85,86}. Les 1H-azépines N-alkylées donnent des produits résineux dans les solutions acides. Cependant, leurs analogues N-acyl ou N-éthoxycarbonyl dans les mêmes conditions donnent le N-phenylcarbamate (*Schéma 6*). Comme elles peuvent entretenir des réactions avec différents électrophiles pour donner les dérivés azépines substitués en N et/ou C⁸⁷⁻⁹⁰.

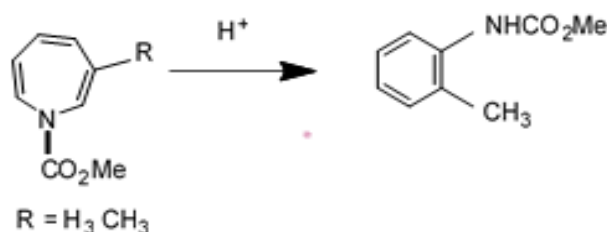


Schéma 6.

Comportement de l'azépine en milieu acide

En effet, Les dérivés N-alkyl peuvent être obtenus par réaction avec un chlorure, un bromure ou un tosylate d'alkyle^{91,92}. La C-alkylation peut être obtenue par la réaction des différents électrophiles avec l'anion de 2-diéthylamino-5-phényl-3H-azépine qui mène aux azépines substituées en 3⁹³ (*Schéma 7*). Les dérivés C-methoxy et C-bromo sont obtenus en utilisant le brome ou le NBS comme électrophiles^{87,88,94}.

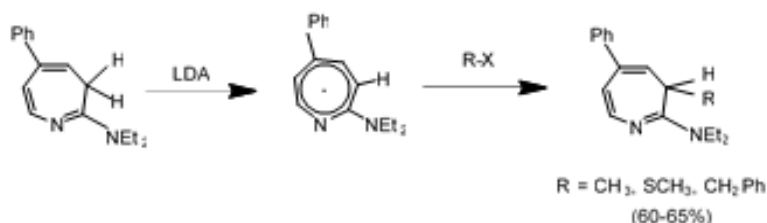


Schéma 7.

La C-alkylation de l'azépine

4. Réactions de cycloaddition

Les azépines peuvent subir des réactions de cycloaddition comme espèces 2π , 4π , 6π

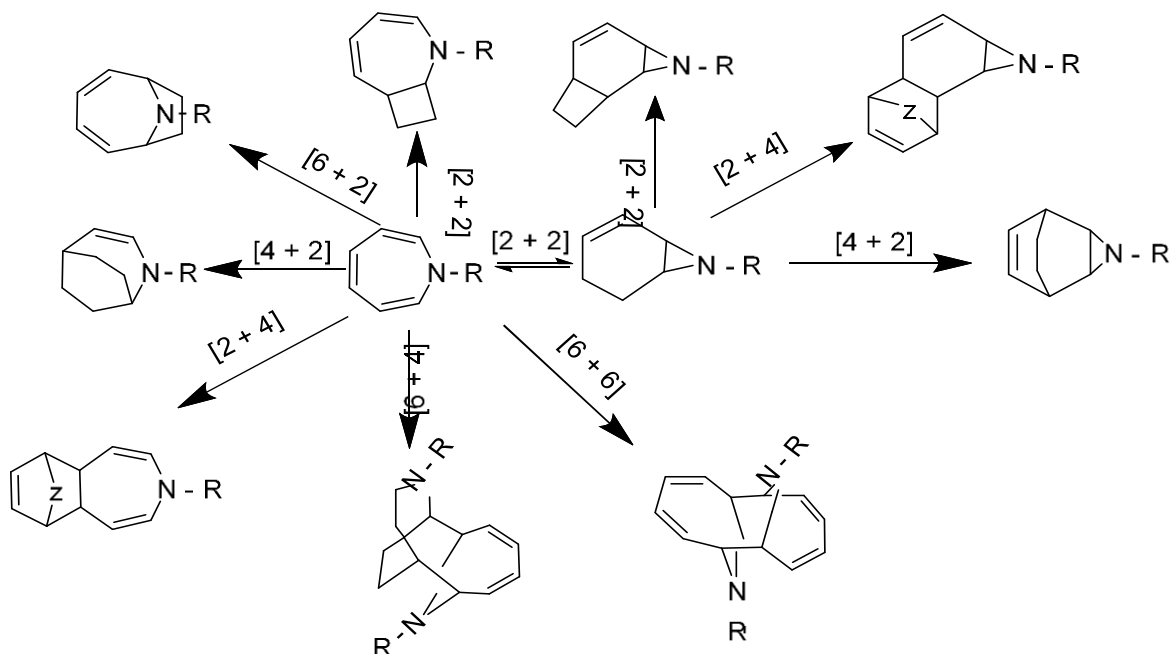


Schéma 8. Réactions de cycloaddition des azépines comme espèces 2π , 4π , 6π

(Schéma 8) vu son caractère polyène et sa structure tautomère bicyclique. Ils se comportent comme des diènes et subissent des réactions de Diels-Alder $[4+2]\pi$ avec la plus part des diénophiles en position C_2-C_5 ⁹⁵ ou C_4-C_7 ⁹⁶

L'azépine peut agir également comme un système triène $[6+2]\pi$. En présence de substituants volumineux en position C_3 et C_6 , ou de complexe tricarbonyl-chrome(0)⁹⁷. L'azépine peut aussi se comporter comme un diénophile⁹⁸. Comme exemple représentatif du

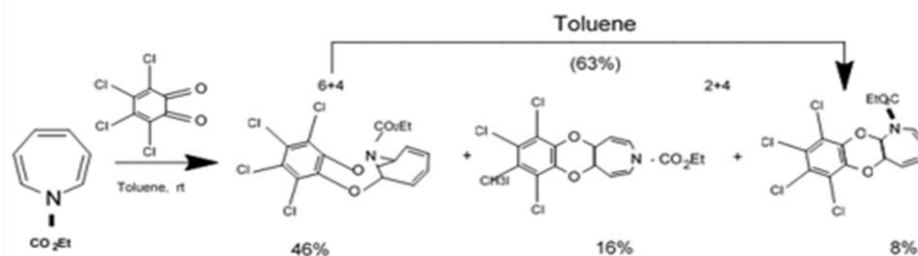


Schéma 9.

Réaction de 1-éthoxycarbonyl-1H-azépine avec 3,4,5,6-tétrachloro-1,2-benzoquinone

double caractère de l'azépine, la réaction de 1-éthoxycarbonyl-1H-azépine avec 3, 4, 5, 6-tetrachloro-1,2-benzoquinone⁹⁹ (*Schéma 9*). Des réactions de cycloaddition 1,3 dipolaire ont été rapportées¹⁰⁰.

5. Dérivés azépines partiellement réduits

Les azépines et dérivés azépines partiellement réduits montrent un comportement relativement stable. Les 2,3-dihydro-1H-azépines ont un comportement comparable aux diénamines conjuguées. Ainsi, Paquette a rapporté la préparation de 6,7-dihydroazépinium (*Schéma 10*). Ces composés mènent facilement à des produits de cycloaddition [4+2] avec le DMAD¹⁰¹.

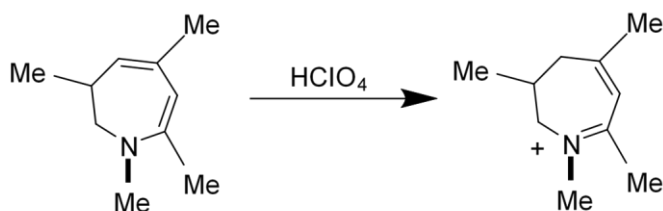


Schéma 10. Formation de 6,7-dihydroazépinium

La 6,7-dihydro-1H-azépine réagit avec le même réactif pour donner le dérivé tétrahydroindole¹⁰² à travers une réaction de cycloaddition. Les groupes attracteurs d'électrons en C₂, C₃, C₆ et C₇ ont un effet stabilisateur. L'hydrogénation catalytique de ces composés donne des azépanes¹⁰³. Les tétrahydroazépines sont des énamines assez réactives, en particulier, ceux qui sont substitués en N. L'alkylation ou l'acylation sur N produit des composés plus stables qui réagissent comme des énamines. Les 2, 3, 4, 5-tétrahydroazépines subissent des réactions de contraction de cycle.

6. Formation de complexes de métaux transition

L'azépine est un ligand d'une grande polyvalence dans la chimie organométallique¹⁰⁴. En 1965, Fisher et Ruhle¹⁰⁵ ont rapporté la formation de complexes de carbonyl-fer de plusieurs azépines. Depuis, des complexes de tricarbonyl-chrome de molybdène et de tungstène de l'azépine 1-carboxylate ont également été préparés, ainsi que des complexes de tricarbonyl(N-cyanoazépine)métal(0) de chrome, de molybdène et de tungstène¹⁰⁶. La synthèse, la structure et le comportement dynamique de certains cyclopentadiényl- et des complexes

pentaméthylcyclopentadiényl-cobalt de N-méthoxy- et N-éthoxycarbonylazépines ou de N-méthylazépine ont été réalisés par Wadepohl ¹⁰⁷. De même, de nombreuses études théoriques ont été effectuées dans le but d'expliquer la nature des liaisons et le mode de coordination dans ces complexes ^{108,109,110}. L'azépine et ses dérivés sont des ligands potentiellement intéressants qui peuvent se lier à un, ou plusieurs centres métalliques dans différentes hapticités en raison de leurs formes et d'autres propriétés découlant de leur système π délocalisé étendu ¹¹¹.

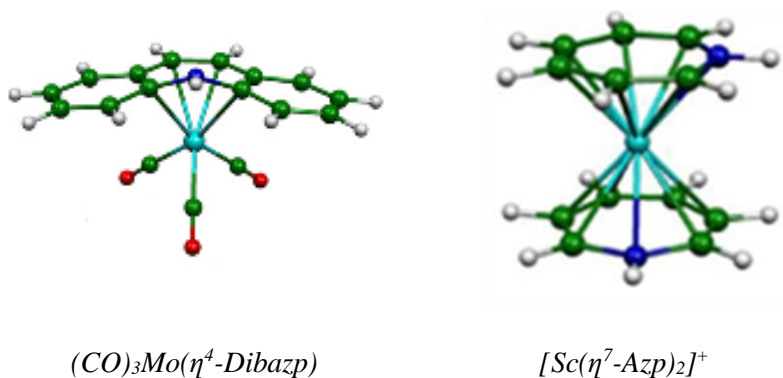


Figure 1. Complexes de métaux de transition à base d'azépine

Conclusion

Les composés à base d'azépine constituent un volet important de la chimie hétérocyclique. Cette discipline qui est considérée comme la ressource indispensable pour les chimistes organiciens, bio-organiciens et médicinaux. Son importance est due à ses propriétés diverses aussi bien dans la synthèse, que dans le champ médical entant que des molécules bioactives.

Leur synthèse constitue un domaine d'investigation étendu, néanmoins, Les méthodes de chimie quantique, en permettant d'étudier l'évolution de l'énergie et de la structure électronique, ont prouvé qu'elles pouvaient être utilisées de façon complémentaire à ces travaux expérimentaux pour contribuer à dévoiler les propriétés géométriques, bioactives et réactivité chimique.

Références

Chapitre I
Recueil bibliographique sur les propriétés et la réactivité des azepines

- ¹ Purvis. R, (1979), Ph. D Thesis, University of Salford.
- ² Vogel. E, Altembach M.J, Drossard J.M, Schenickler. H, Stegelmeier. H, (1980), *Angew Chem*, **92**, 1053.
- ³ Hafner, K. (1963), *Angewandte Chemie – International Edition*, 2, 89.
- ⁴ Vogel, E., Altenbach, H.-J., Drossard, J.- M., Schmickler, H., Stegelmeierl, H. (1980), *Angewandte Chemie – International Edition*, 19, 1016.
- ⁵ Paul. I.C, Jonson. S.M., Paquette. L.A, Barrett. J.H and Haluska. R.J, (1968), *J. Amer. Chem. Soc.*, 90, 5023.
- ⁶ Anderson. M, Johnson. A.W, (1965), *J. Chem. Soc.*, 2411.
- ⁷ Dittmar. W, Sauer. J, and Steigel. A, (1969), *Tetrahedron Lett*, 5171.
- ⁸ Carstensen-Oeser. E, (1972), *Chem. Ber.*, **105**, 982.
- ⁹ Hassnar. A, and Anderson. D.J, (1974), *J. Org. Chem.*, 3070.
- ¹⁰ Schaden. G, (1973), *Chem. Ber.*, **106**, 2084.
- ¹¹ Slemer. O, Steffan. B, and Steglich. W, (1987), *Tetrahedron*, **43**, 1075.
- ¹² Hasegawa. K, Knecht. E, and Bruinsma. J, (1983), *Phytochemistry*, 22, 2611.
- ¹³ Tin. W.W.T, Hayashi. H, Otomatsu. T, Hirose. K, Hasegawa. K, and Shigemori. H, (2009), *Heterocycles*, 78, 1217.
- ¹⁴ Muramatsu. Y, Muramatsu. A, Ohnuki. T, Ishii. M.M, Kizuka. M, Enokita. R, Tsutsumi. S, Arai. M, Ogawa. Y, Susuki. T, Takatsu. T, and Inukai. M, (2003), *Journal of Antibiotics*, 56, 243.
- ¹⁵ Thale. Z, Kinder. F.R, Bair. K.W, Bontempo. J, Czuchta. A.M, Versace. RW, Phillips. P.E, Sanders. M.L, Wattanasin. S, and Crews. P, (2001), *The Journal of Organic Chemistry*, 66, 1733.
- ¹⁶ Barth. H, Burger. G, Dopp. H, Kobayashi. M, and Musso. H, (1981), *Annalen der Chemie-Justus Liebig*, 2164.

- ¹⁷ Dewar. M.J.S, and Trinajstic. N, (1970), *Tetrahedron*, 26, 4269.
- ¹⁸ (a) Minkin. V.I, Glukhovtsev. M.N, and Simkin. B. Ya, (1994), *Aromaticity and Antiaromaticity. Electronic and Structural Aspects*, John Wiley & Sons, Inc., New York,
(b) Toyota. A, Koseki. S, Umeda. H, Suzuki. M, and Fujimoto. K, (2003), *Journal of Physical Chemistry A*, 107, 2749.
- ¹⁹ Paquette. L.A, (1969), *Azepines, Oxepins and Thiepins*, Chapter 5, in *Nonbenzenoid Aromatics*, vol. 16-I (ed. J.P. Snyder), Academic Press, New York, p. 249.
- ²⁰ Dardonville. C, Jimeno. M.L, Alkorta. I, and Elguero. J, (2004), *Organic and Biomolecular Chemistry*, 2, 1
- ²¹ (a) Eckhardt. H.H, Hege. D, Massa. W, Perst. H, and Schmidt. R, (1981), *Angewandte Chemie – International Edition*, 20, 699; (b) Lindner, H.J. and Gross, B.V. (1973) *Chemische Berichte*, 106, 1033; (c) Lindner, H.J. and Gross, B.V. (1972) *Chemische Berichte*, 105, 434; (d) Carstensen-Oeser, E. (1972) *Chemische Berichte*, 105, 982.
- ²² (a) McManus. M.J, Berchtold. G.A, Boyd. D.R, Kennedy. D.A, and Malone. J, (1986), *The Journal of Organic Chemistry*, 51, 2784; - (b) Rieker, A., Stberger; Mootz, D., Steffen, M., and Wunderlich, H. (1982) *Chemische Berichte*, 115, 385.
- ²³ Yamamoto. K, Yamazaki. S, Kohashi. Y, Murata. I, Kai. Y, Kanehisa. N, Miki. K, and Kasai. N, (1982), *Tetrahedron Letters*, 23, 3195.
- ²⁴ Hayes. D.M, Nelson. S.D, Garland. W.A, and Kollman. P.A, (1980), *Journal of the American Chemical Society*, 102, 1255.
- ²⁵ Hofmann. H, Meyer. B, and Hofmann. P, (1972), *Angewandte Chemie – International Edition*, 11, 423.
- ²⁶ Ammon. H.L, Watts. P.H, Stewart. J.M, and Mock. W.L, (1968), *Journal of the American Chemical Society*, 90, 4501.
- ²⁷ Yasuoka. N, Kai. Y, Kasai. N, Tatsuoka. T, and Murata. I, (1976), *Angewandte Chemie International Edition*, 15, 297.
- ²⁸ (a) Donohoe. T.J, Fishlock. L.P, and Procopiou. P.A, (2008), *Chemistry - A European Journal*, 14, 5716.

- (b) Chattopadhyay. S.K, Karmakar. S, Biswas. T, Majumdar. K.C, Rahaman. H, and Roy. B, (2007), *Tetrahedron*, 63, 3919. - (c) Brown, R.C.D. and Satcharoen, V. (2006) *Heterocycles*, 70, 705.

²⁹ (a) Palacios. F, Aparicio. D, Rubiales. G, Alonso. C, and de los Santos. J.M, (2006), *Current Organic Chemistry*, 10, 2371; -(b) Braese, S., Gil, C., Knepper, K., and Zimmermann, V. (2005) *Angewandte Chemie – International Edition*, 44, 5188.

³⁰ Lambert. P.H, Vaultier. M, and Carrie. R, (1982), *Chemical Communications*, 1224.

³¹ Williams. D.R, Brown. D.L, and Benbow. J.W, (1989), *Journal of the American Chemical Society*, 111, 1923.

³² Ohno, H., Hamaguchi, H., Ohata, M., Kosaka, S., and Tanaka, T. (2003), *Heterocycles*, 61, 65.

³³ Evans, C.A, Cowen, B.J, and Miller, S.J. (2005), *Tetrahedron*, 61, 6309.

³⁴ Ki, Y. and Marks, T.J. (1996), *Journal of the American Chemical Society*, 118, 9295.

³⁵ Lee, S.J. and Beak, P. (2006), *Journal of the American Chemical Society*, 128, 2178.

³⁶ Hyun Sun. J, Yong Il. K, and Sung-Gon. K, (2020), Facile Synthesis of Functionalized 1, 4-Benzodiazepine-3-One-5-Acetates via [4 + 3]-Annulation of Azaoxyallyl Cations With 2-Aminophenyl α , β -Unsaturated Esters, *Chem. Soc. Vol. 41*, 727–734

³⁷ (a) Klotgen, S. and Wurthwein, E.-U. (1995), *Tetrahedron Letters*, 36, 7065.

(b) Klotgen, S, Frohlich, R, and Wurthwein, E.-U, (1996), *Tetrahedron*, 52, 14801.

³⁸ Nedolya, N.A, Tarasova, O.A., Volostnykh, O.G, and Albanov, A.I, (2008), *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 44, 1113.

³⁹ Knobloch, K, Koch. J, Keller. M, and Eberbach. W, (2005), *European Journal of Organic Chemistry*, 2715.

⁴⁰ Hafner, K. (1963), *Angewandte Chemie – International Edition*, 2, 89.

- ⁴¹ (a) Iddon. B, Meth-Cohn, O, Scriven. E.F.V, Suschitzky. H, and Gallagher. P.T, (1979), *Angewandte Chemie – International Edition*, 18, 900; -(b) Wentrup. C, (1981), *Advances in Heterocyclic Chemistry*, 28, 231.
- ⁴² (a) Ohba. Y, Shinji Kubo. S, Masaaki Naka. M, Nagai. A, and Yoshimoto. M, (1986), *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 59, 2317; -(b) Azadiardakani, M., Salem, S.M., Smalley, R.K., and Patel, D.I. (1985), *Journal of the Chemical Society Perkin Transactions 1*, 1121.
- ⁴³ Lwowski. W, and Rao. O.S, (1980), *Tetrahedron Letters*, 21, 727.
- ⁴⁴ Pommelet, J.C, and Chucho. J, (1976), *Canadian Journal of Chemistry*, 54, 1571.
- ⁴⁵ Hassner. A, and Anderson. D.J, (1974), *The Journal of Organic Chemistry*, 39, 3070.
- ⁴⁶ Hassner. A, D Costa. R, McPhail. A.T, Butler. W, (1981), *Tetrahedron Letters*, 22, 3691.
- ⁴⁷ (a) Manisse. N, Chucho. J, (1977), *Tetrahedron*, 33, 2399. -(b) Manisse. N, Chucho. J, (1977), *Journal of the American Chemical Society*, 99, 1272.
- ⁴⁸ Turchi. I.J, Maryanoff. C.A, Mastrocola. A.R, (1980), *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 17, 1593.
- ⁴⁹ Prinzbach. H, Kaupp. G, Fuchs. R, Joyeux. M, Kitzing. R, Markert. J, (1973), *Chemische Berichte*, 106, 3824.
- ⁵⁰ Christl. M, Leininger. H, (1979), *Tetrahedron Letters*, 18, 1553.
- ⁵¹ Sano. T, Horiguchi. Y, Kambe. S, Tsuda. Y, (1981), *Heterocycles*, 16, 363.
- ⁵² (a) Gregory. B, Bullock. E, Chen. T. S, (1979), *Chemical Communications*, 23, 1070. - (b) Gill. G.B, Harper. D.J, Johnson. A.W, (1968), *Journal of the Chemical Society C: Organic*, 1675. - (c) Ashby. J, Cort. L.A, Elvidge. J.A, Eisner. U, (1968), *Journal of the Chemical Society C: Organic*, 18, 2311. - (d) Mahendran. M, Johnson. A. W, (1968), *Journal of the Chemical Society C: Organic*, 1237.
- ⁵³ GEockel. U, Hartmannsgruber. U, Steigel. A, Sauer. J, (1980), *Tetrahedron Letters*, 21, 595.
- ⁵⁴ Katritzky. A.R, Arrowsmith. J, Bahari. Z, Jayaram. C, Siddiqui. T, Vassilatos. S, (1980), *Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions 1*, 2851.
- ⁵⁵ Nicolaou. K.C, Postema. M.H.D, Claiborne. C, (1996), *Journal of the American Chemical Society*, 118, 1565.

- ⁵⁶ Sutton. A.E, Seigal. B.A, Finnegan. D.F, Snapper. M.L, (2002), Journal of the American Chemical Society, 124, 13390.
- ⁵⁷ Ovaa. H, Leeuwenburgh. M.A, Overkleeft. H.S, Van der Marel. G.A, Van Boom. J.H, (1998), Tetrahedron Letters, 39, 3025-3028.
- ⁵⁸ Crimmins. M.T, DeBaillie. A.C, (2003), Organic Letters, 5, 3009.
- ⁵⁹ Baylon. C, Heck. M. P, Mioskowski. C, (1999), The Journal of Organic Chemistry, 64, 3354.
- ⁶⁰ Brummond. K.M, Chen. H, Mitasev. B, and Casarez. A.D, (2004), Organic Letters, 6, 2161.
- ⁶¹ Motornov. V, Beier. P, (2018), Chemoselective Aza-[4+3]-annulation of N-Perfluoroalkhyl-1, 2, 3-triazoles with 1, 3-Dienes; J. Org. Chem, 83, 15195-15201
- ⁶² Schultz. C, Paullones. al, (1999), a series of cyclin-dependent kinase inhibitors: synthesis, evaluation of CDK1/cyclin B inhibition, and in vitro antitumor activity. J. Med. Chem. 42, 2909–2919
- ⁶³ Huisgen. R, (1955), Angew. Chem. 67, 756.
- ⁶⁴ Doering. W, von. E, & Odum. R. A, (1966), Ring enlargement in the photolysis of phenyl azide. Tetrahedron 22, 81–93
- ⁶⁵ Takeuchi. H, & Koyama. K, (1982), Photolysis and thermolysis of phenyl azide in acetic acid. Trapping of 1-azacyclohepta-1, 2, 4, 6-tetraene and nucleophilic aromatic substitution. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1269–1273.
- ⁶⁶ Schrock. A. K, & Schuster. G. B, (1984), Photochemistry of phenyl azide: chemical properties of the transient intermediates. J. Am. Chem. Soc. 106, 5228–5234.
- ⁶⁷ Andrei. V, Budruev. 1, Daria. Yu. Dzhons. 1, Vladimir. I. Faerman 2, Georgy. K. Fukin 3, Andrey. S. Shavyrin 3, (2016), Photochemical synthesis of 6-substituted 12-oxo-6,12-dihydroazepino[2,1-b]quinazolines, Chemistry of Heterocyclic Compounds, 52(9), 694–699.
- ⁶⁸ Farhan. R. Bou-Hamdan, François. Lévesque, Alexander G. O'Brien, and Peter H. Seeberger, (2011), Continuous flow photolysis of aryl azides: Preparation of 3H-azepinones, Beilstein J. Org. Chem. 7, 1124–1129.

- ⁶⁹ Song¹. L, Tian. X, Farshadfar. K, Shiri. F, Rominger.F, Ariafard.A, Stephen. A, K. Hashmi. K, (2023), an unexpected synthesis of azepinone derivatives through a metal-free photochemical: cascade reaction, 5 Nature Communications 14:831.
- ⁷⁰ Shi. Z, Grohmann. C, & Glorius. F, (2013), Mild rhodium (III)-catalyzed cyclization of amides with α , β -unsaturated aldehydes and ketones to azepinones: application to the synthesis of the homoprotoberberine framework. *Angew. Chem. Int. Ed.* 52, 5393–5397.
- ⁷¹ Feng. J-J, Lin. T-Y, Wu. H-H, Zhang. J, (2015), *J. Am. Chem. Soc.* 137, 3787–3790.
- ⁷² Feng. J-J, Lin. T-Y, Zhu C-Z, Wang. H. Wu. H-H, Zhang. J, (2016), *J. Am. Chem. Soc.* 138, 2178–2181.
- ⁷³ Shin. J, Lee. J, Ko. D, De. N, Yoo. E. J, (2017), *Org. Lett.* 19, 2901–2904.
- ⁷⁴ Bai. L, Wang. Y, Ge. Y, Liu. J, Luan. X, (2017), *Org. Lett.* 19, 1734–1737.
- ⁷⁵ Pertschi¹. R, Miaskiewicz¹. S, Kern¹. N, Weibell. J. M, Pale¹.P, A. Blanc^{1,2}, **June 17, 2021**, Gold(I)-catalyzed divergent and diastereoselective synthesis of azepines by ammoniation/ring-expansion reactions, *Chem Catalysis* 1, 129-145.
- ⁷⁶ Velasco-Rubio. Á, Bernárdez. R. Varela. J. A, Saá. C, (2021), Enantioenriched α -Vinyl 1,4-Benzodiazepines and 1,4-Benzoxazepines via Enantioselective Rhodium-Catalyzed Hydrofunctionalizations of Alkynes and Allenes, *J. Org. Chem.* 86, 15, 10889–10902.
- ⁷⁷ Yi H, Liangliang S, Chao L, Danjun Wu, Zhenghua Li, Meervelt L.V, Erik V. Van der Eycken, (2020), Access to Polycyclic Azepino[5,4,3-cd] indoles via a Gold-Catalyzed Post-Ugi Dearomatization Cascade, *J. Org. Chem.* 2020, 85, 23, 15092–15103.
- ⁷⁸ Shanshan. Z, Fei. C, Yan-Mei. H, a Qing-Hua. F, (2019), Asymmetric Hydrogenation of Dibenzo [c, e]azepine Derivatives with Chiral Cationic Ruthenium Diamine Catalysts, * *Org. Lett.* 21, 5538–5541.
- ⁷⁹ (a) Kricka. L.J, Lambert. M.C, and Ledwith. A, (1973), *Journal of the Chemical Society. Chemical Communications*, 244. - (b) Kricka, L.J. (1974) *Chemical Reviews*, 74, 101–123. - (c) Kricka, L.J., Lambert, M.C., and Ledwith, A. (1974) *Journal of the Chemical Society – Perkin Transactions* 1, 52.

Chapitre I
Recueil bibliographique sur les propriétés et la réactivité des azepines

- ⁸⁰ Kubota. Y, Satake. K, Tawada. Y, Okamoto. H, and Kimura. M, (2005), *Organic Letters*, 23, 5215.
- ⁸¹ Steglich, W, Bauer. H, Brobe-Bley. M, Jeschke. R, Josten. J, and Lein. J, (1990), *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 27, 107.
- ⁸² (a) Kubota. Y, Satake. K, Ikui. R, Okamoto. H, and Kimura. M, (2003), *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 76, 805; (b) Satake, K., Kubota, Y., Okamoto, H., and Kimura, M. (2002) *Heterocycles*, 57, 223.
- ⁸³ Occhiato. E.G, Prandi. C, Ferrali. A, Guarna. A, Deagostino. A, and Venturello. P, (2002), *The Journal of Organic Chemistry*, 67, 7144.
- ⁸⁴ (a) Nicolaou. K.C, Shi. G.-Q, Gunzner. J.L, Gartner. P, and Yang. Z, (1997), For the use of lactone-derived ketene acetal phosphates, see: *Journal of the American Chemical Society*, 119, 5467. - (b) Nicolaou, K.C., Shi, G.-K., Namoto, K., and Bernal, F. (1998) *Chemical Communications*, 1757.
- ⁸⁵ Paquette. L.A, Kuhla. D.E, and Barret. J.H, (1969), *The Journal of Organic Chemistry*, 34, 2879.
- ⁸⁶ (a) Schindler. W, and Blattner. H, (1961), *Helvetica Chimica Acta*, 44, 753; - (b) Rumpf, P. and Reynaud, R. (1962), *Bulletin de la Societe Chimique de France*, 2241.
- ⁸⁷ Satake. K, Tawada. Y, Okamoto. H, and Kimura. M, (1997), *Journal of the Chemical Society – Perkin Transactions 1*, 2015.
- ⁸⁸ (a) Satake. K, Okuda. R, Hashimoto. M, Fujiwara. Y, Okamoto. H, Kimura. M, and Morosawa. S, (1994), *Journal of the Chemical Society – Perkin Transactions 1*, 1753; - (b) Satake, K., Cordonier, C., Kubota, Y., Jin, Y., and Kimura, M. (2003), *Heterocycles*, 60, 2211.
- ⁸⁹ Anderson. D.J, Hassner. A, and Tang. D.Y, (1974), *The Journal of Organic Chemistry*, 39, 3076.
- ⁹⁰ B_atori. S, Gompper. R, Meier. J, and Wagner. H.-U, (1988), *Tetrahedron*, 44, 3309.
- ⁹¹ Kricka. L.J, and Ledwith. A, (1972), *Journal of the Chemical Society – Perkin Transactions 1*, 18, 2292.

Chapitre I
Recueil bibliographique sur les propriétés et la réactivité des azepines

- ⁹² Galyna. G, Dubinina. A, William. J, (2011), Reactions of azepinones with electrophiles Chain a,b, Tetrahedron Letters 52 939–942.
- ⁹³ Streef. J.W, van der Plas. H.C, (1979), Tetrahedron Letters, 24, 2287.
- ⁹⁴ Cordonier. C.E.J, Satake. K, Atarashi. M, Kawamoto. Y, Okamoto. H, and Kimura. M, (2005), The Journal of Organic Chemistry, 70, 3425.
- ⁹⁵ (a) Baldwin. J.E, and Smit. R.A, (1965), Journal of the American Chemical Society, 87, 4819. - (b) Van Den Hende, J.H. and Kende, A.S. (1965) Journal of the Chemical Society. Chemical Communications, 384.
- ⁹⁶ Paquette. L.A, Kuhla. D.E, Barreth. J.H, and Leichter. L.M, (1969), The Journal of Organic Chemistry, 34, 2888.
- ⁹⁷ Rigby. J.H, Short. K.M, Ateeq. H.S, and Henshilwood. J.A, (1992), The Journal of Organic Chemistry, 57, 5290.
- ⁹⁸ Saito. K, Iida. S, and Mukai. T, (1984), Bulletin of the Chemical Society of Japan, 57, 3483.
- ⁹⁹ Saito. K, Mukai. T, and Iida. S, (1986), Bulletin of the Chemical Society of Japan, 59, 2485.
- ¹⁰⁰ (a) Saito. K, Yoshino. A, and Takahashi. K, (1991), Heterocycles, 32, 1; - (b) Saito, K., Yoshino. A, Watanabe. H, and Takahashi. K, (1992), Heterocycles, 34, 497.
- ¹⁰¹ Eberbach. W, Carr_e. J.C, and Fritz. H, (1977), Tetrahedron Letters, 50, 4385.
- ¹⁰² Wamhoff. H, Fassbender. F.J, Hendrickx. H, Puff. H, and Woller. P, (1986), Chemische Berichte, 119, 2114.
- ¹⁰³ (a) Anderson. M, and Johnson, A.W, (1964), Proceedings of the Chemical Society, 263; - (b) Anderson. M, and Johnson. A.W, (1965), Journal of the Chemical Society, 2411.
- ¹⁰⁴ Farah. S, Korichi. H, Zendaoui, S.M, Saillard. J.Y, Zouchoune. B, (2009), Inorg. Chim. Acta 362 3541.
- ¹⁰⁵ Fischer. E.O, and Ruhle. H, (1965), Zeitschrift fur Anorganische und Allgemeine Chemie, 341, 137.

- ¹⁰⁶ (a) Morkan. I.A, (2002), *Journal of Organometallic Chemistry*, 651, 132; (b) Morkan, I.A. and Uztetik-Morkan, A. (2003), *Transition Metal Chemistry*, 28, 182.
- ¹⁰⁷ Wadepohl. H, and Tollner. K, (1995), *Journal of Organometallic Chemistry*, 503, 111.
- ¹⁰⁸ Farah. S, Ababsa. S, Benhamada. N, Zouchoune. B, (2010), *Polyhedron* 29 2722–2730.
- ¹⁰⁹ Farah. S, Korichi. H, Zendaoui. S. M, (2009), *inorganica chimica data*, 362(10): 3541-3546
- ¹¹⁰ Farah., Bouchakri. N. Zendaoui, S. M. Saillard, J.Y. Zouchoune, B. (2010), *Journal of Molecular Structure, THEOCHEM*, 953 143–150.
- ¹¹¹ (a) Debad. J.D. Morris, J.C. Lynch, V. Magnus, P. Bard, A.J. (1996), *J. Am. Chem. Soc.* 118 2374. (b) Harvey. R.G, (1997), *Polycyclic Aromatic Hydrocarbons*, Wiley VCH, New York.
- (c) Ohashi. K. Kubo, T. Masui, T. Yamamoto, K. Nakasuji, K. Takui, T. Kai, Y. Murata, I. (1998), *J. Am. Chem. Soc.* 120 2018; (d) Kübel. C, Eckhardt. K. Enkelmann, V. Wegner, G. Müllen. K, (2000), *J. Mater. Chem.* 10 879; (e) Sygala, A. Rabideau, P.W. (2000). *J. Am. Chem. Soc.* 122 6324.

Chapitre II

*Etude des structures moléculaires et propriétés
électroniques de 1,3-dihydro-2H-azépin-2-
one mono et bi-substituée*

Chapitre II

Etude des structures moléculaires et propriétés électroniques de 1,3-dihydro-2H-azépin-2-one mono et bi-substituée

Introduction

Les azépinones, dérivées d'azépine, ont une grande importance grâce à leur polyvalence distinguée en synthèse organique et l'omniprésence dans une multitude de produits naturels et pharmaceutiques importants¹⁻⁴. D'où l'immense variété de recherche sur leurs méthodes de synthèse⁵⁻¹⁰ et les réactions qui peuvent avoir lieu à partir de ces composés^{11,12,13,14,15}.

La réactivité des azépin-2-ones dihydrogénées est affectée par la substitution. Ces dérivés peuvent subir des réactions de déshydrogénation, alkylation¹⁵ pour donner les azatropolones correspondants. Les 1,3 dihydroazépin-2-ones donnent des lactames en milieu acide¹⁶. La O-alkylation peut avoir lieu. Ces dérivés peuvent subir des réactions de Diels-Alder (*Schéma 1*) avec un rendement quantitatif.

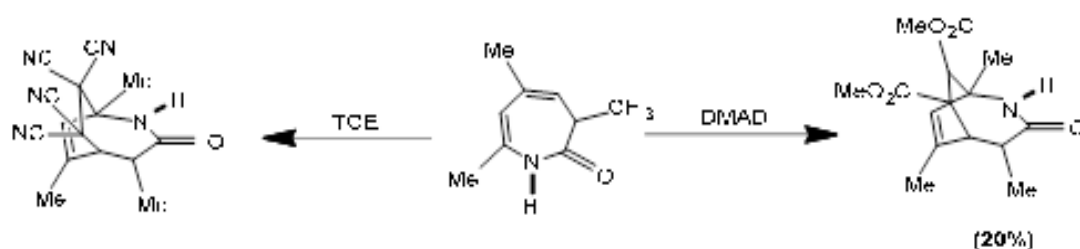


Schéma 1. Réaction de 1,3 dihydroazépin-2-one substituée avec le DMAD et le TCE

L'unité de diène conjugué (C₄-C₇) est importante dans le processus pericyclique, y compris les réactions photochimiques de contraction de l'anneau et les réactions de cycloaddition¹⁷. La cycloaddition peut se produire soit à travers la double liaison C₄-C₅ ou C₆-C₇ (*Schéma 2*). Le comportement photochimique des dihydroazépine-2-ones a été étudié^{18,19,20}.

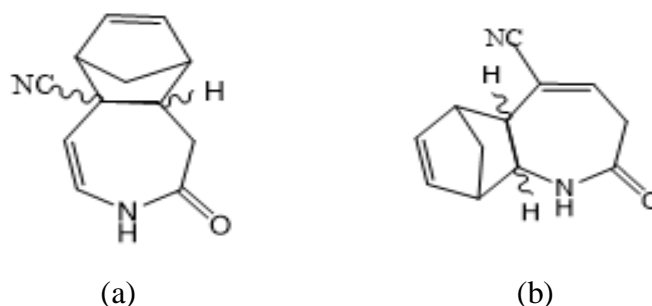


Schéma 2. La cycloaddition à travers : (a) : C₄-C₅, (b) : C₆-C₇

Chapitre II

Etude des structures moléculaires et propriétés électroniques de 1,3-dihydro-2H-azépin-2-one mono et bi-substituée

Dans ce chapitre nous avons mené une étude théorique focalisée sur le motif 1,3-dihydro-3H-azépin-2-one (a) (*Schéma 3*) dans le but d'en rationaliser les propriétés structurales et électroniques, ainsi que l'impact de la substitution sur ces propriétés. Ce composé se trouve sous deux autres structures isomères ; 1,5- et 1,7-dihydro-2H-azépin-2-ones (b) et (c) respectivement (*Schéma 3*).

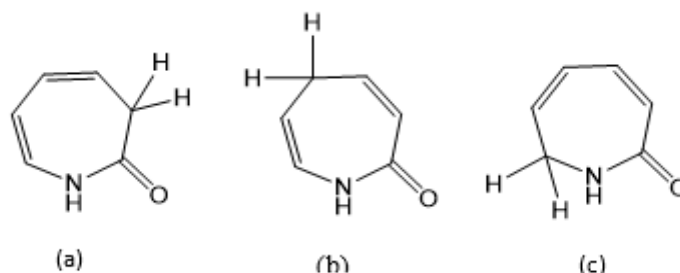


Schéma 3. Structures isomères de 1,3-dihydro-2H-azépin-2-one

1. 1,3-dihydro-2H-azépin-2-one non substituée

La structure moléculaire a été optimisée sans contrainte de symétrie au niveau des calculs DFT. Les résultats obtenus décrivent la structure et les propriétés électroniques de ces dérivés d'azépinone. L'énergie minimale d'optimisation de 1,3-dihydro-2H-azépin-2-one est de l'ordre de -2459.48 Kcal/mol. Les distances de liaison entre les différents atomes qui forment le motif azépinone se situent entre 1.22 et 1.52 Å. Les distances des liaisons C-C correspondent à des liaisons simples Csp³-Csp³ et Csp²-Csp³ (entre 1.45 et 1.52 Å). La liaison C=C est de 1.34 Å. La distance de la liaison C-N est de l'ordre de 1.39 Å qui correspond à une simple liaison C-N, et celle de la liaison C=O est de 1.22 Å, valeurs en accord avec celles obtenues expérimentalement^{21,22} (*Figure 1*).

Chapitre II

Etude des structures moléculaires et propriétés électroniques de 1,3-dihydro-2H-azépin-2-one mono et bi-substituée

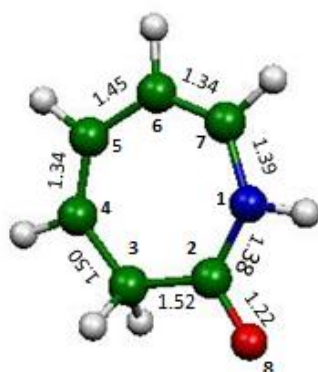


Figure 1. Structure optimisée de 3H-azépin-2-one. Les distances des liaisons C-C, C-N et C-O sont données en Å

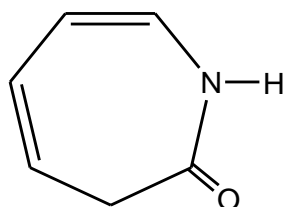


Schéma 4. La représentation de Lewis pour la molécule 3H-azépin-2-one.

Les angles de torsions φ_1 (C₃-C₄-C₅-C₆), φ_2 (C₆-C₇-N₁-C₂), φ_3 (C₂-C₃-C₄-C₅) sont de l'ordre de -1° ce qui traduit la planéité de cycle. Pour les angles de valence ; l'angle N₁C₂C₃ est de l'ordre de 123.6° , C₃C₄C₅ = 131.2° , C₅C₆C₇ = 128.2° et C₇N₁C₂ = 134.5° .

L'écart énergétique entre la HOMO et la LUMO est de l'ordre de 4.48 eV ce qui confère à la molécule une bonne stabilité thermodynamique. Les orbitales moléculaires occupées et vacantes illustrées sur la **figure 2** (a) et (b) montrent que La HOMO est délocalisée essentiellement le long de la liaison C₄-C₅ d'une part et sur C₆-C₇ d'autre part alors qu'elle est

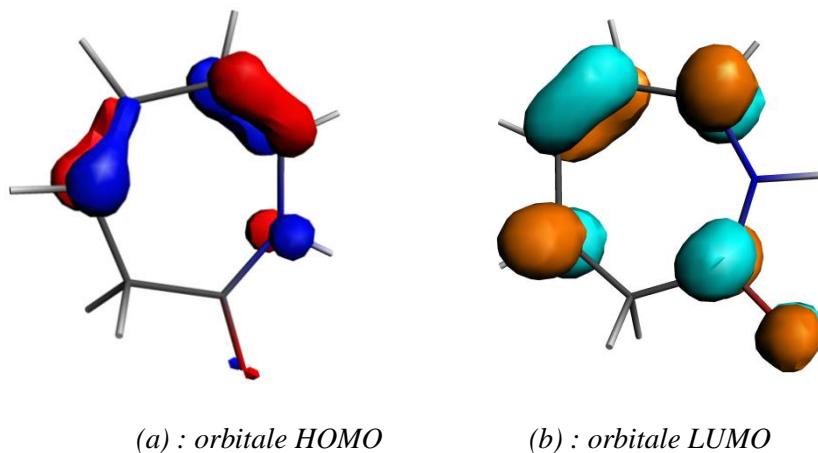


Figure 2. Les orbitales HOMO et LUMO de 3H-azépin-2-one

Chapitre II

Etude des structures moléculaires et propriétés électroniques de 1,3-dihydro-2H-azépin-2-one mono et bi-substituée

localisée sur l'atome N₁. La LUMO est localisée sur les atomes C₂, C₄, C₇ et O₈ tandis qu'elle est délocalisée sur C₅-C₆.

L'analyse de la population naturelle²³, obtenue par des calculs NBO ^{24,25,26} montre que les atomes qui forment le squelette azépinone acquièrent des charges formelles comprises entre -0.01e et 0.67e. Les atomes N₁, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, O₈ forment des centres nucléophiles, tandis que l'atome C₂ est un centre électrophile (tableau1, annexe 2, p40). La charge totale du motif azépinone est de -1.76 e

2. Effets de la substitution

Dans cette partie nous avons abordé l'influence de la mono et la bi-substitution des azépinones par une série de groupement : A = CHO, B = CF₃, C = CN, G = NO₂, I = COMe, J = COOH, K = NH₂, M = Cl. Ces groupements possèdent un effet inductif et/ou mésomère donneur et/ou accepteur et qui peuvent occuper les positions 3, 4, 5, 6 et 7 sur le cycle azépinone donnant lieu à plusieurs isomères.

2.1. Azépinones monosubstituées

2.1.1. Les effets sur la planéité

Dans le cas où le substituant est un groupement aldéhyde, cyano, nitro, amine, ou un atome de chlore ; le cycle azépinone est plan à l'exception des composés 3-cyano-1,3-dihydroazépin-2-one (3C) et 3-chloro-1,3-dihydroazépin-2-one (3M) où l'angle dièdre ϕ_3 est de -64° et 57° respectivement. Les trifluorométhyl-1,3-dihydroazépin-2-ones et les acides 1,3-dihydroazépin-2-one carboxyliques possèdent un cycle non plan (*Figure 3*).

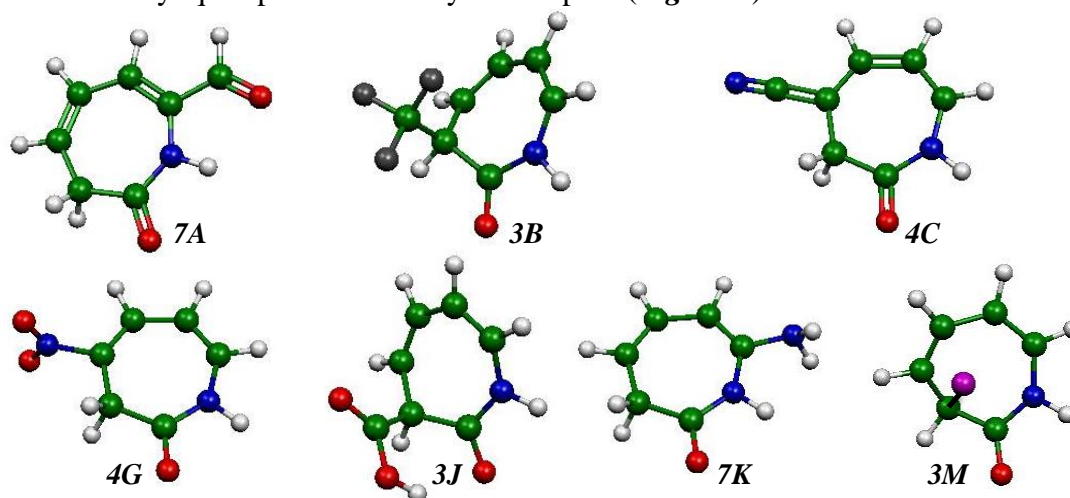


Figure 3. Structures optimisées de 3H-azépin-2-ones monosubstituées les plus stables.

Chapitre II

Etude des structures moléculaires et propriétés électroniques de 1,3-dihydro-2H-azépin-2-one mono et bi-substituée

2.1.2. Longueur de liaison

En ce qui concerne les liaisons qui forment le squelette de l'azépinone monosubstituée, leurs longueurs varient entre 1.22 Å (C₂-O₈) et 1.53 Å (C₂-C₃) et restent presque inchangées par rapport à celles de l'azépinone non substituée (différence jusqu'à 0.02 Å). Pour les azépinones monosubstituées, les distances de liaison C-C correspondent à une alternance simple-double liaisons (1.34 à 1.35 Å pour la liaison C=C et entre 1.44 et 1.52 Å pour la liaison C-C). La distance de la liaison C-N est de l'ordre de 1.38 Å qui correspond à une liaison simple C-N prise dans un système conjugué, et celle de la liaison C-O est de 1.22 Å qui correspond à une double liaison C=O. (tableaux 1-7, annexe 2, p 40-46).

2.1.3. Charges naturelles

L'analyse des charges naturelles (NPA)²³ obtenues par des calculs NBO^{24,25,26} montre que pour les molécules monosubstituées par les groupements formyle (A), trifluorométhyle (B), cyano (C), alcoxycarbonyle (J), chloro (M), les sites N₁, C₃, C₄, C₅, C₆, O₈ sont nucléophiles (tendance de subir une attaque électrophile), à l'exception des molécules 4-chloro et 5-chloro-1,3-dihydroazépin-2-one (4M et 5M) où les sites C₄ et C₅ sont électrophiles. En revanche les positions C₂, C₇, C₉ sont estimés électrophiles (pouvoir subir une attaque nucléophile) à l'exception des molécules 3-cyano (3C), 3-carboxyl(1) (3J₁), 4-chloro (4M) et 6-chloro-1,3-dihydroazépin-2-one (6M) où la position C₇ est un centre nucléophile.

Pour les molécules substituées par le groupement nitro (G) les sites N₁, C₃, C₄, C₅, C₆, O₈ sont estimés nucléophiles sauf les positions C₄ et C₅ qui représentent des sites électrophiles dans les molécules 4-nitro (4G) et 5-nitro-1,3-dihydroazépin-2-one (5G) respectivement. Les positions C₂, C₇, N₉, sont des sites électrophiles, mais pour l'azépinone substituée en position 6 le site C₇ est nucléophile.

Pour les isomères aminoazépinones, les positions N₁, C₃, C₄ O₈ sont présumées nucléophiles alors que la position C₂ est un site électrophile. La position C₅ est un site nucléophile dans les molécules 6-amino et 7-amino (6K et 7K) et électrophile pour la molécule 5-amino (5K). Le site C₆ est nucléophile dans les dihydroazépinones aminées en position 5 et 7 (5K et 7K) et électrophile pour celles aminées en position 6 (6K), alors que la position C₇ est un site nucléophile pour les molécules 5-amino (5K) et 6-amino-1,3-dihydroazépin-2-one (6K) et électrophile pour la molécule 7-amino-1,3-dihydroazépin-2-one (7K).

Chapitre II

Etude des structures moléculaires et propriétés électroniques de 1,3-dihydro-2H-azépin-2-one mono et bi-substituée

Les substituants précédemment cités exercent un effet retrodonateur sur le cycle azépinone. En effet, les groupements COOH et CF₃ font diminuer la charge du motif azépinone d'une valeur comprise entre 0.11e et 0.16e, les substituants CHO, CN et Cl d'une valeur entre 0.18e et 0.23e, (notant que le groupement Cl en position 3 fait diminuer la charge du cycle de 0.32e) et les substituants NH₂ et NO₂ d'une valeur de 0.33e. On peut classer les substituants selon leurs effets retrodonateur croissant sur le cycle azépinone comme suit :



2.1.4. Orbitales frontières

La substitution par le groupement formyle (CHO) fournit trois isomères confirmés par le calcul de la fréquence. L'effet de ce groupement sur les orbitales moléculaires varie selon sa position sur le cycle. Les niveaux d'énergie des orbitales HOMO des différents isomères sont proches et varient entre -6.46 et -6.44 eV. Les niveaux énergétiques des orbitales LUMO varient entre -2.64 eV et -2.31 eV. L'énergie des orbitales frontières de l'azépinone substituée par le groupement aldéhyde est situé en dessous de celles de l'azépinone non substituée ce qui permet de conclure que ce groupement confère à la molécule plus de stabilité. Le gap énergétique est compris entre 3.8 et 4.25 eV. Des valeurs qui restent plus basses par rapport à celles de l'azépinone non substituée (4.48 eV). L'isomère substitué en position 7 est le plus susceptible de subir des différentes réactions. Les orbitales moléculaires occupées et vacantes illustrées sur les **figures 4** et **5** montrent que Les HOMO ne subissent pas de changement vu que le substituant ne contribue pas, par contre dans la LUMO de la molécule 7A, on remarque que le substituant interagit d'une manière liante, donc il stabilise cette OM.

Le groupement trifluorométhyle (B), quant à lui, n'a pas fourni plusieurs isomères. Le seul confirmé par le calcul de la fréquence est l'isomère 3-fluorométhyl-3H-azépin-2-one (3B). L'effet attracteur de ce groupement attribue à la molécule plus de stabilité par rapport à l'azépinone non substituée grâce aux niveaux énergétiques plus bas de ses orbitales frontières (HOMO = -6.36, LUMO = -1.52). Le gap énergétique est de 0.36 eV plus grand que celle du motif simple. La HOMO est délocalisée sur les liaisons C₆-C₇ et C₄-C₅. La LUMO est localisée sur le motif azépinone. On remarque que le groupement CF₃ ne contribue pas.

Chapitre II

Etude des structures moléculaires et propriétés électroniques de 1,3-dihydro-2H-azépin-2-one mono et bi-substituée

Le groupement cyano (C) fournit 4 isomères confirmés par le calcul de la fréquence de vibration. Les énergies des orbitales HOMO et LUMO sont inférieures à celle de l'azépinone non substituée (la HOMO varie entre -6.65 et -6.53 eV et la LUMO entre -2.47 et -1.65 eV). Le gap énergétique de 3-cyano-3H-azépin-2-one est supérieur de 0.52 eV par rapport à celle de l'azépinone simple, alors que dans les composés 4-cyano, 5-cyano et 6-cyano-3H-azépin-2-one, le gap énergétique est en dessous de celle de l'azépinone et décline d'une valeur comprise entre 0.17 à 0.42 eV. La HOMO est délocalisée sur les liaisons C₆-C₇ et C₄-C₅. La LUMO est localisée sur les atomes C₂, C₄, C₅, C₇ et O₈.

L'effet du groupement nitro (G) est similaire. Les valeurs de l'énergie des orbitales HOMO diminuent de 0.69 à 0.74 eV et les orbitales LUMO de 1.05 à 1.52 eV par rapport à celle du motif simple. En revanche, les valeurs du gap énergétique sont en dessous de celle de l'azépinone simple (4.48 eV) et varient entre 3.66 eV (7G) et 4.17 eV (5G). La HOMO est délocalisée sur les liaisons C₆-C₇ et C₄-C₅. La LUMO est localisée entièrement sur le groupement nitro.

Parmi les nombreux isomères optimisés de l'azépinone substituée par le groupement carboxyle (J), deux seulement ont montré une fréquence réelle, il s'agit de l'acide 3H-azépin-2-one-3-carboxylique et l'acide 3H-azépin-2-one-6-carboxylique. Ce groupement fait baisser les niveaux énergétiques des orbitales frontières (la HOMO décline de 0.65 à 0.93 eV et la LUMO de 0.23 à 0.59 eV par rapport à l'azépinone non substituée). Le gap énergétique est plus important que celle de l'azépinone d'une valeur qui varie entre 0.34 et 0.42 eV. La HOMO est délocalisée sur les atomes C₆-C₇ et C₄-C₅. Le substituant ne contribue pas au recouvrement. Tandis que la LUMO est localisée sur l'ensemble de la molécule substituée en position 6 où le substituant contribue d'une manière antiliante, et sur le motif azépinone dans la molécule substituée en position 3 en absence d'une contribution du groupement COOH.

Le groupement chloro (M) exerce un effet stabilisant démontré par l'abaissement des niveaux de l'énergie des orbitales frontières (la HOMO s'abaisse d'une valeur comprise entre 0.22 et 0.54 eV et la LUMO entre 0.29 et 0.37 eV par rapport à celle de l'azépinone non substituée). L'écart énergétique entre la HOMO et la LUMO dans ces isomères est plus ou moins proche de celle de l'azépinone et varie entre 4.34 et 4.69 eV. La HOMO est délocalisée sur les atomes C₆-C₇ et C₄-C₅. La LUMO est localisée sur les atomes du cycle mis à part N₁ et C₃. On constate l'absence de la contribution du groupement Cl.

Chapitre II

Etude des structures moléculaires et propriétés électroniques de 1,3-dihydro-2H-azépin-2-one mono et bi-substituée

Contrairement aux groupements mentionnés précédemment, les isomères substitués par le groupement amine (K) montrent des énergies d'orbitales frontières au voisinage de celle de l'azépinone non substituée (-5.86 à -5.79 eV pour la HOMO et -1.33 à -1.30 eV pour la LUMO). D'autre part, l'écart énergétique entre la HOMO et la LUMO est également proche à celle de l'azépinone simple. La HOMO est délocalisée sur les atomes C₆-C₇ et C₄-C₅. La LUMO est localisée sur les atomes du cycle mis à part N₁ et C₃ avec l'absence de la contribution du groupement NH₂.

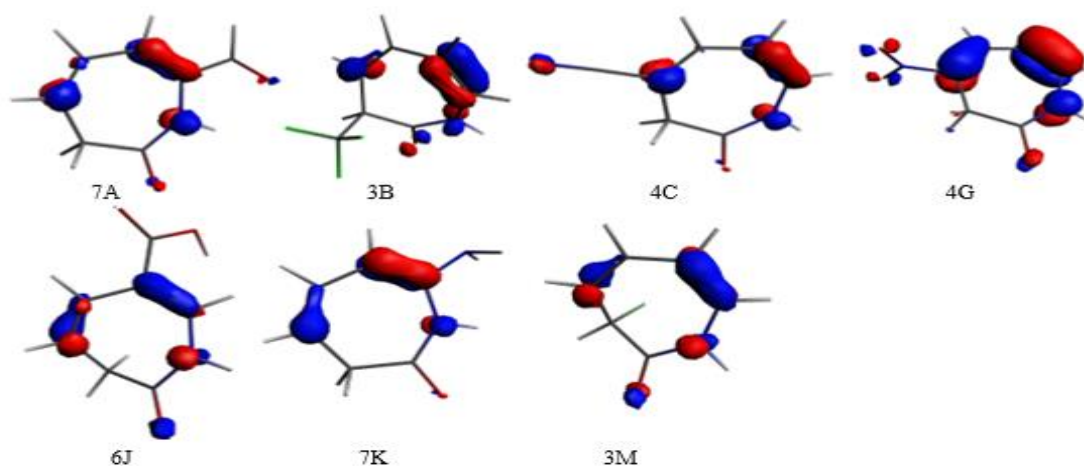


Figure 4. Les orbitales HOMO des 3H-azépin-2-ones monosubstituées les plus stables

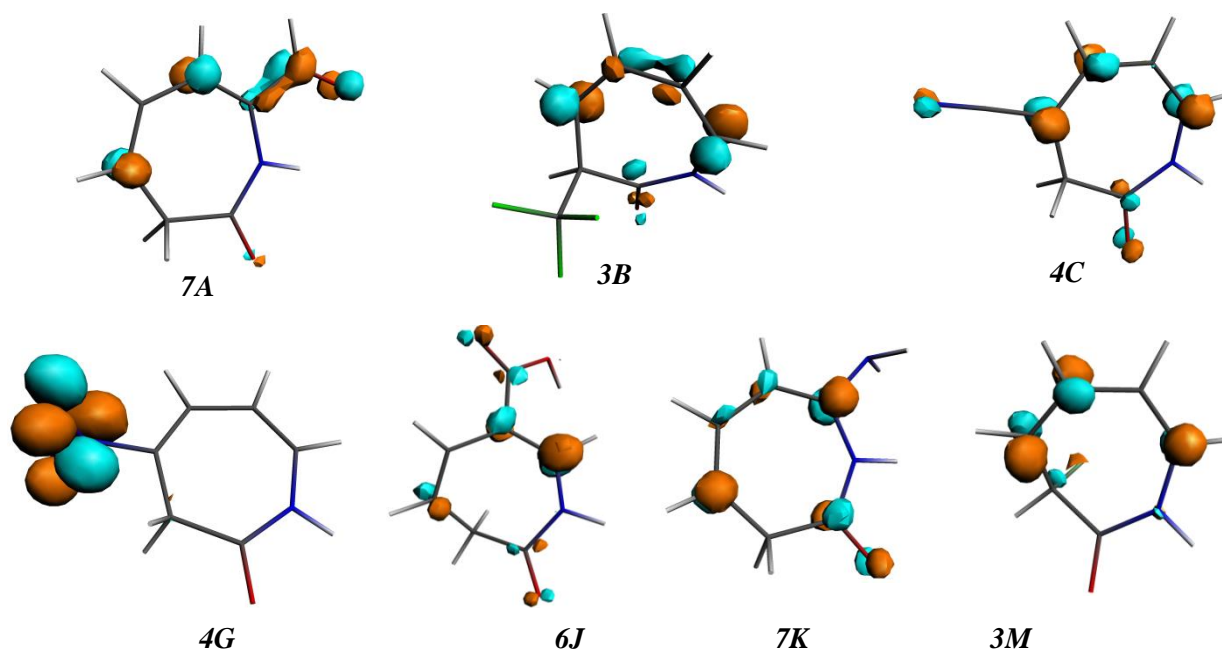


Figure 5. Les orbitales LUMO des 3H-azépin-2-ones monosubstituées les plus stables.

Chapitre II
Etude des structures moléculaires et propriétés électroniques de 1,3-dihydro-2H-azépin-2-one
mono et bi-substituée

2.1.5. Les indices de réactivité

2.1.5.1. Indices globaux ^{27,28,29,30}

Les calculs de l'affinité (A), le potentiel d'ionisation (I), le potentiel chimique (μ), la dureté chimique (η), l'indice de l'électrophilie (ω) et la mollesse globale (S) ont donné les résultats suivants :

Pour l'azépinone non substituée ces indices sont présentés dans le **tableau 1** :

Tableau 1 : Indices de réactivité globaux (A, I, μ , η , ω , S) en eV calculés pour la 3H-azépin-2-one.

	Affinité (A)	Potentiel d'ionisation (I)	Gap	Potentiel chimique (μ)	Dureté chimique (η)	Indice d'électrophilie globale (ω)	Mollesse globale (S)
3H-azépin-2-one	1.35	5.82	4.47	- 3.58	2.23	2.87	0.45

2.1.5.1.a. Affinité (A) ^{27,28}

Les affinités des isomères amino-azépinones sont inférieures à celle de l'azépinone non substituée (1.30-1.33 eV). Tandis qu'elle prend des valeurs supérieures et un ordre croissant en passant des composés trifluorométhyl-3H-azépin-2-ones (1.52 eV), acide 3H-azépin-2-one carboxyliques (1.58-1.93 eV), chloro-3H-azépin-2-ones (1.64-1.72 eV) jusqu'aux composés cyano-3H-azépin-2-ones, formyl-3H-azépin-2-ones, nitro-3H-azépin-2-ones où elle atteint l'ordre de 2.87 eV pour l'isomère 7-nitro-3H-azépin-2-one (7G).

Tableau 2 : Indices de réactivité globaux (A, I, μ , η , ω , S) en eV calculés pour les isomères formyl-3H-azépin-2-ones.

	7A	4A	6A
Affinité (A)	2.64	2.51	2.20
Potentiel d'ionisation (I)	6.43	6.44	6.46
Gap	3.79	3.93	4.26
Potentiel chimique (μ)	- 4.53	- 4.47	- 4.33
Dureté chimique (η)	1.89	1.96	2.13
Indice d'électrophilie globale (ω)	5.43	5.10	4.40
Mollesse globale (S)	0.53	0.51	0.47

Chapitre II
Etude des structures moléculaires et propriétés électroniques de 1,3-dihydro-2H-azépin-2-one
mono et bi-substituée

2.1.5.1.b. Potentiel d'ionisation (I) ^{27,28}

Les azépinones aminées ont un potentiel d'ionisation inférieur à celle de l'azépinone, contrairement aux autres substituants : CHO (A), CF₃ (B), CN (C), NO₂ (G), COOH (J) et Cl (M) qui renforcent le potentiel d'ionisation des espèces correspondants en prenant des valeurs comprises entre 6.05 eV (6M) et 6.76 eV (2J2).

Tableau 3 : Indices de réactivité globaux (A, I, μ , η , ω , S) en eV calculés pour les isomères cyano-3H-azépin-2-ones.

	4C	6C	5C	3C
Affinité (A)	2.47	2.29	2.25	1.65
Potentiel d'ionisation(I)	6.53	6.56	6.56	6.65
Gap	4.06	4.27	4.31	5.00
Potentiel chimique (μ)	- 4.50	- 4.42	- 4.40	- 4.15
Dureté chimique (η)	2.03	2.13	2.15	2.50
Indice d'électrophilie globale (ω)	4.99	4.59	4.50	3.44
Mollesse globale (S)	0.49	0.47	0.46	0.40

2.1.5.1.c. Potentiel chimique (μ) ²⁸

Les azépinones aminées ont un potentiel inférieur ou égal à celle de l'azépinone, les valeurs sont comprises entre -3.59 eV et -3.55 eV. Les potentiels des azépinones chlorées atteignent des valeurs entre - 4.02 et -3.85 eV, alors que les substituants aldéhyde (A), trifluorométhyle (B), cyano (C), nitro (G) et carboxyle (J) confèrent aux espèces correspondantes plus de caractère électrophile marqué par des valeurs plus basses du potentiel chimique qui atteint -4.70 eV pour le composé 7G.

Chapitre II
Etude des structures moléculaires et propriétés électroniques de 1,3-dihydro-2H-azépin-2-one
mono et bi-substituée

Tableau 4 : Indices de réactivité globaux ($A, I, \mu, \eta, \omega, S$) en eV calculés pour les isomères nitro-3H-azépin-2-ones.

	4G	5G	6G
Affinité (A)	2.49	2.40	2.52
Potentiel d'ionisation(I)	6.52	6.57	6.54
Gap	4.03	4.17	4.02
Potentiel chimique (μ)	- 4.50	- 4.48	- 4.53
Dureté chimique (η)	2.01	2.08	2.01
Indice d'électrophilie globale (ω)	5.04	4.82	5.10
Mollesse globale (S)	0.50	0.48	0.50

2.1.5.1.d. Dureté chimique (η) ²⁹

Les substituants CHO (A), CN (C), NO₂ (G), ont un effet déstabilisant sur la molécule azépinone vu les valeurs de dureté chimique inférieures à celle de l'azépinone non substituée, hormis le composé 3-cyano-3H-azépin-2-one (3C) où il montre une dureté de 2.50 eV. Le composé le moins stable est le 7-nitro-3H-azépin-2-one (7G) avec une dureté de 1.83 eV. Les isomères aminés ont une dureté proche de celle de l'azépinone non substituée avec des valeurs entre 2.23 et 2.26 eV. Pour les isomères chlorés les valeurs de la dureté sont inférieures ou égales à celle de l'azépinone non substituée et varient entre 2.16 et 2.23 eV à l'exception de l'isomère substitué en position 3 (3M) où la valeur de la dureté est de 2.34 eV. En revanche, le groupement carboxyle (J) et le trifluorométhyle (B) ont un effet stabilisant sur la molécule azépinone avec des valeurs de dureté supérieures entre 2.41 et 2.45 eV.

Tableau 5 : Indices de réactivité globaux ($A, I, \mu, \eta, \omega, S$) en eV calculés pour les isomères acide 3H-azépin-2-one carboxyliques.

	6J2	3J1
Affinité (A)	1.93	1.58
Potentiel d'ionisation(I)	6.76	6.48
Gap	4.83	4.90
Potentiel chimique (μ)	- 4.34	- 4.03
Dureté chimique (η)	2.41	2.45
Indice d'électrophilie globale (ω)	3.91	3.31
Mollesse globale (S)	0.41	0.41

Chapitre II
Etude des structures moléculaires et propriétés électroniques de 1,3-dihydro-2H-azépin-2-one
mono et bi-substituée

2.1.5.1.e. Electrophilie globale (ω)³⁰

Les isomères amino-azépinones sont un peu moins électrophiles que l'azépinone non substituée avec des valeurs entre 2.80 et 2.85eV. Les azépinones substituées par les groupements CF₃ (B), COOH (J) et Cl (M) ont une électrophilie globale supérieur comprise entre 3.21 et 3.91eV. Les groupements CHO (A), CN (C), NO₂ (G) rendent l'azépinone encore plus électrophile avec des valeurs dans l'intervalle de 4.40 eV (pour 6-formyl-azépinone (6A)) et 6.03 eV (pour 7-nitro-azépinone (7G)) à l'exception du composé 3-cyano azépinone (3C) qui possède une électrophilie de 3.44 eV.

Tableau 6 : Indices de réactivité globaux ($A, I, \mu, \eta, \omega, S$) en eV calculés pour les isomères amino-3H-azépin-2-ones.

	7K	5K	6K
Affinité (A)	1.30	1.33	1.32
Potentiel d'ionisation(I)	5.81	5.85	5.79
Gap	4.51	4.52	4.47
Potentiel chimique (μ)	- 3.55	- 3.59	- 3.55
Dureté chimique (η)	2.25	2.26	2.23
Indice d'électrophilie globale (ω)	2.80	2.85	2.82
Mollesse globale (S)	0.44	0.44	0.45

2.1.5.1.f. Mollesse globale (S)²⁹

On remarque que les composés substitués par les groupements CF₃ (B), et COOH (J) ont une mollesse globale de 0.41 inférieur à celle de l'azépinone. Les composés aminés et chlorés ont des mollesses proches à celle de l'azépinone, leurs valeurs varient entre 0.043 et 0.046. Les groupements aldéhyde (A) et nitro (G) confèrent aux composés correspondant des mollesses globales plus prononcées, leurs valeurs comprises entre 0.48 et 0.55 eV. On remarque que le groupement cyano (C) a un effet variable selon sa position sur le cycle azépinone ; sa fixation en position 4, 5 et 6 acquiert plus de mollesse pour l'azépinone (de 0.46 à 0.49 eV), alors que sa substitution en position 3 la diminue (de 0.40 eV).

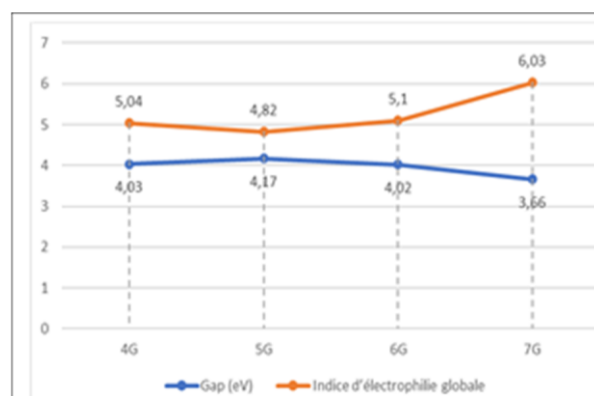
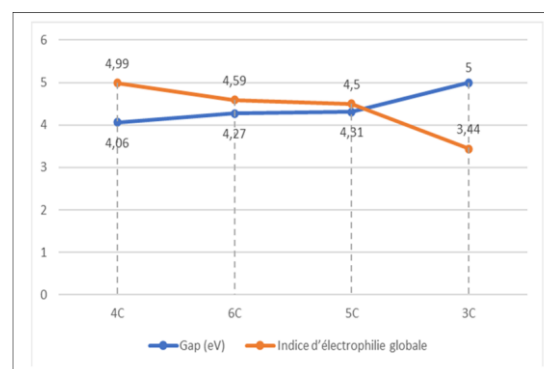
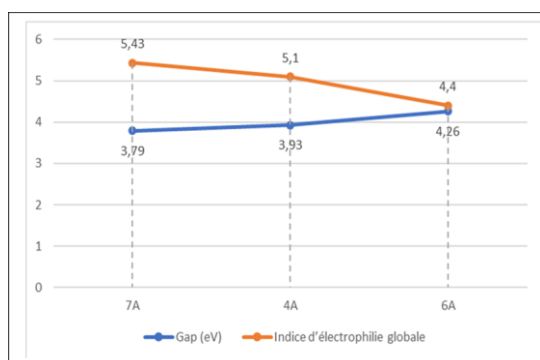
Chapitre II

Etude des structures moléculaires et propriétés électroniques de 1,3-dihydro-2H-azépin-2-one mono et bi-substituée

Tableau 7 : Indices de réactivité globaux (A , I , μ , η , ω , S) en eV calculés pour les isomères chloro-3H-azépin-2-ones.

	3M	4M	5M	7M	6M
Affinité (A)	1.68	1.68	1.72	1.64	1.72
Potentiel d'ionisation (I)	6.37	6.05	6.18	6.07	6.05
Gap	4.69	4.37	4.46	4.43	4.33
Potentiel chimique (μ)	- 4.02	- 3.86	- 3.95	- 3.85	- 3.88
Dureté chimique (η)	2.34	2.18	2.23	2.21	2.16
Indice d'électrophilie globale (ω)	3.45	3.42	3.50	3.35	3.48
Mollesse globale (S)	0.43	0.46	0.45	0.45	0.46

Ces résultats de calculs permettent d'illustrer la relation établie entre la différence des niveaux énergétiques des orbitales frontières HOMO et LUMO et l'indice d'électrophilie globale (ω)



Figures (6-7). La variation de l'indice d'électrophilie globale en fonction du gap énergétique entre la HOMO et la LUMO.

Chapitre II

Etude des structures moléculaires et propriétés électroniques de 1,3-dihydro-2H-azépin-2-one mono et bi-substituée

En effet, l'électrophilie d'une molécule augmente au fur et à mesure que le gap énergétique HOMO-LUMO diminue. *Figures (6-7)*.

2.1.5.2. Indices de Fukui³¹

Les calculs des fonctions de Fukui (f^-) et (f^+) ont donné les résultats suivants :

Pour l'azépinone non substituée ces indices sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 8 : Les indices de Fukui (f^-) et (f^+) calculés pour la 3H-azépin-2-one.

<i>Indice de Fukui (f^-)</i>							
N ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅	C ₆	C ₇	O ₉
0,05	0,02	-0,02	0,08	0,05	0,06	0,08	0,11

<i>Indice de Fukui (f^+)</i>							
N ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅	C ₆	C ₇	O ₉
0	0,08	-0,03	0,07	0,04	0,05	0,08	0,13

Le substituant aldéhyde (A) confère un caractère nucléophile plus important³² au centre C₂ dans l'isomère 4-formyl-azépinone (4A) et dans l'isomère 6-formyl-azépinone (6A) de 0.04 et 0.08 respectivement par rapport à l'azépinone non substituée. Au centre O₉, on trouve également une hausse de 0.02, 0.05 pour les isomères 7-formyl-azépinone (7A) et 4-formyl-azépinone (4A) et une valorisation très importante de 0.22 pour l'isomère 6-formyl-azépinone (6A) ce qui fait de ce site un centre nucléophile puissant. D'autre côté le groupement aldéhyde améliore le caractère électrophile³² des centres C₅ et C₆ de (0.01) des isomères 4-formyl-azépinone (4A) et 7-formyl-azépinone (7A) respectivement et le centre O₉ (0.01, 0.02) des isomères 4A et 6A respectivement.

Chapitre II

Etude des structures moléculaires et propriétés électroniques de 1,3-dihydro-2H-azépin-2-one mono et bi-substituée

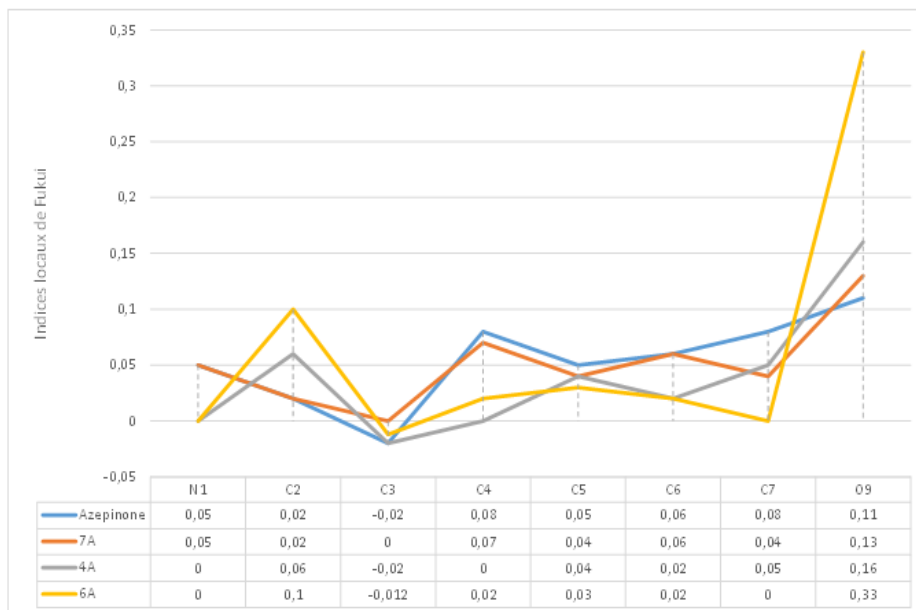


Figure 8. Indices de Fukui (f^-) calculés aux centres réactifs du cycle azépinone et l'influence de la position du groupement aldéhyde sur le cycle.



Figure 9. Indices de Fukui (f^+) calculés aux centres réactifs du cycle azépinone et l'influence de la position du groupement aldéhyde sur le cycle.

Chapitre II

Etude des structures moléculaires et propriétés électroniques de 1,3-dihydro-2H-azépin-2-one mono et bi-substituée

Le groupement trifluorométhyle (B) améliore la nucléophilie des centres C₂ de (0.02) et O₉ de (0.03) par rapport à l'azépinone non substitué et l'électrophilie au centre O₉ de 0.02.

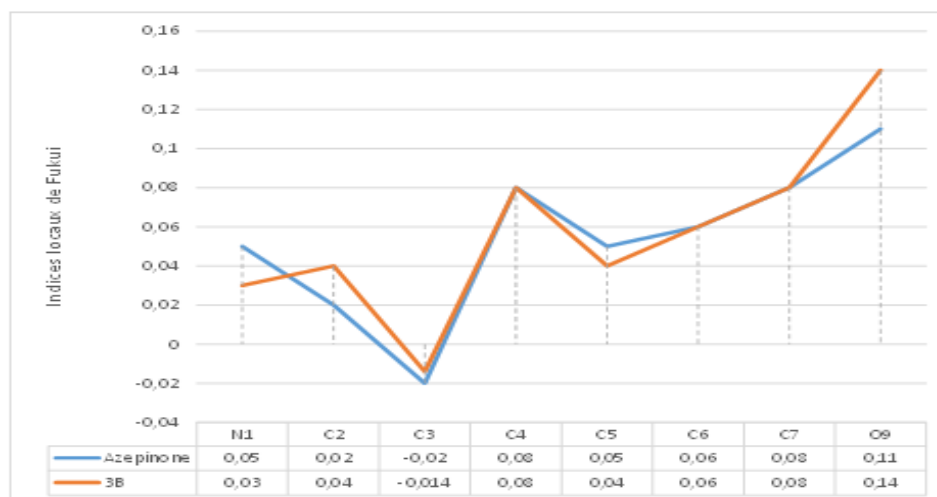


Figure 10. Indices de Fukui (f^-) calculés aux centres réactifs du cycle azépinone et l'influence de la position du groupement trifluorométhyle sur le cycle.

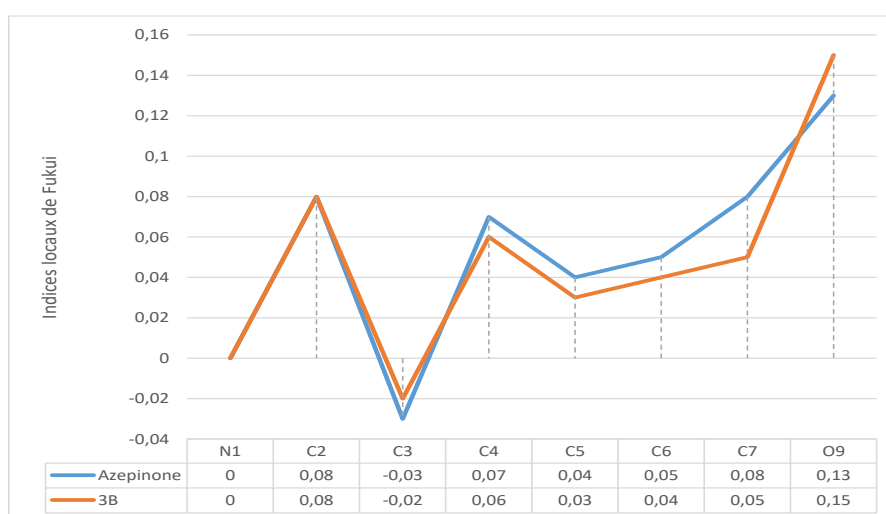


Figure 11. Indices de Fukui (f^+) calculés aux centres réactifs du cycle azépinone et l'influence de la position du groupement trifluorométhyle sur le cycle.

Chapitre II

Etude des structures moléculaires et propriétés électroniques de 1,3-dihydro-2H-azépin-2-one mono et bi-substituée

Le groupement cyano (C) améliore la nucléophilie des centres C₂ et C₆ de 0.01 dans les isomères 3-cyano-azépinone (3C) et 5-cyano-azépinone (5C) respectivement, et du centre O₉ d'une valeur de 0.01 (4-cyano et 6-cyano-azépinone) et de 0.04 (3-cyano-azépinone). Tandis qu'il augmente l'électrophilie au centre C₄ de 0.02 et C₅ de 0.01 pour les isomères 5-cyano et 4-cyano-azépinone respectivement, et en position O₉ de 0.01 et 0.02 pour les isomères 4C et 6C respectivement.



Figure 12. Indices de Fukui (f^-) calculés aux centres réactifs du cycle azépinone et l'influence de la position du groupement cyano sur le cycle.



Figure 13. Indices de Fukui (f^+) calculés aux centres réactifs du cycle azépinone et l'influence de la position du groupement cyano sur le cycle.

Chapitre II

Etude des structures moléculaires et propriétés électroniques de 1,3-dihydro-2H-azépin-2-one mono et bi-substituée

Le substituant NO₂ (G) agit sur le cycle azépinone et fait augmenter la nucléophilie du centre O₉ de 0.01 pour les isomères 5-nitro-azépinone (5G), 6-nitro-azépinone (6G) et 7-nitro-azépinone (7G). Ce groupement augmente également l'indice d'électrophilie d'une valeur de 0.02 au centre C₄ et C₅ dans les isomères 5-nitro-azépinone (5G) et 4-nitro-azépinone (4G) respectivement, et de 0.01 au centre C₆ pour l'isomère 7-nitro-azépinone (7G), le centre O₉

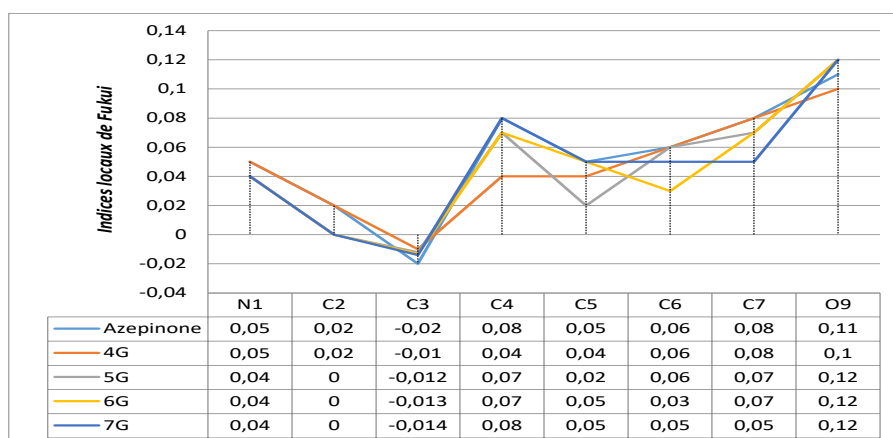


Figure 14. Indices de Fukui (f^-) calculés aux centres réactifs du cycle azépinone et l'influence de la position du groupement nitro sur le cycle.

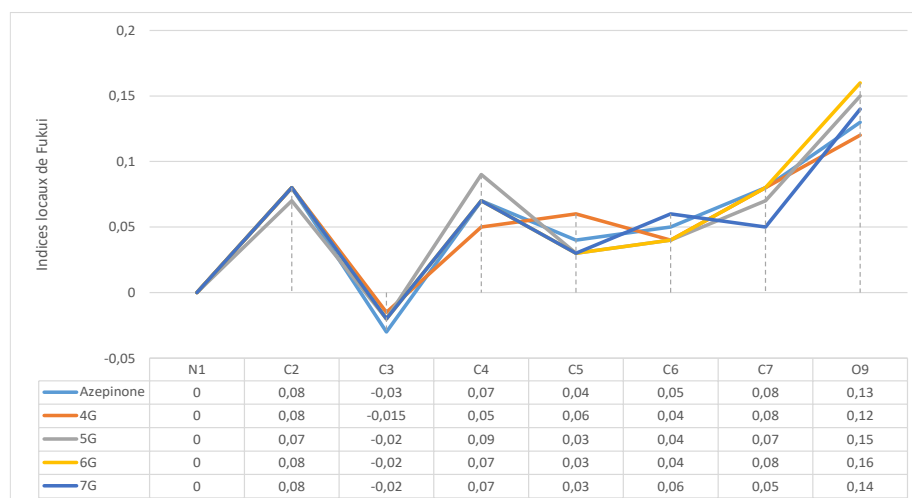


Figure 15. Indices de Fukui (f^+) calculés aux centres réactifs du cycle azépinone et l'influence de la position du groupement nitro (G) sur le cycle.

gagne une valeur d'électrophilie de 0.02, 0.03 et 0.01 pour les isomères 5G, 6G et 7G respectivement.

Chapitre II

Etude des structures moléculaires et propriétés électroniques de 1,3-dihydro-2H-azépin-2-one mono et bi-substituée

La substitution de l'azépinone par un groupement carboxyle (J) fait augmenter la nucléophilie au centre C₂ et O₉ de 0.01 et 0.03 dans l'isomère acide azépinone-6-carboxylique (2) (6J2), et augmente l'électrophilie du centre C₇ de 0.01 pour le même isomère.

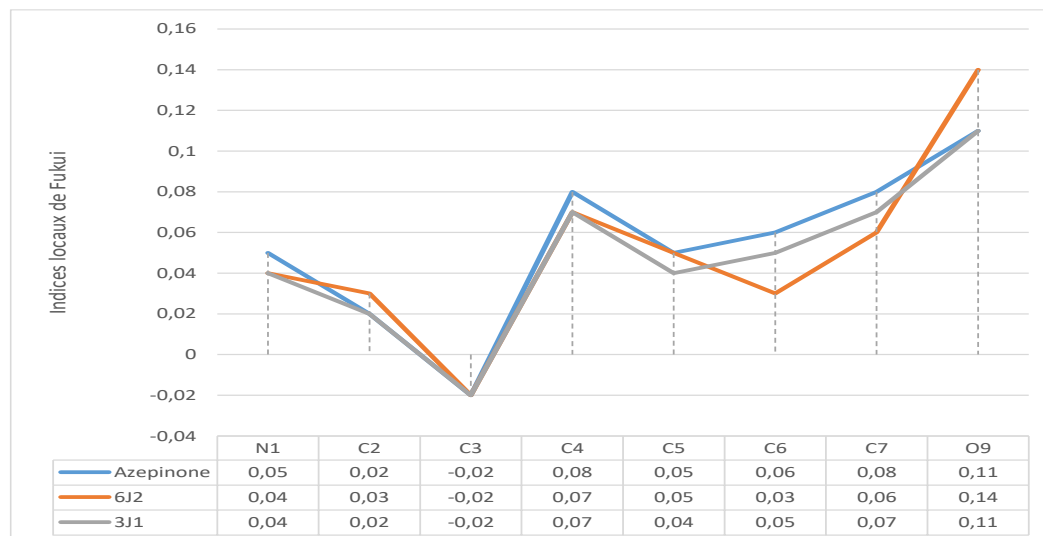


Figure 16. Indices de Fukui (f^-) calculés aux centres réactifs du cycle azépinone et l'influence de la position du groupement carboxyle (J) sur le cycle.

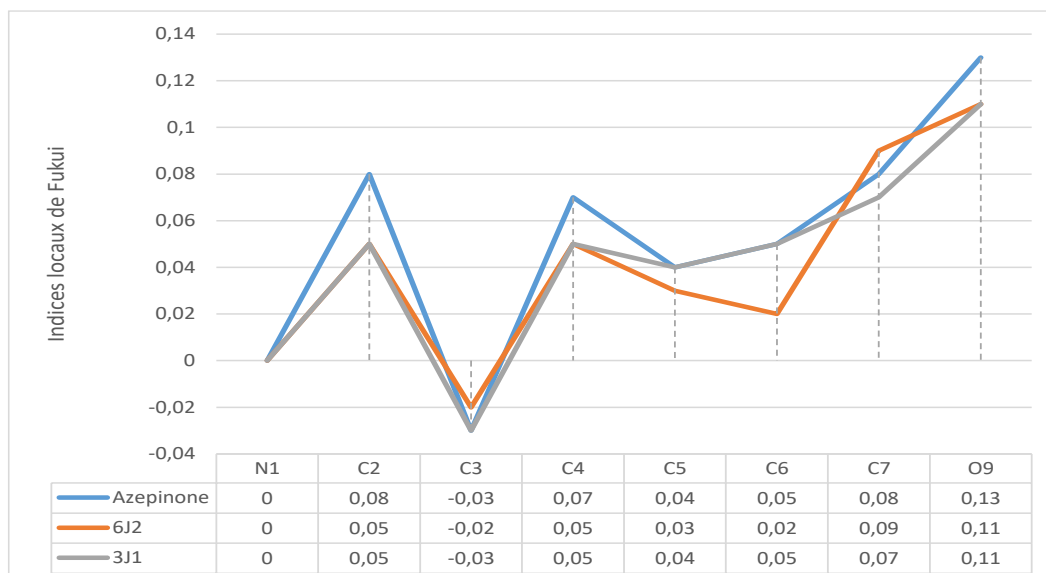


Figure 17. Indices de Fukui (f^+) calculés aux centres réactifs du cycle azépinone et l'influence de la position du groupement carboxyle (J) sur le cycle.

Chapitre II

Etude des structures moléculaires et propriétés électroniques de 1,3-dihydro-2H-azépin-2-one mono et bi-substituée

Le groupement amine (K) augmente la nucléophilie des centres C₄ C₇ de 0.01 et O₉ de 0.02 dans l'isomère 5-amino-azépinone (5K). Il augmente également l'électrophilie des centres C₄ et C₆ de 0.01 dans les isomères 5-amino-azépinone (5K) et 7-amino-azépinone (7K) respectivement et du centre O₉ de 0.03 dans les isomères 5K, 6K et 7K.

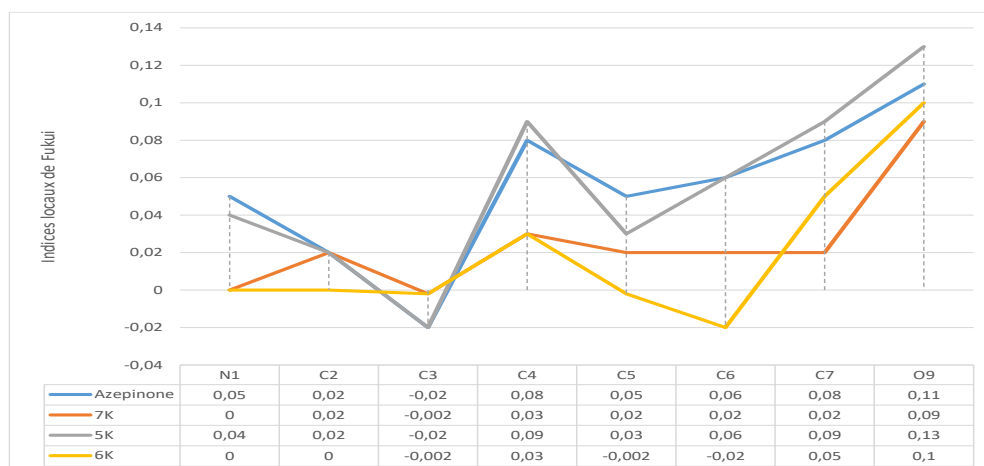


Figure 18. Indices de Fukui (f^-) calculés aux centres réactifs du cycle azépinone et l'influence de la position du groupement amine (K) sur le cycle.

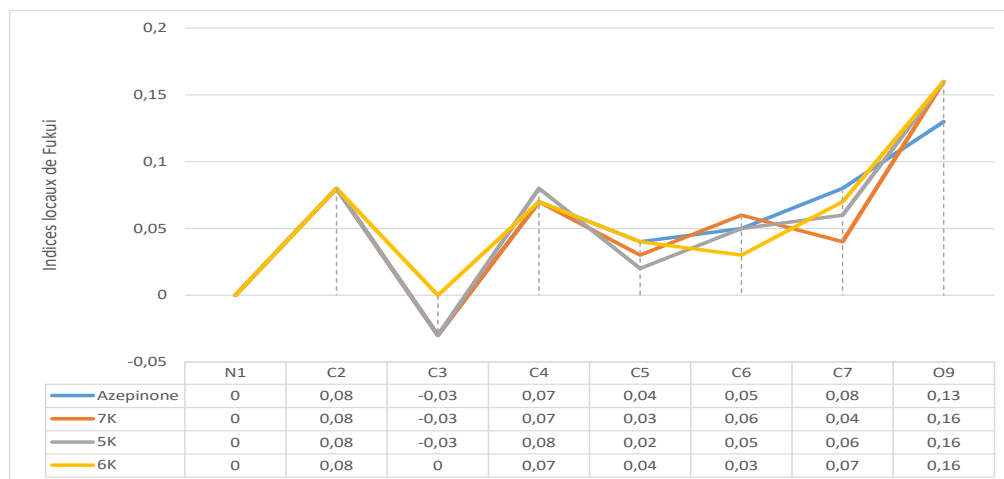


Figure 19. Indices de Fukui (f^+) calculés aux centres réactifs du cycle azépinone et l'influence de la position du groupement amine (K) sur le cycle.

Le chlore agit sur le cycle azépinone et fait valoriser le caractère nucléophile du site C₄ dans l'isomère 5-chloro-azépinone (5M) de 0.01, et le site O₉ de (0.01- 0.04) avec une valeur remarquable de 0.19 pour l'isomère 7-chloro-azépinone (7M). L'électrophilie augmente à son tour d'une valeur de 0.01 au niveau des sites C₂ pour les isomères chlorés en position 4 (4M) et

Chapitre II

Etude des structures moléculaires et propriétés électroniques de 1,3-dihydro-2H-azépin-2-one mono et bi-substituée

en position 7 (7M) et au niveau des sites C₄ et C₆ pour les isomères chlorés en position 5 (5M) et en position 7 (7M). Le site O₉ devient plus électrophile avec une valeur de 0.03 par rapport à l'azép

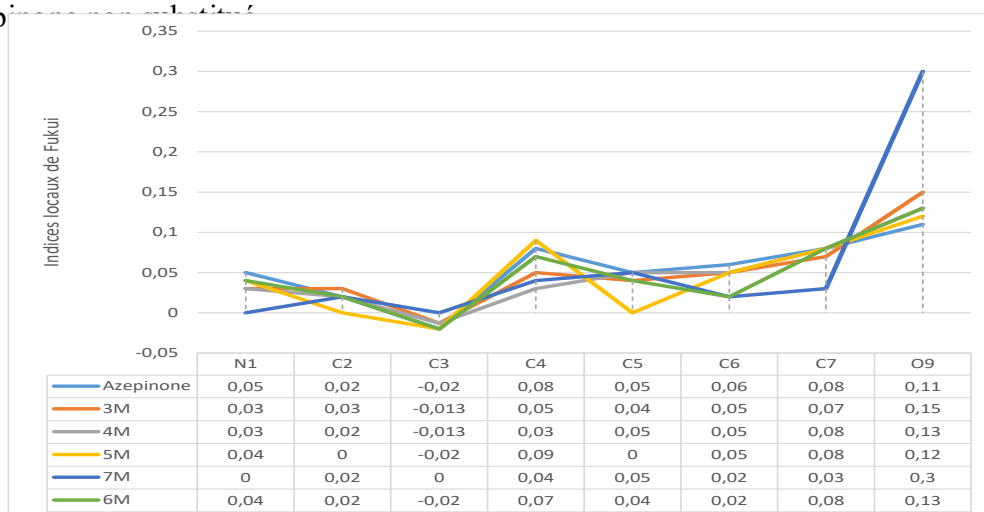


Figure 20. Indices de Fukui (f^-) calculés aux centres réactifs du cycle azépinone et l'influence de la position de l'atome de Chlore (M) sur le cycle.

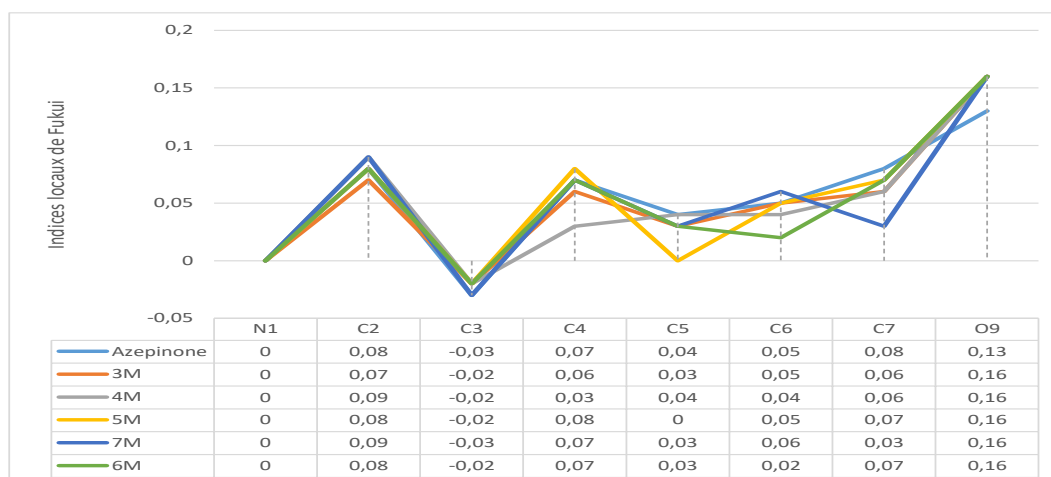


Figure 21. Indices de Fukui (f^+) calculés aux centres réactifs du cycle azépinone et l'influence de la position de l'atome de Chlore (M) sur le cycle.

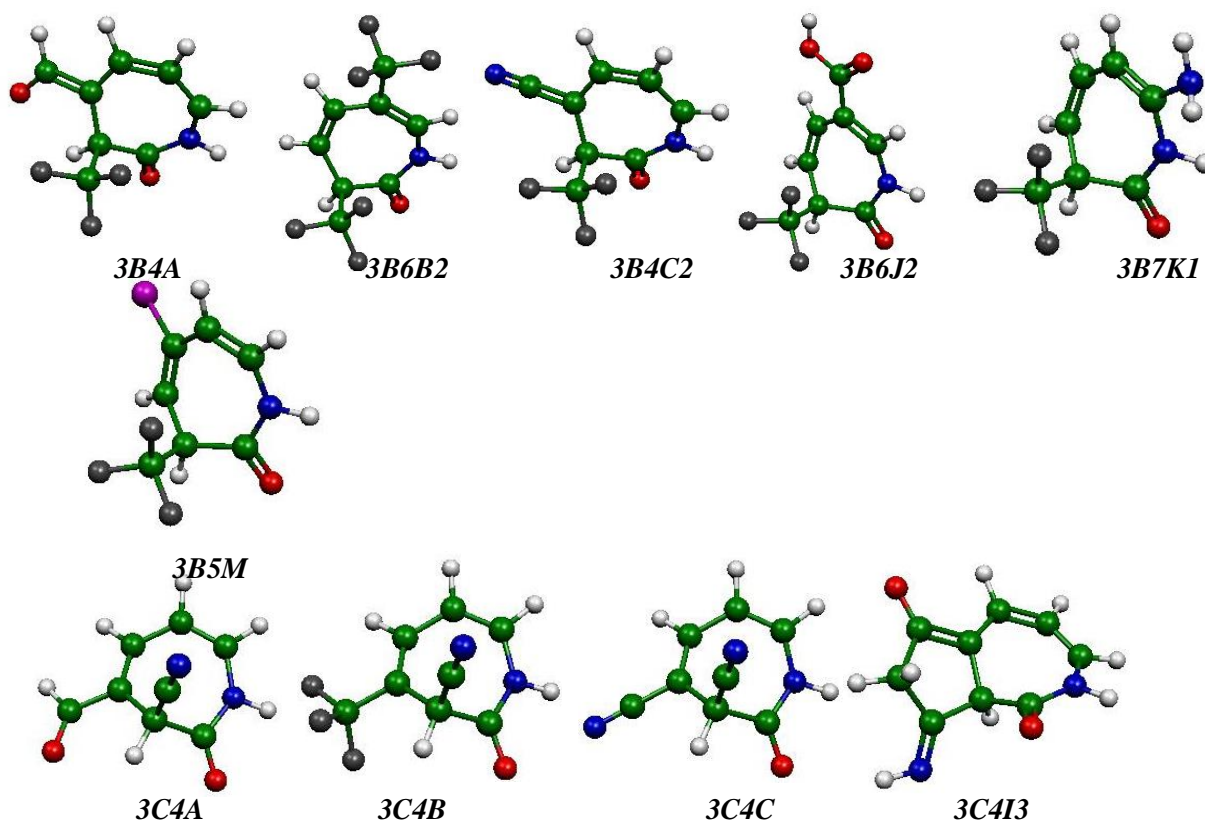
2.2. Azépinones bi-substituées

2.2.1. Les effets sur la planéité

Pour l'azépinone bi-substituée et avec tous les substituants, la planéité du cycle n'est pas préservée.

2.2.2. Longueur de liaison

Les liaisons entre les atomes qui forment le motif azépinone sont en général de même ordre que pour l'azépinone non substituée (différence varie jusqu'au 0.02 Å). La distance de la liaison C=C est de 1.34 à 1.35 Å, et entre 1.44 et 1.52 Å pour la liaison C-C. La distance de la liaison C-N est de l'ordre de 1.38 Å qui correspond à une simple liaison C-N prise dans un système conjugué, et celle de la liaison C=O est de 1.22 Å. On observe une surestimation de 0.03 Å au niveau de la liaison C₂-C₃ dans les molécules 3-cyano-7-formyl-1,3-dihydroazépin-2-one (3C7A) et 3-cyano-4-chloro-1,3-dihydroazépin-2-one(1) (3C4M₁) et une sous-estimation de 0.03 Å au niveau de la liaison C₇-N₁ dans les molécules acide 4-formyl-1,3-dihydroazépin-2-one-3-carboxylique (3J4A) et 3-chloro-6-formyl-1,3-dihydroazépin-2-one(1) (3M6A₁) et au niveau de la liaison C₃-C₄ dans la molécule 3-chloro-5-formyl-1,3-dihydroazépin-2-one(1) (3M5K₁).



Chapitre II
Etude des structures moléculaires et propriétés électroniques de 1,3-dihydro-2H-azépin-2-one
mono et bi-substituée

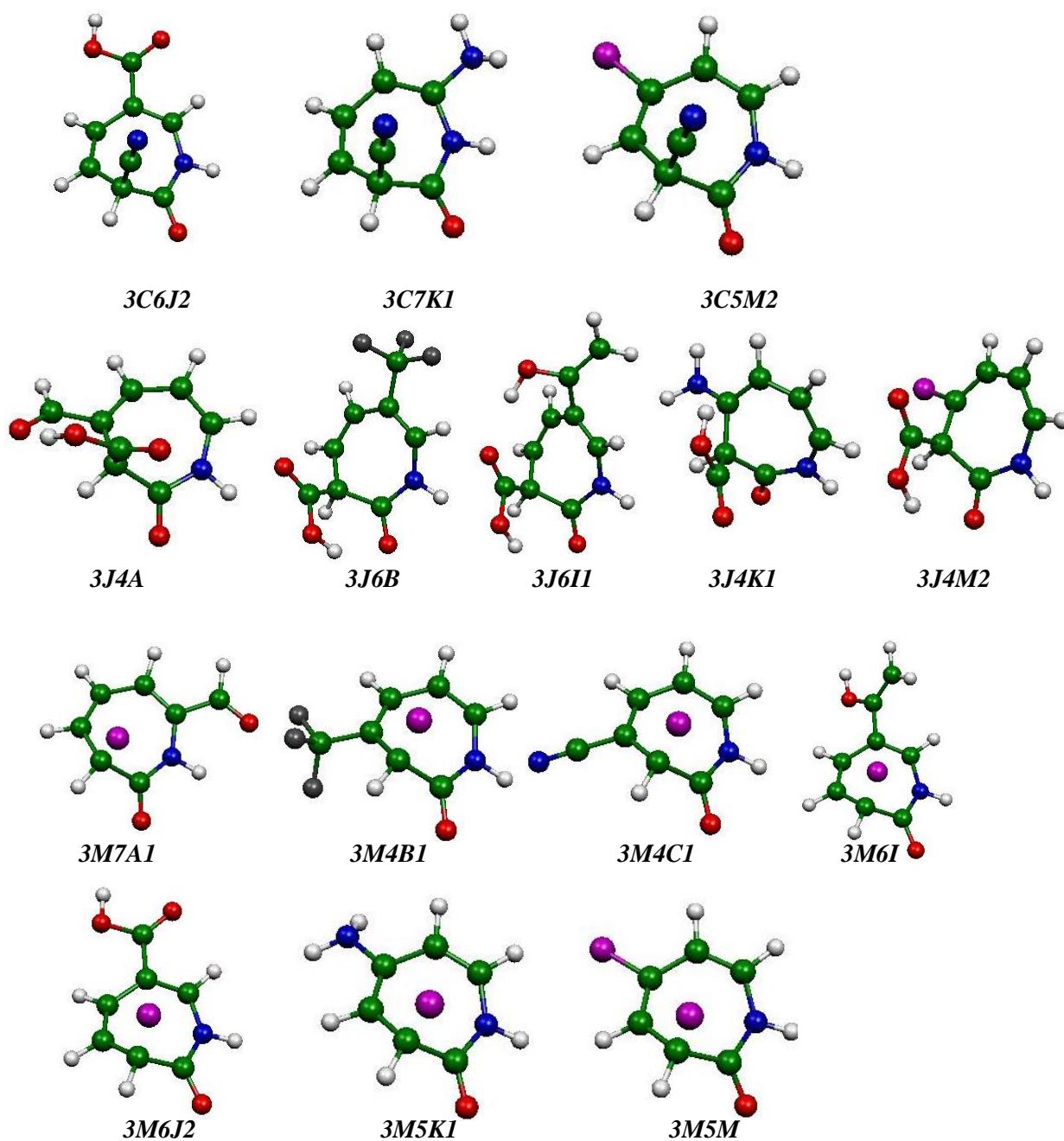


Figure 22. Structures optimisées de 3H-azépin-2-one bi-substituée les plus stables (1, 2, 3...indique la position de substituant sur le cycle).

(A: CHO, B: CF₃, C: CN, I: COMe, J: COOH, K: NH₂, M: Cl)

Chapitre II

Etude des structures moléculaires et propriétés électroniques de 1,3-dihydro-2H-azépin-2-one mono et bi-substituée

2.2.3. Charges naturelles ^{23, 24, 25, 26}

- Cas où l'un des deux substituants est le groupement trifluorométhyle (B) fixé en position 3 :

Pour les composés où le 2^{ème} substituant soit le CHO (A), CF₃ (B), CN (C), COOH (J) occupant les positions 4, 5, 6, 7, les sites N₁, C₃, C₄, C₅, C₆, O₈ sont nucléophiles alors que les sites C₂, C₇, C₉, C₁₃ sont électrophiles.

Pour les 3-trifluorométhylazépinones aminées, les sites N₁, C₃, C₆, O₈ sont nucléophiles tandis que les sites C₂, C₉ sont électrophiles. La position 4 est un site nucléophile pour les composés 3-trifluorométhyl-7-amino-1,3-dihydroazépin-2-one(1) (3B7K1) et 3-trifluorométhyl-5-amino-1,3-dihydroazépin-2-one(2) (3B5K2) et électrophile pour le 3-trifluorométhyl-4-amino-1,3-dihydroazépin-2-one(2) (3B4K2).

Pour les 3-trifluorométhylazépinones chlorée, les positions N₁, C₃, C₅, C₆, O₈ sont des sites nucléophiles (sauf pour 3-trifluorométhyl-5-chloro-1,3-dihydroazépin-2-one (3B5M) où le C₅ est électrophile), les sites C₂, C₉ sont électrophiles.

Le site C₄ est nucléophile pour les molécules 3-trifluorométhyl-5-chloro-1,3-dihydroazépin-2-one (3B5M), 3-trifluorométhyl-7-chloro-1,3-dihydroazépin-2-one (3B7M) et 3-trifluorométhyl-6-chloro-1,3-dihydroazépin-2-one (3B6M). Ce même site est électrophile pour la 3-trifluorométhyl-4-chloro-1,3-dihydroazépin-2-one(1) (3B4M1) et 3-trifluorométhyl-4-chloro-1,3-dihydroazépin-2-one(2) (3B4M2), alors que la position C₇ est un site nucléophile pour les 3-trifluorométhyl-dihydroazépinones chlorées en 4(2) (3B4M2) et en 6(1) (3B6M1), et électrophile pour les 3-trifluorométhyl-dihydroazépinones chlorées en 4(1) (3B4M1), 5 (3B5M), et en 7 (3B7M).

Les substituants précédemment cités exercent un effet retro-donateur sur le cycle azépinone. En effet, les groupements COOH (J) et CF₃ (B) font diminuer la charge du motif azépinone d'une valeur comprise entre 0.31e et 0.34e, les substituants CHO (A), CN (C) et Cl (M) d'une valeur entre 0.34e et 0.38e et le substituant NH₂ (K) d'une valeur comprise entre 0.42e et 0.44e selon la position du deuxième substituant sur le cycle.

Chapitre II

Etude des structures moléculaires et propriétés électroniques de 1,3-dihydro-2H-azépin-2-one mono et bi-substituée

- Cas où l'un des deux substituants est le groupement cyano (C) fixé en position 3 :

Pour les composés où le 2^{ème} substituant est le trifluorométhyle (B), cyano (C), acétyle (I), carboxyle (J), les sites N₁, C₃, C₄, C₅, C₆, O₈ sont nucléophiles et les sites C₂, C₇, C₉, C₁₁ sont électrophiles.

Pour les cyano-dihydroazépinones substitués par le groupement formyle (A), les sites N₁, O₈ sont nucléophiles et les sites C₂, C₇, C₉, C₁₁ sont électrophiles, tandis que les positions C₃, C₄, C₅, C₆ sont des sites nucléophiles pour les 3-cyano-dihydroazépinones substituées par le groupement aldéhyde en position 6(1) (3C6A₁) et 7 (3C7A), et électrophiles pour la 3-cyano-dihydroazépinone substituée par le même groupement en position 4 (3C4A).

Pour les molécules 3-cyano-dihydroazépinones substituées par le groupement amine (K) ; les positions N₁, C₃, C₆, O₈ sont estimés nucléophiles, alors que les sites C₂, C₉ sont estimés électrophiles. La position C₄ est un site nucléophile pour les composés 3-cyano-dihydroazépinones substituées par le groupement amine en position 5(1) (3C5K₁) et 7(1) (3C7K₁), et électrophile pour la 3-cyano-4-amino-dihydroazépinone(2) (3C4K₂). La position C₅ constitue un site nucléophile dans les molécules 3C7K₁ et 3C4K₂ et électrophile pour 3C5K, alors que le site C₇ est nucléophile pour 3C4K₂ et électrophile pour 3C7K₁ et 3C5K₁.

Pour les 3-cyano-dihydroazépinones substituées par le groupement Cl ; les positions N₁, C₃, C₆, O₈ sont estimées nucléophiles alors que les positions C₂, C₉ sont des sites électrophiles. Le site C₄ est nucléophile pour les molécules 3-cyano-dihydroazépinones chlorées en positions 5(2) (3C5M₂), 6(2) (3C6M₂) et 7 (3C7M), et électrophile pour 3C4M₁. La position C₅ est un site estimé nucléophile pour 3C4M₁, 3C6M₂ et 3C7M et électrophile pour 3C5M₂. En fin, la position C₇ est un site estimé nucléophile pour les composés 3C4M₁, 3C6M₂ et électrophile pour 3C5M₂ et 3C7M.

Ces substituants exercent un effet retro-donateur sur le cycle azépinone. Les groupements COOH (J), CF₃ (B) et COMe (I) font diminuer la charge du motif azépinone d'une valeur comprise entre 0.32e et 0.36e, les substituants CHO (A), CN (C) et Cl (M) d'une valeur entre 0.37e et 0.40e (à l'exception du composé 3-cyano-dihydroazépinone substituée par l'aldéhyde (A) en position 4, où la charge du cycle diminue d'une valeur de 1.18e), enfin, le substituant amine (K) fait diminuer la charge du cycle d'une valeur de 0.45e.

Chapitre II

Etude des structures moléculaires et propriétés électroniques de 1,3-dihydro-2H-azépin-2-one mono et bi-substituée

- Cas où l'un des deux substituants est le groupement carboxyle (J) fixé en position 3 :

Pour les composés acide 3H-azépin-2-one-3-carboxyliques substitués soit par le groupement CHO (A), CF₃ (B), COMe (I) ou NH₂ (K), les positions N₁, C₃, C₄, C₅, C₆, O₈ sont estimées des sites nucléophiles (sauf pour les molécules où le substituant est NH₂ le site C₄ est électrophile). Les positions C₂, C₇, C₉ sont des sites électrophiles (à l'exception des molécules substituées par les groupements COMe, NH₂ où la position C₇ est un site nucléophile).

Pour les composés substitués par le groupement Cl ; les positions N₁, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, O₈, sont présumées des sites nucléophiles et les positions C₂, C₉ sont présumées électrophiles (sauf que pour les sites C₄, C₅, C₇, ils sont estimés électrophiles pour les composés acide 3H-azépin-2-one-3-carboxyliques chlorés en position 3(2) (3J3M₂), 5(2) (3J5M₂) et 7 (3J7M) respectivement.

Ces substituants exercent un effet retro-donateur sur le cycle azépinone. Les groupements COMe (I) et CF₃ (B) font diminuer la charge du motif azépinone d'une valeur de 0.27e, le substituant Cl d'une valeur entre 0.31e et 0.33e. Le substituant CHO fait diminuer la charge du cycle d'une valeur comprise entre 0.31e et 0.38e et enfin, le substituant NH₂ fait diminuer la charge du cycle d'une valeur de 0.45e.

- Cas où l'un des deux substituants est le groupement Cl (M) fixé en position 3 :

Pour les 3-chloro-3H-azépin-2-ones substituées soit par le groupement CHO (A), CF₃ (B), CN (C), COMe (I), ou COOH (J), les positions N₁, C₃, C₄, C₅, C₆, O₈ sont estimées des sites nucléophiles et les positions C₂, C₇, C₁₀ sont estimées électrophiles.

Dans le cas où le 2^{ème} substituant est le groupement NH₂ (K); les positions N₁, C₃, C₄, C₅, C₆, O₈ sont présumées des sites nucléophiles (sauf pour C₄ et C₅, ils sont estimés électrophiles pour les molécules aminées en position 4(2) (3M4K₂) et 5(1) (3M5K₁) respectivement), tandis que la position C₂ est un site électrophile. La position C₇ est un site nucléophile pour les 3-chloroazépinones aminées en position 4(2) (3M4K₂) et électrophile pour celles aminées en position 5(1) (3M5K₁) et 7 (3M7K).

Chapitre II

Etude des structures moléculaires et propriétés électroniques de 1,3-dihydro-2H-azépin-2-one mono et bi-substituée

Dans le cas où le 2^{ème} substituant est le groupement Cl ; les positions N₁, C₃, C₄, C₅, C₆, O₈ sont estimées des sites nucléophiles (à l'exception des positions C₄ et C₅ qui sont estimées électrophiles pour les molécules 3-chloroazépinones chlorées en position 4 (3M4M) et 5 (3M5M) respectivement). Les sites C₂, C₇ sont électrophiles (sauf pour la molécule (3M6M) ou la position C₇ est un site nucléophile.

Ces substituons exercent un effet retro-donateur également sur le cycle azépinone. En effet, les groupements COOH et CF₃ font diminuer la charge du motif azépinone d'une valeur comprise entre 0.43e et 0.49e, les substituants CHO et CN d'une valeur entre 0.49e et 0.52e. Le substituant COMe fait diminuer la charge du cycle d'une valeur de 0.51e. Le substituant Cl d'une valeur entre 0.51e et 0.53e et enfin, le substituant NH₂ fait diminuer la charge du cycle d'une valeur comprise entre 0.57e et 0.62e.

Le calcul des charges naturelles permet de constater que dans les molécules bi-substituées, le cycle azépinone subit un effet de retro-donation plus prononcé exercé par les deux substituants accolés au cycle. En effet, une diminution de la charge du cycle d'une valeur comprise entre 0.27e et 0.62e est notée, avec une hausse excessive de cet effet dans le cas où le groupement Cl est en position 3 comparant aux molécules monosubstituées, où la charge du cycle diminue d'une valeur comprise entre 0.11e et 0.33e.

2.2.4. Orbitales frontières

Dans le cas où la position 3 est occupée par les substituants CHO (A), NO₂ (G) et COMe (I) ; les composés correspondants soumis au calcul de minimisation de l'énergie puis au calcul des fréquences de vibration ont donné des fréquences imaginaires.

- L'un des deux substituant est le groupement CF₃ (B) fixé en position 3 :

Dans le cas où les positions 4, 5, 6 et 7 sont occupées à tour de rôle par les substituants CHO (A), CF₃ (B), CN (C), COOH (J), Cl (M), les niveaux énergétiques des orbitales frontières ont diminué de valeur non seulement par rapport à l'azépinone non substituée mais aussi par rapport à l'azépinone monosubstituée (une baisse qui varie entre 0.62 et 1.24 eV pour la HOMO et entre 0.32 et 1.52 eV pour la LUMO par rapport à l'azépinone non substituée). En ce qui concerne le gap énergétique entre la HOMO et la LUMO, sa variation par rapport à celle de l'azépinone est en fonction de la nature du substituant et sa position sur le cycle. On constate une diminution d'une valeur comprise entre 0.08 et 0.47 eV dans les composés substitués par les groupements CHO, CN et COOH en position 4 et 7, quant à la substitution en positions 5 et

Chapitre II

Etude des structures moléculaires et propriétés électroniques de 1,3-dihydro-2H-azépin-2-one mono et bi-substituée

6, on constate une hausse comprise entre 0.07 et 0.13 eV. Pour les composés substitués par les groupements CF_3 et Cl en positions 4, 5, 6 et 7, on remarque une augmentation du gap d'énergie d'une valeur comprise entre 0.19 et 0.46 eV par rapport à l'azépinone non substitué.

Pour les composés 3-fluorométhyl-3H-azépinones substitués par le groupement NH_3 (K) en positions 5 et 7, on constate une baisse des niveaux énergétiques des orbitales HOMO d'une valeur comprise entre 0.1 et 0.21 eV. Pour la position 4, on remarque une hausse de 0.19 eV. Les orbitales LUMO subissent une augmentation d'une valeur comprise entre 0.05 et 0.32 eV. Le gap énergétique subit lui aussi une hausse de 0.13 à 0.28 eV par rapport toujours à l'azépinone non substituée.

La HOMO est délocalisée le long des liaisons $\text{C}_4\text{-C}_5$ et $\text{C}_6\text{-C}_7$ avec la contribution du doublet non liant de l'azote et une faible contribution déstabilisante du deuxième substituant, quant à la LUMO, on constate une contribution plus prononcée du deuxième substituant.

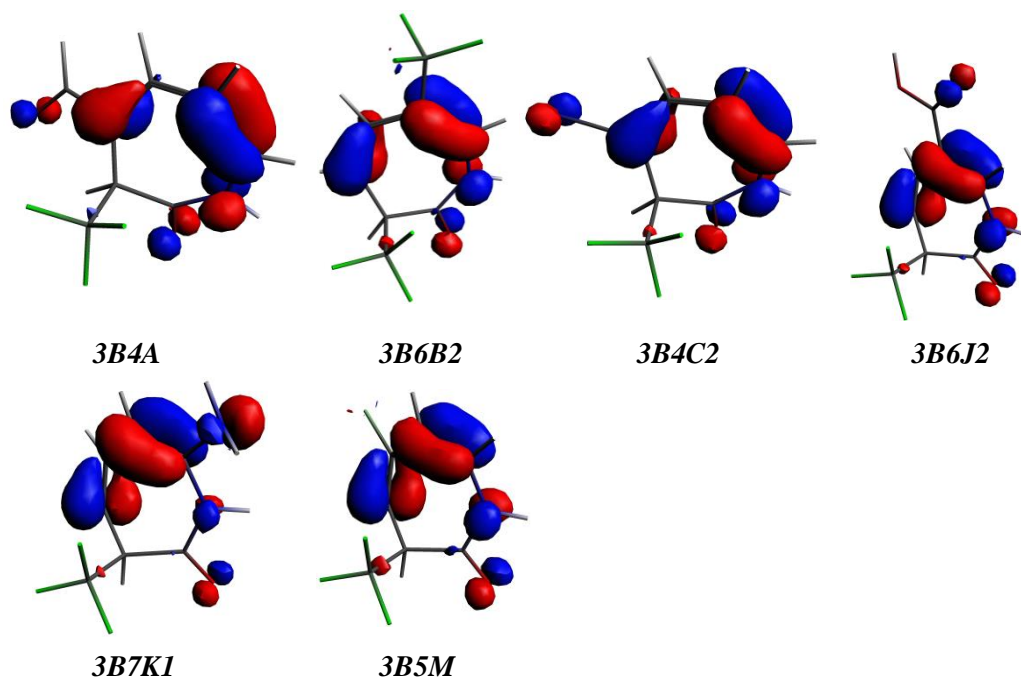


Figure 23. Les orbitales HOMO des 3H-azépin-2-ones bi-substituées les plus stables

-B (CF_3) fixé en position 3.

Chapitre II
Etude des structures moléculaires et propriétés électroniques de 1,3-dihydro-2H-azépin-2-one mono et bi-substituée

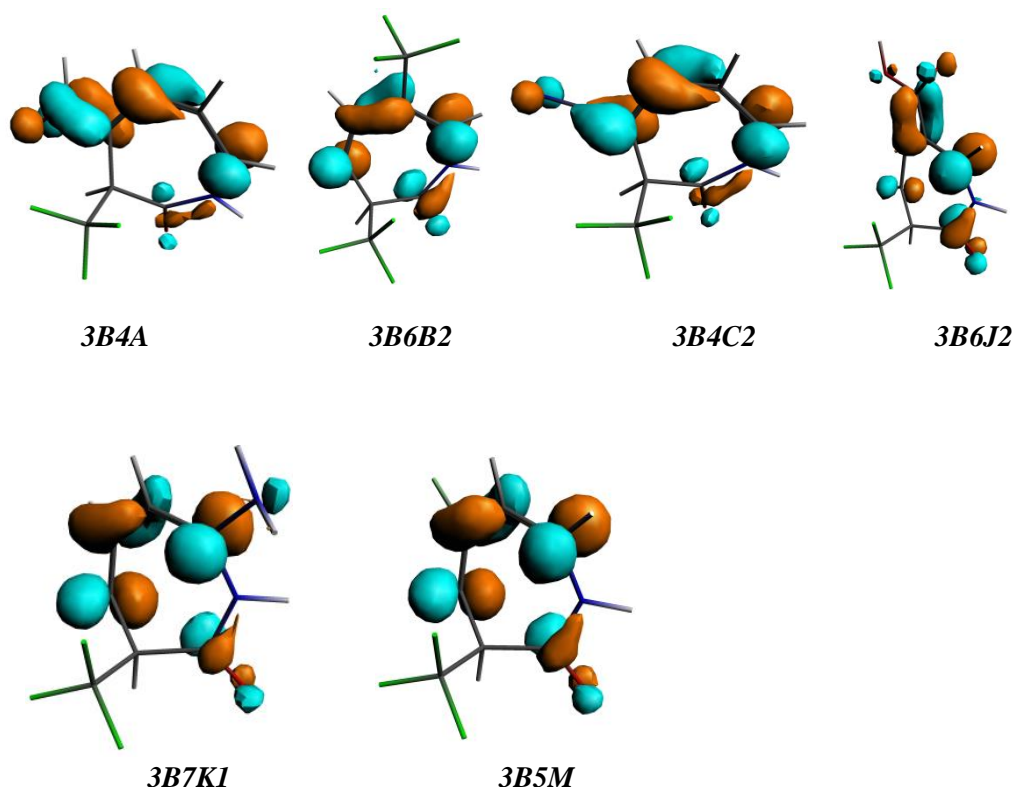


Figure 24. Les orbitales LUMO des 3H-azépin-2-ones bi-substituées les plus stables

-B (CF₃) fixé en position 3

- L'un des deux substituants est le groupement CN fixé en position 3 :

Dans le cas où la 3-cyano-3H-azépin-2-one substituée soit par le groupement CHO, CF₃, CN, COMe, COOH ou Cl occupant les positions 4, 5, 6 et 7 à tour de rôle, on constate un abaissement des niveaux énergétiques des orbitales frontières, en effet, l'énergie de la HOMO décline d'une valeur comprise entre 0.80 et 1.52 eV et l'énergie de la LUMO d'une valeur entre 0.56 et 1.62 eV par rapport à l'azépinone non substituée. Avec les groupements CHO (A), CN (C) et COOH (J), le gap d'énergie entre la HOMO et la LUMO varie selon la nature du groupement et sa position sur le cycle. Avec les groupements CF₃ et Cl, le gap d'énergie augmente d'une valeur comprise entre 0.33 et 0.60 eV.

Pour les composés 3-cyano-3H-azépin-2-one substitués par le groupement NH₃, le niveau énergétique de l'orbitale HOMO diminue d'une valeur comprise entre 0.09 et 0.21 eV, tandis que le niveau de l'orbitale LUMO diminue de 0.05 et 0.32 eV. Le gap d'énergie subit une hausse de 0.13 à 0.28 eV par rapport à l'azépinone simple.

Chapitre II

Etude des structures moléculaires et propriétés électroniques de 1,3-dihydro-2H-azépin-2-one mono et bi-substituée

La HOMO est délocalisé sur les liaisons C₄-C₅ et C₆-C₇ avec la contribution du doublet non liant de l'azote du cycle et l'absence de la contribution du premier substituant (3-cyano), en revanche, le deuxième substituant contribue d'une manière déstabilisante à l'exception du composé où le deuxième substituant est le CF₃ où ce groupement ne contribue pas. On ce qui concerne la LUMO, on constate l'absence de la contribution du premier substituant (3-cyano). Une contribution stabilisante du deuxième substituant dans le cas où ce substituant est le CHO (A), COMe (I), COOH (J) en position 7, une contribution déstabilisante du deuxième substituant dans le cas où ce groupement est le CN (C) et COOH (J) en position 4 et 6 et l'absence d'une contribution dans le cas où le deuxième substituant est le CF₃ (B), NH₂ (K) et Cl (M).

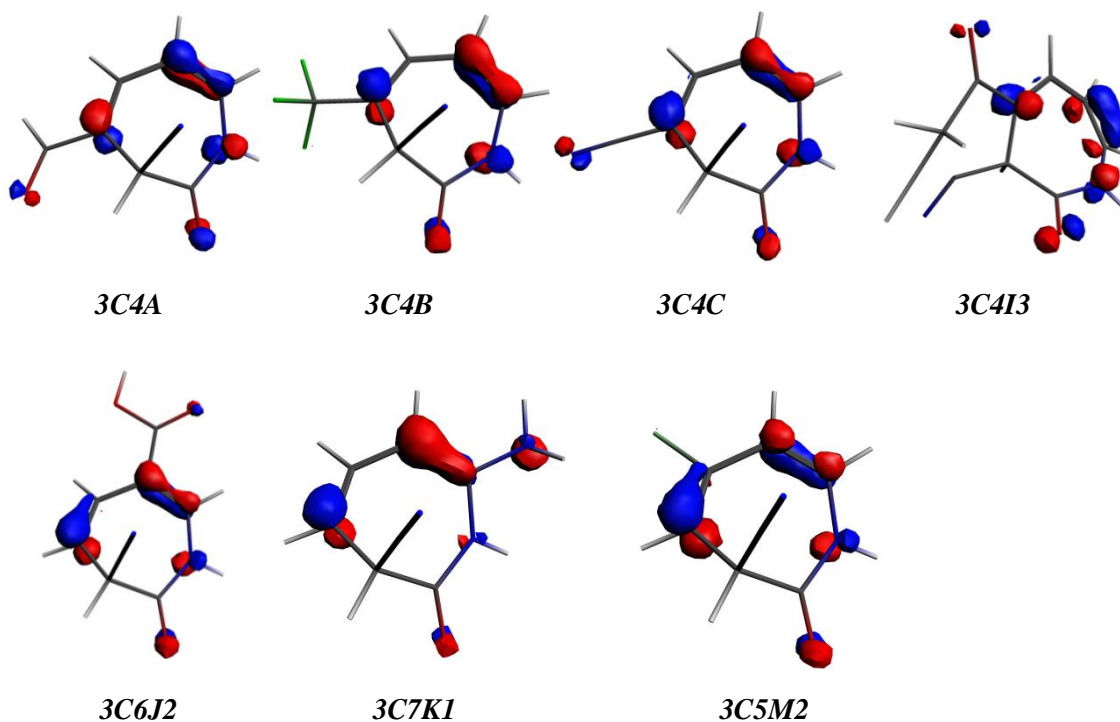


Figure 25. Les orbitales HOMO des 3H-azépin-2-ones bi-substituées les plus stables

-C (CN) fixé en position 3.

Chapitre II
Etude des structures moléculaires et propriétés électroniques de 1,3-dihydro-2H-azépin-2-one
mono et bi-substituée

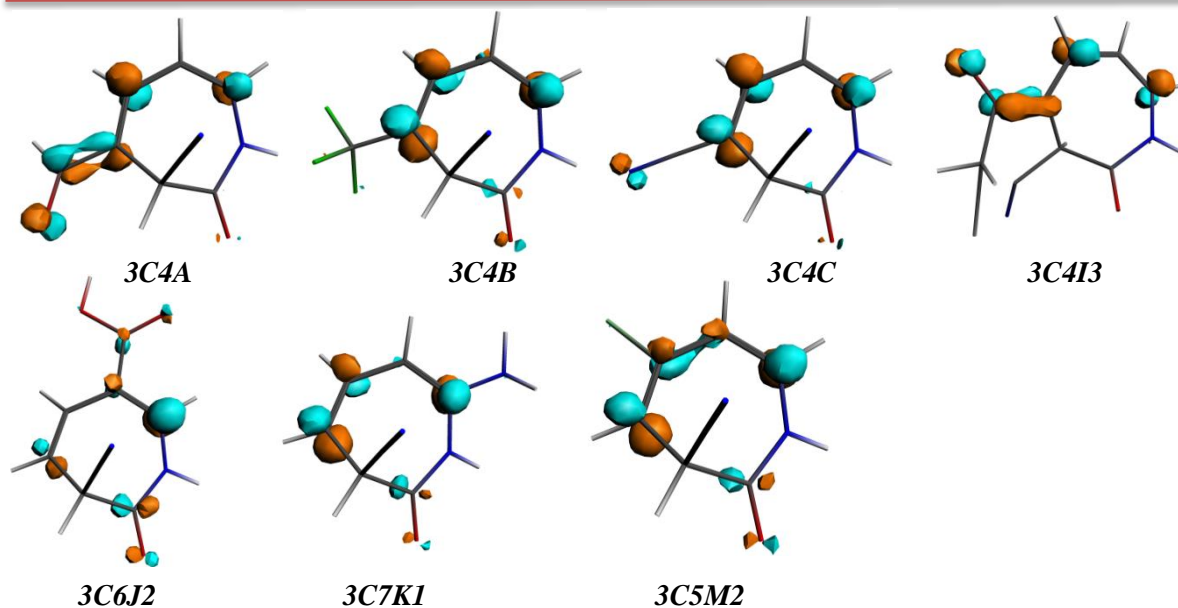


Figure 26. Les orbitales LUMO des 3H-azépin-2-ones bi-substituées les plus stables

-C (CN) fixé en position 3.

- L'un des deux substituants est le groupement carboxyle (J) fixé en position 3 :
Dans ce cas, les calculs de minimisation de l'énergie et de fréquences de vibrations fournissent des molécules substituées soit par CHO, CF₃, COMe, NH₂ ou Cl en positions 4, 5, 6, 7. On constate que les orbitales frontières sous l'effet de ces substituants subissent un abaissement des niveaux d'énergie. En effet, les orbitales HOMO déclinent d'une valeur comprise entre 0.49 et 1.21 eV et les orbitales LUMO d'une valeur comprise entre 0.15 et 1.65 eV. On note pour le seul isomère substitué par le groupement NH₂, une variation d'énergie (diminution de 0.06 eV pour la HOMO et une augmentation de 0.26 eV pour la LUMO). Le gap d'énergie entre la HOMO et la LUMO augmente d'une valeur comprise entre 0.27 et 0.47 eV à l'exception des composés substitués par le groupement formyle où le gap énergétique diminue d'une valeur comprise entre 0.45 et 0.68 eV.

L'optimisation de la géométrie montre que la HOMO est délocalisée sur les atomes C₄-C₅ et C₆-C₇ avec la contribution du doublet non liant de l'azote du cycle (à l'exception de l'acide 6-acétyl-3H-azépin-2-one-3-carboxylique (3J6I) où la HOMO est localisée sur le groupement acétyle). Le premier substituant (en position 3) ne contribue pas. Le deuxième substituant participe d'une manière faible où nulle. La LUMO est localisée sur le cycle azépinone. Les substituants ne contribuent pas sauf dans le composé où le deuxième substituant est le CHO qui participe d'une manière stabilisante.

Chapitre II
Etude des structures moléculaires et propriétés électroniques de 1,3-dihydro-2H-azépin-2-one
mono et bi-substituée

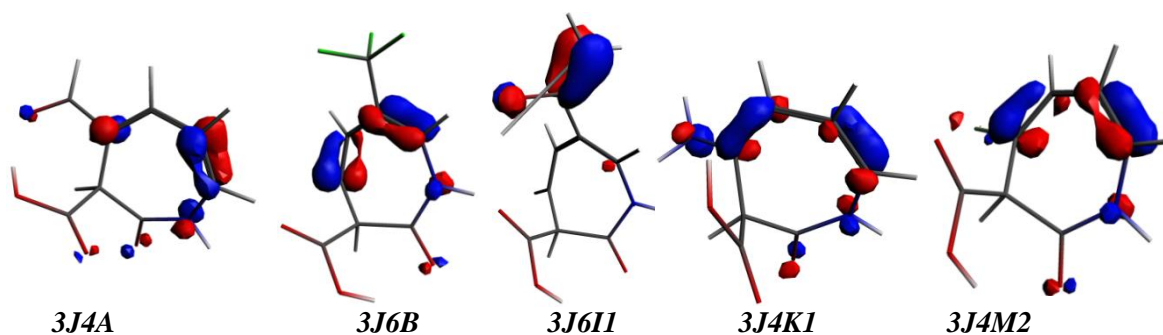


Figure 27. Les orbitales HOMO des 3H-azépin-2-ones bi-substituées les plus stables

-J (COOH) fixé en position 3.

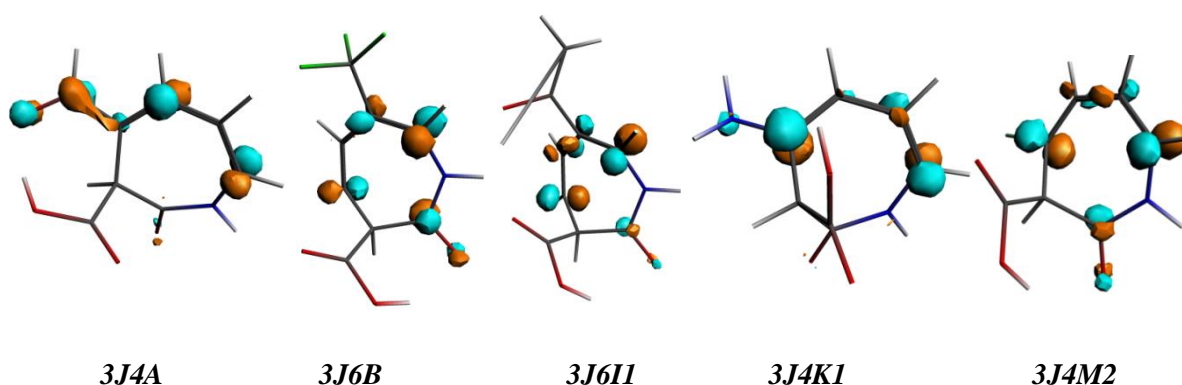


Figure 28. Les orbitales LUMO des 3H-azépin-2-ones bi-substituées les plus stables

- J (COOH) fixé en position 3.

- L'un des deux substituants est le groupement Cl (M) fixé en position 3 :

Pour les composés 3-chloro-3H-azépin-2-ones où le deuxième substituant soit le CHO (A), CF₃ (B), CN (C), COMe (I), COOH (J) ou Cl (M), les niveaux énergétiques des orbitales frontières subissent une diminution d'une valeur qui varie entre 0.43 et 1.27 eV pour la HOMO et entre 0.33 et 1.57 eV pour la LUMO. Pour le gap énergétique, il subit une augmentation d'une valeur comprise entre 0.02 et 0.42 eV dans le cas où le substituant est le CF₃, COMe ou le Cl. Dans le cas des groupements CHO, CN et COOH, la valeur du gap d'énergie varie selon la nature de substituant et sa position sur le cycle.

Chapitre II

Etude des structures moléculaires et propriétés électroniques de 1,3-dihydro-2H-azépin-2-one mono et bi-substituée

Dans le cas où le substituant est le NH₂ (K) en position 5 et 7, les niveaux énergétiques des orbitales HOMO déclinent d'une valeur entre 0.12 et 0.25 eV et Les LUMO d'une valeur de 0.04 à 0.10 eV. Le gap d'énergie augmente d'une valeur comprise entre 0.02 et 0.21 eV. Dans le cas où le NH₂ occupe la position 4, la HOMO et la LUMO augmentent de 0.23 eV et 0.11 eV successivement et le gap énergétique diminue de 0.12 eV par rapport toujours à l'azépinone non substitué.

La HOMO est délocalisé sur les atomes C₄-C₅ et C₆-C₇ avec la contribution du doublet non liant de l'azote du cycle. Le premier substituant ne participe pas à cette délocalisation. Le deuxième substituant contribue d'une manière faible ou nulle. La LUMO est localisée sur le motif azépinone. La contribution des deux substituants est faible ou nulle sauf pour les molécules 3M7A1, 3M4A, 3M4J2 et 3M7J2 où les groupements CHO (A) et COOH (J) participent d'une manière stabilisante, et pour les molécules 3M4K2 et 3M7K où on constate une contribution du groupement Cl (M).

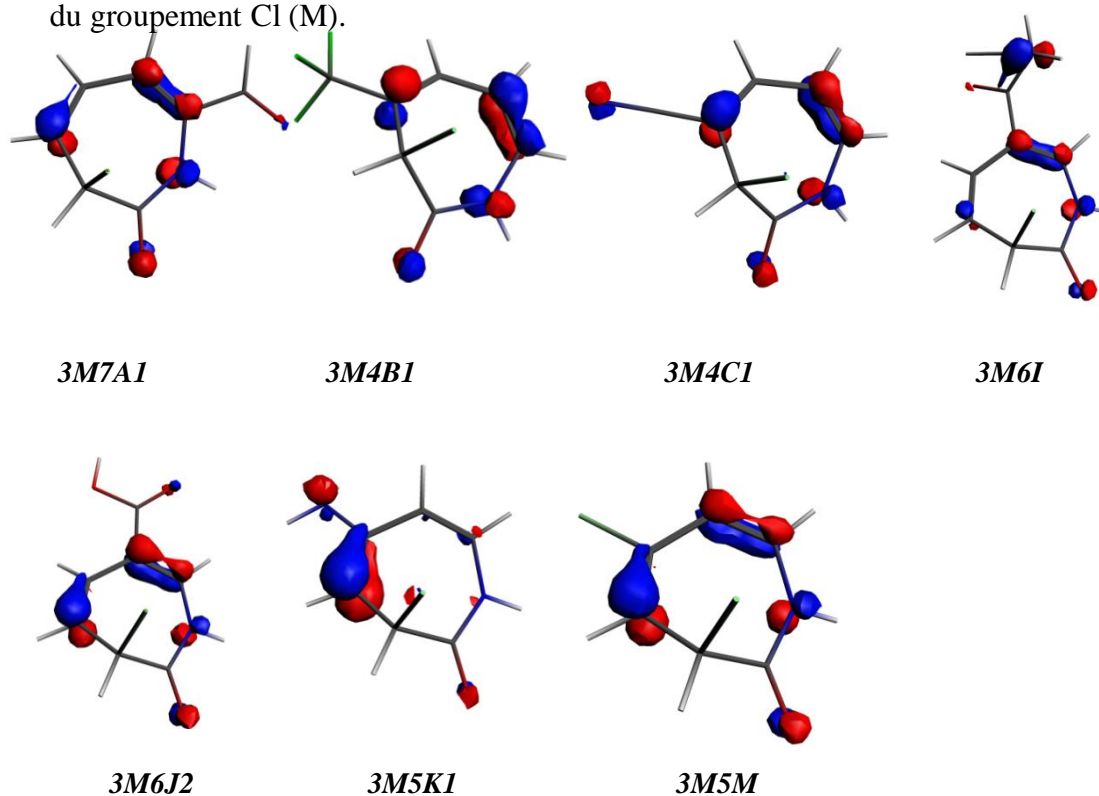


Figure 29. Les orbitales HOMO des 3H-azépin-2-ones bi-substituées les plus stables

-M (Cl) fixé en position 3.

Chapitre II
Etude des structures moléculaires et propriétés électroniques de 1,3-dihydro-2H-azépin-2-one
mono et bi-substituée

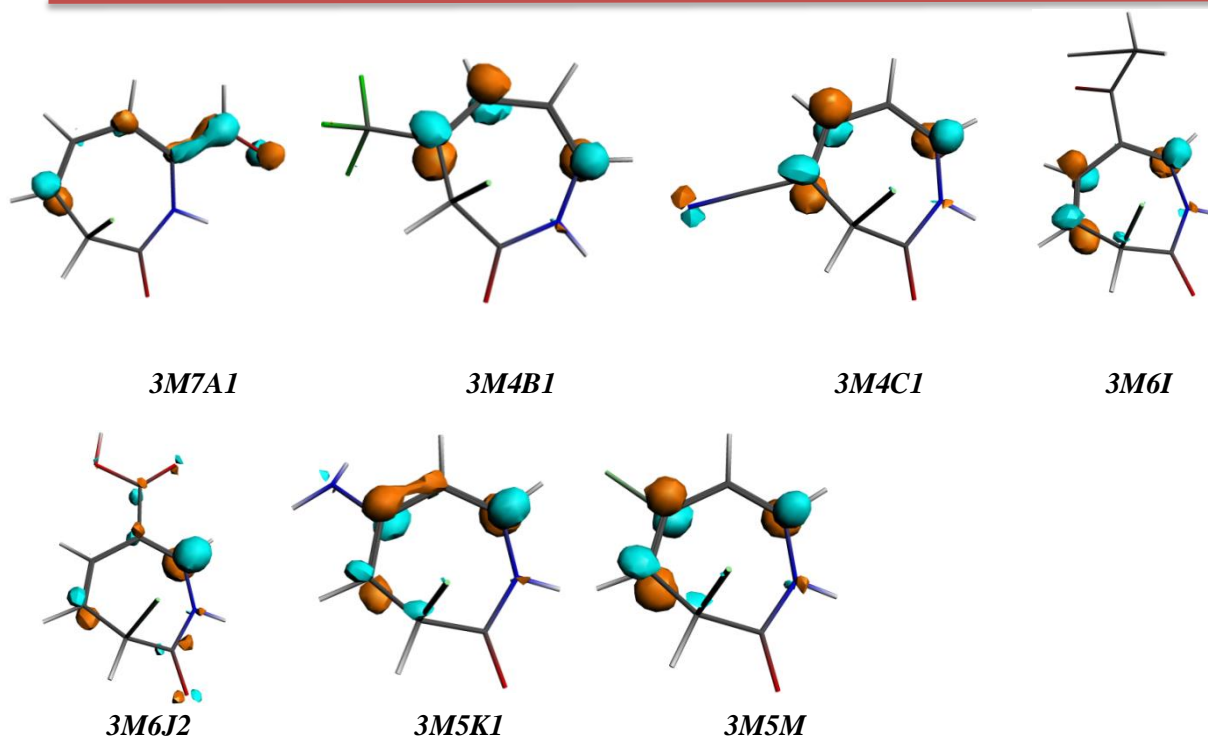


Figure 30. Les orbitales LUMO des 3H-azépin-2-ones bi-substituées les plus stables.
-M (Cl) fixé en position 3.

2.2.5. Les indices de la réactivité

2.2.5.1. Descripteurs globaux ^{27, 28, 29, 30}

2.2.5.1.a. Affinité (A), potentiel d'ionisation (I) et potentiel chimique (μ) ^{27, 28}

Dans les composés où l'un des substituants est le groupement amine (K) en position 4, 5, 6, ou 7, on trouve des affinités moindres que celle de l'azépinone non substituée (1.03-1.39 eV), hormis les composés 5-amino-3-cyano-azépinone (1) (3C5K1) et 7-amino-3-chloro-azépinone (3M7K) où l'affinité est de 1.43 et 1.45 eV respectivement. Ces molécules prennent des valeurs de potentiel d'ionisation (I) et de potentiel chimique (μ) en dessous ou au voisinage de celle de l'azépinone non substituée à l'exception de 4-amino-azépinone où le potentiel chimique est au dessus de celle de l'azépinone et prend des valeurs entre -3.49 et -3.33 eV. Pour les espèces où l'un des substituants est CHO (A), CF₃ (B), CN (C), COMe (I), COOH (J) ou Cl (M) en positions mentionnés ci-dessus, l'affinité et le potentiel d'ionisation prennent des valeurs plus importantes comprises entre 1.67 et 3.00 eV pour l'affinité et 6.32 et 7.35 eV pour le potentiel d'ionisation, ces espèces sont plus électrophiles vu les valeurs plus basses des potentiels chimiques correspondants qui atteignent l'ordre de -5.06 eV.

Chapitre II

Etude des structures moléculaires et propriétés électroniques de 1,3-dihydro-2H-azépin-2-one mono et bi-substituée

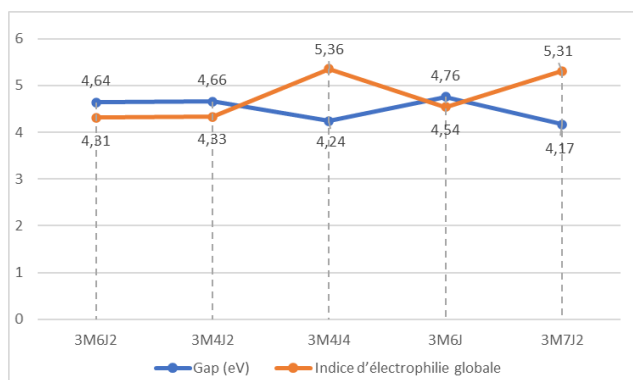
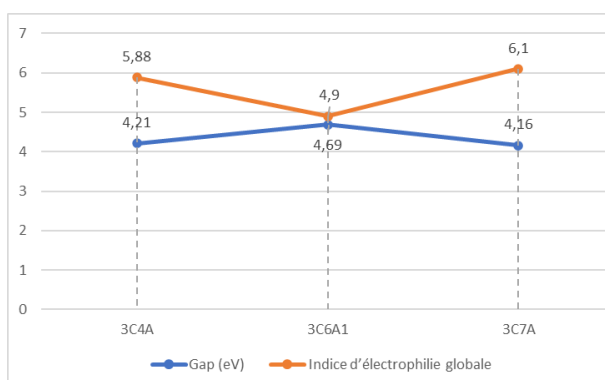
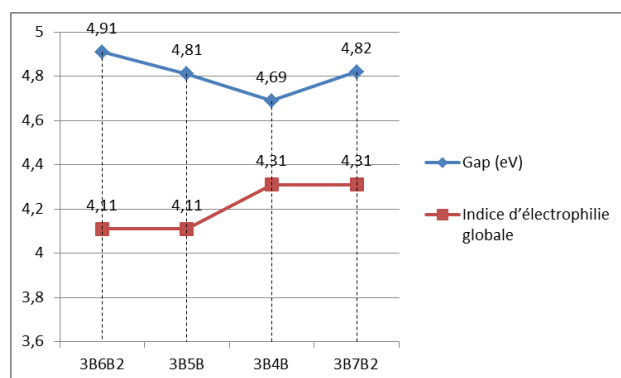
2.2.5.1.b. dureté chimique globale (η)²⁹ :

Les valeurs sont au voisinage ou un peu plus élevées que celle de l'azépinone, ce qui traduit une stabilité analogue. Cependant, on remarque que les composés où l'un des substituants est le groupement aldéhyde (A) ont tendance à être moins stables vu les valeurs de la dureté moins élevées.

2.2.5.1.c. Indices d'électrophilie globale (ω)³⁰ :

Les isomères d'azépinones aminées montrent une électrophilie inférieure ou égale à celle de l'azépinone avec des valeurs entre 2.41 et 3.06 eV. Les substituants CHO (A), CF₃ (B), CN (C), COMe (I), COOH (J) ou Cl (M) confèrent plus d'électrophilie aux espèces correspondantes, avec des valeurs encore plus élevées dans le cas où l'un des substituants soit l'aldéhyde (A), cyano (C) ou le carboxyle (J) où elles atteignent 6.32 eV avec le composé acide 4-formyl-azépin-2-one-3-carboxylique (3J4A) (annexe 2, tableaux 33-57, p 97-109).

Les calculs précédemment effectués mettent en évidence la corrélation inverse entre l'indice d'électrophilie globale est la valeur de gap d'énergie de la molécule. En effet, l'indice d'électrophilie globale devient plus important au fur et à mesure que le gap entre la Homo et la Lumo diminue.



Chapitre II

Etude des structures moléculaires et propriétés électroniques de 1,3-dihydro-2H-azépin-2-one mono et bi-substituée

Figures (31-33). Variation de l'indice d'électrophilie globale en fonction du gap énergétique entre la Homo et la LUMO.

2.2.5.2. Indices de Fukui ³¹ :

- Cas où l'un des substituants est le groupement CF₃ (B) fixé en position 3 :

La 3-trifluorométhyl-azépinone substituée par le groupement aldéhyde (A) soit en positions 4, 5, 6 ou 7 améliore la nucléophilie ³² du centre C₂ de 0.01 à 0.02, et sa fixation en position 4 et 7 augmente la nucléophilie du centre O₉ de 0.02 et 0.03 par rapport à l'azépinone non substituée. Le centre C₇ devient plus électrophile ³² avec une valeur de 0.01 pour l'isomère 3B6A.



Figure 34. Indices de Fukui (f^-) calculés aux centres réactifs du cycle 3-trifluorométhyl-azépinone et l'influence de la position du groupement aldéhyde sur le cycle.

Chapitre II

Etude des structures moléculaires et propriétés électroniques de 1,3-dihydro-2H-azépin-2-one mono et bi-substituée

Le substituant attracteur CF_3 (B) en position 5 fait augmenter la nucléophilie du centre C_6 de 0.02, C_2 de (0.01-0.03) et O_9 de (0.03-0.04) lorsqu'il est en position 4, 5, 6 et 7. Quant à l'électrophilie, les centres C_4 , C_5 , C_6 , C_7 deviennent plus électrophiles avec des valeurs de 0.02, 0.02, 0.01, 0.02 dans le cas où le trifluorométhyle occupe les positions 5, 4, 7, et 6 respectivement. Le site O_9 gagne une électrophilie de 0.01 si le CF_3 est en position 4 et 7.

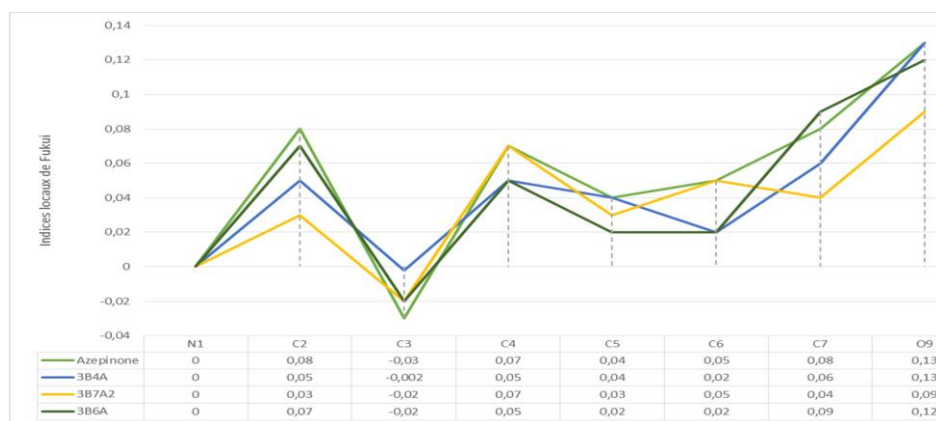


Figure 35. Indices de Fukui (f^+) calculés aux centres réactifs du cycle 3-trifluorométhylazépinone et l'influence de la position du groupement aldéhyde sur le cycle.

Le groupement CN (C) fait élever la nucléophilie du centre C_2 de 0.01. Sa position sur le site 5 augmente le caractère nucléophile du centre C_6 de 0.01, alors que sa position sur les sites 4, 6 et 7 fait augmenter la nucléophilie du centre O_9 de 0.01-0.02. Une hausse d'électrophilie est notée aux centres C_4 (0.02), C_5 (0.01), C_6 (0.01), C_7 (0.02) quand le groupement CN est en position 5, 4, 7 et 6 respectivement.

Chapitre II

Etude des structures moléculaires et propriétés électroniques de 1,3-dihydro-2H-azépin-2-one mono et bi-substituée

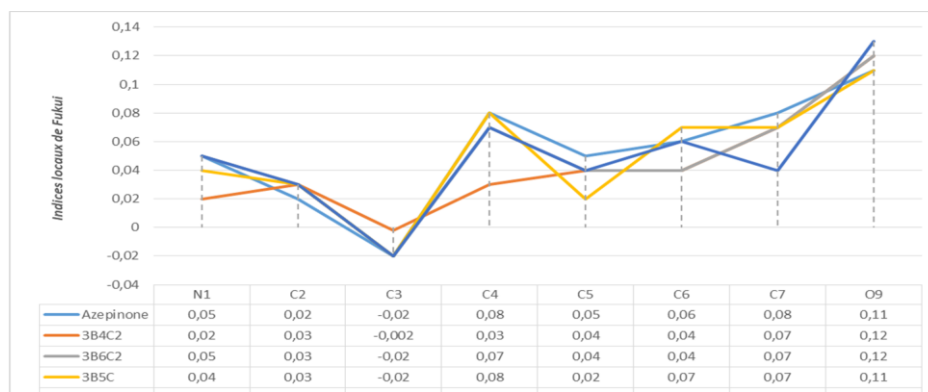


Figure 36. Indices de Fukui (f^-) calculés aux centres réactifs du cycle 3-trifluorométhyl-azépinone et l'influence de la position du groupement cyano sur le cycle.

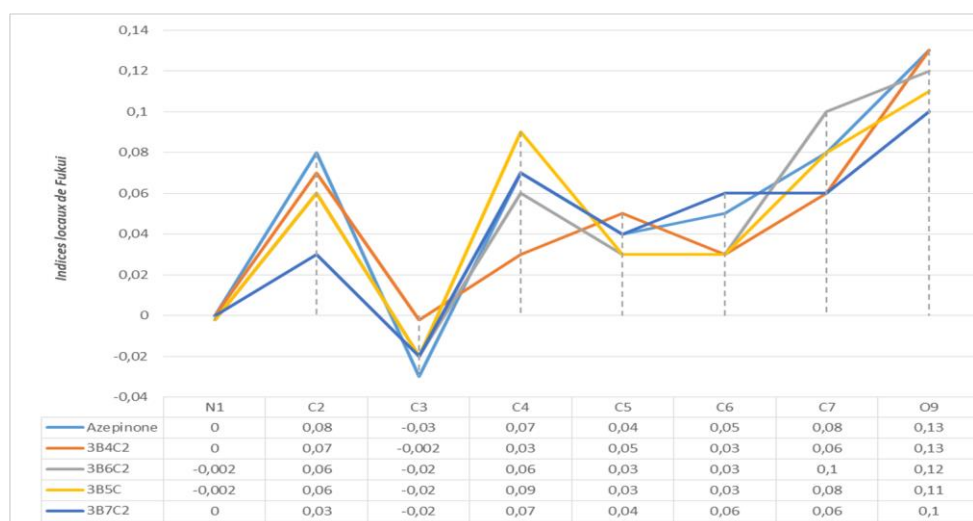


Figure 37. Indices de Fukui (f^+) calculés aux centres réactifs du cycle 3-trifluorométhyl-azépinone et l'influence de la position du groupement cyano sur le cycle.

La fixation d'un groupement carboxyle (J) sur la 3-trifluorométhyl-azépinone améliore la nucléophilie au centre C₂ de 0.01 et sa fixation en position 4 et 6 augmente la nucléophilie au centre O₉ de (0.02). L'électrophilie s'accroît aux centres N₁ (0.02), C₅ (0.03), C₇ (0.01) quand le groupement carboxyle est en position 7, 4, 6 respectivement.

Le groupement amine (K) provoque une majoration de la nucléophilie aux centres C₂, C₄ et C₅ de 0.01 quand il occupe les positions 7 et 5, 4, 5 respectivement, le centre O₉ acquiert une

Chapitre II

Etude des structures moléculaires et propriétés électroniques de 1,3-dihydro-2H-azépin-2-one mono et bi-substituée

nucléophilie de 0.03 s'il occupe les positions 5 et 7. L'électrophilie s'améliore également aux sites C₅ (0.02), C₆ (0.01), O₉ (0.01) quand (K) occupe les positions 5, 7 et 4.



Figure 38. Indices de Fukui (f^-) calculés aux centres réactifs du cycle 3-trifluorométhyl-azépinone et l'influence de la position du groupement amine sur le cycle.



Figure 39. Indices de Fukui (f^+) calculés aux centres réactifs du cycle 3-trifluorométhyl-azépinone et l'influence de la position du groupement amine sur le cycle.

La substitution par un atome de chlore (M) confère à la molécule 3-trifluorométhyl-azépinone une élévation de la nucléophilie au niveau du centre C₂ de 0.01 et O₉ de 0.01 à 0.02. Le chlore influence l'électrophilie de plusieurs centres, il l'augmente au C₂, C₄ et C₇ de 0.01 s'il est fixé en position 7, 6 et 6 respectivement, il l'améliore également sur le site C₅ de 0.01 à 0.02 s'il est en position 4 et 6. Le centre O₉ devient plus électrophile (0.01-0.02) si le chlore est en position 4, 5 et 7.

Chapitre II

Etude des structures moléculaires et propriétés électroniques de 1,3-dihydro-2H-azépin-2-one mono et bi-substituée

- Cas où l'un des substituants est le groupement CN (C) fixé en position 3 :

La substitution du 3-cyano-azépinone par un groupement aldéhyde (A) en position 4, 6 et 7 améliore le caractère nucléophile aux sites C₂ de 0,01 et O₉ de 0,01 à 0,02. Cependant, le pouvoir électrophile s'incline dans l'ensemble des sites réactifs sur le cycle.



Figure 40. Indices de Fukui (f^-) calculés aux centres réactifs du cycle 3-cyanoazépinone substitué par le groupement aldéhyde.

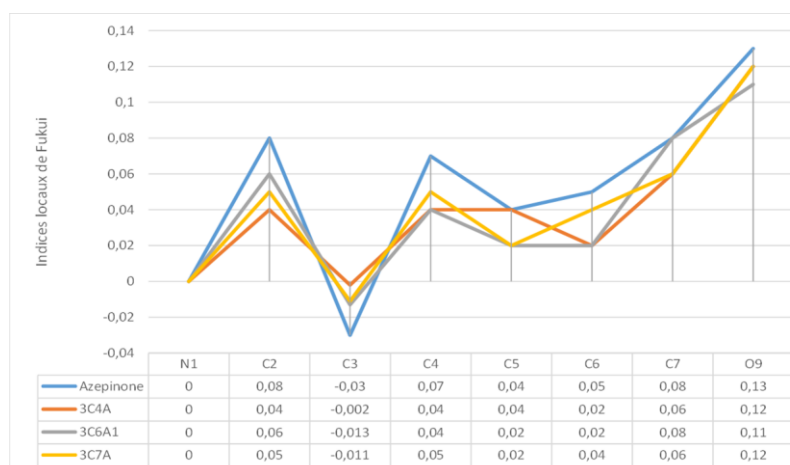


Figure 41. Indices de Fukui (f^+) calculés aux centres réactifs du cycle 3-cyanoazépinone substitué par le groupement aldéhyde.

Le groupement trifluorométhyle (B) positionné en 4, 5, 6 et 7 sur le cycle, fait accentuer le pouvoir nucléophile des sites C₂ de 0,01 à 0,02 et O₉ de 0,02 à 0,04. On note aussi une hausse de l'électrophilie du site C₅ de 0,02 à 0,03 dans les isomères 3C4B, 3C4B1 et 3C5B1, et du site C₇ de 0,01 dans l'isomère 3C6B1.

Chapitre II

Etude des structures moléculaires et propriétés électroniques de 1,3-dihydro-2H-azépin-2-one mono et bi-substituée

Le substituant cyano (C) fait augmenter le pouvoir nucléophile du centre C₂ de 0.01 dans l'isomère 3C5C1, et O₉ de 0.02 et 0.01 dans 3C5C1 et 3C6C1 respectivement. D'autre coté, le caractère électrophile s'accroît aux sites C₄ de 0.02 et C₅ de 0.01 dans les isomères 3C5C1 et 3C4C respectivement.



Figure 42. Indices de Fukui (f^-) calculés aux centres réactifs du cycle 3-cyanoazépinone substitué par le groupement cyano.

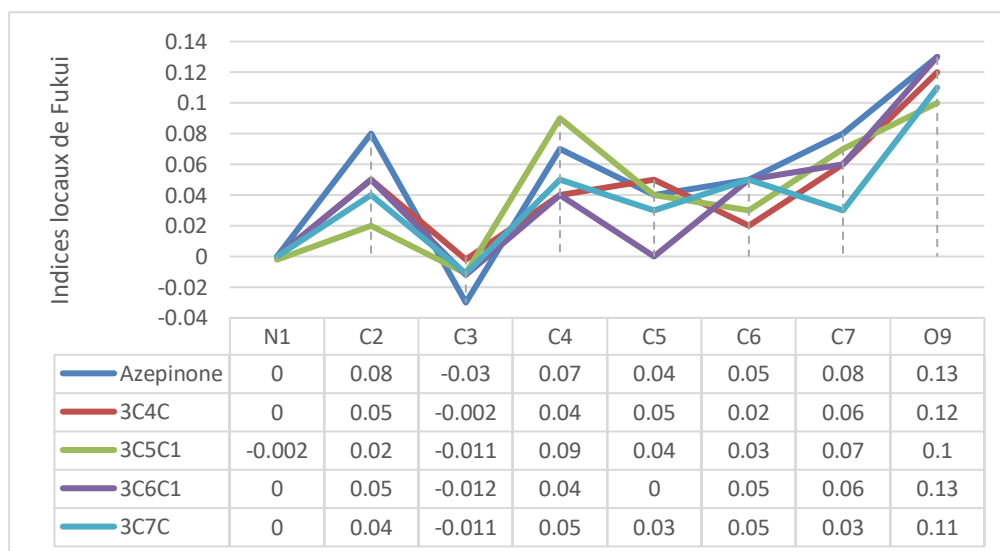


Figure 43. Indices de Fukui (f^+) calculés aux centres réactifs du cycle 3-cyanoazépinone substitué par le groupement cyano.

Chapitre II

Etude des structures moléculaires et propriétés électroniques de 1,3-dihydro-2H-azépin-2-one mono et bi-substituée

Dans le cas où le substituant est le groupement acétyle (I), le calcul de la fréquence de vibration confirme l'existence d'un seul composé (3C4I3). Ce substituant fait atténuer le caractère nucléophile et électrophile dans l'ensemble des sites sur le cycle 3-cyano-azépinone, mis à part le centre C₂ où on note une hausse de nucléophilie de 0.01.

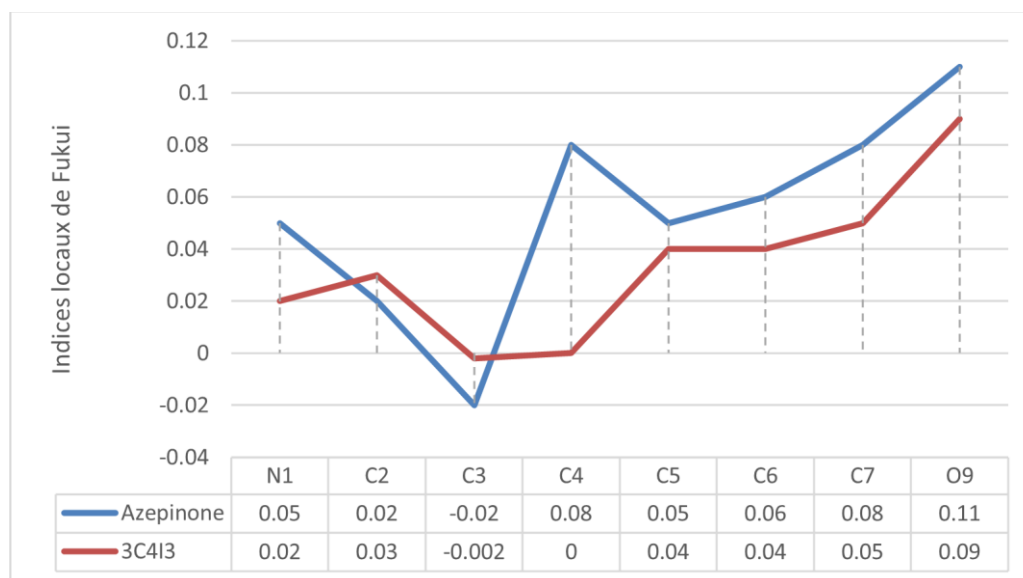


Figure 44. Indices de Fukui (f^-) calculés aux centres réactifs du cycle 3-cyanoazépinone substitué par le groupement acétyle.

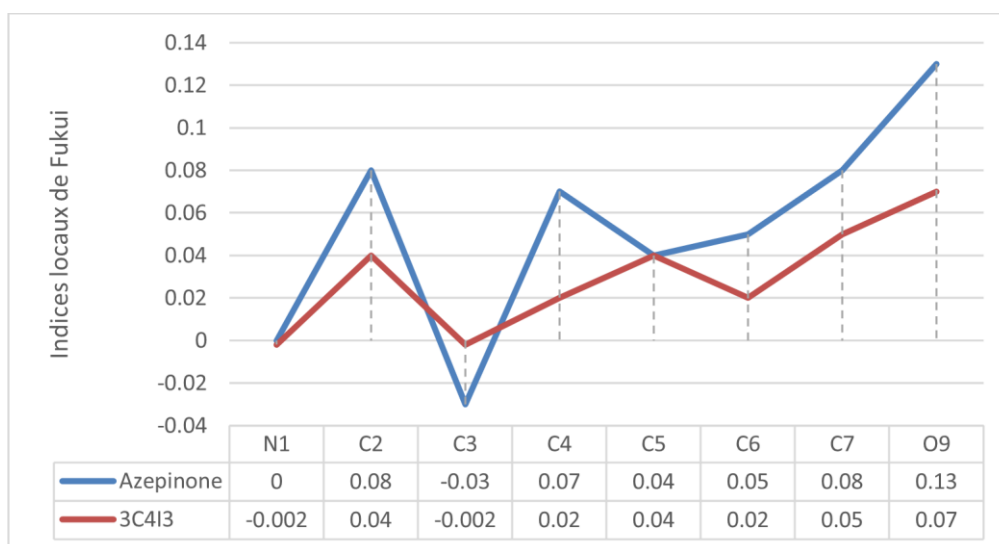


Figure 45. Indices de Fukui (f^+) calculés aux centres réactifs du cycle 3-cyanoazépinone substitué par le groupement acétyle.

Chapitre II

Etude des structures moléculaires et propriétés électroniques de 1,3-dihydro-2H-azépin-2-one mono et bi-substituée

Dans le cas où le 2^{ème} substituant est le groupement carboxyle (J), on note une valorisation de la nucléophilie des sites C₂ de 0.01 et O₉ de 0.02 si (J) est en position 4 et 6 respectivement, et C₆ de 0.01 s'il est en position 7. L'électrophilie augmente également sur les sites C₅ de 0.03 et C₇ de 0.01 pour les isomères 3C4J5 et 3C6J2 respectivement.

Les centres C₂ et C₅ deviennent plus nucléophiles que celle de l'azépinone non substituée d'une valeur de 0.01 dans le cas de substitution de la 3-cyano-azépinone par le groupement amine (K) en position 4, et le centre O₉ par une valeur de 0.01-0.02. L'électrophilie augmente sur le site C₅ de 0.01 si (K) est en position 5.

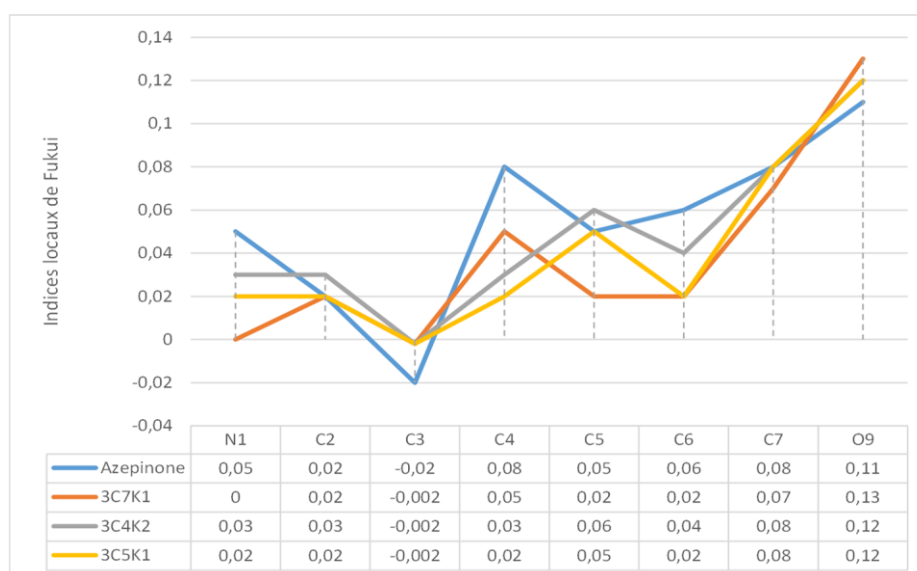


Figure 46. Indices de Fukui (f^-) calculés aux centres réactifs du cycle 3-cyanoazépinone substitué par le groupement amine.

Chapitre II

Etude des structures moléculaires et propriétés électroniques de 1,3-dihydro-2H-azépin-2-one mono et bi-substituée



Figure 47. Indices de Fukui (f^+) calculés aux centres réactifs du cycle 3-cyanoazépinone substitué par le groupement amine.

La nucléophilie s'élève de 0.01 au niveau du site O₉ de la 3-cyano-azépinone chloré en positions 4, 5 et 6 et le site C₅ devient plus électrophile de 0.01 et 0.02 si le chlore est en position 4 et 5 respectivement. On note une baisse de réactivité sur l'ensemble des centres du cycle azépinone.

- Cas où l'un des substituants est le groupement COOH (J) fixé en position 3 :

Dans le cas où le deuxième substituant est l'aldéhyde (A), le pouvoir nucléophile s'incline d'une manière générale sur l'ensemble des sites. Pour le pouvoir électrophile, on note une majoration aux sites C₅ de 0.02 si (A) est en position 4 et C₆ de 0.01 si (A) occupe la position 7. On remarque une baisse importante de l'électrophilie sur le site O₉.

Dans l'acide azépinone-3-carboxylique substitué par le groupement trifluorométhyle (B), On constate que la substitution n'a pas attribué à une hausse du caractère nucléophile au niveau des centres du cycle, on note une diminution de ce caractère sur la majorité des sites. Tandis que

Chapitre II

Etude des structures moléculaires et propriétés électroniques de 1,3-dihydro-2H-azépin-2-one mono et bi-substituée

les centres C₆ et C₇ montrent une valorisation de l'électrophilie de 0.02 et 0.01 quand (B) est en positions 7 et 6 respectivement.

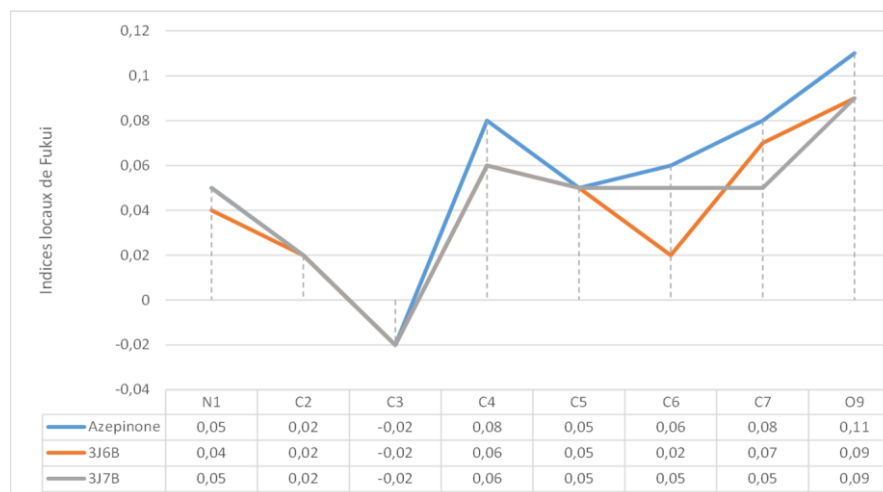


Figure 48. Indices de Fukui (f^-) calculés aux centres réactifs du cycle acide azépinone-3-carboxylique substitué par le groupement trifluorométhyle.



Figure 49. Indices de Fukui (f^+) calculés aux centres réactifs du cycle acide azépinone-3-carboxylique substitué par le groupement trifluorométhyle.

Chapitre II

Etude des structures moléculaires et propriétés électroniques de 1,3-dihydro-2H-azépin-2-one mono et bi-substituée

Dans le cas où le deuxième substituant est le groupement COMe (I), les calculs de la fréquence confirme l'existence d'un seul isomère (3J6I1). Les valeurs des indices de nucléophilie et d'électrophilie locale permettent de conclure que ces substituants diminuent la réactivité sur l'ensemble des sites du cycle.

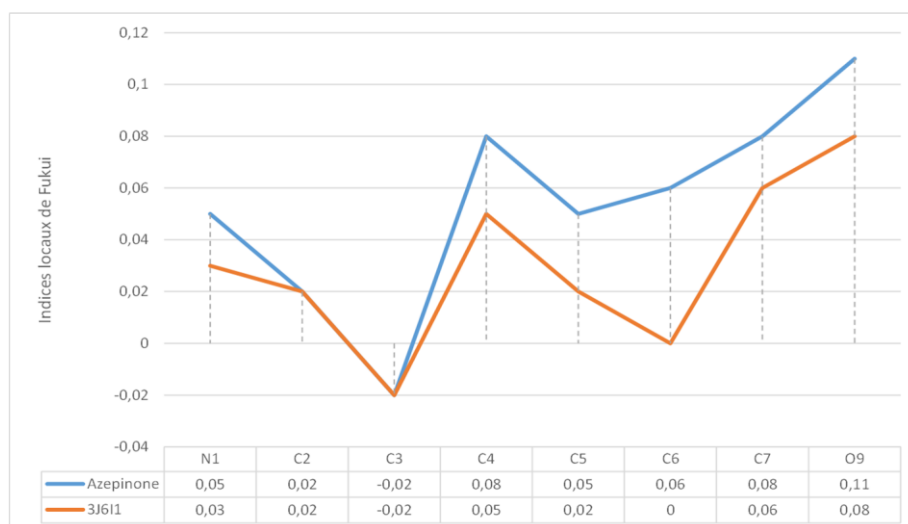


Figure 50. Indices de Fukui (f^-) calculés aux centres réactifs du cycle acide azépinone-3-carboxylique substitué par le groupement acétyle.

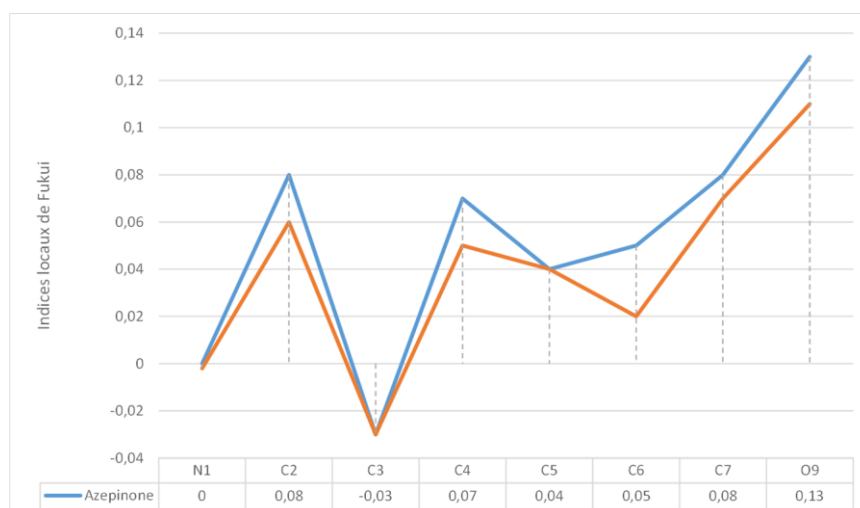


Figure 51. Indices de Fukui (f^+) calculés aux centres réactifs du cycle acide azépinone-3-carboxylique substitué par le groupement acétyle.

Chapitre II

Etude des structures moléculaires et propriétés électroniques de 1,3-dihydro-2H-azépin-2-one mono et bi-substituée

Pour l'acide azépinone-3-carboxylique substitué par le groupement amine (K), les calculs de la fréquence confirme l'existence d'un seul isomère (3J4K1). Cet isomère montre une valorisation de la nucléophilie aux centres C₂ et C₅ de 0.01, mais dans l'ensemble, ces substituants font réduire la réactivité des sites sur le cycle.

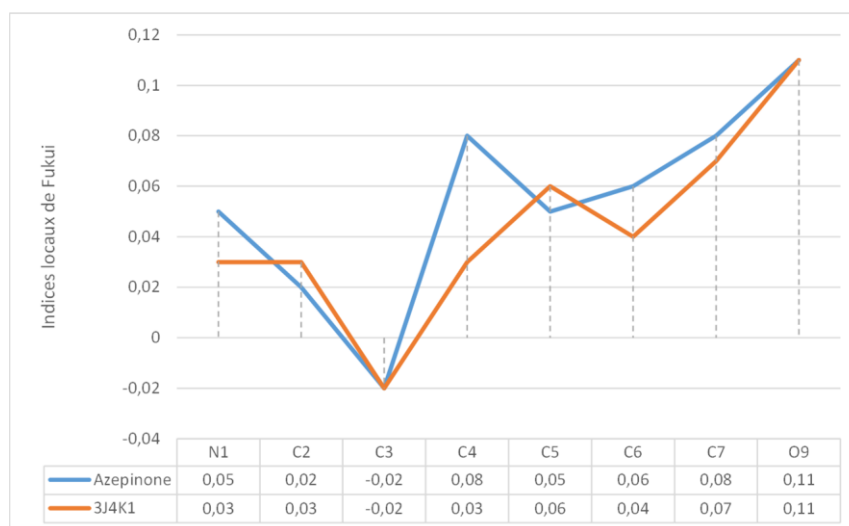


Figure 52. Indices de Fukui (f^-) calculés aux centres réactifs du cycle acide azépinone-3- carboxylique substitué par le groupement amine.

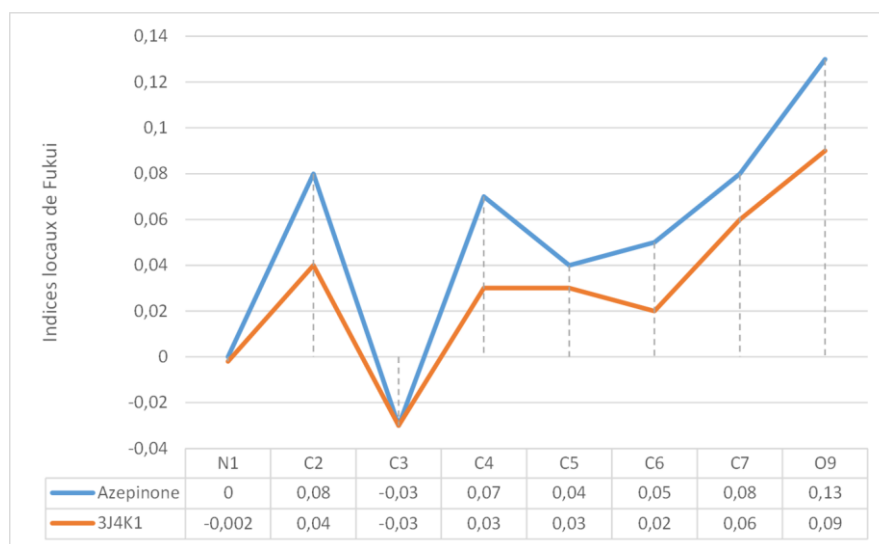


Figure 53. Indices de Fukui (f^+) calculés aux centres réactifs du cycle acide azépinone-3- carboxylique substitué par le groupement amine.

Chapitre II

Etude des structures moléculaires et propriétés électroniques de 1,3-dihydro-2H-azépin-2-one mono et bi-substituée

Quant à l'acide azépinone-3-carboxylique substitué par l'atome de chlore (M), on note une surestimation de l'électrophilie sur les sites C₅ et C₆ de 0.01 dans les isomères 3J4M2 et 3J7M respectivement, cependant, les indices de nucléophilie diminues ou restent inchangés.

- Cas où l'un des substituants est l'atome de chlore (M) fixé en position 3 :

La 3-chloro-azépinone substituée par le groupement aldéhyde (A) marque une hausse du caractère nucléophile des sites C₂ de 0.01 et O₉ de 0.02 à 0.04. Toutefois ces substitutions tendent à affaiblir le caractère nucléophile et électrophile des sites sur le cycle où ils les laissent inchangés.

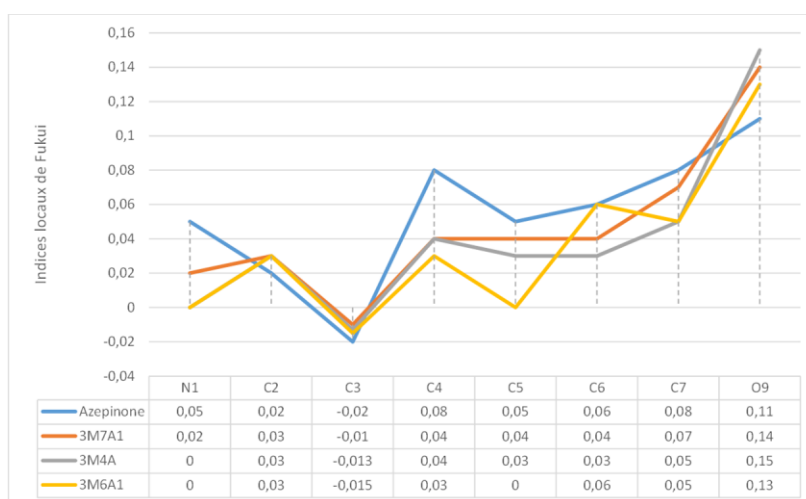


Figure 54. Indices de Fukui (f^-) calculés aux centres réactifs du cycle 3-chloro-azépinone substitué par le groupement aldéhyde.

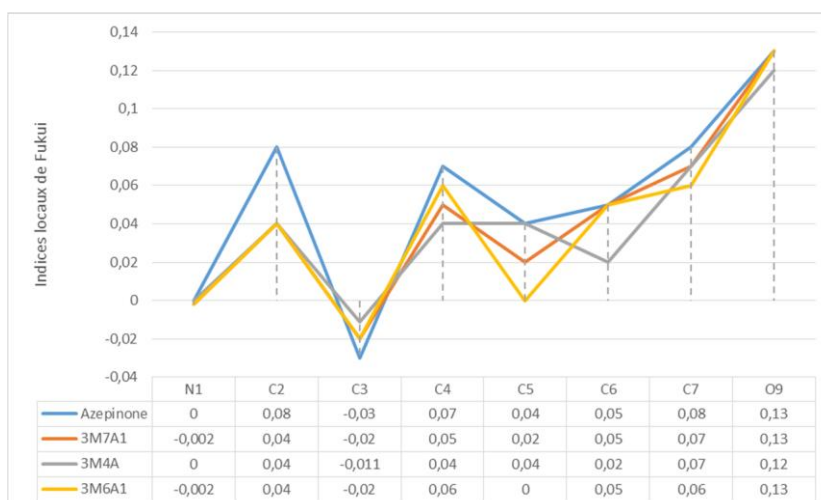


Figure 55. Indices de Fukui (f^+) calculés aux centres réactifs du cycle 3-chloro-azépinone substitué par le groupement aldéhyde.

Chapitre II

Etude des structures moléculaires et propriétés électroniques de 1,3-dihydro-2H-azépin-2-one mono et bi-substituée

Dans le cas où le deuxième substituant est le groupement CF_3 (B), la molécule montre une hausse du caractère nucléophile des sites C_2 de 0.01 à 0.02 et O_9 de 0.01 à 0.06. La nucléophilie s'améliore aussi sur le site C_6 de 0.01 quand (B) est en position 5. Les sites C_4 , C_5 et C_6 acquiert une d'électrophilie de 0.01, 0.04 et 0.02 quand le groupement (B) occupe les positions 5, 4 et 7 respectivement. Une surestimation de 0.01 est notée sur le site C_7 quand (B) occupe les positions 4 et 6, et de 0.01 à 0.02 sur O_9 quand (B) est en positions 5 et 6.

La 3-chloro-azépinone substituée par le groupement CN (C) montre une valorisation du caractère nucléophile de 0.01 au niveau du site C_2 . Une surestimation de nucléophilie de 0.02 à 0.03 est notée également au site O_9 quand (C) est en positions 5, 6 et 7.

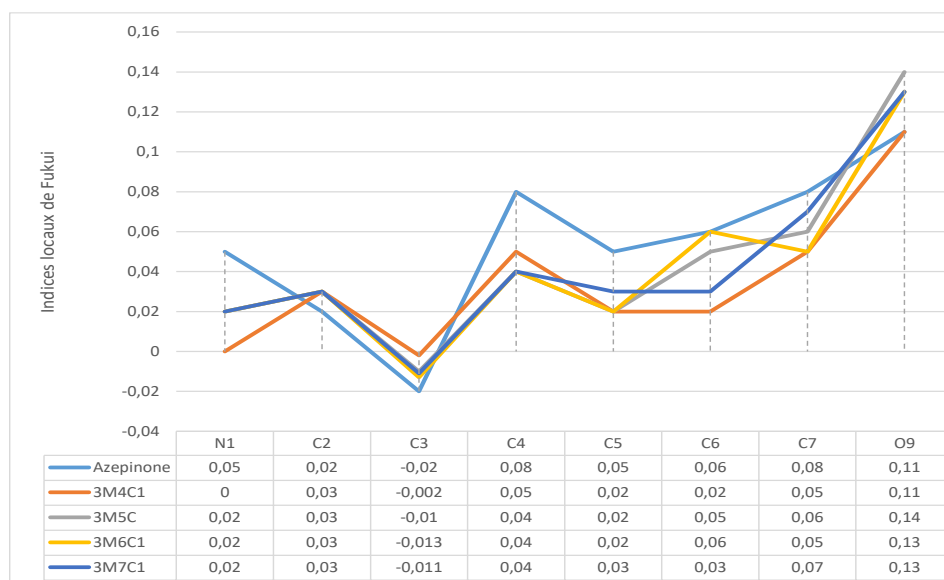


Figure 56. Indices de Fukui (f^-) calculés aux centres réactifs du cycle 3-chloro-azépinone substitué par le groupement cyano.

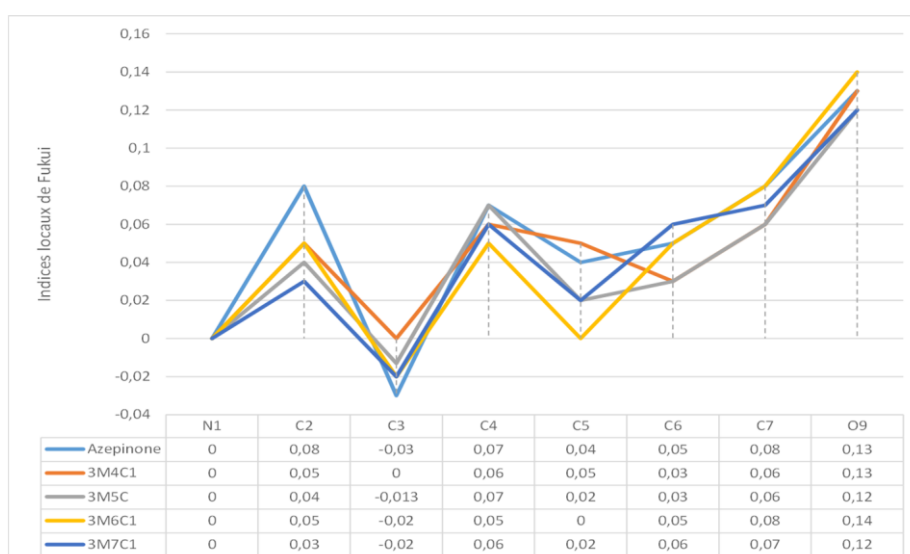


Figure 57. Indices de Fukui (f^+) calculés aux centres réactifs du cycle 3-chloro-azépinone substitué par le groupement cyano.

Chapitre II

Etude des structures moléculaires et propriétés électroniques de 1,3-dihydro-2H-azépin-2-one mono et bi-substituée

Le composé 3-chloro-azépinone substitué par le groupement COMe (I) présente un seul isomère confirmé par les calculs de la fréquence (3M6I). Mis à part la surestimation de l'électrophilie de 0.01 au centre C₇, ce composé montre une réduction du caractère nucléophile et électrophile dans l'ensemble des sites sur le cycle azépinone.

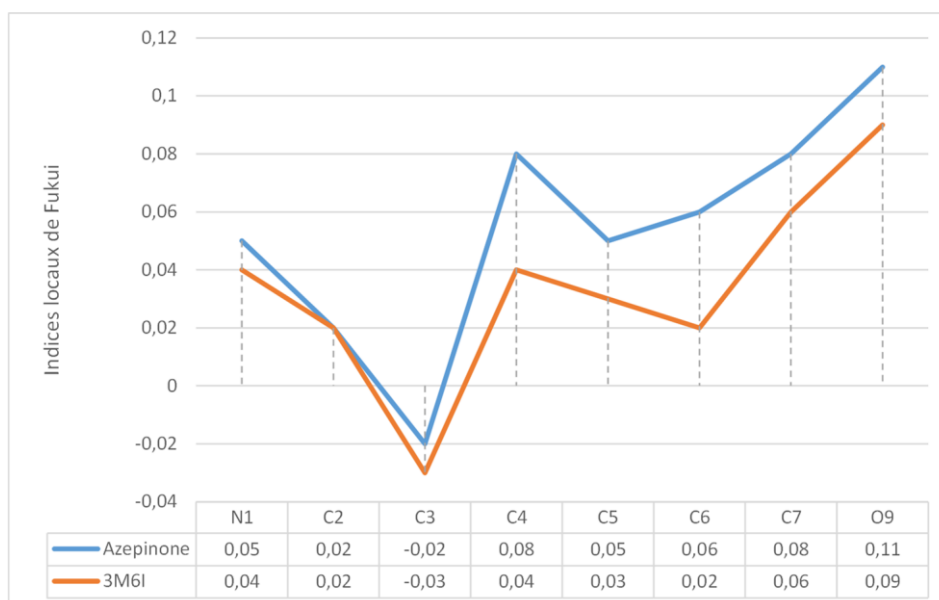


Figure 58. Indices de Fukui (f^-) calculés aux centres réactifs du cycle 3-chloro-azépinone substitué par le groupement acétyle.

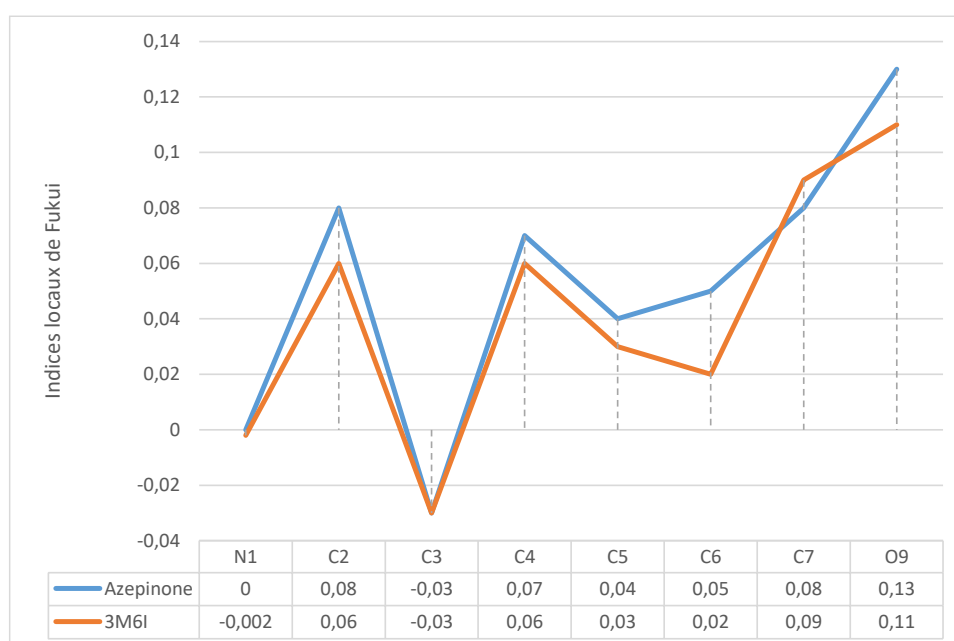


Figure 59. Indices de Fukui (f^+) calculés aux centres réactifs du cycle 3-chloro-azépinone substitué par le groupement acétyle.

Chapitre II

Etude des structures moléculaires et propriétés électroniques de 1,3-dihydro-2H-azépin-2-one mono et bi-substituée

La substitution de 3-chloro azépinone par le groupement COOH (J) conduit à une majoration du caractère nucléophile au centre C₂ de 0.01, et au centre O₉ de 0.01 à 0.02 quand (J) occupe les positions 6, 4 et 6. L'électrophilie augmente de 0.01, 0.02 et 0.04 au niveau de C₅. Une hausse également de 0.01 sur C₇ et O₉ si (J) est en position 6.

Dans le cas de la substitution par le groupement amine (K), la nucléophilie augmente au niveau du centre C₂ de 0.01 et O₉ de 0.01 à 0.04. Elle est de 0.01 plus grande en C₅ si (K) occupe les positions 4 et 5. L'électrophilie s'élève au niveau des centres C₄, C₆ et O₉ de 0.01, 0.01 et 0.02 dans le cas où (K) occupe les positions 5,7 et 7 respectivement, et au centre C₅ de 0.01 s'il occupe les positions 4 et 5.

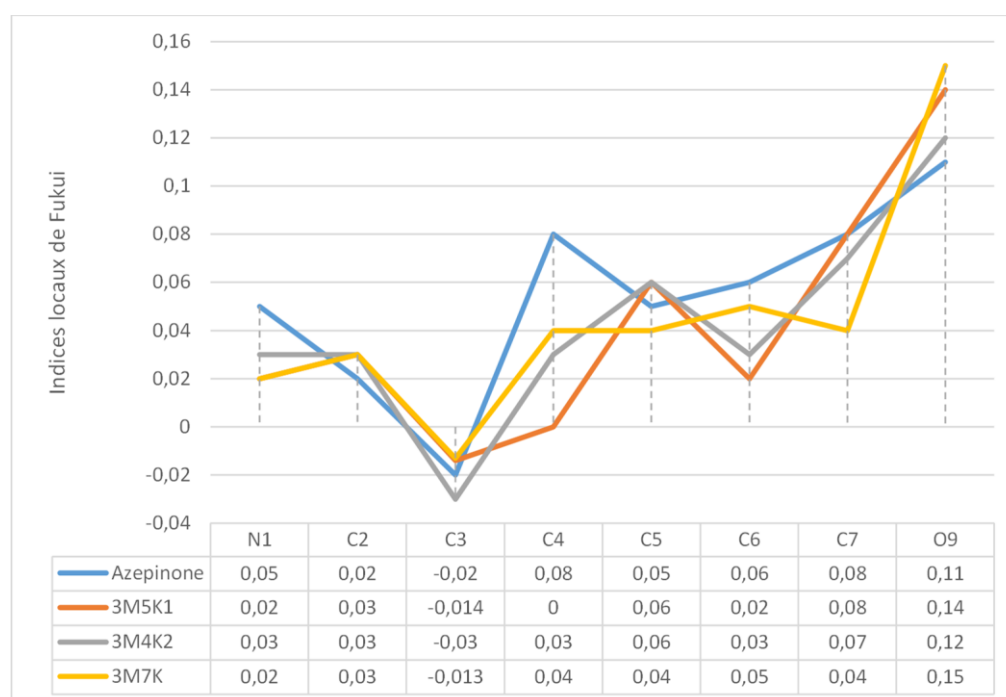


Figure 60. Indices de Fukui (f^-) calculés aux centres réactifs du cycle 3-chloro-azépinone substitué par le groupement amine.

Chapitre II

Etude des structures moléculaires et propriétés électroniques de 1,3-dihydro-2H-azépin-2-one mono et bi-substituée



Figure 61. Indices de Fukui (f^+) calculés aux centres réactifs du cycle 3-chloro-azépinone substitué par le groupement amine.

La 3-chloro-azépinone substituée par un autre atome de chlore (M) montre une majoration du caractère nucléophile au niveau des sites C₂ de 0.03 et O₉ de 0.02 à 0.04. L'électrophilie augmente de 0.01 sur C₆ si le chlore occupe la position 7 et sur le centre O₉ de 0.02.

Chapitre II

Etude des structures moléculaires et propriétés électroniques de 1,3-dihydro-2H-azépin-2-one mono et bi-substituée

Détail des calculs

Les calculs DFT ont été faits à l'aide du programme de la fonctionnelle de densité d'Amsterdam (ADF)³³, développé par Baerends et coworkers³⁴, avec la fonctionnelle B3LYP de type hybride (la fonction d'échange hybride à trois paramètres de Becke³⁵ couplée avec la fonctionnelle de corrélation non locale de Lee – Yang – Parr)³⁶. La méthode des gradients développée par Velde et al³⁷ a été appliquée pour les calculs. Les configurations électroniques des atomes sont décrites par des bases standard STO TZP, (c.-à-d., triple- ζ Slater type orbital). Une approximation de cœur gelé a été employée pour traiter les couches internes jusqu'à 1s pour C, N et O, 2p pour Cl³⁷. Des optimisations complètes de géométrie ont été effectuées en utilisant la méthode du gradient analytique développée par Versluis et Ziegler. Des calculs des fréquences de vibration ont été effectués sur tous les composés étudiés pour vérifier que les structures optimisées sont des minimums locaux³⁸. Des calculs de la population naturelle au moyen de l'analyse des orbitales naturelles de liaison (NBO)^{24, 25, 26} ainsi que les indices de réactivité obtenus en utilisant la méthode DFT basée sur la théorie des orbitales frontières^{39, 40}. Les représentations des structures moléculaires et orbitales moléculaires ont été faites en utilisant les programmes ADF-GUI³³ et MOLEKEL 4.1⁴¹ respectivement.

Chapitre II

Etude des structures moléculaires et propriétés électroniques de 1,3-dihydro-2H-azépin-2-one mono et bi-substituée

Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons présenté les résultats de l'étude des propriétés électroniques et structurales des composés 3H-azépin-2-one monosubstituées et 3H-azépin-2-one bi-substituées. Ces résultats reflètent les effets de la substitution sur le motif azépinone.

Pour les azépinones monosubstituées, l'anneau garde généralement sa planéité à l'exception des dérivés trifluorométhyl-azépinones et les dérivés acides. Les longueurs de liaison restent presque inchangées (différence de 0.02 Å). Les sites N₁, C₃, C₄, C₅, C₆ et O₈ forment des centres nucléophiles tandis que C₂ et C₇ sont généralement électrophiles. La monosubstitution procure plus de stabilité au cycle azépinone en raison des niveaux énergétiques des orbitales HOMO et LUMO plus basses que celles de l'azépinone non substituée, avec des orbitales frontières moins basses pour les isomères chlorés. Le gap énergétique entre la HOMO et LUMO prend des valeurs également plus basses avec les groupements CHO, CN, NO₂ et Cl, tandis qu'avec CF₃ et COOH il prend des valeurs supérieures à celui de l'azépinone. Comparativement aux autres structures, Les isomères aminés présentent des HOMO et LUMO au voisinage ou plus hautes en énergie, ainsi qu'un gap énergétique au voisinage ou plus importants que ceux de l'azépinone non substituée. A l'exception du groupement amine (K), les dérivés azépinones monosubstituées gagnent plus d'affinité, de potentiel d'ionisation, d'électrophilie globale, ainsi que plus de caractère électrophile en raison des valeurs moins élevées du potentiel chimique. La dureté chimique diminue avec les substituants formyle, cyano, nitro et devient plus importante avec le groupement carboxyle. Les indices locaux varient selon le substituant et sa position sur le cycle azépinone.

Pour les azépinones bi-substituées, La planéité du cycle n'est pas préservée avec tous les substituants étudiés. Une surestimation de 0.03 Å est notée au niveau de la liaison C₂ - C₃, et une sous-estimation de 0.03 Å au niveau de la liaison C₇ - N₁. Les sites N₁, C₃, C₄, C₅, C₆ et O₈ prennent une charge formelle négative, alors que les sites C₂, C₇ et C₉ prennent une charge formelle positive. L'azépinone bi-substituée procure plus de stabilité grâce aux niveaux énergétiques HOMO et LUMO plus bas par rapport à l'azépinone non substituée et à l'azépinone monosubstituée. Notant une hausse en énergie au niveau des orbitales LUMO dans les composés aminés. Le gap énergétique entre les deux orbitales frontières prend des valeurs plus importantes. Signalant une sous-estimation de cette valeur dans les structures où l'un des substituants est le groupement aldéhyde. D'autre part, dans les composés où l'un des substituants est le groupement CHO (A), CF₃ (B), CN (C), COMe (I), COOH (J) ou Cl (M),

Chapitre II

Etude des structures moléculaires et propriétés électroniques de 1,3-dihydro-2H-azépin-2-one mono et bi-substituée

l'affinité et le potentiel d'ionisation prennent des valeurs plus importantes mais un potentiel chimique plus faible. Pour les espèces aminées ces descripteurs ont des valeurs plus faibles que l'azépinone non substituée. Les valeurs de la dureté chimique globale sont au voisinage ou un peu plus élevées que celle de l'azépinone ce qui traduit une stabilité analogue, cependant, les composés aminés ont tendance à être moins stables vu les valeurs de la dureté moins élevées. Pour les indices d'électrophilie globale, l'azépinone bi-substituée gagne plus d'électrophilie plus particulièrement dans le cas où l'un des substituant soit l'aldéhyde (A), cyano (C) ou le carboxyle (J). Des résultats détaillés sur l'effet de la bi-substitution sur la nucléophilie locale et l'électrophilie locale aux centres réactifs du noyau azépinone selon la nature des substituants et leurs positions sur le cycle sont illustrés par des figures jointes dans ce manuscrit.

Références

- ¹ Schultz. C, et al. Paullones, (1999), a series of cyclin-dependent kinase inhibitors: synthesis, evaluation of CDK1/cyclin B inhibition, and in vitro antitumor activity. *J. Med. Chem.* 42, 2909–2919.
- ² Le Diguarher. T, et al, (2004), Synthesis of N, N'-disubstituted 3-aminobenzo[c] and [d]azepin-2-ones as potent and specific farnesyl transferase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 14, 767–771.
- ³ Huigens. R. W. III, et al, (2013), A ring-distortion strategy to construct stereochemically complex and structurally diverse compounds from natural products. *Nat. Chem.* 5, 195–202.
- ⁴ Carson. M. W, et al. (2014), HDX reveals unique fragment ligands for the vitamin D receptor. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 24, 3459–3463
- ⁵ Lamara. K, Smalley. R.K, (1991), 3H-Azepines and related systems. Part 4. Preparation of 3H-azepin-2-ones and 6H-azepino [2, 1-b] quinazolin-12-ones by photo-induced ring expansions of aryl azides. *Tetrahedron*, 47(12-13), 2277-2290.
- ⁶ Bou-Hamdan. F.R, Lévesque. F, O'Brien A.G, Seeberger. P.H, (2011), Continuous flow photolysis of aryl azides: preparation of 3H-azepinones. *Beilstein J. Org. Chem.*, 7(1), 1124-1129.
- ⁷ Wenk. H.H, Sander. W, (2002), 2, 3, 5, 6 Tetrafluorphenylnitren-4-yl: ein Nitrenradikal mit Quartett-Grundzustand. *Angew. Chem.*, 114(15), 2873-2876.
- ⁸ Bräse. S, Gil. C, Knepper. K, Zimmermann. V, (2005), Organic azides: an exploding diversity of a unique class of compounds. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 44(33), 5188-5240.
- ⁹ Lamara, K, Redhouse. A.D, Smalley. R.K, Thompson. J.R, (1994), 3H-Azepines and related systems. Part 5. Photo-induced ring expansions of oazidobenzonitriles to 3-cyano- and 7-cyano-3H-azepin-2 (1H)-ones. *Tetrahedron*, 50(18), 5515-5526.
- ¹⁰ O'Hagan. D, (1997), Pyrrole, pyrrolidine pyridine, piperidine, azepine and tropane alkaloids. *Nat. Prod. Rep.*, 14(6), 637-651.

Chapitre II
Etude des structures moléculaires et propriétés électroniques de 1,3-dihydro-2H-azépin-2-one mono et bi-substituée

- ¹¹ Shen. Y.B, Wang. L.X, Sun. Y.M, Dong. F.Y, Yu. L, Liu. Q, Xiao. J, (2020), Hexafluoroisopropanol-mediated redox-neutral α -C(sp³)-H functionalization of cyclic amines via hydride transfer. *J. Org. Chem.*, 85(4), 1915-1926.
- ¹² Winter. D.K, Drouin. A, Lessard. J, Spino. C, (2010), Photochemical rearrangement of N-chlorolactams: a route to N-heterocycles through concerted ring contraction. *J. Org. Chem.*, 75(8), 2610-2618.
- ¹³ Dinda. B.K, Jana. A.K, Mal, D, (2012), Anionic [4+3] heteroannulation of 2-azidoacrylates: a modular synthesis of 2-benzazepin-1-ones. *Chem. Commun. (Camb.)*, 48(33), 3999-4001.
- ¹⁴ Christopher. E. J. Cordonier, Kyosuke Satake, Mikihiro. A, Yousuke. K, Hideki O, and Masaru K, Reaction of 2-Methoxy-3H-azepine with NBS: Efficient Synthesis of 2-Substituted 2H-Azepines, *J. Org. Chem.* 2005, 70, 3425-3436.
- ¹⁵ Galyna. G. Dubinina, William. J. Chain, Reactions of azepinones with electrophiles, *Tetrahedron Letters* 52 (2011) 939–942.
- ¹⁶ Paquette. L.A, (1963), *Journal of the American Chemical Society*, 85, 3288.
- ¹⁷ (b) Paquette. L.A, (1963), *Tetrahedron Letters*, 29, 2027.
- ¹⁸ Lamara. K, (1991), Ph.D. Thesis, University of Salford.
- ¹⁹ Chapman. O.L, and Hoganson. E.D, (1964), *Journal of the American Chemical Society*, 86, 498.
- ²⁰ Becker. H.-D, Skelton. B.W, and White. A.H, (1983), *Australian Journal of Chemistry*, 36, 2073.
- ²¹ Weast. Robert. C, (1984), *Handbook of Chemistry & Physics*, CRC Press, 1984, 65^{ème} édition.
- ²² Fox. Marye. A, Whitesell. James K, (1995), *Organic Chemistry: Fundamentals, Mechanisms, Bioorganic Applications - Hardcover*, pub: Spektrum Akademischer Verlag.
- ²³ Reed. A. E, Schleyer. P. V. R, (1990), *J. Am. Chem. Soc.*, 112, 1434.
- ²⁴ Te. Velde. G, Bickelhaupt. F.M, Baerends. E.J, Fonseca. Guerra C, van Gisbergen. S.J.A, Snijders. J.G, Ziegler. T.J, (2001), *Chemistry with ADF. Comput. Chem.*, 22, 931–967.

Chapitre II
Etude des structures moléculaires et propriétés électroniques de 1,3-dihydro-2H-azépin-2-one
mono et bi-substituée

- ²⁵ Fonseca. Guerra. C, Snijders. J.G, teVelde. G, Baerends. E.J, (1998), Towards an order-N DFT method. *Theor. Chem. Acc* 99, 391–403.
- ²⁶ www.scm.com, Vrije Universiteit: Amsterdam, (2019), SCM, Theoretical Chemistry ADF2019, 302, The Netherlands.
- ²⁷ Pearson. R. G, (1987), *Journal of Chemical Education.*, 64, 561.
- ²⁸ Parr. R. G, Wang. W, (1989), *Density Theory for atoms and Molecules*, Oxford University Press: Oxford.
- ²⁹ Pearson. R. G, (1983), *J. Am. Chem. Soc*, 105, 7512.
- ³⁰ Parr. R. G, Szentpaly L. V, Liu. S, (1999), *J. Am.Chem. Soc.*, 122, 1922.
- ³¹ Yang. W, Mortier. W. J, (1986), *J. Am. Chem. Soc*, 108, 5708.
- ³² Chattaraj. P. K, Nath. S, Sannigrahi. A. B, (1994), *J. Phys. Chem*, 98, 9143.
- ³³ ADF2007.01, Theoretical Chemistry, Vrije Universiteit, Amsterdam, The Netherlands, SCM.
- ³⁴ (a) Baerends. E.j, Ellis. D.E, Ros. P, (b) te Velde. G, Baerends. E.J, (1992), *J. Comput. Phys.*, 99, 84. (c) Fonseca Guerra. C, Snijders. J.G, te Velde. G, Baerends. E.J, (1998), *Theor. Chim. Acc.*, 99, 391. (d) Bickelhaupt. F.M, Baerends. E.J, (2000), *Rev. Comput. Chem.*, 15, 1 (e) te Velde. G, Bickelhaupt. F.M, Fonseca Guerra. C, van Gisbergen. S.J.A, Baerends. E.J, Snijders. J.G, Ziegler. T, (2001), *J. Comput. Chem.*, 22, 931.
- ³⁵ Becke. A.D, (1993), *Density-functional thermochemistry III. The role of exact exchange. J Chem Phys* 98:5642–5648
- ³⁶ Lee. C, Yang. W, Parr. R.G, (1998), Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Phys Rev B* 37, 785–789.
- ³⁷ te Velde. G, Bickelhaupt. F.M, Fonseca Guerra. C, van Gisbergen. S.J.A, Baerends. E.J, Snijders. J.G, Ziegler. T, (2001), *J. Comput. Chem.*, 22, 931.
- ³⁸ Verluis. L, Ziegler. T, (1988), *J. Chem. Phys.*, 88, 322.
- ³⁹ Fukui. K, Yonezawa. T, et Shingu. H, (1952), A Molecular Orbital Theory of Reactivity in Aromatic Hydrocarbons, *J. Chem. Phys.* 20, 722-725.

Chapitre II
Etude des structures moléculaires et propriétés électroniques de 1,3-dihydro-2H-azépin-2-one
mono et bi-substituée

⁴⁰ Fukui. K, Yonezawa. T, Nagata. C, Shingu. H, (1954), Molecular Orbital Theory of Orientation in Aromatic, Heteroaromatic and Other Conjugated Molecules », J. Chem. Phys. 22, 1433-1442.

⁴¹ Flükiger. P, Lüthi. H.P, Portmann. S, Weber. (2000–2001), J, MOLEKEL, Version 4.3. win32, Swiss Center for Scientific Computing (CSCS), Switzerland.

Chapitre III

*Etude des effets de la substitution
sur les propriétés structurales et
électroniques de 6H-azépine [2,1-b]-
quinazolin-12-one*

Chapitre III

Etude des effets de la substitution sur les propriétés structurales et électroniques de 6H-azépino [2,1-b]-quinazolin-12-one

Introduction

Dans la plupart des médicaments synthétiques et des produits naturels ayant des propriétés curatives, on trouve que les hétérocycles azotés sont les unités structurales les plus importantes. Ainsi, d'énormes efforts ont été déployés pour développer de nouvelles structures renfermant ces motifs¹⁻⁵.

En général, les dérivés de quinazolinone présentent diverses activités biologiques et pharmacologiques^{6-12,13}. Le squelette quinazolinone est incluse dans la structure de nombreux médicaments^{14,15}. En raison de l'effet de synergie, L'adhésion de ce motif à des composés hétérocycliques qui montrent des propriétés pharmacologiques peut conduire à découvrir de nouveaux composés biologiquement actifs, étant donné l'existence de groupe aromatique fusionné, d'un système d'hétérocycle à sept chaînant, et du groupe $-N-C(=O)-$, similaire à la liaison amide des protéines¹⁶. En effet, la structure moléculaire est le facteur décisif qui accorde à ces édifices leurs propriétés physico-chimiques et pharmaceutiques^{17,18,19}. D'autre part, la substitution sur l'anneau hétérocyclique ou sur le motif quinazolinone influence cette structure, et par conséquent la réactivité et les propriétés correspondantes comme il est mentionné dans de nombreux travaux sur des composés dérivés^{20,21,22,23}.

Dans cette optique, nous avons entrepris une étude théorique afin d'analyser les paramètres structuraux liés à la structure présentée dans le **schéma 1**, et plus précisément le motif azépine. Il était important d'étudier l'effet de la substitution sur le motif hétérocyclique, ce qui a permis de déterminer les changements au niveau des paramètres géométriques et électroniques. Ces changements sont cruciaux vis-à-vis du comportement des édifices correspondants lors de différentes réactions.

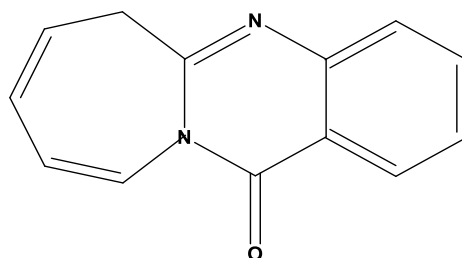


Schéma 1. La représentation de Lewis pour la molécule 6H-azépino [2,1-b]-quinazolin-12-one.

Chapitre III

Etude des effets de la substitution sur les propriétés structurales et électroniques de 6H-azépine [2,1-b]-quinazolin-12-one

Dans ce chapitre nous avons abordé l'étude des propriétés structurales et électroniques du composé 6H-azépine [2,1-b]-quinazolin-12-one, et plus précisément le motif azépine mono et bi-substitué par les mêmes groupements cités dans le chapitre précédent : (*A* : -CHO), (*B* : -CF₃), (*C* : -CN), (*G* : -NO₂), (*I* : -COMe), (*J* : -COOH), (*K* : -NH₂), (*M* : -Cl). Ces groupements peuvent occuper les positions 2, 3, 4, 5 et 6 sur le cycle azépine. En effet, la substitution possède le pouvoir d'influencer la structure, la géométrie ainsi que la réactivité du cycle azépine et par conséquent l'ensemble de la molécule, en jouant le rôle d'un activant ou un désactivant lors des réactions chimiques. La substitution peut également affecter les propriétés biologiques et pharmacologiques des édifices correspondants comme mentionné dans de nombreux travaux [20,24,25,26](#). Pour plus de commodité, la 6H-azépine [2,1-b]-quinazolin-12-one est mise sous le nom de « TRI » dans les tableaux et les figures.

1. La 6H-azépine [2,1-b]-quinazolin-12-one non substituée

L'optimisation de la géométrie faite sans contrainte de symétrie a aboutie à une énergie minimale de l'ordre de - 4576.28 kcal/mol pour l'azépine-quinazolinone. Les distances entre les atomes qui forment le cycle azépine varie entre 1.33 et 1.53 Å : entre 1.33 et 1.34 Å pour la liaison C=C, entre 1.44 et 1.53 Å pour la liaison C-C (Csp² – Csp³ et Csp³-Csp³), et 1.39 Å pour la liaison C-N) suggèrent un ordre de liaison de 1.5 correspondant à un système délocalisé d'électrons π sur l'ensemble des cycles qui constituent la molécule, habituellement observé pour les composés polycycliques [27,28,29](#). Les liaisons exocycliques C₇-N₈ et N₁-C₉ sont de l'ordre de 1.29 et 1.45 Å respectivement.

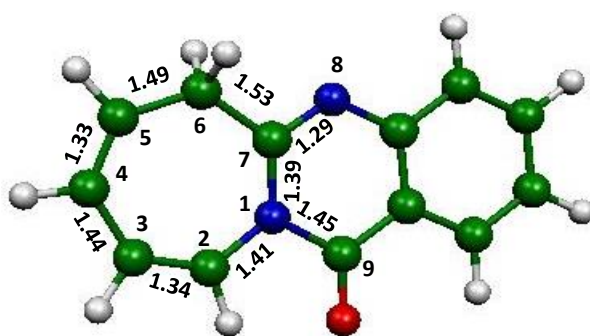


Figure 1. Structure optimisée de 6H-azépine [2,1-b]-quinazolin-12-one.

Les distances des liaisons C-C, C-N et C-O sont données en Å

Chapitre III

Etude des effets de la substitution sur les propriétés structurales et électroniques de 6H-azépino [2,1-b]-quinazolin-12-one

Contrairement aux hétérocycles à sept chaînons entièrement insaturés qui préfèrent majoritairement la conformation bateau^{30,31}, le motif azépine est plan (annexe 3, tableau 1, p 117). L'écart énergétique entre la HOMO la LUMO est de l'ordre de 4 eV, ce qui confère à cette molécule une bonne stabilité. Les orbitales moléculaires occupées et vacantes sont illustrées sur la **figure (2) (a) et (b)**. La figure (2a) montre que la HOMO est délocalisée le long de la liaison C₂ - C₃ d'une part et C₄ - C₅ d'autre part, alors qu'elle est localisée sur l'atome N₁. La LUMO (2b) est délocalisée sur N₁-C₂ et C₃-C₄ tandis qu'elle est localisée sur les atomes C₅ et C₇.

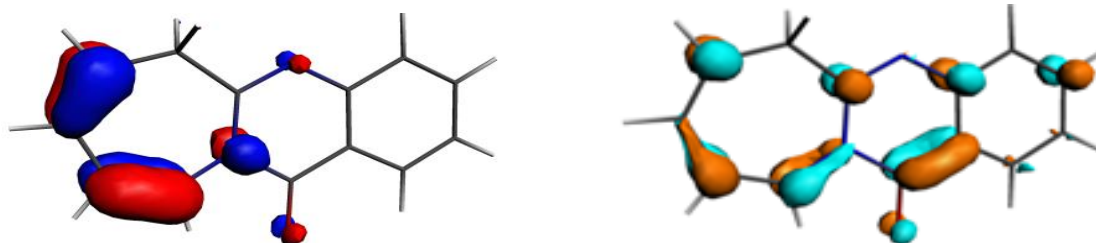


Figure 2. (a) : orbitale HOMO

(b) : orbitale LUMO

Selon l'analyse des charges naturelles (NPA)³² obtenues par les calculs NBO^{33,34,35}, Les atomes N₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, forment des centres nucléophiles. Tandis que l'atome C₇ forme un centre électrophile (annexe 3, tableau 1, p 117). La charge totale du motif azépine est de -0.92e.

2. Effets de la substitution

2.1. 6H-azépino [2,1-b]-quinazolin-12-one monosubstituée

2.1.1. Les effets sur la planéité

Pour les azépinoquinazolinones monosubstituées ; et dans le cas où le substituant est le groupement NO₂, le motif azépine est plan, alors qu'avec les substituants CF₃ et COOH il est non plan. Le cycle azépine est plan dans le cas où le substituant CN est en position 2, 3, 4 et 5 et non plan si le CN occupe les positions 2C₁, 3C₁, 4C₁, 5C₁, 6C₁ avec un angle dièdre (ϕ_3) varie entre -36.33 et 31.86°. Avec le groupement NH₂, le cycle azépine est plan quand le substituant est en position 2, 3, 4, 5 et il devient non plan si le substituant est en position 4K₁ et 5K₁ ($\phi_3 = 34.72^\circ$ et 29.42° respectivement). Dans le cas où le substituant est l'atome de chlore le cycle est non plan sauf si le Cl est en position 2.

Chapitre III

Etude des effets de la substitution sur les propriétés structurales et électroniques de 6H-azépino [2,1-b]-quinazolin-12-one

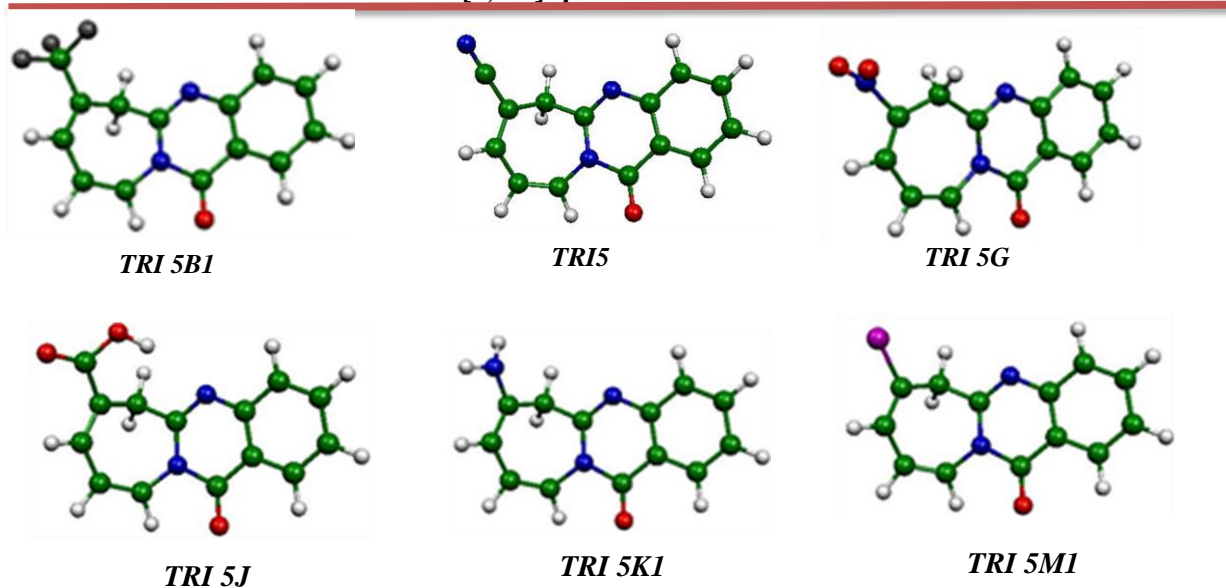


Figure 3. Structures optimisées des azépinoquinazolinones monosubstituées les plus stables.

2.1.2. Longueur de liaison

Les longueurs des liaisons entre les atomes qui forment le cycle azépino monosubstitué sont en générale de même ordre que celle de l'azépino non substitué (une variation de 0 à 0.02 Å) à l'exception de la liaison C₆-C₇ qui subit un rétrécissement de 0.03 Å dans le cas où le substituant est le CF₃ occupant les positions 2, 3, 4, 5, le cyanure en position 2C₁, 3C₁, 5C₁, le COOH en position 2 et 5, le NH₂ en position 4K₁ et 5K₁, le Cl en position 2M₁, 3M₁, 4M₁, 5M₁, 6M₁. On remarque un rétrécissement plus important de l'ordre de 0.06 Å au niveau de la liaison C₇-N₈ (molécule TRI6B) et une hausse de même ordre au niveau de la liaison N₁-C₂ (molécule TRI2K). Une hausse de l'ordre de 0.03 Å est détectée aussi dans le cas où le substituant est le Cl en position 2 au niveau des liaisons N₁-C₂, N₁-C₇ et N₁-C₉.

2.1.3. Charges naturelles

L'analyse des charges naturelles ³² issues des calculs NBO ^{33,34,35} donne les résultats suivants :

Pour les azépino-quinazolinones monosubstitués par les groupements CF₃, CN, COOH, les sites N₁, C₃, C₄, C₅, C₆, N₈ sont nucléophiles (tendance de subir une attaque électrophile) et les sites C₇, C₉ sont électrophiles (tendance de subir une attaque nucléophile). Le site C₂ est nucléophile si les groupements CF₃, CN, COOH occupent les positions 4, 6 et électrophile s'ils occupent les positions 2, 3, 5.

Chapitre III

Etude des effets de la substitution sur les propriétés structurales et électroniques de 6H-azépino [2,1-b]-quinazolin-12-one

Dans le cas où le substituant est le groupement NO₂ ; les centres N₁, C₆, N₈ sont estimés des sites nucléophiles et les centres C₇, C₉ sont estimés électrophiles. Le site C₂ est nucléophile si le groupement NO₂ est en position 3 et 5 et électrophile s'il occupe les positions 2 et 4. La position 3 est un site estimé nucléophile si le groupement nitro occupe les positions 2, 4, 5 et électrophile s'il occupe la position 3. Le site C₄ est nucléophile si le NO₂ occupe les positions 2, 3, 5 et électrophile s'il occupe la position 3. Le site C₅ est estimé nucléophile si le groupement nitro occupe les positions 2, 3, 4 et électrophile s'il est en position 5.

Si le substituant est le groupement NH₂ ; les sites N₁, C₆, N₈ sont estimés nucléophiles et les sites C₇, C₉ sont électrophiles. Le site C₂ est nucléophile si le NH₂ est en position 3, 4, 5 et électrophile s'il occupe la position 2. La position 3 est un site nucléophile si le groupement NH₂ occupe les positions 2, 4, 5 et électrophile s'il occupe la position 3. Le site C₄ est estimé nucléophile si le NH₂ est en position 2, 3, 5 et électrophile s'il est en position 4 alors que le site C₅ est nucléophile si le NH₂ est en position 2, 3, 4 et électrophile s'il est en position 5. Dans le cas où le substituant est le Cl ; les sites N₁, C₃, C₆, N₈ sont estimés nucléophiles et les sites C₇, C₉ sont électrophiles. La position C₂ est nucléophile si le Cl occupe les positions 3, 4, 5 et électrophile s'il occupe les positions 2 et 6. Les sites C₄ et C₅ sont nucléophiles sauf si le Cl occupe la position 4 et 5 respectivement où ils sont estimés électrophiles.

2.1.4. Orbitales frontières

L'optimisation des structures moléculaires donne les résultats suivants :

L'azépino-quinazolinone substituée par le groupement trifluorométhyle (B) fournit cinq isomères confirmés par le calcul de la fréquence. Les niveaux d'énergie des orbitales HOMO varient entre - 6.55 et - 6.35 eV. Les niveaux énergétiques des orbitales LUMO varient entre - 2.21 et - 2.00 eV. L'énergie des orbitales frontières est situé en dessous de celles de l'azépino-quinazolinone non substituée ce qui permet de conclure que ce groupement confère à la molécule plus de stabilité. Le gap énergétique est compris entre 4.26 et 4.49 eV. Des valeurs qui sont plus élevées par rapport à celles de l'azépino-quinazolinone non substituée (4.00 eV). A l'exception de l'isomère (TRI2B1) où la HOMO est localisée principalement sur le motif quinazolinone, l'isomère TRI3B1 est caractérisé par la délocalisation de la HOMO sur C₂ - C₃ et C₄ - C₅ d'une manière liante, ainsi que dans les isomères TRI6B, TRI4B1 et TRI5B1 la HOMO est délocalisée sur C₂-C₃ et sur C₅, en absence d'une contribution du groupement CF₃. La LUMO est délocalisée sur C₃-C₄ et localisée sur l'atome C₂ et C₅ dans les isomères TRI2B1,

Chapitre III

Etude des effets de la substitution sur les propriétés structurales et électroniques de 6H-azépino [2,1-b]-quinazolin-12-one

TRI4B1 et TRI5B1. Tandis qu'elle est localisée sur les atomes C₁, C₂ et C₄ dans les isomères TRI6B et TRI3B1.

L'azépino-quinazolinone substituée par le groupement cyano (C), a fourni neuf isomères confirmés par le calcul de la fréquence. Les niveaux énergétiques des orbitales frontières sont en dessous de celles de L'azépino-quinazolinone non substituée (HOMO : - 6.66 et - 6.48 eV, LUMO : -2.79 et -2.16 eV). Le gap énergétique est compris entre 3.83 et 4.36 eV. La HOMO est délocalisée sur C₂-C₃ et C₄-C₅ dans les isomères TRI2C, TRI3C, TRI4C et TRI6C1 d'une manière stabilisante avec l'absence de la contribution du groupement cyano. La LUMO est délocalisée sur C₃- C₄ avec une localisation sur C₂ et C₅ dans TRI2C TRI4C et tri2C1 avec une contribution du groupement cyano dans l'isomère TRI2C1. Pour les composés TRI3C et TRI6C1, la LUMO est localisée sur les atomes C₂ C₃ C₅ et C₇.

L'effet du groupement nitro (G) est similaire. Les valeurs de l'énergie des orbitales HOMO diminuent de 0.48 à 0.64 eV et les orbitales LUMO de 0.45 à 0.52 eV par rapport à celle de l'azépine simple. En revanche, les valeurs du gap énergétique sont de même ordre que celle de l'azépinone simple. La HOMO est délocalisée sur C₂-C₃ et C₄-C₅ d'une manière liante et localisée sur l'atome d'azote N₁. La LUMO est délocalisée sur N₁-C₂ et C₃-C₄ d'une part et localisée sur les atomes C₅ et C₇ à l'exception de l'isomère TRI5G où la LUMO est totalement localisée sur le groupement nitro.

La substitution de L'azépino-quinazolinone par le groupement carboxyle (J) donne quatre isomères qui ont montré une fréquence réelle, Ce groupement fait baisser les niveaux énergétiques des orbitales frontières (la HOMO décline de 0.47 à 0.71 eV et la LUMO de 0.05 à 0.40 eV). L'écart énergétique entre les deux orbitales frontières est en dessus de celle du motif non substitué (4.20 – 4.50 eV). La HOMO est délocalisée sur C₂ -C₃ et C₄- C₅ et localisée sur l'atome N₁ (comme dans l'azépino-quinazolinone non substituée), à l'exception du composé TRI2J où la HOMO est essentiellement localisée sur le motif quinazolinone. La LUMO est délocalisée sur C₃-C₄ dans les composés TRI2J et TRI5J avec une contribution du groupement carboxyle.

Chapitre III

Etude des effets de la substitution sur les propriétés structurales et électroniques de 6H-azépino [2,1-b]-quinazolin-12-one

L'effet du groupement chloro (M) est variable ; les niveaux énergétiques des orbitales frontières HOMO varient entre -6.41 et -6.03 eV et la LUMO entre -2.17 et -1.73 eV. L'écart énergétique entre la HOMO et la LUMO varie entre 3.86 et 4.68 eV. Notant ici que les orbitales LUMO prennent des niveaux énergétiques généralement plus hauts par rapport aux autres substituants. La HOMO est délocalisée sur C_2-C_3 et C_4-C_5 et localisée sur N_1 . La LUMO est délocalisée sur N_1-C_2 et C_3-C_4 et localisée sur les atomes C_5 et C_7 dans les isomères TRI2M TRI3M1 TRI4M1 et TRI5M1.

Contrairement aux groupements mentionnés précédemment, le groupement formyle (K) exerce un effet déstabilisant traduit par un croisement de l'énergie des orbitales frontières (Les niveaux énergétiques de la HOMO et la LUMO sont supérieurs ou égales à celles de L'azépino-quinazolinone non substituée (entre -6.08 et -5.48 eV pour la HOMO et entre -2.04 et -1.71 eV pour la LUMO). D'autre part, l'écart énergétique entre la HOMO et la LUMO est de même ordre que pour l'azépino non substituée à l'exception de l'isomère 4K1 où le gap énergétique est de 4.20 eV. La HOMO est délocalisée sur C_2-C_3 et C_4-C_5 et localisée sur N_1 (comme dans l'azépino-quinazolinone non substituée). On note une contribution du groupement formyle dans les isomères TRI4K1 et TR5K1. La LUMO est délocalisée principalement sur N_1-C_2 et localisée sur C_5 et C_7 .

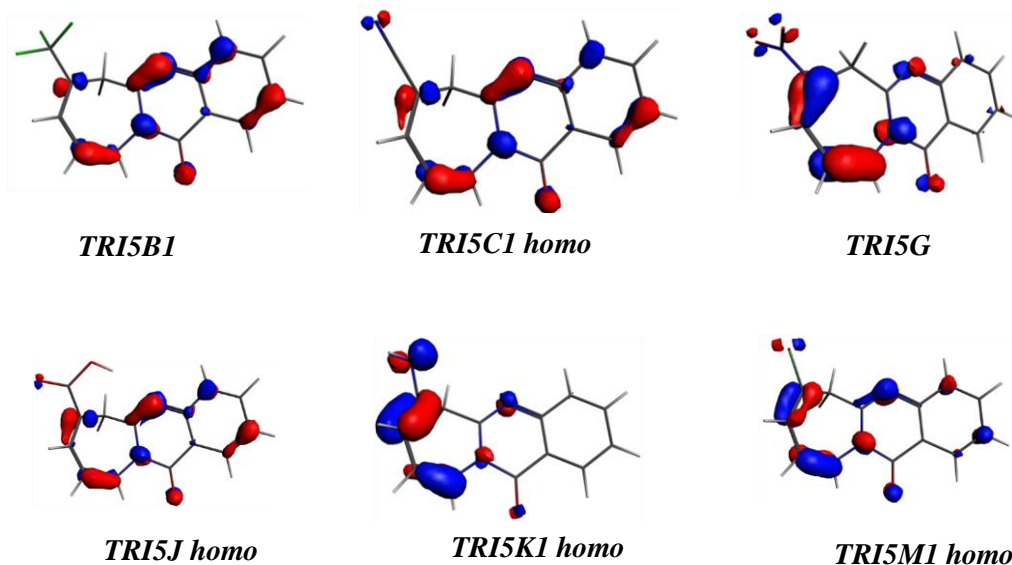


Figure 4. Les orbitales HOMO des 6H-azépino [2,1-b]-quinazolin-12-ones monosubstituées les plus stables.

Chapitre III

Etude des effets de la substitution sur les propriétés structurales et électroniques de 6H-azépino [2,1-b]-quinazolin-12-one

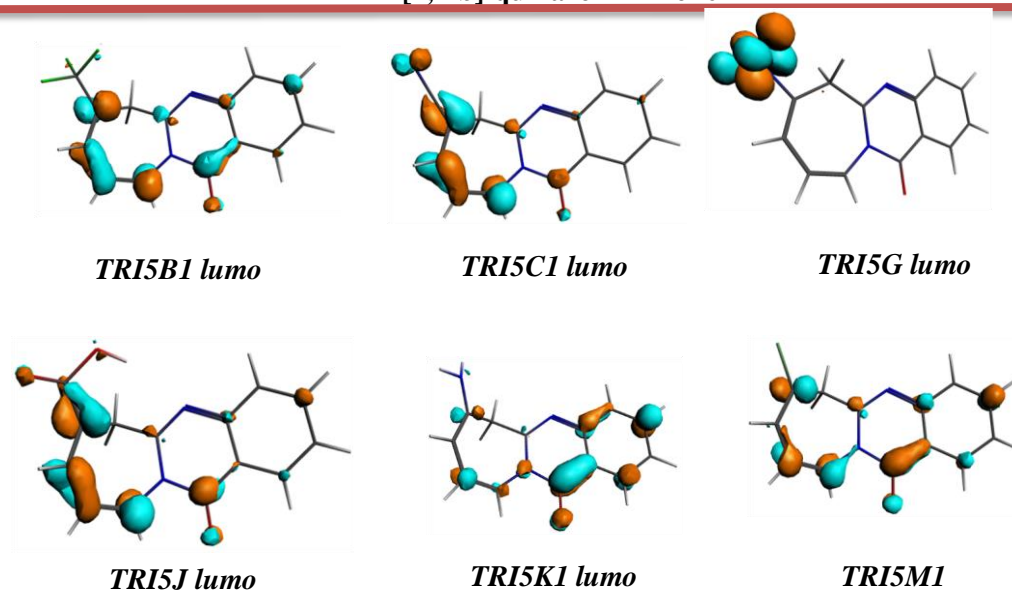


Figure 5. Les orbitales LUMO des 6H-azépino [2,1-b]-quinazolin-12-ones monosubstituées les plus stables.

2.1.5. Les indices de la réactivité

2.1.5.1. Descripteurs globaux ^{36,37,38,39}

Les résultats de calculs des descripteurs globaux : (A), (I), (μ), (η), (ω), (S) pour la 6H-azépino[2,1-b]-quinazolin-12-one (Tri) sont groupés dans le tableau suivant :

Tableau 1. Descripteurs globaux pour la 6H-azépino[2,1-b]-quinazolin-12-one (Tri).

Descripteurs globaux (eV)	Affinité (A)	Potentiel d'ionisation (I)	Gap	Potentiel chimique (μ)	Dureté chimique (η)	Indice d'électrophilie globale (ω)	Mollesse globale (S)
(Tri)	2.03	6.06	4.03	- 4.04	2.01	4.06	0.50

2.1.5.1.a. Affinité ^{36,37}

Les isomères azépino-quinazolinones aminés (Tri K) présentent une affinité inférieure ou égale à celle de l'azépino-quinazolinone non substituée (varie entre 1.48 et 2.04 eV), les isomères azépino-quinazolinones chlorés (Tri M) montrent des affinités variables entre 1.73 et 2.17 eV selon la position de l'atome de chlore sur le cycle azépine. Les valeurs de l'affinité augmentent en passant des isomères trifluorométhyle-azépino-quinazolinones (Tri B) (2.00 – 2.21 eV), acides azépino-quinazolinones carboxyliques (Tri J) (2.08 – 2.43 eV), nitroazépino-

Chapitre III

Etude des effets de la substitution sur les propriétés structurales et électroniques de 6H-azépine [2,1-b]-quinazolin-12-one

quinazolinones TriG (2.48 – 2.55 eV), jusqu'aux isomères cyanoazépine-quinazolinones (Tri C), où on trouve des valeurs entre 2.16 et 2.79 eV.

Tableau 2. Descripteurs globaux : (A), (I), (μ), (η), (ω), (S) donnés en (eV) pour les isomères trifluorométhyl- 6H-azépine[2,1-b]-quinazolin-12-one.

	TRI2B1	TRI6B	TRI3B1	TRI4B1	TRI5B1
Affinité (A)	2,00	2,09	2,16	2,11	2,21
Potentiel d'ionisation(I)	6,49	6,35	6,65	6,51	6,49
Gap	4,49	4,26	4,49	4,40	4,28
Potentiel chimique (μ)	- 4,24	- 4,22	- 4,40	- 4,31	- 4,35
Dureté chimique (η)	2,24	2,13	2,24	2,20	2,14
Indice d'électrophilie globale (ω)	4,01	4,18	4,32	4,22	4,42
Mollesse globale (S)	0,45	0,47	0,45	0,45	0,47

2.1.5.1.b. Potentiel d'ionisation (I) ^{36,37}

De même pour le potentiel d'ionisation (I), les isomères aminés (TRI K) montrent des valeurs de potentiel inférieures à celle de l'azépine-quinazolinone non substituée qui varient entre 5.48 et 6.08 eV. Tandis que leurs correspondants chlorés (TRI M) ont des valeurs supérieures à celles de l'azépine-quinazolinone (6.23 – 6.41 eV), à l'exception de l'isomère TRI 2M où l'atome de chlore est en position 2, marquant une valeur de 6.03 eV. Les composés substitués par les groupes CF₃ (B), CN (C), NO₂ (G), et COOH (J) montrent des valeurs de potentiel chimique plus accentuées (6.35 – 6.74 eV).

Chapitre III

Etude des effets de la substitution sur les propriétés structurales et électroniques de 6H-azépino [2,1-b]-quinazolin-12-one

Tableau 3. Descripteurs globaux : (A), (I), (μ), (η), (ω), (S) donnés en (eV) pour les isomères cyano-6H-azépino[2,1-b]-quinazolin-12-one.

	TRI2C	TRI3C	TRI4C	TRI2C1	TRI6C1	TRI5C	TRI3C1	TRI4C1	TRI5C1
Affinité (A)	2,65	2,72	2,62	2,41	2,16	2,79	2,51	2,62	2,61
Potentiel d'ionisation(I)	6,50	6,62	6,65	6,61	6,52	6,62	6,66	6,65	6,60
Gap	3,85	3,9	4,03	4,2	4,36	3,83	4,15	4,03	3,99
Potentiel chimique (μ)	- 4,57	- 4,67	- 4,63	- 4,51	- 4,34	- 4,70	- 4,58	- 4,63	- 4,60
Dureté chimique (η)	1,92	1,95	2,01	2,10	2,18	1,91	2,07	2,01	1,99
Indice d'électrophilie globale (ω)	5,44	5,59	5,33	4,84	4,32	5,78	5,07	5,33	5,32
Mollesse globale (S)	0,52	0,51	0,50	0,48	0,46	0,52	0,48	0,50	0,50

2.1.5.1.c. Potentiel chimique (μ)³⁷

Les isomères aminés montrent un pouvoir électrophile globale inférieur ou égale à celle de l'azépino-quinazolinone vu les valeurs comprises entre - 4.06 et - 3.48 eV. Les valeurs du potentiel chimique deviennent de plus en plus inférieures pour les composés Tri M, Tri B ; Tri C ; Tri G ; et Tri J et varient entre - 4.70 et - 4.07 eV ce qui traduit une électrophilie plus prononcée.

Tableau 4. Descripteurs globaux : (A), (I), (μ), (η), (ω), (S) donnés en (eV) pour les isomères nitro-6H-azépino[2,1-b]-quinazolin-12-one.

	TRI2G	TRI3G	TRI4G	TRI5G
Affinité (A)	2,48	2,54	2,55	2,55
Potentiel d'ionisation(I)	6,50	6,62	6,66	6,60
Gap	4,02	4,08	4,11	4,05
Potentiel chimique (μ)	- 4,49	- 4,58	- 4,60	- 4,57
Dureté chimique (η)	2,01	2,04	2,05	2,02
Indice d'électrophilie globale (ω)	5,01	5,14	5,16	5,17
Mollesse globale (S)	0,50	0,49	0,49	0,49

Chapitre III

Etude des effets de la substitution sur les propriétés structurales et électroniques de 6H-azépino [2,1-b]-quinazolin-12-one

2.1.5.1.d. Dureté chimique (η)³⁸

Les isomères cyanoazépino-quinazolinones (Tri C) montrent des valeurs inférieures ou au voisinage de celles de l'azépino-quinazolinone, mis à part les composés Tri 2C1 (2.10 eV) et Tri 6C1 (2.18 eV). Leurs homologues Tri G et Tri K ont des valeurs de dureté proches de celles de l'azépino. Tandis que les composés Tri B, Tri J et Tri M sont apparus plus stables et marquent des valeurs supérieures comprises entre 2.10 et 2.34 eV. Hormis le composé Tri 2M où la dureté est de 1.93 eV.

Tableau 5. Descripteurs globaux : (A), (I), (μ), (η), (ω), (S) donnés en (eV) pour les isomères acide 6H-azépino[2,1-b]-quinazolin-12-one carboxyle.

	TRI6J1	TRI2J	TRI6J	TRI5J
Affinité (A)	2,08	2,25	2,24	2,43
Potentiel d'ionisation(I)	6,50	6,67	6,74	6,63
Gap	4,42	4,42	4,50	4,20
Potentiel chimique (μ)	- 4,29	- 4,46	- 4,49	- 4,53
Dureté chimique (η)	2,21	2,21	2,25	2,10
Indice d'électrophilie globale (ω)	4,16	4,50	4,48	4,88
Mollesse globale (S)	0,45	0,45	0,44	0,48

2.1.5.1.e. Indice d'électrophilie globale (ω)³⁹

Les isomères aminoazépino-quinazolinone Tri K montrent des valeurs inférieures ou au voisinage de celle de l'azépino non substituée (3.03 - 4.08 eV). Les azépines substituées par les groupements Cl (M), CF₃ (B), COOH (J), NO₂ (G) et CN (C) procurent des valeurs d'électrophilie globale de plus en plus accentuées qui atteint 5.78 eV pour le composé 5-cyanoazépino-quinazolinone (Tri 5C).

Chapitre III

Etude des effets de la substitution sur les propriétés structurales et électroniques de 6H-azépino [2,1-b]-quinazolin-12-one

Tableau 6. Descripteurs globaux : (A), (I), (μ), (η), (ω), (S) donnés en (eV) pour les isomères amino-6H-azépino[2,1-b]-quinazolin-12-one.

	2K	3K	4K	5K	4K1	5K1
Affinité (A)	1,95	1,97	2,04	2,02	1,71	1,48
Potentiel d'ionisation(I)	5,97	6,02	6,08	6,03	5,91	5,48
Gap	4,02	4,05	4,04	4,01	4,20	4,00
Potentiel chimique (μ)	- 3,96	- 3,99	- 4,06	- 4,02	- 3,81	- 3,48
Dureté chimique (η)	2,01	2,02	2,02	2,00	2,10	2,00
Indice d'électrophilie globale (ω)	3,90	3,94	4,08	4,04	3,46	3,03
Mollesse globale (S)	0,50	0,49	0,49	0,50	0,48	0,50

2.1.5.1.f. Mollesse globale (S) ³⁸

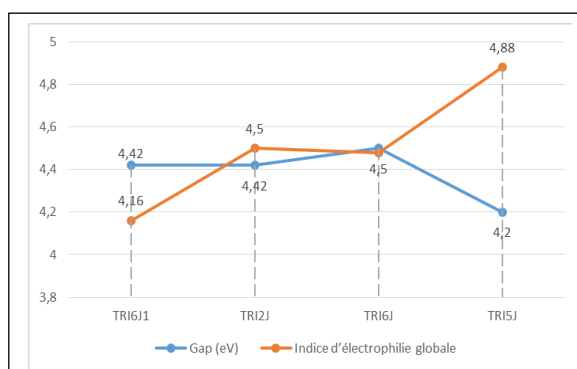
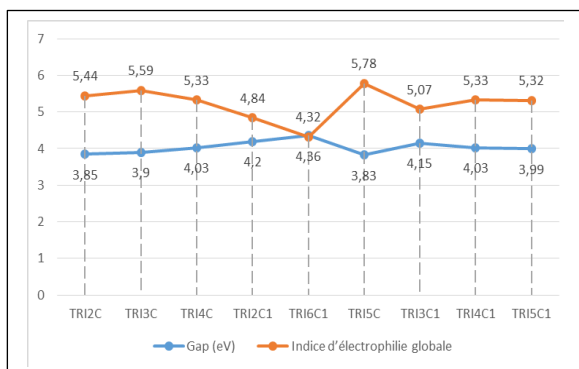
Les nitro et les aminoazépino-quinazolinones (Tri G) et (Tri K) montrent des valeurs au voisinage de celle de l'azépino-quinazolinone (0.48 - 0.50 eV). Les substituants CF₃ (B), COOH (J) et Cl (M) font diminuer la mollesse globale et présentent des valeurs entre 0.43 et 0.48 eV à l'exception du composé chloré Tri 2M ou il montre une valeur de 0.52 eV. Pour les isomères cyanoazépino-quinazolinones (Tri C), les valeurs de la mollesse globale varient entre 0.46 eV (Tri 6C1) et 0.52 eV (Tri2C).

Chapitre III

Etude des effets de la substitution sur les propriétés structurales et électroniques de 6H-azépino [2,1-b]-quinazolin-12-one

Tableau 7. Descripteurs globaux : (A), (I), (μ), (η), (ω), (S) donnés en (eV) pour les isomères chloro-6H-azépino[2,1-b]-quinazolin-12-one.

	TRI2M	TRI2M1	TRI6M1	TRI3M1	TRI4M1	TRI5M1
Affinité (A)	2,17	1,73	2,11	1,96	2,05	1,96
Potentiel d'ionisation(I)	6,03	6,41	6,32	6,35	6,40	6,27
Gap	3.86	4.68	4.21	4.39	4.35	4.31
Potentiel chimique (μ)	- 4,10	- 4,07	- 4,21	- 4,15	- 4,22	- 4,11
Dureté chimique (η)	1,93	2,34	2,10	2,19	2,17	2,15
Indice d'électrophilie globale (ω)	4,35	3,54	4,22	3,93	4,10	3,93
Mollesse globale (S)	0,52	0,43	0,48	0,46	0,46	0,46



Figures 6-7. Variation de l'indice d'électrophilie globale en fonction du gap énergétique entre la Homo et la LUMO.

Chapitre III

Etude des effets de la substitution sur les propriétés structurales et électroniques de 6H-azépino [2,1-b]-quinazolin-12-one

2.1.5.2. Indices de Fukui ⁴⁰

Les résultats de calcul des fonctions de Fukui (f^-) et (f^+) Pour l'azépinone non substituée sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 8 : Indices de Fukui (f^-) et (f^+) Pour la 6H-azépinone[2,1-b]-quinazolin-12-one.

Indices de Fukui (f^-)								
N_1	C_2	C_3	C_4	C_5	C_6	C_7	N_8	O_{16}
0.00	0.02	0.04	0.02	0.04	0.00	0.02	0.03	0.11

Indices de Fukui (f^+)								
N_1	C_2	C_3	C_4	C_5	C_6	C_7	N_8	O_{16}
0.00	0.03	0.04	0.02	0.04	0.00	0.06	0.02	0.07

Pour l'azépinone monosubstituée :

La trifluoroazépinone-quinazolinone acquiert plus de nucléophilie ⁴¹ au niveau du site C_7 d'une valeur de 0.01 à 0.03 eV plus grande que celle de l'azépine non substituée. Le centre N_8 devient plus nucléophile d'une valeur de 0.01 quand le groupement (B) occupe les positions 3, 4 et 6. Les sites C_3 , C_4 et O_{16} gagnent de nucléophilie d'une valeur de 0.01 quand le BF_3 occupe les positions 3, 4 et 2 respectivement.

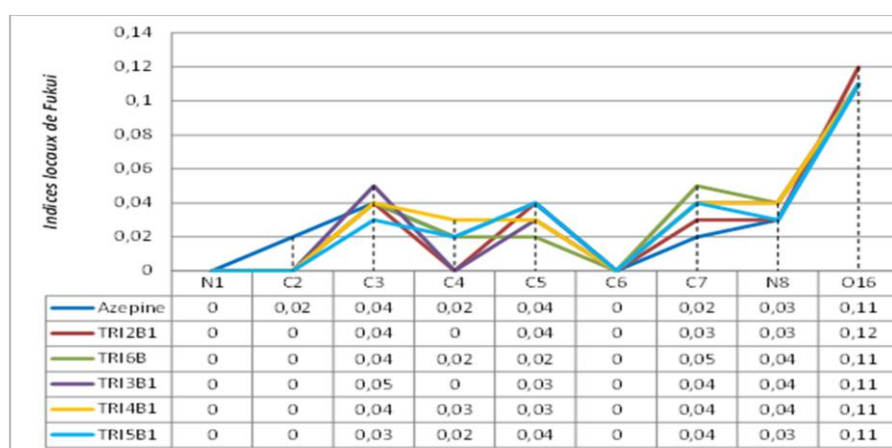


Figure 8. Indices de Fukui (f^-) calculés aux centres réactifs du cycle 6H-azépinone [2,1-b]-quinazolin-12-one et l'influence de la position du groupement trifluorométhyle sur le cycle.

Chapitre III

Etude des effets de la substitution sur les propriétés structurales et électroniques de 6H-azépino [2,1-b]-quinazolin-12-one

D'autre côté, l'électrophilie augmente⁴¹ au niveau du centre C₂ d'une valeur de 0.01 à 0.02 eV par rapport à l'azépino-quinazolinone non substituée lorsque (B) est en position 2, 3, 4 et 5. Elle s'élève aussi au centre C₃ d'une valeur de 0.01 si (B) est en position 2 et 3. Le centre C₄ gagne de l'électrophilie d'une valeur de 0.02 si le CF₃ est en position 4 et 5 et C₅ de 0.01 à 0.02 quand il occupe les positions 2, 6 et 4.

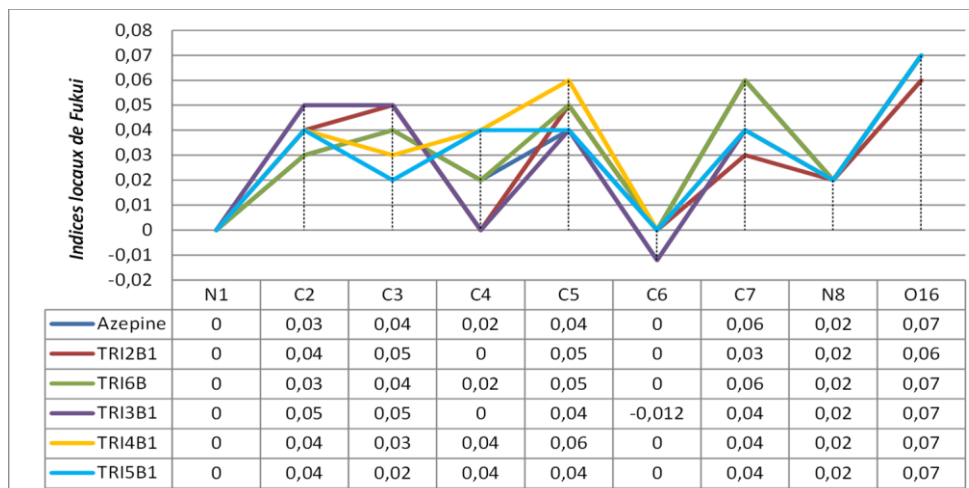


Figure 9. Indices de Fukui (f^+) calculés aux centres réactifs du cycle 6H-azépino [2,1-b]-quinazolin-12-one et l'influence de la position du groupement trifluorométhyle sur le cycle.

Dans le cas où le cycle azépino est substitué par le groupement CN (C) : le centre N1 devient plus nucléophile d'une valeur de 0.02 quand (C) est en position 3, 4 et 6. De même pour le site C₄ (0.01) quand (C) occupe la position 3 ; l'indice de la nucléophilie augmente au niveau du centre C₇ d'une valeur de 0.01 à 0.02 si (C) est en position 2, 3, 4 et 5. Elle augmente également sur le site N₈ d'une valeur de 0.01 à 0.03 si (C) est en position 2, 3, 4 et 6. Le site C₂ gagne de l'électrophilie quand (C) occupe les positions 2, 3, 4 et 5, d'une valeur de 0.01 à 0.06 plus estimée que celle de l'azépino non substituée, C₃ et C₄ de (0.01) quand le groupement (C) est en position 2 et 5 respectivement. L'électrophilie augmente également au niveau du site C₅ d'une valeur de 0.01 à 0.02 si (C) occupe les positions 2, 4 et 6 et sur N₈ d'une valeur de 0.01 à 0.02 quand le groupement cyano occupe les positions 3,4 et 6.

Chapitre III

Etude des effets de la substitution sur les propriétés structurales et électroniques de 6H-azépine [2,1-b]-quinazolin-12-one

Dans le cas de nitroazépine-quinazolinone, L'indice de nucléophilie augmente sur le site C₂ d'une valeur importante de 0.05 quand le groupement nitro (G) occupe la position 4, et sur le site C₇ d'une valeur de 0.01 quand (G) occupe les positions 3 et 5.

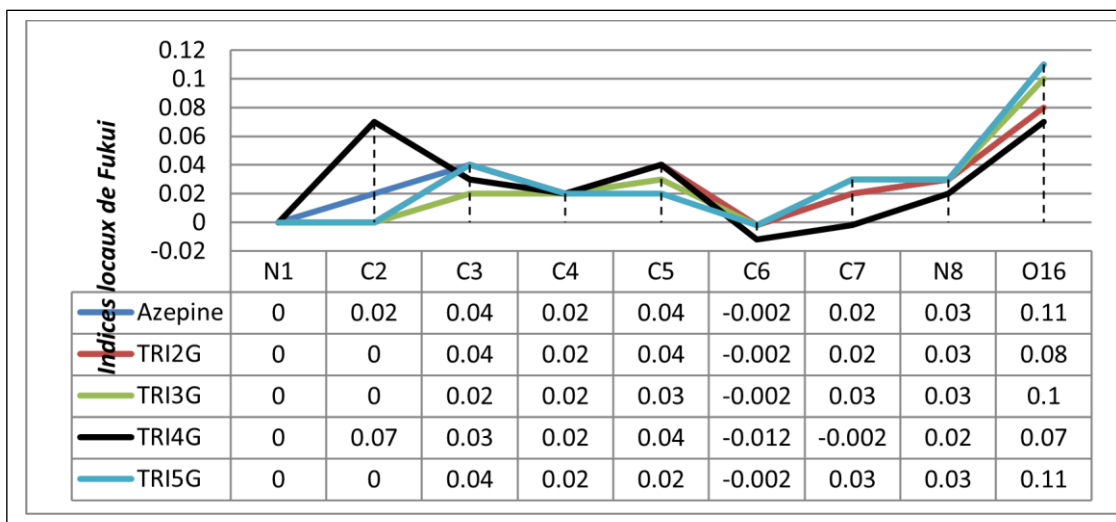


Figure 10. Indices de Fukui (f^-) calculés aux centres réactifs du cycle 6H-azépine [2,1-b]-quinazolin-12-one et l'influence de la position du groupement nitro sur le cycle.

Une surestimation de l'indice d'électrophilie d'une valeur de 0.01, sur le site C₂ quand G occupe les positions 3 et 5, et sur le site C₃ quand G occupe la position 2.

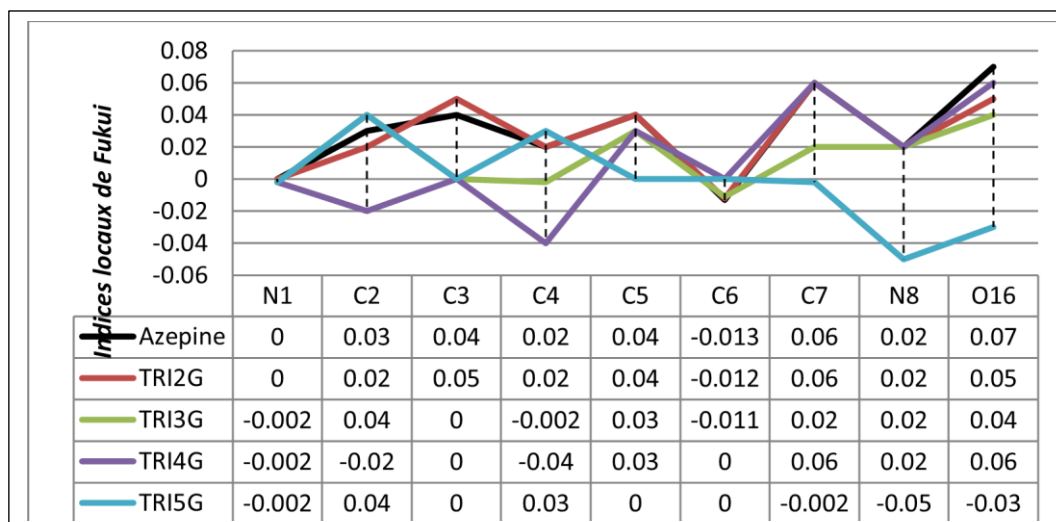


Figure 11. Indices de Fukui (f^+) calculés aux centres réactifs du cycle 6H-azépine [2,1-b]-quinazolin-12-one et l'influence de la position du groupement nitro sur le cycle.

Chapitre III

Etude des effets de la substitution sur les propriétés structurales et électroniques de 6H-azépine [2,1-b]-quinazolin-12-one

Le groupement carboxyle agit sur le cycle azépine, et fait augmenter le caractère nucléophile sur le site N₁ d'une valeur de 0.02 et sur N₈ d'une valeur de 0.01 à 0.06. La nucléophilie s'élève également sur le site C₂ d'une valeur de 0.02 quand le groupement carboxyle (J) est en position 5 et 6, et sur C₄ de (0.01) par rapport à l'azépine-quinazolinone non substituée quand il est positionné en 6.

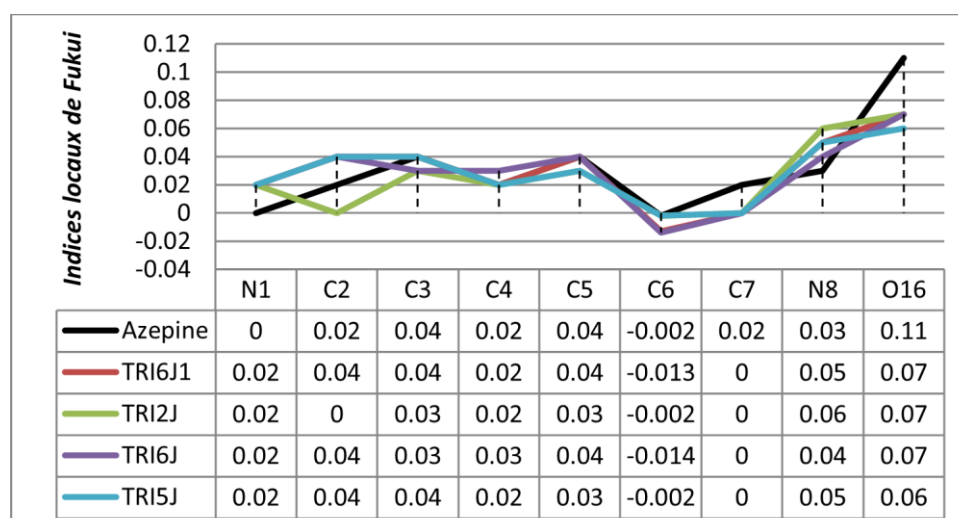


Figure 12. Indices de Fukui (f^-) calculés aux centres réactifs du cycle 6H-azépine [2,1-b]-quinazolin-12-one et l'influence de la position du groupement carboxyle sur le cycle.

De la même manière, le groupement carboxyle (J) fait augmenter l'électrophilie au niveau des centres C₂, C₄ et C₅ d'une valeur de 0.01 quand il est positionné en 5, 5 et 2 respectivement. L'indice de l'électrophilie augmente également d'une valeur de 0.01 à 0.02, sur le site C₃ si (J) est en position 2 et 6, et sur N₈ s'il est en position 2, 5 et 6.

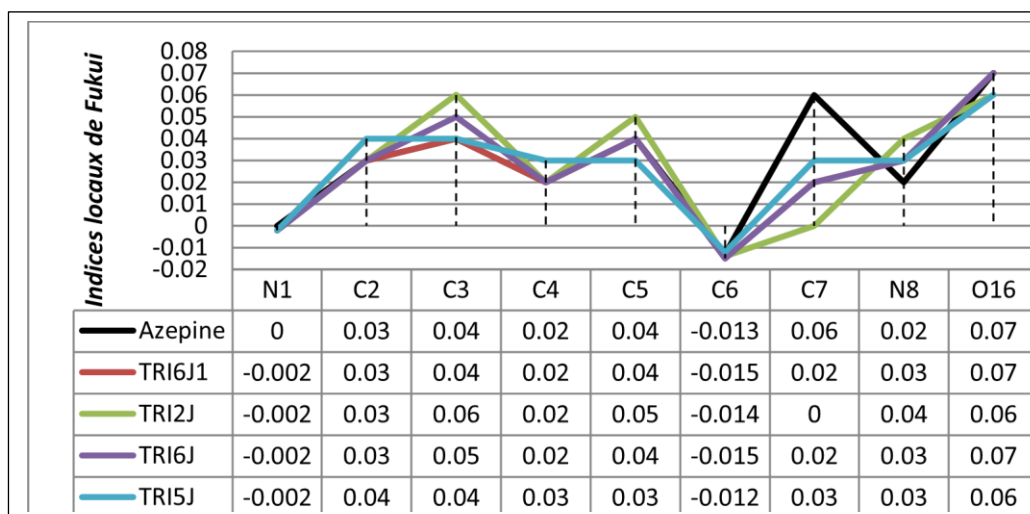


Figure 13. Indices de Fukui (f^+) calculés aux centres réactifs du cycle 6H-azépine [2,1-b]-quinazolin-12-one et l'influence de la position du groupement carboxyle sur le cycle.

Chapitre III

Etude des effets de la substitution sur les propriétés structurales et électroniques de 6H-azépino [2,1-b]-quinazolin-12-one

Dans le cas où le substituant est le groupement amine (K), le caractère nucléophile s'améliore au niveau des sites C₂ et C₄ d'une valeur de 0.02 dans le cas où l'amine (K) occupe la position 4 et aux sites C₅ et N₈ d'une valeur de 0.01 quand il occupe les positions 4 et 2 respectivement. Une surestimation des indices d'électrophilie sur le site C₃ de 0.01 et C₄ de 0.02, si (K) est en position 4, et de 0.01 au C₅ quand il est en position 4 et 5.

La substitution de l'azépino par un atome de chlore (M) augmente la nucléophilie sur plusieurs sites ; Le site N₁ de 0.02, C₄ de 0.01, et O₁₆ de 0.02 quand l'atome de chlore (M) est en position 4, 2, et 2 respectivement, le centre C₂ de 0.01 à 0.02 quand (M) occupe les positions 2, 3, 4 et 5. Le site C₅ de 0.01 si (M) occupe les positions 4 et 5. Le site C₇ de 0.01 quand (M) occupe la position 2 et N₈ de 0.03 si (M) est en position 2 et 4. L'électrophilie augmente également sur le site C₂ de 0.01 à 0.02 quand (M) occupe les positions 3, 4 et 5, sur les sites C₃ et C₅ de 0.01 quand le chlore est en position 2 et 4. Une surestimation est noté également sur le site C₄ de 0.02 et N₈ de 0.01 quand (M) occupe les positions 5 et 4 respectivement.

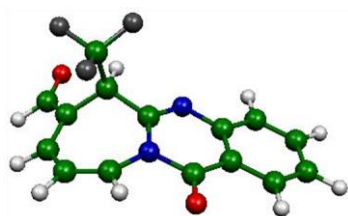
2.2. 6H-azépino [2,1-b]-quinazolin-12-one bi-substituée

2.2.1. Les effets sur la planéité

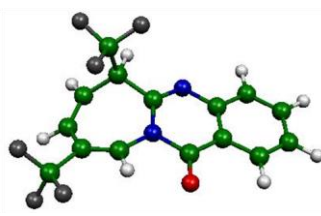
Pour les azépinoquinazolinones bi-substituées et avec tous les substituants, la planéité du cycle n'est pas préservée.

2.2.2. Longueur de liaison

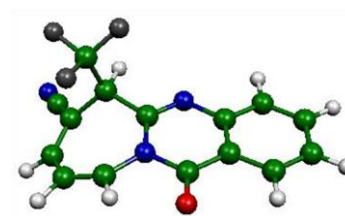
Pour les azépines bi-substituées, les longueurs des liaisons du cycle diffèrent d'une valeur comprise entre 0 et 0.03 Å par rapport à celle de de l'azépino non substitué (annexe 3, tableaux 7-31, p 148-173).



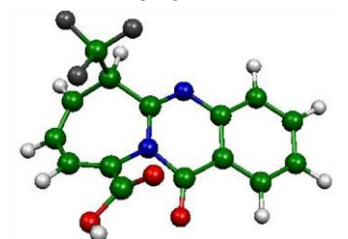
TRI6B5A



TRI6B3B



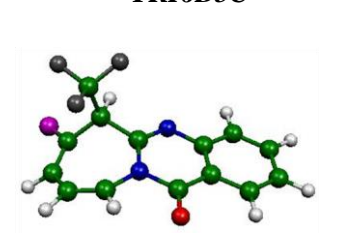
TRI6B5C



TRI6B2J2



TRI6B5K1



TRI6B5M1

Chapitre III
Etude des effets de la substitution sur les propriétés structurales et électroniques de 6H-azépino
[2,1-b]-quinazolin-12-one

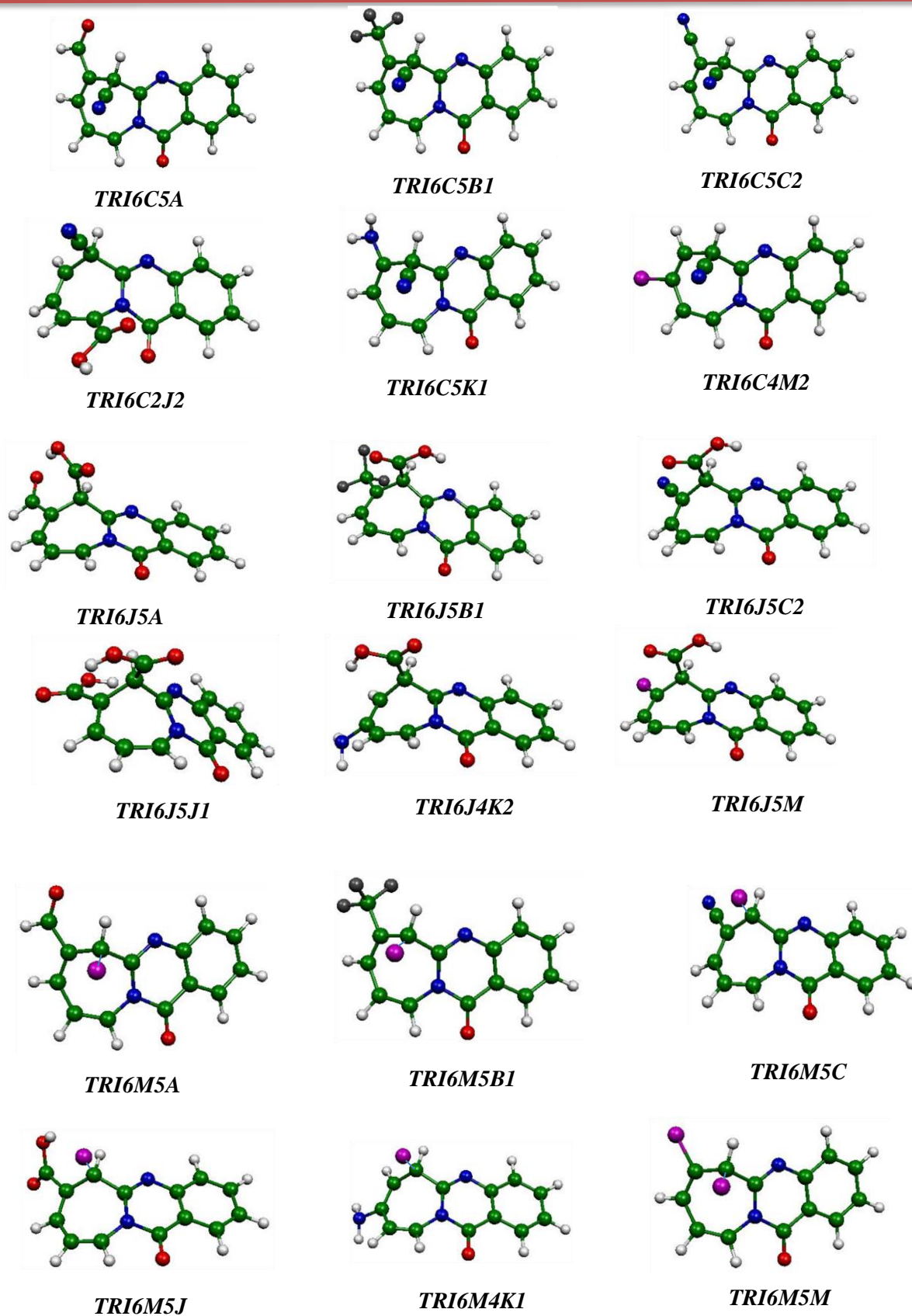


Figure 14. Structures optimisées des azépinoquinazolinones bisubstituées les plus stables.

Chapitre III

Etude des effets de la substitution sur les propriétés structurales et électroniques de 6H-azépino [2,1-b]-quinazolin-12-one

2.2.3. Charges naturelles ^{32,33,34,35}

- L'un des deux substituants est le groupement CF₃ en position 6 :

Pour les dérivés azépino-quinazolinones où le 2^{ème} substituant est le CHO, CF₃, CN et COOH occupent les positions 2, 3, 4, 5 à tour de rôle, les sites N₁, C₃, C₄, C₅, C₆, N₈ sont estimés nucléophiles tandis que les sites C₂, C₇ sont électrophiles.

Dans le cas où le substituant est le NH₂, les sites N₁, C₃, C₆, N₈ sont nucléophiles alors que les sites C₇, C₉ sont électrophiles. Le site C₂ est électrophile si le NH₂ occupe les positions 2 et 4, et nucléophile si le NH₂ occupe la position 5. Les sites C₄ et C₅ sont nucléophiles si le groupement NH₂ occupe les positions 2,6 et électrophiles s'il occupe les positions 4 et 5 respectivement.

Si le 2^{ème} substituant est le Cl, les positions 1, 3, 6, 8 constituent des sites nucléophiles, tandis que les positions 7, 9 constituent des sites électrophiles. Le site C₂ est électrophile si le Cl occupe les positions 2, 4 et nucléophile s'il est en positions 3 et 5. Le site C₄ est nucléophile si le groupement Cl occupe les positions 2, 3, 5 et électrophile s'il occupe la position 4. Le site C₅ est nucléophile si le Cl est en position 2, 3, 4 et électrophile s'il est en position 5.

- L'un des deux substituants est le groupement CN en position 6 :

Dans le cas où le 2^{ème} substituant est le CHO, CF₃, CN ou COOH, les positions 1, 3, 4, 5, 6, 8 constituent des sites nucléophiles tandis que les positions 2, 7, 9 constituent des sites électrophiles.

Si le 2^{ème} substituant est le NH₂, les sites N₁, C₃, C₆, N₈ sont nucléophiles et C₇, C₉ sont électrophiles. Le site C₂ est électrophile si le NH₂ est en position 4 et nucléophile s'il est en position 5. Le site C₄ est nucléophile si le NH₂ est en position 5 et électrophile s'il est en position 4, tandis que le site C₅ est nucléophile si le NH₂ est en position 4 et électrophile s'il est en position 5.

Dans le cas où le 2^{ème} substituant est le groupement Cl, les positions 1, 3, 6, 8 constituent des sites nucléophiles alors que les positions 7, 9 sont des sites électrophiles. Le site C₂ est électrophile si le Cl est en position 2, 4 et nucléophile si le Cl est en position 3, 5. Les positions 4 et 5 sont électrophiles dans les dérivés substitués par le Cl en position 4 et 5 respectivement tandis que le reste des positions sur le cycle constituent des centres nucléophiles.

- L'un des deux substituants est le groupement COOH en position 6 :

Chapitre III

Etude des effets de la substitution sur les propriétés structurales et électroniques de 6H-azépine [2,1-b]-quinazolin-12-one

Dans les dérivés où le 2^{ème} substituant est le CHO, CF₃, CN ou le COOH occupant les positions 2, 3, 4, 5 à tour de rôle les sites N₁, C₃, C₄, C₅, C₆, N₈ sont estimés nucléophiles, tandis que les sites C₂, C₇, C₉ sont électrophiles, à l'exception des dérivés TRI6J4B1, TRI6J5B1 et TRI6J4C où le site C₂ est nucléophile.

Dans le cas où le 2^{ème} substituant est le groupement NH₂ ; les calculs d'optimisation de géométrie et de fréquence de vibration fournissent deux isomères dans lesquels les sites N₁, C₅, C₆, N₈ sont nucléophiles et les sites C₇, C₉ sont électrophiles. Le site C₂ est électrophile si le NH₂ est en position 4 et nucléophile si le NH₂ est en position 3. La position 3 est un site nucléophile si le NH₂ est en position 4 et électrophile s'il est en position 3. La position 4 constitue un site nucléophile si le NH₂ est en position 3 et électrophile s'il est en position 4.

Dans le cas où le 2^{ème} substituant est le groupement Cl ; Les sites N₁, C₃, C₆, N₈ sont nucléophiles et C₇, C₉ sont électrophiles. Les sites C₂, C₄ et C₅ sont électrophiles si le Cl occupe les positions 2, 4 et 5 respectivement.

- L'un des deux substituants est le groupement Cl en position 6 :

Pour les dérivés azépine-quinazolinones où le 2^{ème} substituant est le CHO, CF₃, CN, (un seul isomère), NO₂ (un seul isomère) où le COOH, les sites N₁, C₃, C₄, C₅, C₆, N₈ sont nucléophiles et les sites C₂, C₇, C₉ sont électrophiles.

Dans le cas où le deuxième substituant est le groupement NH₂, les sites N₁, C₃, C₆, N₈ sont nucléophiles et C₇, C₉ sont électrophiles. Le site C₂ est électrophile si le NH₂ est en position 2, 4 et nucléophile s'il est en position 5. Les sites C₄, C₅ sont électrophiles si le NH₂ occupe les positions 4 et 5 respectivement.

2.2.4. Orbitales frontières

La bisubstitution de la 6H-azépine [2,1-b]-quinazolin-12-one (TRI) par les groupements CHO (A), CF₃ (B), CN (C), COOH (J), Cl (M), ont un effet stabilisateur sur l'édifice azépine-quinazolinone. Ces groupements, en occupant les positions 2, 3, 4, 5 et 6 sur le cycle azépine, font baisser les niveaux énergétiques des orbitales frontières non seulement par rapport à celles de l'azépine non substituée mais aussi par rapport à l'azépine monosubstituée. La HOMO décline d'une valeur comprise entre 0.23 et 1.17 eV et la LUMO d'une valeur de 0.13 à 1.15 eV. Ceux les plus stables sont les composés substitués en position 6 par le groupement CN (C) et COOH (J) et plus précisément les composés bisubstitués par deux groupements cyano, ou par un groupement cyano et un groupement carboxyle. Les chloro- azépine-quinazolinones ont tendance à être moins stables.

Chapitre III

Etude des effets de la substitution sur les propriétés structurales et électroniques de 6H-azépine [2,1-b]-quinazolin-12-one

Les structures aminées procurent généralement des niveaux énergétiques frontalières plus hauts ou au voisinage de celle de l'azépine non substituée.

Pour toutes ces structures, le gap entre la HOMO et la LUMO est généralement supérieur à celui de l'azépine avec une différence qui varie entre 0.01 et 0.73 eV, exceptés les 6-chloro-azépine-quinazolinones qui affichent plus de réactivité traduite par des gaps énergétiques moins importants par rapport à l'azépine.

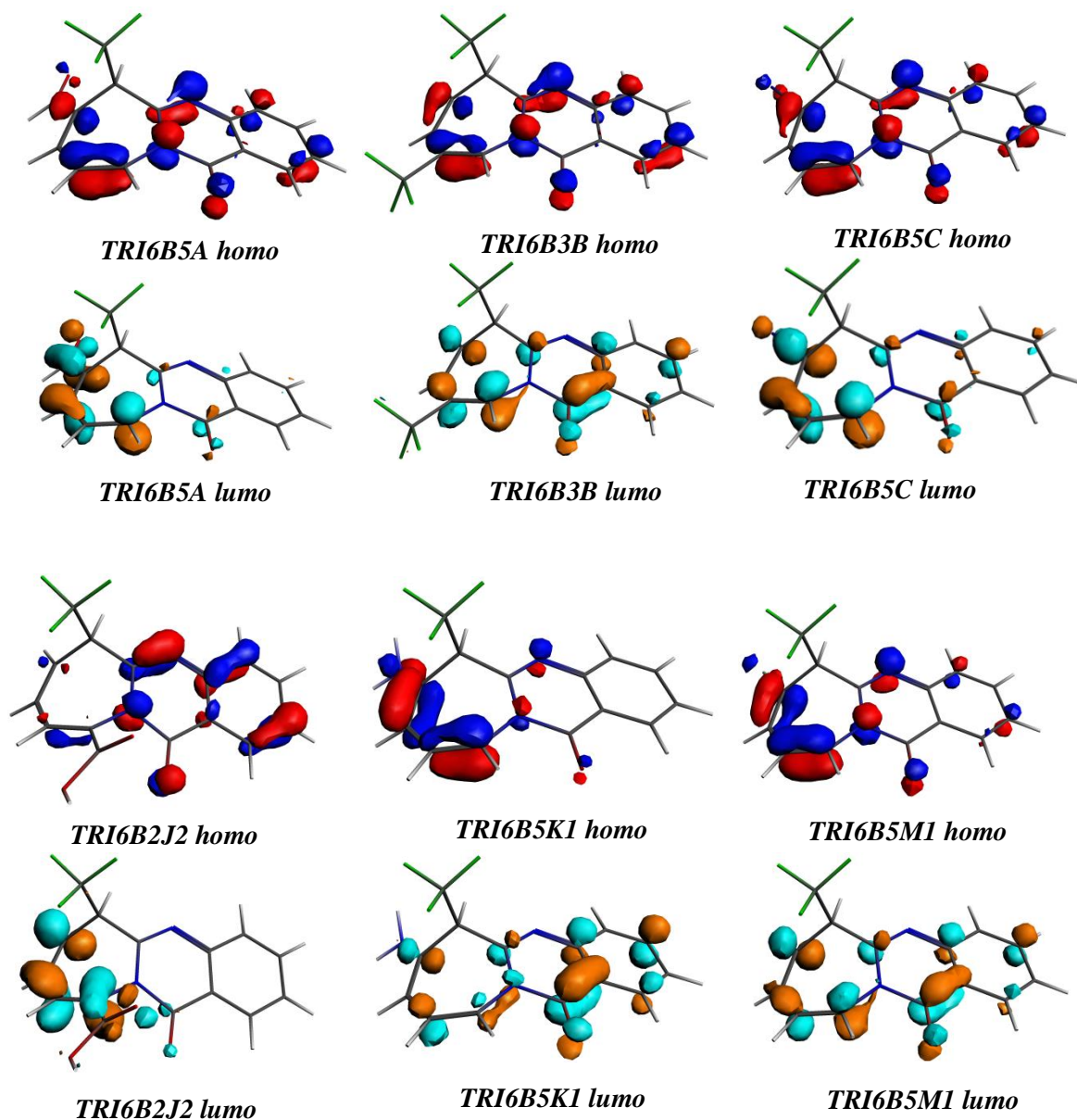


Figure 15. Les orbitales HOMO et LUMO des 6-trifluorométhyle-6H-azépine [2,1-b]-quinazolin-12-ones substituées les plus stables.

Chapitre III

Etude des effets de la substitution sur les propriétés structurales et électroniques de 6H-azépine [2,1-b]-quinazolin-12-one

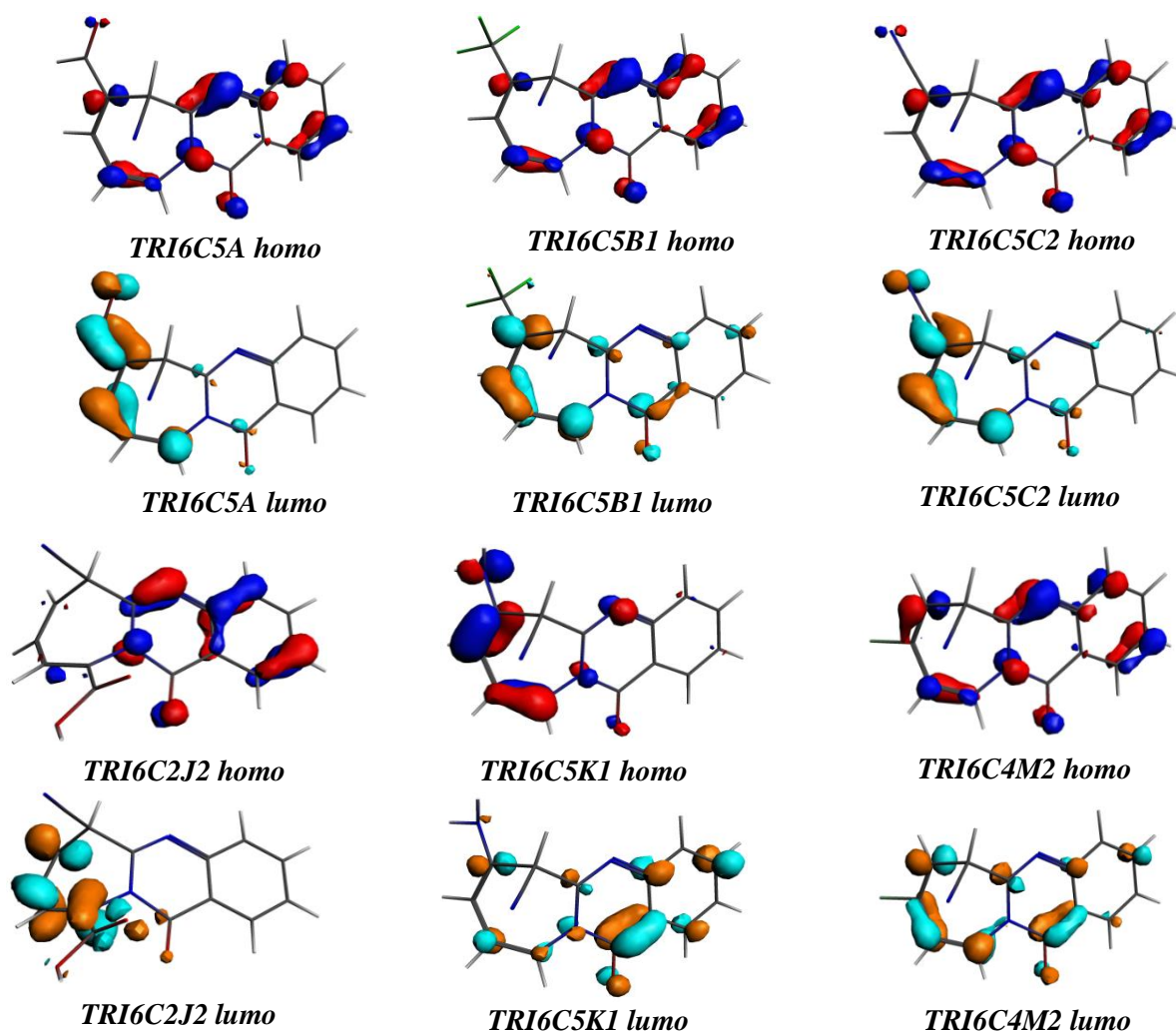
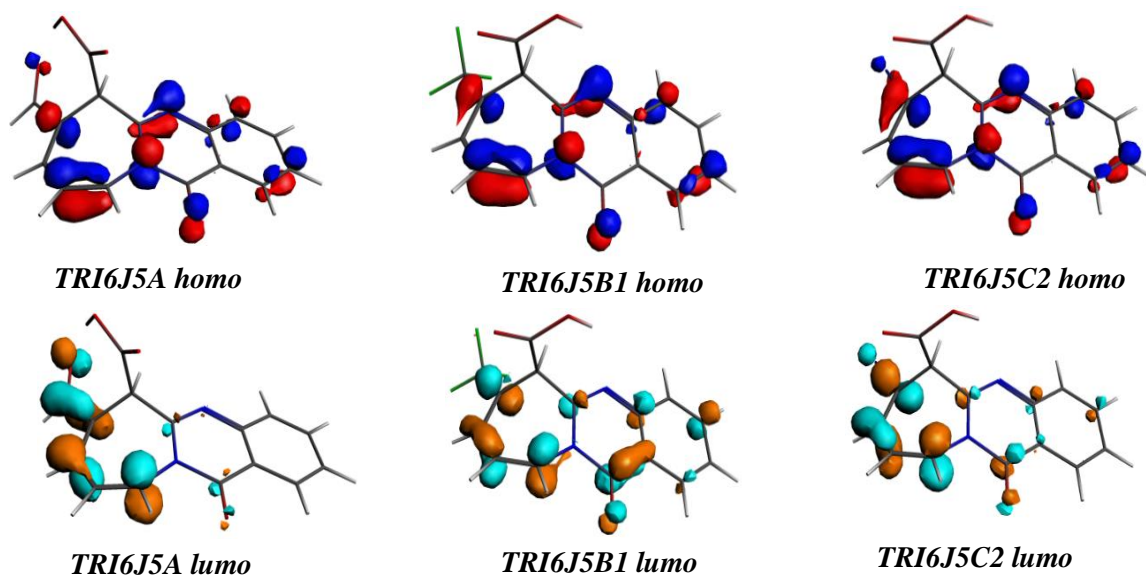


Figure 16. Les orbitales HOMO et LUMO des 6-cyano-6H-azépine [2,1-b]-quinazolin-12-ones substituées les plus stables



Chapitre III

Etude des effets de la substitution sur les propriétés structurales et électroniques de 6H-azépine [2,1-b]-quinazolin-12-one

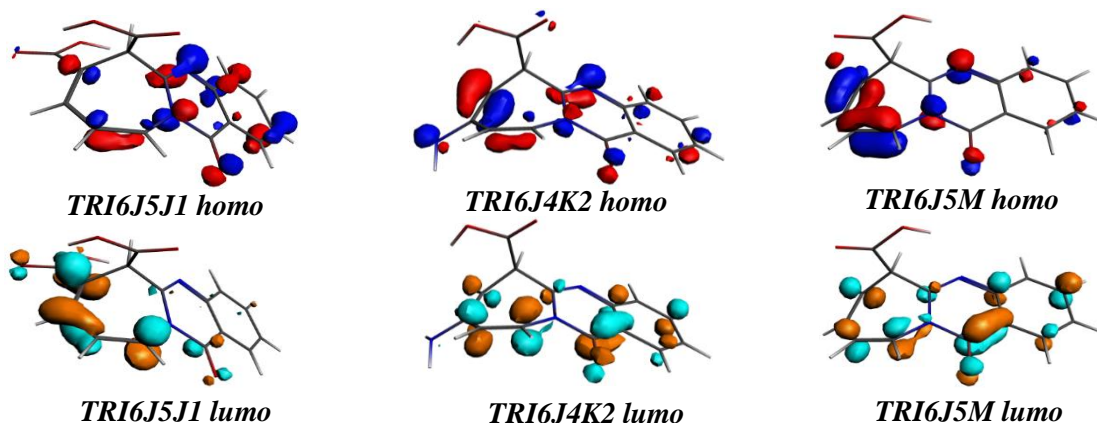


Figure 17. Les orbitales HOMO et LUMO des acide 6H-azépine [2,1-b]-quinazolin-12-ones-6-carboxylique substituées les plus stables.

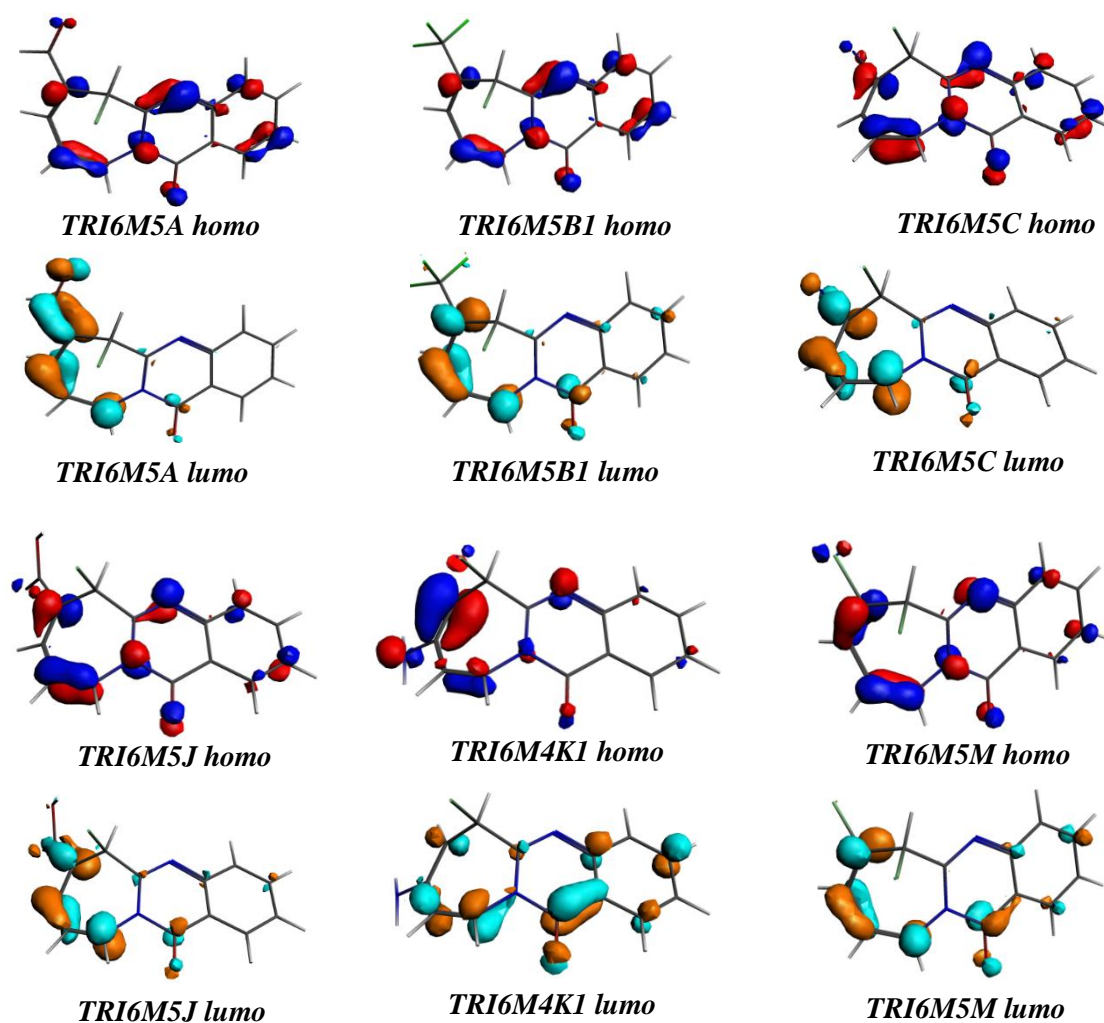


Figure 18. Les orbitales HOMO et LUMO des 6-chloro-6H-azépine [2,1-b]-quinazolin-12-ones substituées les plus stables.

2.2.5. Les indices de la réactivité

2.2.5.1. Descripteurs globaux ^{36,37,38,39}

2.2.5.1.a. Affinité ^{36,37}

Dans le cas où l'un des substituants est le groupement amine (K), les valeurs de l'affinité sont en dessous de celle de l'azépino-quinazolinone (1.75 – 2.00 eV). Avec le reste des substituants, l'affinité des composés correspondants prend des valeurs supérieures et atteint 3.06 eV, à l'exception du composé acide 6H-10-chloro-12-oxo-azépino[2,1-b]-quinazoline-6-carboxylique (Tri 6J2M) où l'affinité est de 2.01 eV (annexe 3, Tableaux 33-56, p 174-186).

2.2.5.1.b. Potentiel d'ionisation (I) ^{36,37}

La substitution fait accroître le potentiel d'ionisation (I) des composés correspondants qui atteint la valeur de 7.09 eV, hormis les composés où l'un des substituant est le groupement amine (K) où on trouve des valeurs inférieures à celle de l'azépine non substituée avec des fluctuations (6.11, 6.32, 6.30 eV) dans le cas des composés Tri 6B4K1, Tri 6C4K2 et Tri 6J4K2 (annexe 3, Tableaux 33-56, p 174-186).

2.2.5.1.c. Potentiel chimique (μ) ³⁷

Dans le cas où l'un des substituants est le groupement amine, on trouve des valeurs supérieures ou au voisinage de celle de l'azépine non substituée, mis à part les composés où le groupement amine occupe la position 4 où ils montrent des valeurs de potentiel chimique inférieures à celle de l'azépine. Pour les autres composés on trouve des valeurs plus basses qui peuvent atteindre – 5 eV plus inférieures à celle de l'azépino-quinazolinone, ce qui traduit une électrophilie plus élevée (annexe 3, Tableaux 33-56, p 174-186).

2.2.5.1.d. Dureté chimique globale (η) ³⁸

D'une manière générale, les valeurs de la dureté chimique globale (η) sont au voisinage ou supérieures à celle de l'azépine non substituée ce qui traduit une stabilité analogue ou supérieure à l'azépine. Cependant, on remarque que les composés substitués par le groupement aldéhyde (A) en position 5 ont tendance à être moins stables vu les valeurs de la dureté moins élevées (annexe 3, Tableaux 33-56, p 174-186).

Chapitre III

Etude des effets de la substitution sur les propriétés structurales et électroniques de 6H-azépine [2,1-b]-quinazolin-12-one

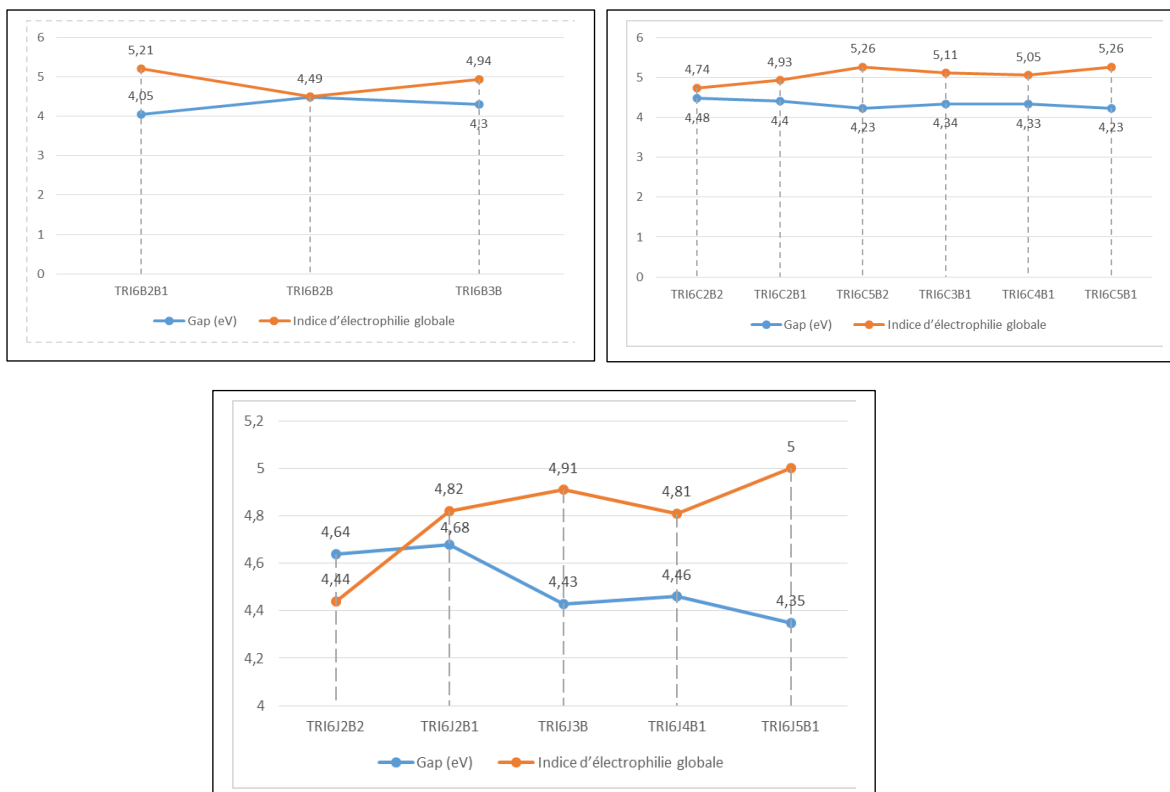
2.2.5.1.e. Indice d'électrophilie globale (ω)³⁹

Dans le cas où l'un des substituants est le groupement amine (K), les composés correspondants montrent des valeurs d'électrophilie globales inférieures ou au voisinage de celle de l'azépine non substituée comprises entre 3.51 et 4.08 eV. La substitution de l'azépine avec le reste des substituants rend la molécule plus électrophile avec des valeurs qui peuvent atteindre 6.88 eV pour Tri 6J5A (annexe 3, Tableaux 33-56, p 174-186).

2.2.5.1.f. Mollesse globale (S)³⁸

D'une manière générale, les valeurs de la mollesse globale enregistrées sont en dessous ou au voisinage de celle de l'azépine (0.42 - 0.52), mis à part le cas où l'aldéhyde (A) occupe la position 5 où on trouve des valeurs plus élevées (annexe 3, Tableaux 33-56, p 174-186).

Les résultats de calculs obtenus révèlent la relation de proportionnalité inverse entre le gap énergétique entre la HOMO et la LUMO de l'édifice et son indice d'électrophilie globale.



Figures 19-21. Variation de l'indice d'électrophilie globale en fonction du gap énergétique entre la Homo et la Lumo.

Chapitre III

Etude des effets de la substitution sur les propriétés structurales et électroniques de 6H-azépine [2,1-b]-quinazolin-12-one

2.2.5.2. Indices de Fukui ⁴⁰

- Cas où l'un des substituants est le groupement trifluorométhyle (B) fixé en position 6.

Dans le cas où le 2^{ème} substituant est le groupement aldéhyde (A), le caractère nucléophile s'améliore ⁴¹ sur les sites N₁ et N₈ de 0.02 quand (A) occupe les positions 2 et 5. Le caractère électrophile augmente ⁴¹ également de 0.02 sur les sites C₂ et C₄ quand (A) est en position 5, et sur les sites C₃ et C₅ quand (A) est en position 2. Une valorisation de l'électrophilie sur le centre N₈ de 0.01 quand (A) est en position 2 et 5.

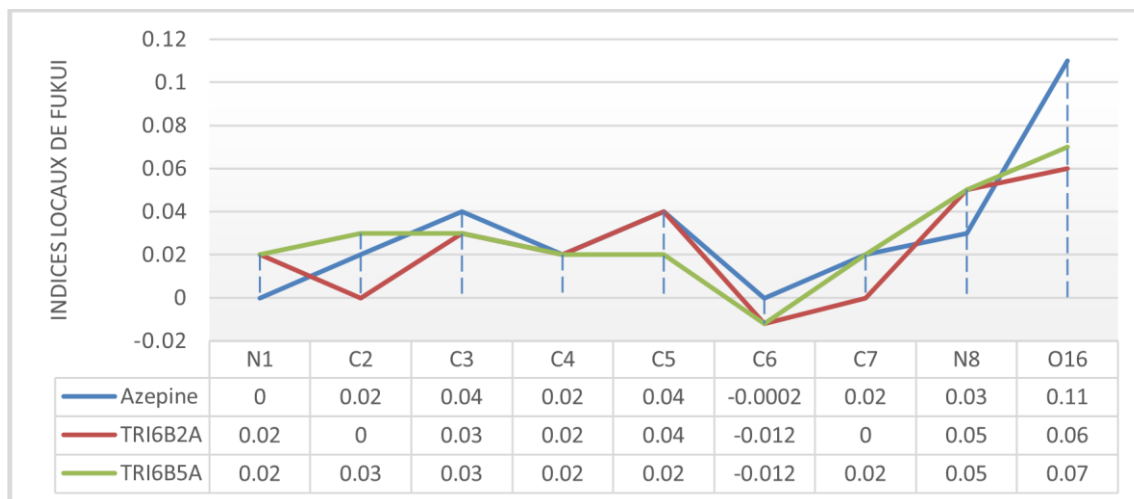


Figure 22. Indices de Fukui (f^-) calculés aux centres réactifs du cycle 6-trifluorométhyl-6H-azépine[2,1-b]-quinazolin-12-one substitué par le groupement formyle.

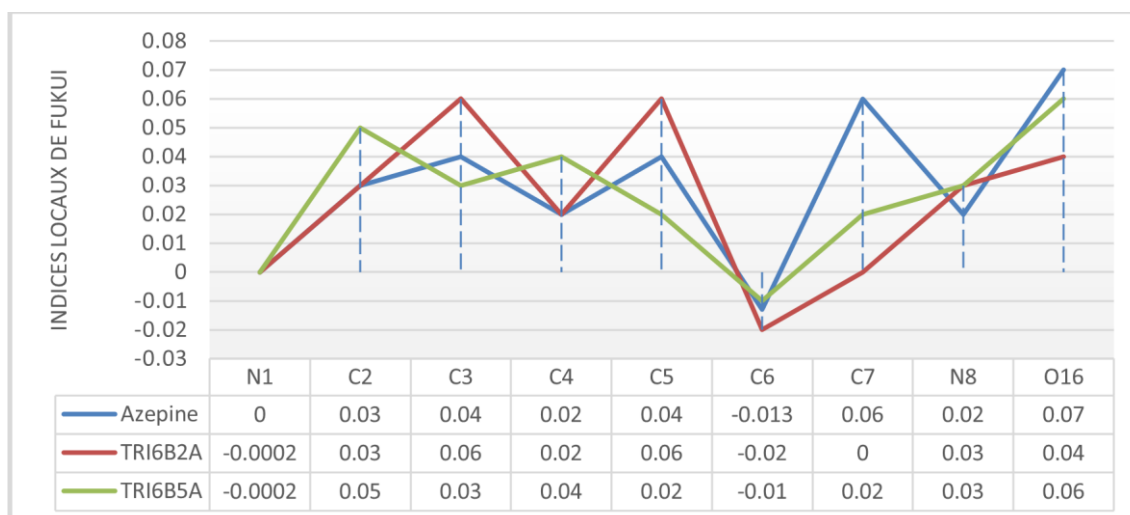


Figure 23. Indices de Fukui (f^+) calculés aux centres réactifs du cycle 6-trifluorométhyl-6H-azépine[2,1-b]-quinazolin-12-one substitué par le groupement formyle.

Chapitre III

Etude des effets de la substitution sur les propriétés structurales et électroniques de 6H-azépino [2,1-b]-quinazolin-12-one

Dans le cas où le 2^{ème} substituant est le groupement trifluorométhyle (B) occupant les positions 2 et 3, le caractère nucléophile augmente aux centres N₁ et C₇ respectivement d'une valeur de 0.02, aux centres C₂, C₃, C₄, C₅, C₇ d'une valeur de 0.01, et au centre N₈ d'une valeur de 0.03. Le groupement (B) en position 2 fait augmenter le caractère électrophile au niveau des centres C₂, C₃, C₄, C₅ et N₈ de 0.01 à 0.02. Alors que sa position en 3 améliore l'électrophilie au centre C₂ de 0.01.

Le groupement cyano (C) en position 2 augmente la nucléophilie du centre C₇ de 0.01. Alors quand il est positionné en 4, il élève la nucléophilie des centres N₁ de 0.02 et C₂, C₃ de 0.01, et N₈ de 0.03. Le groupement (C) en position 3 et 5 fait augmenter la nucléophilie au centre C₇ de 0.01. On ce qui concerne l'électrophilie, le centre C₂ devient plus électrophile de 0.01 à 0.02 quand (C) occupe les positions 2, 3, et 4. Une surestimation du caractère électrophile au niveau des centres C₄ et N₈ de 0.01 et C₅ de 0.03 quand le groupement cyano (C) occupe les positions 5, 4, 4 respectivement.

Le groupement carboxyle (J) en position 2 augmente la nucléophilie des centres N₁, et N₈ de 0.02 à 0.03. En occupant la même position le groupement carboxyle augmente également l'électrophilie des centres C₃, C₄, C₅ et N₈ d'une valeur de 0.01 à 0.02 par rapport à l'azépine non substituée.

L'amine (K) comme 2^{ème} substituant, occupant la position 2 fait augmenter la nucléophilie des sites C₂, C₃, et C₅ de 0.02 et du site N₈ de 0.01. En position 4 il améliore la nucléophilie du site C₂ et C₄ de 0.01 et en occupant la position 5 il améliore la nucléophilie du site C₇ de 0.01, par rapport à l'azépine non substituée. L'électrophilie augmente sur le site C₂ de 0.01, N₈ de 0.02 et O₁₆ de 0.01 dans le cas où l'amine occupe les positions 5, 2 et 2 respectivement. Elle s'élève également sur le site C₄ de 0.01 à 0.02 si l'amine occupe les positions 4 et 5.

Le chlore (M) en position 2 fait augmenter la nucléophilie des sites N₁ et C₄ de 0.02, le site C₃ de 0.01 et le site N₈ de 0.03. Le chlore en position 4 et 5 améliore la nucléophilie des sites C₇, C₂ de 0.01 par rapport à celle de l'azépine non substituée. L'électrophilie augmente au niveau du site C₂ de 0.01 si le chlore occupe les positions 3 et 5, Le caractère électrophile s'élève également sur les centres C₄ et N₈ de 0.02 et sur le centre O₁₆ de 0.01 si le chlore occupe la position 5, 2 et 2 respectivement.

Chapitre III

Etude des effets de la substitution sur les propriétés structurales et électroniques de 6H-azépine [2,1-b]-quinazolin-12-one

- Cas où l'un des deux substituant est le groupement Cyano (C) fixé en position 6.

Dans le cas où le deuxième substituant est le groupement aldéhyde (A), on note une dégradation du caractère nucléophile et électrophile sur l'ensemble des sites qui constituent le cycle azépine, à l'exception du site C₄ où il gagne plus d'électrophilie d'une valeur de 0.01 par rapport à l'azépine non substituée.

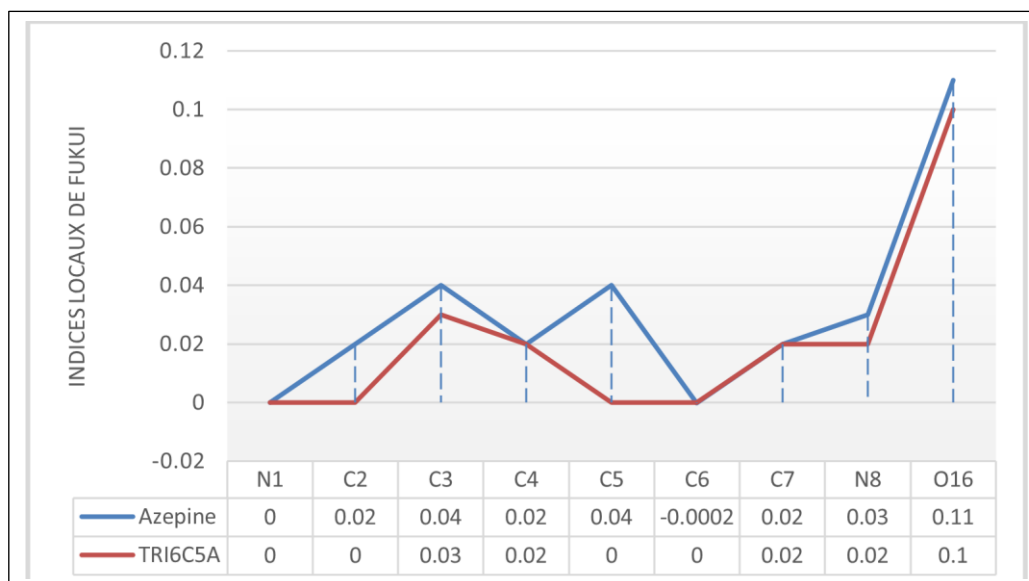


Figure 24. Indices de Fukui (f^-) calculés aux centres réactifs du cycle 6-cyano-6H-azépine[2,1-b]-quinazolin-12-one substitué par le groupement formyle.

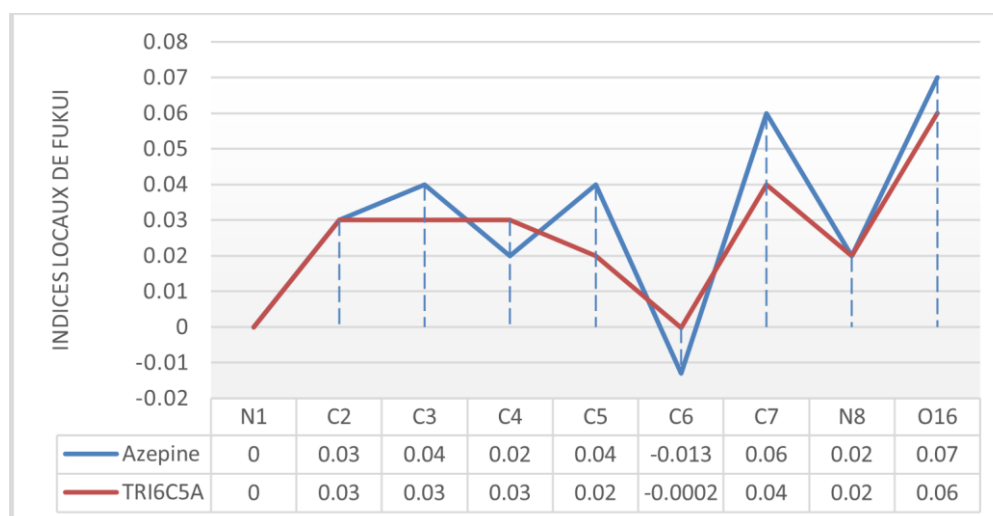


Figure 25. Indices de Fukui (f^+) calculés aux centres réactifs du cycle 6-cyano-6H-azépine[2,1-b]-quinazolin-12-one substitué par le groupement formyle.

Chapitre III

Etude des effets de la substitution sur les propriétés structurales et électroniques de 6H-azépine [2,1-b]-quinazolin-12-one

Le centre N₁ devient plus nucléophile d'une valeur de 0.02 à 0.03 quand le groupement trifluorométhyle (B) occupe les positions 5, 3 et 2. La nucléophilie s'améliore aussi sur le centre C₇ d'une valeur de 0.01 par rapport à l'azépine non substituée si (B) est en position 2, 4, 5 et sur le centre N₈ de 0.03 quand (B) occupe les positions 2, 3 et 5. Les centres C₂, C₄ et O₁₆ deviennent plus nucléophiles de 0.01 si (B) occupe les positions 3, 3 et 2 respectivement. D'autre côté, le caractère électrophile s'élève sur le centre C₂ d'une valeur de 0.01 à 0.02 quand (B) occupe les positions 2, 3, 5 et sur le centre C₄ d'une valeur similaire (0.01 à 0.02) si (B) occupe les positions 4 et 5. Le site N₈ devient plus électrophile d'une valeur de 0.01 à 0.02 si (B) occupe les positions 2, 3 et 5. Le (B) en position 2 augmente l'électrophilie sur le centre C₃ de 0.03, et sur C₅ de 0.02.

Le substituant Cyano (C) en position 2 fait augmenter la nucléophilie sur le site N₁ de 0.02 et N₈ de 0.03. En position 5, il élève le caractère nucléophile sur les sites N₁ de 0.02, C₂ de 0.01 et N₈ de 0.02. Le groupement cyano en position 2 augmente également l'électrophilie au niveau des sites C₃ de 0.03, C₅ de 0.02 et N₈ de 0.01. Les centres C₂, C₄ et N₈ deviennent plus électrophile de 0.02, 0.03 et 0.01 respectivement quand (C) occupe la position 5.

Le groupement carboxyle (J) en position 5 fait augmenter la nucléophilie au niveau des centres N₁ de 0.02, C₂ de 0.01 et N₈ de 0.02, et en occupant la position 2, le groupement (J) élève la nucléophilie sur les centres N₁ de 0.02 et N₈ de 0.03. Les centres C₂, C₄ et N₈ deviennent plus électrophile de 0.01, 0.02 et 0.01 lorsque le groupement (J) est en position 5. En position 2 le groupement carboxyle améliore l'électrophilie aux centres C₃, C₅ et N₈ de 0.01.

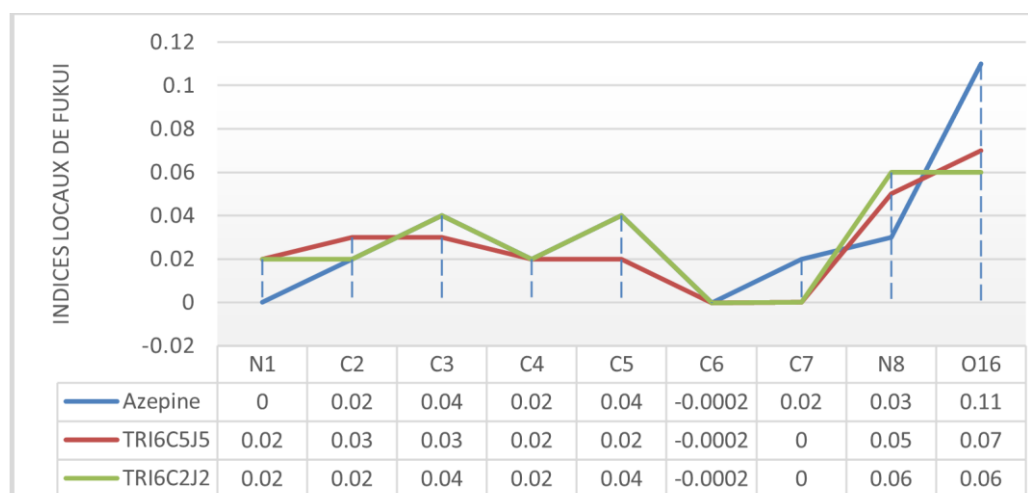


Figure 26. Indices de Fukui (f^-) calculés aux centres réactifs du cycle 6-cyano-6H-azépine[2,1-b]-quinazolin-12-one substitué par le groupement carboxyle.

Chapitre III

Etude des effets de la substitution sur les propriétés structurales et électroniques de 6H-azépine [2,1-b]-quinazolin-12-one

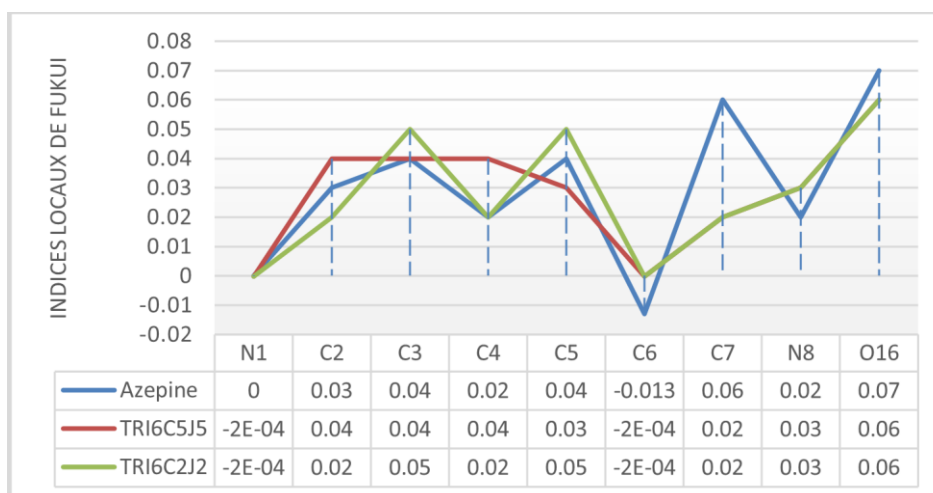


Figure 27. Indices de Fukui (f^+) calculés aux centres réactifs du cycle 6-cyano-6H-azépine[2,1-b]-quinazolin-12-one substitué par le groupement carboxyle.

Le groupement amine (K) en position 4 augmente la nucléophilie des sites C₂ et C₄ de 0.01. En position 5 il augmente la nucléophilie du centre C₇ de 0.01. L'amine en position 2 fait augmenter l'électrophilie au centre C₄ de 0.02, et en position 5, il élève l'électrophilie sur le site C₂ et C₄ de 0.01.

Le chlore (M) en position 5 augmente la nucléophilie des sites N₁, C₂ et N₈ de 0.02 et du site C₄ de 0.01. L'azépine chlorée en position 5 acquiert du caractère électrophile au niveau des sites C₄ et N₈ de 0.01 et l'azépine chlorée en position 4 augmente du caractère électrophile au centre C₄ de 0.02 par rapport à l'azépine non substituée.

- Cas où l'un des deux substituants est le groupement carboxyle (J) fixé en position 6.

Dans le cas où le deuxième substituant est l'aldéhyde (A), les sites N₁ et N₈ deviennent plus nucléophile d'une valeur de 0.02 quand (A) occupe les positions 2 et 5 respectivement. Le groupement aldéhyde en position 2 améliore l'électrophilie du site C₃ de 0.02 et des sites C₅ et N₈ de 0.01. En position 5, l'aldéhyde améliore l'électrophilie sur les sites C₂ et C₄ de 0.03, et sur le site N₈ de 0.01.

Chapitre III

Etude des effets de la substitution sur les propriétés structurales et électroniques de 6H-azépine [2,1-b]-quinazolin-12-one

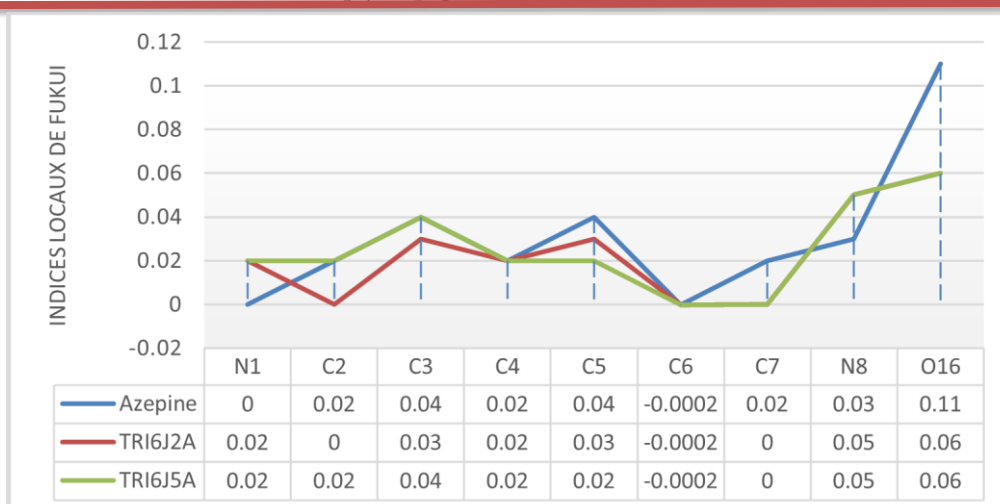


Figure 28. Indices de Fukui (f^-) calculés aux centres réactifs du cycle acide 6H-azépine[2,1-b]-quinazolin-12-one-6-carboxylique substitué par le groupement formyle.

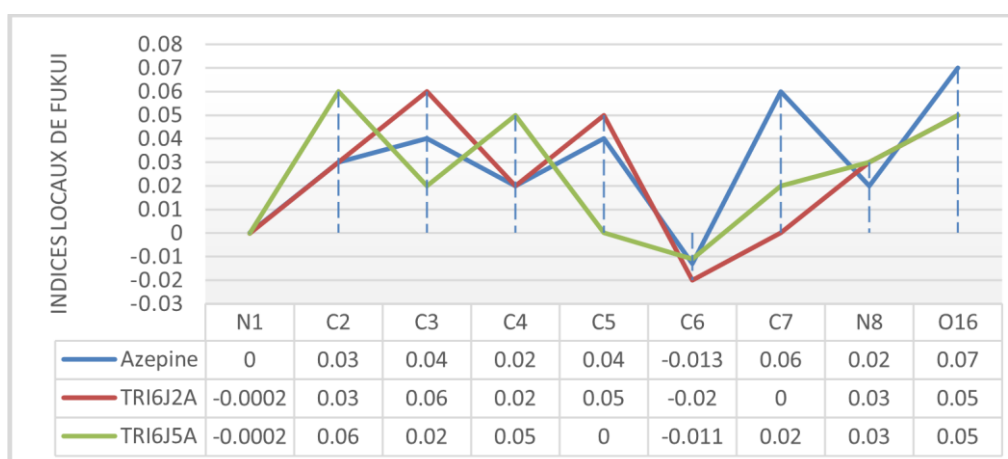


Figure 29. Indices de Fukui (f^+) calculés aux centres réactifs du cycle acide 6H-azépine[2,1-b]-quinazolin-12-one-6-carboxylique substitué par le groupement formyle.

La nucléophilie augmente au niveau du site N₁ de 0.02, quand le groupement trifluorométhyle (B) occupe les positions 2, 3, 4 et 5. Le centre C₂ devient plus nucléophile de 0.01 quand (B) occupe les positions 3, 4 et 5. Le caractère nucléophile s'accroît également sur le centre C₄ de 0.01 à 0.02 quand (B) occupe les positions 2 et 3 et sur le site N₈ de 0.02 à 0.03 quand (B) est en position 2, 3, 4 et 5. Une surestimation de la valeur de l'indice d'électrophilie locale au niveau du site C₂ de 0.01 à 0.02, par rapport à l'azépine non substituée quand (B) occupe les positions 3, 4 et 5. Les sites C₃ et C₄ deviennent plus électrophile d'une

Chapitre III

Etude des effets de la substitution sur les propriétés structurales et électroniques de 6H-azépine [2,1-b]-quinazolin-12-one

valeur de 0.02 quand (B) occupe les positions 2 et 5 respectivement. L'électrophilie augmente également sur le site C₄ de 0.02 si (B) occupe la position 5 et sur C₅ de 0.01 à 0.02 si (B) occupe les positions 2 et 4 et au site N₈ de 0.01 à 0.02 quand (B) occupe les positions 2, 3, 4 et 5.

Le groupement Cyano en position 3 augmente la nucléophilie aux centres N₁, C₂ et N₈ de 0.02 et au centre C₄ de 0.01. Le (C) en position 4 améliore la nucléophilie au niveau des centres N₁ et N₈ de 0.02 et C₂ de 0.01. En position 5 il augmente la nucléophilie aux centres N₁, C₂, N₈ de 0.02. L'électrophilie, quant à elle, elle augmente sur le site C₂ et N₈ de 0.01 à 0.02 quand (C) occupe les positions 3, 4 et 5. Le groupement Cyano en position 4 et 2 augmente l'électrophilie du site C₅ de 0.01 à 0.02. Les centres C₃ et C₄ gagnent un excès d'électrophilie de 0.03 et 0.02 quand (C) occupe la position 2 et 5 respectivement.

Le groupement carboxyle en position 5 fait augmenter la nucléophilie des centres N₁ et N₈ de 0.02 et C₂ de 0.01. Il augmente également l'électrophilie sur les sites C₂ et N₈ de 0.01 et C₄ de 0.02.

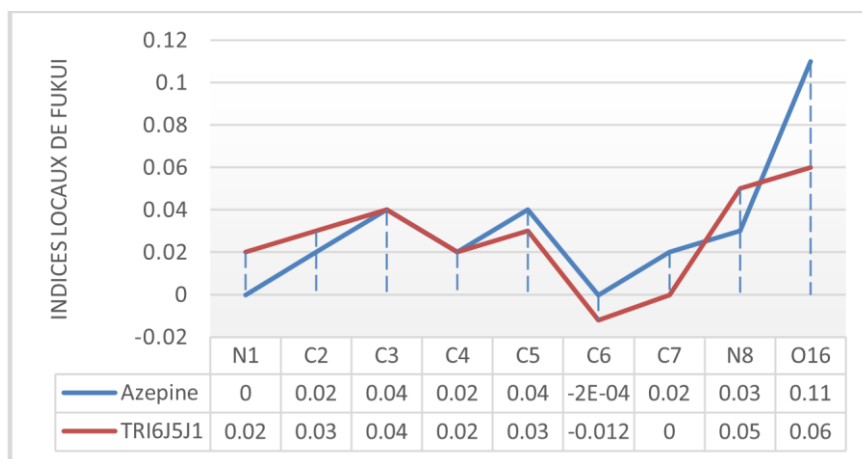


Figure 30. Indices de Fukui (f^-) calculés aux centres réactifs du cycle acide 6H-azépine[2,1-b]-quinazolin-12-one-6-carboxylique substitué par le groupement carboxyle.

Chapitre III
Etude des effets de la substitution sur les propriétés structurales et électroniques de 6H-azépino [2,1-b]-quinazolin-12-one

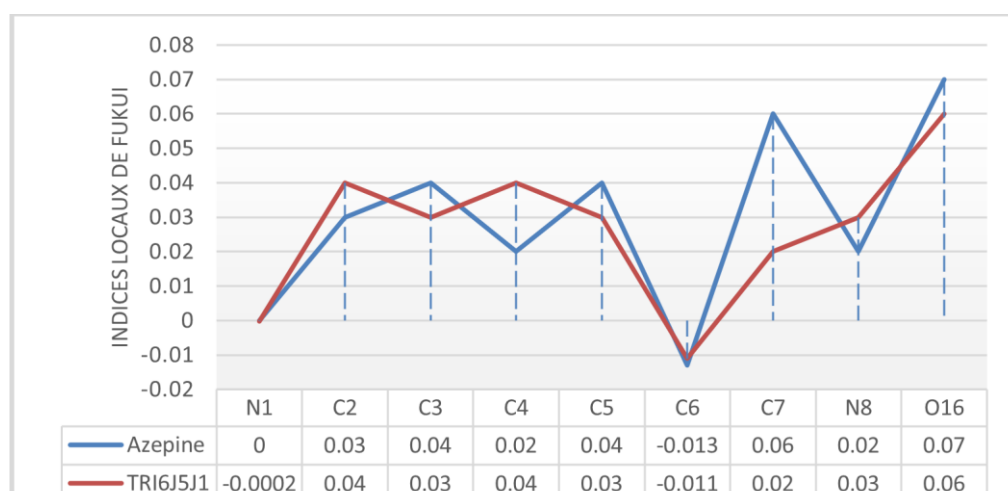


Figure 31. Indices de Fukui (f^+) calculés aux centres réactifs du cycle acide 6H-azépino[2,1-b]-quinazolin-12-one-6-carboxylique substitué par le groupement carboxyle.

Le groupement amine (K) en position 3 augmente la nucléophilie au centre C₂ de 0.05 et N₈ de 0.03. En position 4 le groupement amine élève la nucléophilie sur les sites C₂ et N₈ de 0.01 et sur le site C₅ de 0.04. Une valorisation de l'électrophilie sur le site N₈ de 0.01 si le groupement amine (K) occupe la position 3 et 4.

Une Substitution de l'acide azépinoquinazolinone-6-carboxylique par le chlore (M) augmente le caractère nucleophile d'une valeur de 0.02 sur le site N₈ quand le chlore occupe la position 2 et sur les sites N₁, C₂, et N₈ quand il est en position 3 et 4. En position 4, la nucleophilie augmente de 0.01 sur le centre C₅, en position 5 elle augmente de 0.02 sur les centres C₂ et N₈, et de 0.01 sur C₄. L'électrophilie s'élève d'une valeur de 0.01 au niveau du site C₂ quand l'atome de chlore est positionnée en 3, sur C₃ s'il est en position 2 et 4, sur N₈ s'il est en position 2, 3, 4 et 5 et enfin sur O₁₆ quand le chlore occupe la position 2.

- Cas où l'un des deux substituants est l'atome de chlore (M) fixé en position 6.

La substitution de la 6-chloroazépinoquinazolinone par le groupement aldehyde (A) fait que le caractère nucléophile et électrophile sur l'ensemble des centres réactifs sur le cycle azépine soit moindre que celle de l'azépine non substituée ou reste à son voisinage, à l'exception du site C₃ qui montre une électrophilie un peu plus prononcée.

Chapitre III

Etude des effets de la substitution sur les propriétés structurales et électroniques de 6H-azépine [2,1-b]-quinazolin-12-one

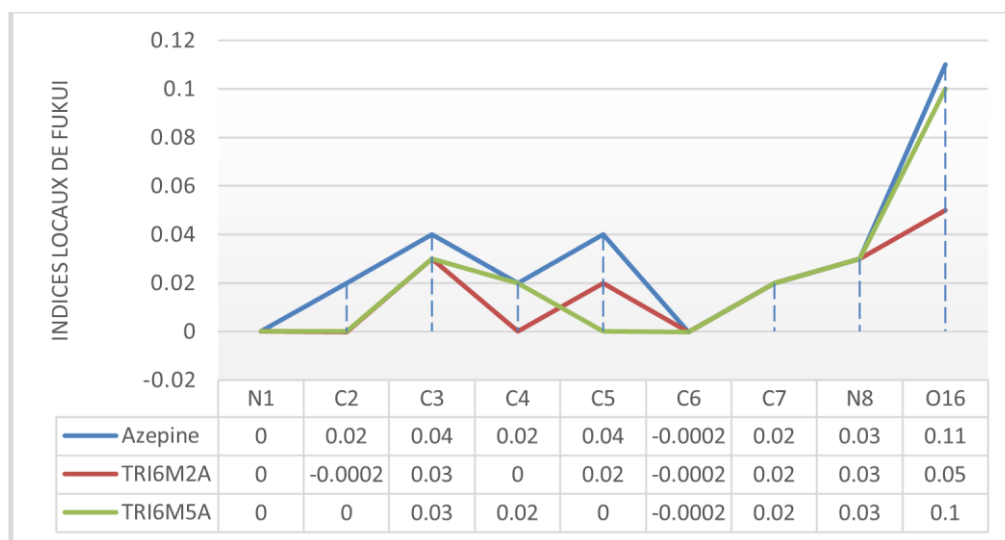


Figure 32. Indices de Fukui (f^-) calculés aux centres réactifs du cycle 6-chloro-6H-azépine[2,1-b]-quinazolin-12-one substitué par le groupement aldéhyde.

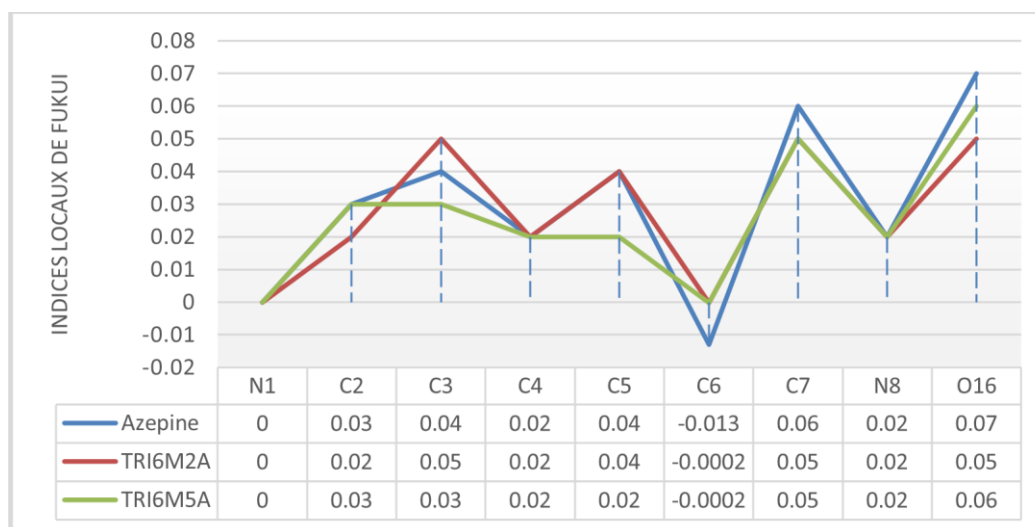


Figure 33. Indices de Fukui (f^+) calculés aux centres réactifs du cycle 6-chloro-6H-azépine[2,1-b]-quinazolin-12-one substitué par le groupement aldéhyde.

Dans le cas où le 2^{ème} substituant est le trifluorométhyle (B), on note une augmentation du caractère nucléophile sur les sites N₁ et N₈ d'une valeur de 0.02 et 0.03 quand (B) occupe la position 2. Une surestimation de 0.01 au niveau du centre C₄ quand (B) occupe les positions 2 et 4, sur C₇ si (B) occupe les positions 2, 3, 4 et 5, et sur le centre O₁₆ si (B) occupe la position 2. Le caractère électrophile s'accroît également sur les sites C₂, C₃, C₄, C₅ N₈ d'une valeur qui varie entre 0.01 et 0.02.

Chapitre III

Etude des effets de la substitution sur les propriétés structurales et électroniques de 6H-azépine [2,1-b]-quinazolin-12-one

Le substituant cyano (C) fait que le caractère nucléophile diminue au niveau des centres réactifs du cycle ou reste au voisinage de celle de l'azépine non substituée, à l'exception du centre C₇ où il marque une surestimation de 0.01 quand (C) occupe la position 5. Quant à l'électrophilie, les sites C₂, C₃ et C₅ deviennent plus électrophiles d'une valeur de 0.01.

Les calculs effectués ont fourni un seul isomère 6-chloro-nitroazépinequinazolinone. Le groupement nitro (G) occupant la position 2 fait améliorer la nucléophilie au niveau des sites N₁, C₄ et N₈ d'une valeur de 0.01 à 0.03. L'électrophilie s'élève également sur les sites C₃, C₄, C₅ et N₈ d'une valeur de 0.01.

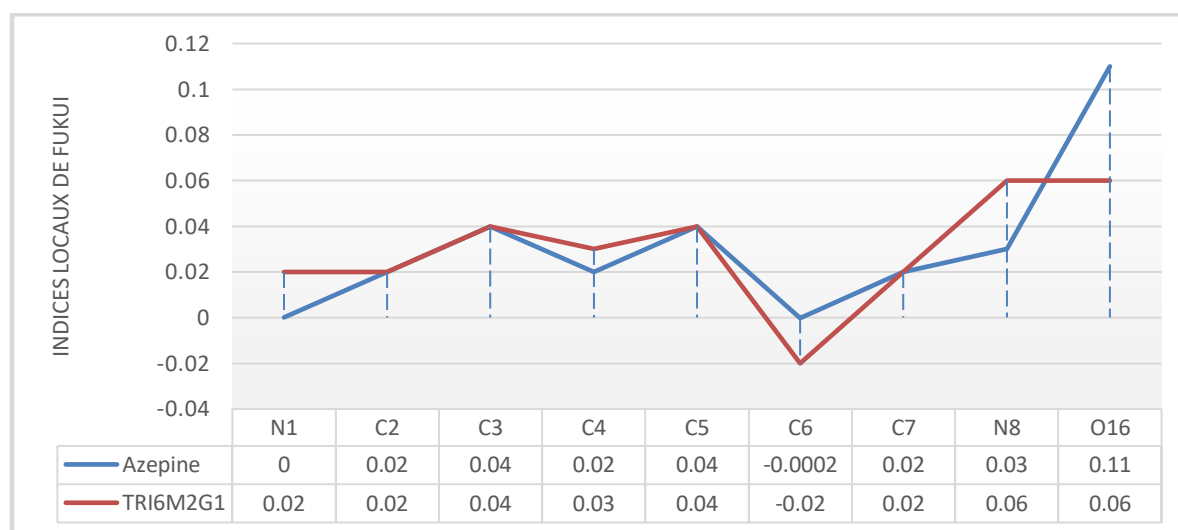


Figure 34. Indices de Fukui (f^-) calculés aux centres réactifs du cycle 6-chloro-6H-azépine[2,1-b]-quinazolin-12-one substitué par le groupement nitro.

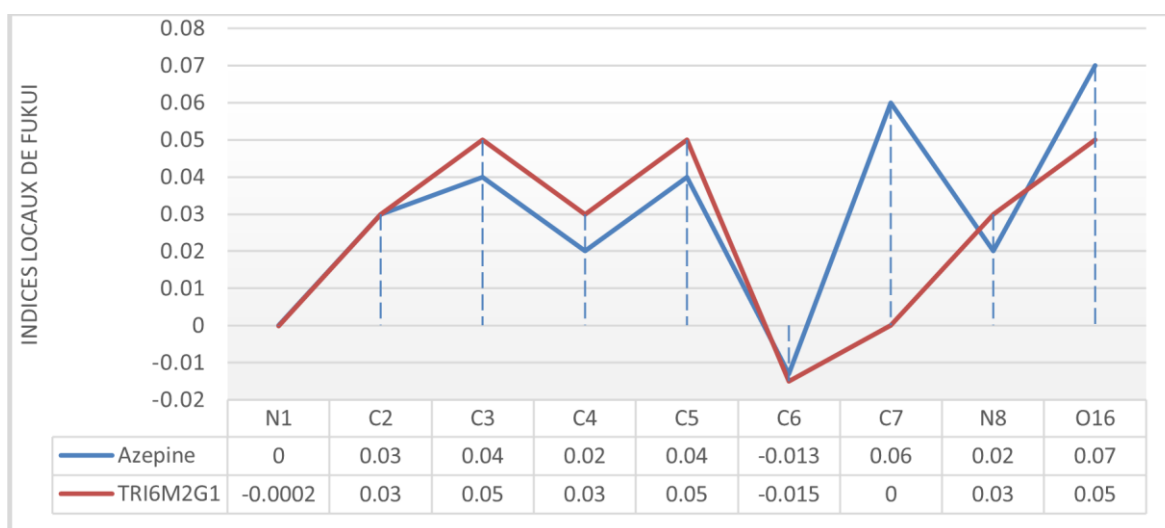


Figure 35. Indices de Fukui (f^+) calculés aux centres réactifs du cycle 6-chloro-6H-azépine[2,1-b]-quinazolin-12-one substitué par le groupement nitro.

Chapitre III

Etude des effets de la substitution sur les propriétés structurales et électroniques de 6H-azépine [2,1-b]-quinazolin-12-one

Dans le cas où le 2^{ème} substituant est le groupement carboxyle (J), les centres N₁, C₂ et N₈ gagne une nucléophilie de 0.02, 0.01, et 0.03 plus grande que celle de l'azépinequinazolinone non substituée. Les centre C₂, C₄ et N₈ gagne plus d'électrophilie d'une valeur varie entre 0.01 et 0.03.

Le substituant amine (K) en position 2 augmente la nucléophilie sur les sites réactifs C₂, C₃, C₅ et N₈ d'une valeur entre 0.01 et 0.02, et en position 4, le site C₄ gagne plus de nucléophilie (0.01 par rapport à l'azépine non substituée). Le groupement amine fait augmenter également l'électrophilie sur les sites C₂, C₄ et N₈ d'une valeur qui varie entre 0.01 et 0.02 selon sa position sur le cycle.

Dans le cas où le 2^{ème} substituant est un atome de chlore (M) on note généralement que le caractère nucléophile et électrophile sur l'ensemble des sites réactifs du cycle diminue ou reste au voisinage de celle de l'azépine non substituée.

Chapitre III

Etude des effets de la substitution sur les propriétés structurales et électroniques de 6H-azépino [2,1-b]-quinazolin-12-one

Détail des calculs

Les calculs DFT ont été faits à l'aide du programme de la fonctionnelle de densité d'Amsterdam (ADF)⁴², développé par Baerends et coworkers⁴³, avec la fonctionnelle B3LYP de type hybride (la fonction d'échange hybride à trois paramètres de Becke⁴⁴ couplée avec la fonctionnelle de corrélation non locale de Lee – Yang – Parr)⁴⁵. La méthode des gradients développée par Velde et al⁴⁶ a été appliquée pour les calculs. Les configurations électroniques des atomes sont décrites par des bases standard STO TZP, (c.-à-d., triple- ζ Slater type orbital). Une approximation de cœur gelé a été employée pour traiter les couches internes jusqu'à 1s pour C, N et O, 2p pour Cl⁴⁶. Des optimisations complètes de géométrie ont été effectuées en utilisant la méthode du gradient analytique développée par Versluis et Ziegler. Des calculs des fréquences de vibration ont été effectués sur tous les composés étudiés pour vérifier que les structures optimisées sont des minimums locaux⁴⁷. Des calculs de la population naturelle au moyen de l'analyse des orbitales naturelles de liaison (NBO)^{33, 34, 35} ainsi que des indices de réactivité obtenus en utilisant la méthode DFT basée sur la théorie des orbitales frontières^{48, 49}. Les représentations des structures moléculaires et orbitales moléculaires ont été faites en utilisant les programmes ADF-GUI⁴² et MOLEKEL4.1⁵⁰ respectivement.

Conclusion

Dans ce chapitre, la structure moléculaire et les propriétés géométriques et électroniques du tricycle 6H-azépino [2,1-b]-quinazolin-12-one ont été étudiés. L'influence de la substitution sur le cycle azépine et sur l'ensemble de l'édifice tricyclique a été discutée.

Dans les composés azépino-quinazolinones monosubstituées, la planéité du noyau azépine est en fonction de la nature du substituant et sa position sur le cycle. La longueur des liaisons qui forment le cycle azépine sont en générale de même ordre que celle de l'azépine non substituée (différence de 0 - 0.02 Å). Un rétrécissement de 0.06 Å est noté au niveau de la liaison C₇-N₈ dans le composé (TRI 6B), ainsi qu'une hausse de même ordre au niveau de la liaison N₁-C₂ dans le composé (TRI2K). Le calcul des charges naturelles montre que les sites N₁, C₃, C₄, C₅, C₆ et N₈ possèdent des charges formelles négatives, tandis que C₇ et C₉ ont des charges formelles positives avec quelques exceptions. Les azépino-quinazolinones monosubstituées procurent plus de stabilité traduite par des niveaux énergétiques plus basses des orbitales frontières, avec des orbitales LUMO encore plus basse dans les trifluorométhyl-azépino-quinazolinones et les cyano-azépino-quinazolinones. Les structures chlorées présentent des niveaux HOMO et LUMO moins bas. Tandis que les azépines aminées présentent une stabilité analogue ou inférieure à celle de l'azépine non substituée. En revanche, la substitution par le groupement amine confère généralement à l'azépino-quinazolinone moins d'affinité (A), de potentiel d'ionisation (I), d'électrophilie globale (ω) et plus de potentiel chimique. Contrairement aux groupements CF₃, CN, COOH, NO₂, M qui l'accroissent plus d'affinité, de potentiel d'ionisation, d'électrophilie globale et moins de potentiel chimique. Les descripteurs locaux sont calculés.

Le noyau azépine dans la structure moléculaire azépino-quinazolinone bisubstituée perd sa planéité en conservant des longueurs de liaison proches de celles de l'azépino-quinazolinone non substituée (différence de 0 à 0.03 Å). Les sites N₁, C₃, C₄, C₅, C₆ et N₈ sont estimés nucléophiles, alors que C₂ et C₇ sont appréciés électrophiles selon l'analyse de la population naturelle obtenue par les calculs NBO. Ces structures bi-substituées acquièrent plus de stabilité par rapport à l'azépine non substituée et monosubstituée, avec des niveaux énergétiques des orbitales frontières encore plus bas dans le cas où l'un des substituants est le groupement cyano ou carboxyle. Les isomères aminés montrent une stabilité inférieure ou analogue à celle de l'azépine non substituée. Le gap énergétique entre la HOMO et la LOMO est au voisinage ou

Chapitre III

Etude des effets de la substitution sur les propriétés structurales et électroniques de 6H-azépino [2,1-b]-quinazolin-12-one

supérieur de celle de l'azépine non substituée, excepté les structures où l'un des substituant est le groupement formyle en position 5 et les structures TRI6M5C et TRI6M2G1 qui montrent plus de réactivité. Le calcul des descripteurs de réactivité montre que la bi-substitution accorde plus d'affinité, de potentiel d'ionisation, d'électrophilie globale et moins de valeur de potentiel chimique, à moins que l'un des deux substituants soit le groupement amine. La bi-substitution confère également plus de dureté chimique et moins de mollesse globale à moins que l'un des deux substituants soit le groupement formyle positionné en 5. Les indices locaux sont calculés pour préciser les sites électrophiles et nucléophiles sur le noyau azépine par rapport à celles de l'azépine-quinazolinone non substituée.

Références

- ¹ Tietze. L. F, (1996), Domino reactions in organic synthesis. *Chem. Rev.* 96, 115–136.
- ² Tietze. L. F, Modi A. (2000), Multicomponent domino reactions for the synthesis of biologically active natural products and drugs. *Med. Res. Rev.* 20, 304–322.
- ³ D'Souza. D. M, Mueller. T. J, (2007), multi-component syntheses of heterocycles by transition-metal catalysis. *Chem. Soc. Rev.* 36, 1095–1108.
- ⁴ Priebbenow. D. L, Stewart. S. G, Pfeffer. F. M, (2011), A general approach to N-heterocyclic scaffolds using domino Heck–aza-Michael reactions. *Org. Biomol. Chem.* 9, 1508–1515.
- ⁵ Rixson. J. E, Chaloner. T, Heath. C. H, Tietze. L. F, Stewart. S. G, (2012), The development of domino reactions incorporating the heck reaction: the formation of n-heterocycles. *Eur. J. Org. Chem.* 2012, 544–558.
- ⁶ Khalil. M, Soliman. R, Farghaly. A, Bekhi. t A, (1994), non-steroidal anti-inflammatory agents: novel pyrazolyl-, 1, 2-oxazolyl-, and 1, 3-diazinyl derivatives of 4 (3H)-quinazolinones. *Arch. Pharm.* 327, 27–30.
- ⁷ Bartoli. J, Turmo. E, Alguero. M, Boncompte. E, Vericat. M, Conte. L, et al, (1998), Newazole antifungals. 3. Synthesis and antifungal activity of 3-substituted-4 (3H)-quinazolinone derivatives of 3-amino-2-aryl-1-azolyl-2-butanol. *J. Med. Chem.* 41, 1869–1882.
- ⁸ Liverton. N. J, Armstrong. D. J, Claremon. D. A, Remy. D. C, Baldwin. J. J, Lynch R. J, et al, (1998), Nonpeptide glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: substituted quinazolinones and quinazolinones as potent fibrinogen receptor antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 8, 483–486.
- ⁹ Malecki. N, Carato. P, Rigo. B, Goossens. J. F, Houssin. R, Bailly. C, et al, (2004), Synthesis of condensed quinolines and quinazolines as DNA ligands. *Biorg. Med. Chem.* 12, 641–647.
- ¹⁰ Arora. D, Kumar. H, Malhotra. D, Malhotra. M, (2011), Current trends in anticonvulsant 4 (3H)-quinazolinone: a review. *Pharmacologyonline* 3, 659–668.

Chapitre III

Etude des effets de la substitution sur les propriétés structurales et électroniques de 6H-azépino [2,1-b]-quinazolin-12-one

- ¹¹ Chawla. A, Batra C, (2013), Recent advances of quinazolinone derivatives as marker for various biological activities. *Int. Res. J. Pharm.* 4, 49–58.
- ¹² Nepali K, Sharma S, Ojha R, Dhar K. L, (2013), Vasicine and structurally related quinazolines. *Med. Chem. Res.* 22, 1–15.
- ¹³ Dua. PR, Kohli. RP, Bhargava. K.P, (1967), Antitussive activity of some 2,3-di-substituted quinazolones. *Indian J Med Res* 55(1):55–59.
- ¹⁴ Kleemann. A, Engel. J, Kutscher. B, Reichert. D, (1999), *Pharmaceutical Substances: Syntheses, Patents, Applications*, Hoboken, NJ: Thieme Stuttgart.
- ¹⁵ Abraham. D. J, (2003), *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*. Hoboken, NJ: Wiley Online Library; 10.1002.
- ¹⁶ Agirbas. H, Kemal. B, Budak. F, (2011), Synthesis and structure–antibacterial activity relationship studies of 4-substituted phenyl-4, 5-dihydrobenzo [f][1, 4] oxazepin-3 (2H)-thiones. *Med. Chem. Res.* 20, 1170–1180.
- ¹⁷ Kumar. H.V, Gnanendra. C.R, Naik, N, Gowda, C.D, (2008), In Vitro Antioxidant Activity of Dibenz[b,f]azepine and its Analogues. *E-J. Chem.* 5, 1123–1132.
- ¹⁸ Kumar. H.V, Ambati. R.R, Sadineni. V, Naik. N, (2010), Evaluation of In Vitro Antioxidant Activity of 5H-dibenz [b, f] azepine and Its Analogues. *J. Phys. Sci.* 21, 79–92.
- ¹⁹ van Rossum. J.M, (1963), The Relation Between Chemical Structure and Biological Activity. *J. Pharm. Pharmacol.* , 15, 285–316.
- ²⁰ Nepali. K, S. Bande .M, Sapra. S, Garg .A, Kumar .S, Sharma .P, Goyal .R, Kumar Satti .N, Suri .O.P, Lal Dhar .K, (2012), Antitussive effects of azepino[2,1-b]quinazolones, *Med Chem Res* 21:1271–1277.
- ²¹ Shaabani. S, Shaabani. A, Kucerakova. M, Dusek. M, (2019), A One-Pot Synthesis of Oxazepine-Quinazolinone bis-Heterocyclic Scaffolds via Isocyanide-Based Three-Component Reactions, *Front Chem.* ; 7: 623.
- ²² Szymańska .M, Majerz. A, (2022), Theoretical Study of the Geometry of Dibenzazepine Analogues, *Molecules* 27(3), 790.

Chapitre III

Etude des effets de la substitution sur les propriétés structurales et électroniques de 6H-azépino [2,1-b]-quinazolin-12-one

- ²³ Budruev A. V, Dzhons D.Y, Faerman. V. I, Fukin. G. K, Shavyrin. A. S, (2016), Photochemical synthesis of 6-substituted 12-oxo-6,12-dihydroazepino[2,1-b] quinazolines, *Chemistry of Heterocyclic Compounds* 52 (9), 694–699.
- ²⁴ Kaur. N, Fang. Y-C, Lee. H.-Y, Singh. A, Nepali. K, Lin. M.-H, Yeh. T.-K, Lai. M.-J, Chan. L, Tu, Y.-K, et al, (2020), Protective effects of 10,11-dihydro-5H-dibenzo [b, f] azepine hydroxamates on vascular cognitive impairment. *Eur. J. Med. Chem.* 187, 111915.
- ²⁵ Vaghi. L, Gaudino. E, Cravotto. G, Palmisano. G, Penoni. A, (2013), A Structurally Diverse Heterocyclic Library by Decoration of Oxcarbazepine Scaffold. *Molecules* 181, 13705–13722.
- ²⁶ Kubota. K, Kurebayashi. H, Miyachi. H, Tobe. M, Onishi. M, Isobe. Y, (2011), Synthesis and structure–activity relationship of tricyclic carboxylic acids as novel anti-histamines. *Bioorg. Med. Chem.*, 19, 3005–3021.
- ²⁷ Drideh. S, Zouchoune. B, Zendaoui. S.M, Saillard. J.Y, (2018), Electronic structure and structural diversity in indenyl in heterobinuclear transitionmetal half-sandwich complexes S. *Theor Chem Acc* 137:1–12
- ²⁸ Chetioui. S, Zouchoune. B, Merazig. H, Bouaoud. S.E, Rouag. D, Djukic. J.P, (2021), Synthesis, spectroscopic characterization, crystal structure and theoretical investigation of two azo-palladium (II) complexes derived from substituted (1-phenylazo)-2-naphtol. *Transit Met Chem* 46:91–101
- ²⁹ Nemdili. H, Zouchoune. B, Zendaoui. M.S, Ferhati. A, (2019), Structural, bonding and redox properties of 34-electron bimetallic complexes and their oxidized of 32- and 33-electrons and their reduced of 35- and 36-electrons derivatives containing the indenyl fused π -system: a DFT overview. *Polyhedron* 160:219–228
- ³⁰ Dewar. M.J.S, and Trinajstic. N, (1970), *Tetrahedron*, 26, 4269.
- ³¹ (a) Minkin. V.I, Glukhovtsev. M.N, and Simkin. B. Ya, (1994), *Aromaticity and Antiaromaticity. Electronic and Structural Aspects*, John Wiley & Sons, Inc., New York,
- (b) Toyota. A, Koseki. S, Umeda. H, Suzuki. M, and Fujimoto. K, (2003), *Journal of Physical Chemistry A*, 107, 2749.

Chapitre III

Etude des effets de la substitution sur les propriétés structurales et électroniques de 6H-azépino [2,1-b]-quinazolin-12-one

- ³² Reed. A. E, Schleyer. P. V. R, (1990), J. Am. Chem. Soc., 112, 1434.
- ³³ Te Velde. G, Bickelhaupt. F.M, Baerends. E.J, Fonseca Guerra. C, van Gisbergen. S.J.A, Snijders. J.G, Ziegler. T.J, (2001), Chemistry with ADF. Comput. Chem., 22, 931–967.
- ³⁴ Fonseca Guerra. C, Snijders. J.G, teVelde. G, Baerends. E.J, (1998), Towards an order-N DFT method. Theor. Chem. Acc. 99, 391–403.
- ³⁵ www.scm.com, Vrije Universiteit: Amsterdam, (2019), SCM, Theoretical Chemistry ADF2019, 302, The Netherlands.
- ³⁶ Pearson. R. G, (1987), Journal of Chemical Education., 64, 561.
- ³⁷ Parr. R. G, Wang. W, (1989), Density Theory for atoms and Molecules, Oxford University Press: Oxford.
- ³⁸ Pearson. R. G, (1983), J. Am. Chem. Soc, 105, 7512.
- ³⁹ Parr. R. G, Szentpaly. L. V, Liu. S, (1999), J. Am.Chem. Soc., 122, 1922.
- ⁴⁰ Yang. W, Mortier. W. J, (1986), J. Am. Chem. Soc, 108, 5708.
- ⁴¹ Chattaraj. P. K, Nath. S, Sannigrahi. A. B, (1994), J. Phys. Chem, 98, 9143.
- ⁴² ADF2007.01, Theoretical Chemistry, Vrije Universiteit, Amsterdam, The Netherlands, SCM.
- ⁴³ (a)Baerends. E.j, Ellis. D.E, P. Ros (b) te Velde, G, Baerends, E.J, (1992), J. Comput. Phys., 99, 84 (c) Fonseca Guerra. C, Snijders. J.G, te Velde. G, Baerends. E.J, (1998), Theor. Chim. Acc., 99, 391 (d) Bickelhaupt. F.M, Baerends. E.J, (2000), Rev. Comput. Chem., 15, 1
- (e) te Velde. G, Bickelhaupt. F.M, Fonseca Guerra. C, van Gisbergen. S.J.A, Baerends. E.J, Snijders. J.G, Ziegler. T, (2001), J. Comput. Chem., 22, 931.
- ⁴⁴ Becke AD, (1993), Density-functional thermochemistry III. The role of exact exchange. J Chem Phys 98:5642–5648
- ⁴⁵ Lee. C, Yang. W, Parr. R.G, (1998), Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron den- sity. Phys Rev B 37 : 785–789
- ⁴⁶ te Velde. G, Bickelhaupt. F.M, Fonseca Guerra. C, van Gisbergen. S.J.A, Baerends E.J, Snijders J.G, Ziegler. T, (2001), J. Comput. Chem., 22, 931.
- ⁴⁷ Verluis. L, Ziegler. T, (1988), J. Chem. Phys., 88, 322.

Chapitre III

Etude des effets de la substitution sur les propriétés structurales et électroniques de 6H-azépine [2,1-b]-quinazolin-12-one

- ⁴⁸ Fukui. K, Yonezawa. T, et Shingu. H, (1952), A Molecular Orbital Theory of Reactivity in Aromatic Hydrocarbons, J. Chem. Phys. 20, 722-725.
- ⁴⁹ Fukui. K, Yonezawa. T, Nagata. C, Shingu. H , (1954), Molecular Orbital Theory of Orientation in Aromatic, Heteroaromatic and Other Conjugated Molecules », J. Chem. Phys. 22, 1433-1442.
- ⁵⁰ Flükiger. P, Lüthi. H.P, Portmann. S, Weber. (2000–2001), J, MOLEKEL, Version 4.3. win32, Swiss Center for Scientific Computing (CSCS), Switzerland.

CHAPITRE IV

*Structures moléculaires et électroniques,
analyse des liaisons et prédictions des
spectres UV–Vis de la
quinolino[3,2-b]benzodiazépine et de la
quinolino[3,2-b]benzoxazépine et leur
complexes de métaux de transition
 $M(L)_2Cl_2$ et $M(L)Cl_2$.*

Introduction

L'application de complexes de métaux de transition comme médicaments à base de complexes métalliques suggère qu'ils les confèrent un immense potentiel^{1,2} en raison de leur variété de modes de coordination, les charges nettes, et le potentiel redox, ce qui leur permet d'agir comme inhibiteur d'enzymes³. Les complexes de métaux de transition hétérocycliques ont reçu une grande importance dans de nombreux domaines en raison de leur capacité d'agir en tant que médicaments potentiels⁴⁻⁹. La coordination entre le fragment métallique et les ligands entraîne une énorme modification des propriétés biologiques des deux composants. Généralement, les complexes métalliques de ligands hétérocycliques acquièrent plus d'affinité biologique par rapport à leurs ligands parents¹⁰.

Comme exemple, les complexes métalliques de quinolone acquièrent des activités biologiques améliorées par rapport à la quinolone prise seule¹¹⁻¹³. En conséquence, les complexes de métaux de transition des types ML_2Cl_2 ($M = Co, Ni$) et MCl_2 ($M = Zn, Cd$) et $L = (QBD) = \text{quinolino}[3, 2-b]\text{benzodiazépine}$ ou $L = (QBO) = \text{quinolino}[3, 2-b]\text{benzoxazépine}$ ont été synthétisés et caractérisés par analyse élémentaire, études magnétiques et techniques spectroscopiques¹⁴. Les (QBD) et (QBO) en tant que ligands hétéro-quadricycliques condensés ont été préparés récemment à base de quinoléine et de benzodiazépine et à base de quinoléine et de benzoxazépine respectivement¹⁴, où les dérivés de la quinoléine correspondent à une large classe de composés hétérocycliques¹⁵ et présentent une excellente activité antifongique¹¹. De plus, les antibiotiques à base de métal-quinoline peuvent présenter une bonne activité antifongique¹⁶.

Au moyen de calculs théoriques utilisant la méthode DFT/B3LYP qui est largement utilisée pour les systèmes apparentés¹⁷⁻²⁶, nous avons tenté de fournir des informations concernant les structures moléculaires et électroniques des complexes de métaux de transition ML_2Cl_2 ($M = Co, Ni$) et $M'Cl_2$ ($M' = Zn, Cd$) et $L = (QBD) = \text{quinolino}[3,2-b]\text{benzodiazépine}$ ou $L = (QBO) = \text{quinolino}[3,2-b]\text{benzoxazépine}$, suivis par la partition des énergies d'interaction on utilisant l'analyse de la décomposition d'énergie (EDA) pour évaluer la force d'interaction en fonction du ligand L et de la nature du métal. Des calculs et des analyses ont été effectués au moyen de l'analyse des orbitales naturelles de liaison (NBO). Enfin, une simulation des spectres UV-Vis a été faite concernant les complexes cités précédemment au moyen de la méthode TD-DFT^{27, 28}.

Chapitre IV

Structures moléculaires et électroniques, analyse des liaisons et prédictions des spectres UV-Vis de la quinolino[3,2 b]benzodiazépine et de la quinolino[3,2 b]benzoxazépine et leur complexes de métaux de transition $M(L)_2Cl_2$ et $M(L)_2Cl$.

1. Les ligands (QBD) et (QBO) libres

Les ligands (QBD) et (QBO) avec 18 électrons- π sont des espèces aromatiques obéissant à la règle de Hückel. En effet, les structures optimisées présentent des géométries planes comme le montre le **Schéma 1a** et **1b**. Pour les ligands (QBD) et (QBO), les distances de liaison C-C et C-N sont dans l'intervalle de 1,37–1,43 et 1,27–1,32Å, respectivement, suggèrent un ordre de liaison de 1,5 correspondant à un schéma délocalisé d'électrons π sur la molécule comme cela a été observé pour les ligands polycycliques^{29–31}.

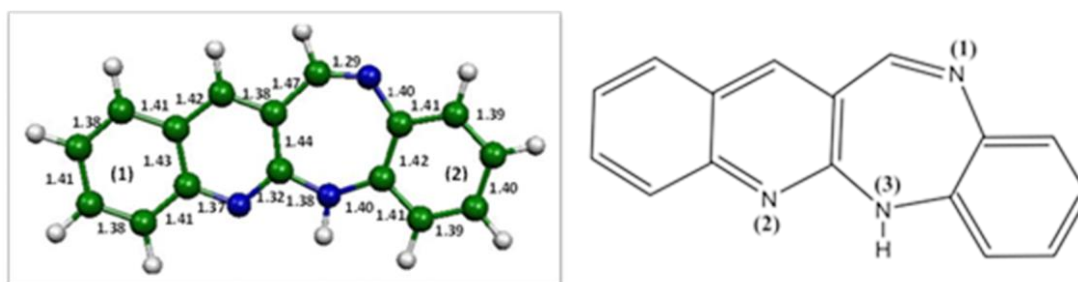


Schéma 1a. Numérotation des atomes, longueurs de liaisons en (Å) et structures optimisées du ligand (QBD).

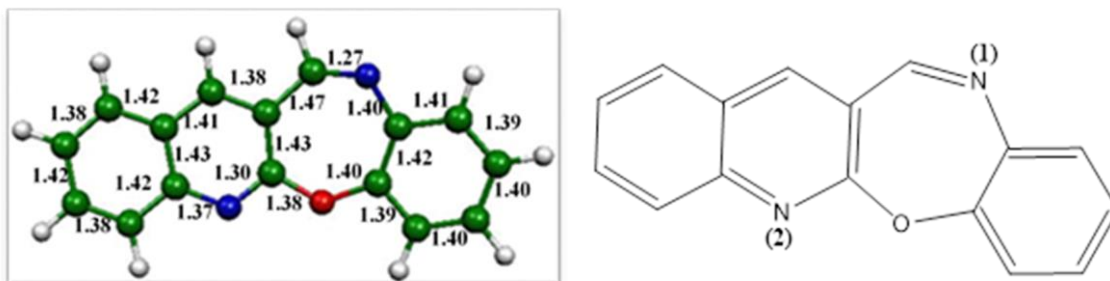


Schéma 1b. Numérotation des atomes, longueurs de liaisons en (Å) et structures optimisées du ligand (QBO).

Les diagrammes des orbitales moléculaires de (QBD) et (QBO) présentés sur la **figure 1** montrent la distribution des 18 électrons- π sur les différentes orbitales, où les HOMO et les HOMO -1 sont principalement localisés sur la benzodiazépine et la benzoxazépine et associés aux paires d'électrons libres de l'azote dans le (QBD) (partie droite du ligand) ou de l'azote et de l'oxygène dans le (QBO), respectivement, prédisant la préférence de réactivité de cette partie en tant que donneur d'électrons. Cependant, les LUMO et LUMO +1 sont principalement

Chapitre IV

Structures moléculaires et électroniques, analyse des liaisons et prédictions des spectres UV-Vis de la quinolino[3,2 b]benzodiazépine et de la quinolino[3,2 b]benzoxazépine et leur complexes de métaux de transition $M(L)_2Cl_2$ et $M(L)_2Cl$.

localisées sur la partie quinolino (partie gauche du ligand), qui pourrait jouer un rôle d'accepteur d'électrons.

Pour les ligands (QBD) et (QBO), les orbitales moléculaires occupées et vacantes sont séparées par un important écart HOMO - LUMO de 2,52 et 1,92eV, respectivement.

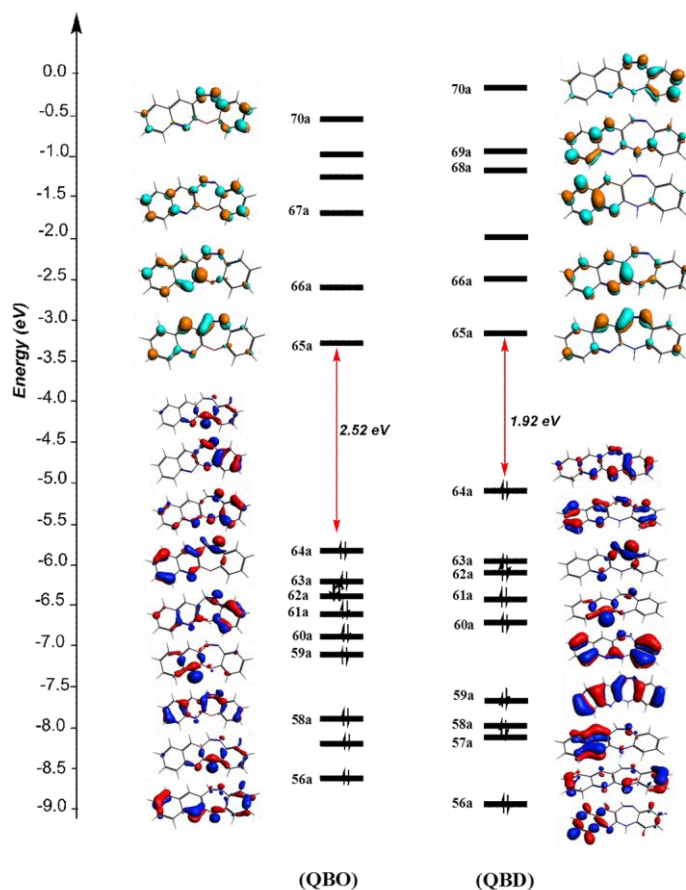


Figure 1. Diagrammes des OM de Kohn – Sham pour les ligands (QBD) et (QBO) de l'état singulet. Les valeurs de contour des OM sont de 0,06 ($e/bohr^3$). Les OM sont du groupe de symétrie C_1

2. Complexes de cobalt et de nickel avec les ligands QBD ou QBO

Les optimisations de géométrie sans contraintes de symétrie de ML_2Cl_2 ($M = Co, Ni$, et $L = QBD, QBO$) ont montré des minimums globaux pour différents états de spin. En effet, les structures obtenues des différents isomères suggèrent une géométrie plane tétra-connectée de différents complexes du cation métallique de type ML_2Cl_2 , où chaque ligand est mono-denté, lié au cation métallique par l'atome d'azote N-donneur (**Figure 2**).

Chapitre IV

Structures moléculaires et électroniques, analyse des liaisons et prédictions des spectres UV-Vis de la quinolino[3,2 b]benzodiazépine et de la quinolino[3,2 b]benzoxazépine et leur complexes de métaux de transition $M(L)_2Cl_2$ et $M(L)$

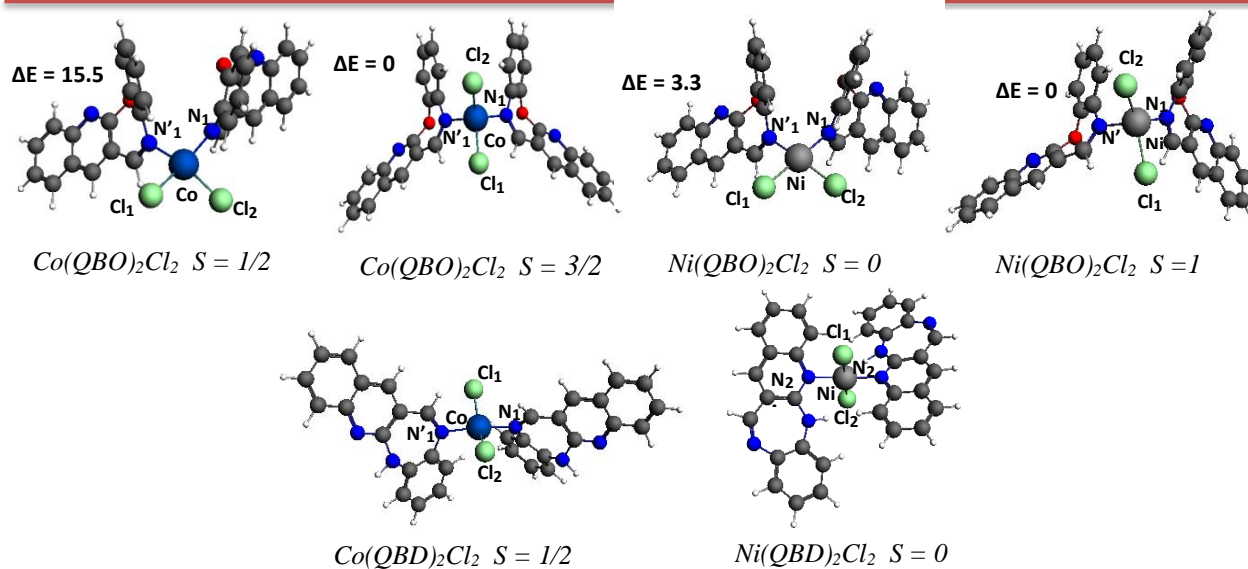


Figure 2. Structures optimisées pour les complexes ML_2Cl_2 ($M = Co, Ni$ et $L = (QBO)$ et (QBD)) de divers états de spin. Les énergies relatives ΔE entre les isomères sont en kcal/mol.

Le complexe $Co(QBO)_2Cl_2$ avec 15-EVM d'état quadruplet élevé se trouve comme minimum global affichant l'implication de l'azote appartenant au cycle oxazépine à sept chaîons de chaque ligand QBO en tant que donneur d'électrons via une courte distance $Co - N$ de 2,10 Å comme résumé dans le **tableau 1**.

Chapitre IV

Structures moléculaires et électroniques, analyse des liaisons et prédictions des spectres UV-Vis de la quinolino[3,2 b]benzodiazépine et de la quinolino[3,2 b]benzoxazépine et leur complexes de métaux de transition M(L)₂Cl₂ et M(L)Cl₂.

Tableau 1. Données calculées pour les complexes de modèle ML₂Cl₂ et MLCl₂, (M= Co, Ni, Zn, Cd et L = QBO). Energie en (kcal/mol), distance en (Å), angle en (Degrée), gap en (eV).

	Co(QBO) ₂ Cl ₂		Ni(QBO) ₂ Cl ₂		ZnQBOCl ₂ (1)		ZnQBOCl ₂ (2)		CdQBOCl ₂ (1)		CdQBOCl ₂ (2)	
	S = 1/2	S = 3/2	S = 0	S = 1	S = 0	S = 1	S = 0	S = 1	S = 0	S = 1	S = 0	S = 1
Etat de spin	S = 1/2	S = 3/2	S = 0	S = 1	S = 0	S = 1	S = 0	S = 1	S = 0	S = 1	S = 0	S = 1
symetrie	C ₁	C _s	C ₁	C ₁	C ₁	C _s	C ₁	C ₁	C ₁	C _s	C _s	C _s
Energie relative (ΔE)	15.5	0	3.3	0.0	0.0	43.1	1.4	82.58	0.0	42.6	06.9	48.8
Homo-lumo (gap)	-	-	1.07	-	2.44	-	2.27	-	2.95	-	2.29	-
M – N ₁	2.09	2.10	1.94	1.97	2.12	2.11	-	-	2.39	2.37	-	-
M – N ₁ ' (O)	2.07	2.10	1.95	1.96	-	-	2.87	2.81	-	-	2.86	2.90
M – N ₂	-	-	-	-	-	-	2.12	2.14	-	-	2.40	2.40
M - Cl ₁	2.23	2.28	2.21	2.20	2.19	2.19	2.14	2.42	2.41	2.41	2.38	2.38
M - Cl ₂	2.29	2.24	2.23	2.21	2.17	2.18	2.21	2.47	2.38	2.40	2.39	2.38
Cl ₁ -M- Cl ₂	123.4	112.2	91.0	92.0	133.7	127.8	134.0	67.2	143.0	139.2	143.4	143.1
Cl ₁ -M- N	126.6	104.2	183.0	180.0	105.9	108.9	110.3	111.5	99.3	102.7	108.1	108.4
Cl ₂ -M- N	97.0	116.0	87.0	89.0	120.4	123.3	104.0	117.2	117.3	118.1	108.1	108.4
Cl ₁ -M-N'	107.0	104.3	93.0	90.0	-	-	-	-	-	-	-	-
Cl ₂ -M-N'	100.3	115.0	173.3	173.0	-	-	-	-	-	-	-	-
N –M- N'	97.2	104.2	89.2	90.1	-	-	-	-	-	-	-	-
Cl ₁ - N - N' -M	331.0	43.4	3.1	0.3	-	-	-	-	-	-	-	-
Cl ₁ - Cl ₂ – N - N'	295.3	70.0	0.0	0.0	-	-	-	-	-	-	-	-
Cl ₁ - Cl ₂ - N - M	341.7	36.4	0.0	0.0	0.0	0.0	342.0	299.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Charge NBO (M)	0.82	1.77	0.73	1.26			1.38	1.37	1.44	0.72	-	-
Densité de spin (M)	1.06	2.54	-	1.47		1.76	-	1.74	-	1.69	-	1.67

Chapitre IV

Structures moléculaires et électroniques, analyse des liaisons et prédictions des spectres UV-Vis de la quinolino[3,2 b]benzodiazépine et de la quinolino[3,2 b]benzoxazépine et leur complexes de métaux de transition M(L)₂Cl₂ et M(L)₂Cl₂.

Les complexes Co(II) (**Figure 2**) avec un nombre d'électrons impairs de 15- EVM autour du cation métallique présentent une géométrie tétraédrique pour les états de spin doublet et quadruplet donnant naissance à des espèces paramagnétiques comparables à des complexes apparentés qui sont observé expérimentalement ³². La structure à haut spin quadruplet correspondant à l'état fondamental s'est révélée plus stable que celle à bas spin doublet de 15,5 kcal/mol. Les densités de spin calculées de 1,06 et 2,54 pour les structures doublet et quadruplet respectivement, montrent que les électrons non appariés sont principalement localisés sur le centre Co(II). Par ailleurs, l'analyse de la population naturelle (NPA) attribue des charges positives significatives de 0,85 (état doublet) et 1,77 (état quadruplet) pour le centre métallique Co, en accord avec son état d'oxydation. Il convient de mentionner que la structure de spin quadruplet Co(QBD)₂Cl₂ ne correspond pas à un minimum global en raison de la présence de grande valeur de fréquence imaginaire, alors que son homologue de structure doublet est identifié comme un minimum de l'énergie présentant une structure tétraédrique (**Figure 2**) avec des distances de liaison Co-N et Co-Cl courtes comme rassemblées dans le **tableau 2**.

Les distances moyennes de liaison Co-N et Co-Cl calculées de 1,94 et 2,21 Å, respectivement, sont comparables à celles des complexes de cobalt de bis(imino)pyridine ³³ et à celles des complexes disulfures ³⁴.

Comme pour les structures (QBO), celles de (QBD) montrent la localisation exclusive des électrons non appariés sur le centre Co(II) à cause de la densité de spin de 1,02. Avec un électron supplémentaire, les complexes Ni(II) des états singulet et triplet ont été identifiés comme des minimums d'énergie. Des tendances comparables sont obtenues pour les complexes Ni(QBO)₂Cl₂ de 16-EVM, en termes d'ordre de stabilité entre les isomères et les modes de coordination, où la structure de spin triplet se trouve plus stable que celle du singulet de 3,3 kcal/mol. Chacun des ligands (QBO) est lié au centre Ni(II) de manière mono-denté par l'atome d'azote N-donneur appartenant au cycle oxazépine avec une courte distance de liaison d'environ 1,95 Å. Cependant, la structure triplet s'est avérée légèrement plus stable que celle du Complexes (QBO) singulet de 3,3 kcal/mol. Il est révélé que le changement d'état de spin conduit à des modifications de structure. En effet, les complexes singulet et triplet présentent des structures différentes, où la structure singulet adopte une géométrie plane carrée parfaite, tandis que celle du triplet adopte une géométrie tétraédrique comme le montre la **figure 2**. Le premier est caractérisé par un angle dièdre d'environ 0° et de courtes distances de liaison Ni-N

Chapitre IV

Structures moléculaires et électroniques, analyse des liaisons et prédictions des spectres UV-Vis de la quinolino[3,2-b]benzodiazépine et de la quinolino[3,2-b]benzoxazépine et leur complexes de métaux de transition $M(L)_2Cl_2$ et $M(L)_2Cl_2$.

et Ni-Cl d'environ 1,94 et 2,22 Å, inversement à l'environnement tétraédrique de Ni(II) dans le second avec les distances de liaison Ni-N et Ni-Cl d'environ 1,97 et 2,20 Å. Ces distances de liaison sont bien comparables à celles observées dans des complexes apparentés qui sont synthétisés et caractérisés ³⁵. La structure Ni(QBD)₂Cl₂ de spin singulet affiche une géométrie plane carrée. Chacun des ligands (QBD) est lié au centre Ni(II) de manière mono-denté par l'atome d'azote N-donneur appartenant au cycle pyridine, avec des distances moyennes de liaison Ni-N et Ni-Cl de 1,94 et 2,20 Å, tandis que celle de haut spin ne correspond pas à un minimum global.

Chapitre IV

Structures moléculaires et électroniques, analyse des liaisons et prédictions des spectres UV-Vis de la quinolino[3,2 b]benzodiazépine et de la quinolino[3,2 b]benzoxazépine et leur complexes de métaux de transition M(L)₂Cl₂ et M(L)Cl₂.

Tableau 2. Données calculées pour les complexes de modèle ML₂Cl₂ et MLCl₂, (M= Co, Ni, Zn, Cd et L = QBD).

Energie en (kcal/mol), distanc en (Å), angle en (Degrée), gap en (eV).

	Co(QBD) ₂ Cl	Ni(QBD) ₂ Cl ₂	ZnQBDCl ₂ (1)		ZnQBDCl ₂ (2)		CdQBDCl ₂ (1)		CdQBDCl ₂ (2)	
Etat de spin	S = 1/2	S = 0	S=0	S=1	S = 0	S = 1	S=0	S=1	S = 0	S = 1
Symetrie	C ₁	C ₂	C ₁	C ₁	C ₁	C ₁	C ₁	C _s	C ₁	C ₁
Energie relative (ΔE)	-	-	0.0	43.1	0.6	37.3	0.0	54.0	4.3	41.0
Homo-lumo (gap)	-	1.33	1.87	-	2.01	-	1.87	-	2.02	-
M – N ₁	1.93	-	2.12	2.11	-	-	2.39	2.38	-	-
M – N ₁ ' (N ₃)	1.95	-	-	-	3.13	3.13	-	-	3.37	3.38
M – N ₂	-	1.94	-	-	2.08	2.09	-	-	2.36	2.37
M – N ₂ '	-	1.94	-	-	-	-	-	-	-	-
M - Cl ₁	2.22	2.18	2.19	2.18	2.21	2.22	2.41	2.38	2.43	2.43
M - Cl ₂	2.20	2.23	2.17	2.17	2.16	2.16	2.38	2.37	2.39	2.38
Cl ₁ -M- Cl ₂	151.0	179.4	133.0	132.1	128.3	129.0	143.0	139.1	132.6	134.8
Cl ₁ -M- N	93.0	88.7	106.1	109.0	110.6	108.8	99.2	103.0	105.4	102.0
Cl ₂ -M- N	89.7	91.0	121.3	120.3	121.0	122.3	117.5	118.0	122.0	123.2
Cl ₁ -M- N'	92.3	88.9	-	-	-	-	-	-	-	-
Cl ₂ -M- N'	89.0	91.4	-	-	-	-	-	-	-	-
N -M- N'	172.4	177.6	-	-	-	-	-	-	-	-
Cl ₁ - N – N' - M	312.0	181.8	-	-	-	-	-	-	-	-
Cl ₁ - Cl ₂ - N - M	-	-	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Cl ₁ -N-Cl ₂ -N'	26.3	0.0	-	-	-	-	-	-	-	-
Charge NBO (M)	-	0.68			1.38	1.38			-	-
Densité de spin (M)	1.02	-		1.83	-	1.78		1.77	-	1.71

3. Complexes de zinc et cadmium avec les ligands QBD ou QBO

Les optimisations de géométrie avec différents états de spin et sans contraintes de symétrie de $M'LC_2$ ($M' = Zn, Cd$ et $L = QBD, QBO$) de 16-EVM ont montré une géométrie trigonale plane autour du métal (**Figure 3**), contrairement à celles tétraédriques, qui sont largement étudiées. En effet, le cation métallique est relié au ligand L de manière monodenté et à deux anions chlorure. Il est intéressant de noter que les premiers exemples de complexes tri-coordinés de géométrie trigonale plane³⁶ et les premiers tri-coordinés en forme de T^{37,38} ont été synthétisés par Koch, Shoner, Darensbourg, et collaborateurs. Ainsi, les complexes $M'(QBD)Cl_2$ et $M'(QBO)Cl_2$ peuvent être considérés comme des complexes $M' LX_2$ plutôt que $M' L_2 X_2$ vu la longue distance qui sépare Zn-N' et Cd-N' de 3,13 et 3,37 Å respectivement (**Tableau 2**), et la longue distance Zn-O (2.81-2.87 Å) et Cd-O (2.86-2.90 Å) (**Tableau 1**), qui ne correspondent pas aux distances de liaisons M'-N et M'-O dans les anciens et les récents complexes. Comme pour le QBD, le ligand QBO est lié en N dans les complexes $M' LX_2$ alors qu'il n'est pas lié en O. Tous les composés étudiés sont diamagnétiques au regard du grand écart énergétique ΔE entre les isomères a bas spin et haut spin d'au moins 36 kcal/mol. Plusieurs complexes de géométrie trigonale plane autour du cation métallique ont été caractérisés et théoriquement étudiés précédemment^{39, 40}. Les complexes $M'(QBD)Cl_2$ (1) de spin singulet se situent à 43.1 et 54 kcal/mol en dessous des triplets, (**Figure 3 et Tableau 2**), en accord avec les grands écarts HOMO-LUMO calculés comme discuté ci-dessus. Les cations Zn(II) et Cd(II) sont dans une géométrie trigonale plane caractérisée par des distances de liaison moyennes Cl-Zn, Cl-Cd, N-Zn et N-Cd de 2.18, 2.38, 2.11 et 2.38 Å, respectivement, qui sont en accord avec les rayons Zn(II) et Cd(II).

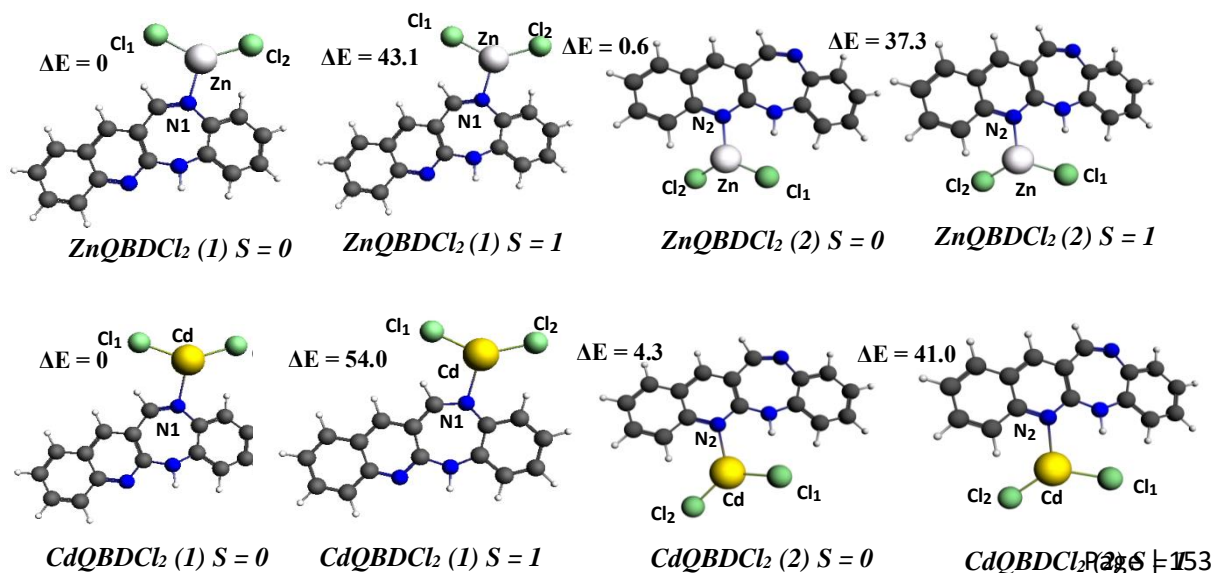


Figure 3. Structures optimisées pour les complexes M'(QBD)Cl₂ (M'=Zn, Cd) de divers états de spin. Les énergies relatives ΔE entre les isomères sont en kcal/mol

De plus, les angles de valence Cl-Zn-N, Cl-Cd-N, Cl₁-Zn-Cl₂ et Cl₁-Cd-Cl₂ sont de l'ordre de 112, 114, 128 et 132°. La planéité de l'entité M'LCl₂ est accentuée par l'angle dièdre Cl₁Cl₂NM d'environ 1°. Les distances de liaison sont faiblement influencées par le passage de la structure de l'état singulet à l'état triplet entreprenant un allongement qui ne dépasse pas 0,03 Å. Les isomères de spin singulet correspondant à la coordination de l'atome d'azote appartenant à l'entité quinolino (cycle pyridine) sont obtenus moins stables de 0.6 et 4.3 kcal/mol, tandis que leurs homologues à l'état triplet sont fortement désavantagés de 37.3 et 41 kcal/mol comme le montre la **figure 3** et le **tableau 2**. De même, les complexes Cd(QBO)Cl₂ (1) et Cd(QBO)Cl₂ (2) à l'état triplet se trouvent respectivement à 42.6 et 48,7 kcal/mol au-dessus du minimum global des complexes Cd(QBO)Cl₂ (1) et Cd(QBO)Cl₂ (2) à l'état singulet. L'instabilité relative des structures triplet est due essentiellement à l'occupation d'une orbitale moléculaire Cd-N antiliante. Les structures impliquant l'atome d'oxygène dans la coordination n'ont jamais été caractérisées comme un minimum global. Ainsi, ce type de coordination n'est pas favorable ; les M'(QBO)Cl₂ ne sont pas O-liés. Pour les ligands QBD et QBO, les structures de spin singulet sont plus stables que leur homologues triplets. En conséquence, la géométrie trigonale plane acquérant une configuration 16-EVM plutôt que 18-EVM obtenue pour le M'L₂X₂ qui adopte une géométrie plane carrée⁴¹, mais avec des distances de liaison M-N et M-Cl comparables.

4. Analyse des liaisons

L'analyse de décomposition d'énergie (EDA) de Morokuma et Ziegler-Rauk⁴²⁻⁴⁴ a été appliquée pour évaluer les interactions entre les fragments neutres L•••L et NiCl₂ d'une part et entre L et M'Cl₂ (M'= Zn, Cd et L = QBD, QBO) d'autre part au sein des complexes étudiés de structures de spin singulet. Comme on le sait, l'énergie de liaison totale considérée comme énergie d'interaction ΔE_{int} s'exprime par la somme de trois termes d'énergie : l'interaction électrostatique ΔE_{elstat} qui est une interaction attractive, l'interaction de Pauli ΔE_{Pauli} qui présente une interaction répulsive, et l'interaction orbitale ΔE_{orb} qui est un terme attractif qui fait recours au transfert de charge entre les orbitales remplies et celles inoccupées des deux fragments.

Chapitre IV

Structures moléculaires et électroniques, analyse des liaisons et prédictions des spectres UV-Vis de la quinolino[3,2 b]benzodiazépine et de la quinolino[3,2 b]benzoxazépine et leur complexes de métaux de transition $M(L)_2Cl_2$ et $M(L)Cl_2$.

$$\Delta E_{int} = \Delta E_{Pauli} + (\Delta E_{elstat} + \Delta E_{orb})$$

Toutes les interactions de liaison ΔE_{int} rassemblées dans le **tableau 3** sont des valeurs négatives ce qui traduit la nature stabilisante de ces interactions. L'analyse de ces résultats souligne que pour un même ligand L, les interactions sont plus importantes pour les complexes de Zn(II) que pour ceux de Cd(II) quel que soit l'isomère considéré comme en témoignent les valeurs de -35,2 ou - 28,8 kcal/mol obtenus pour les interactions entre le ligand QBD et les fragments $ZnCl_2$ ou $CdCl_2$, respectivement.

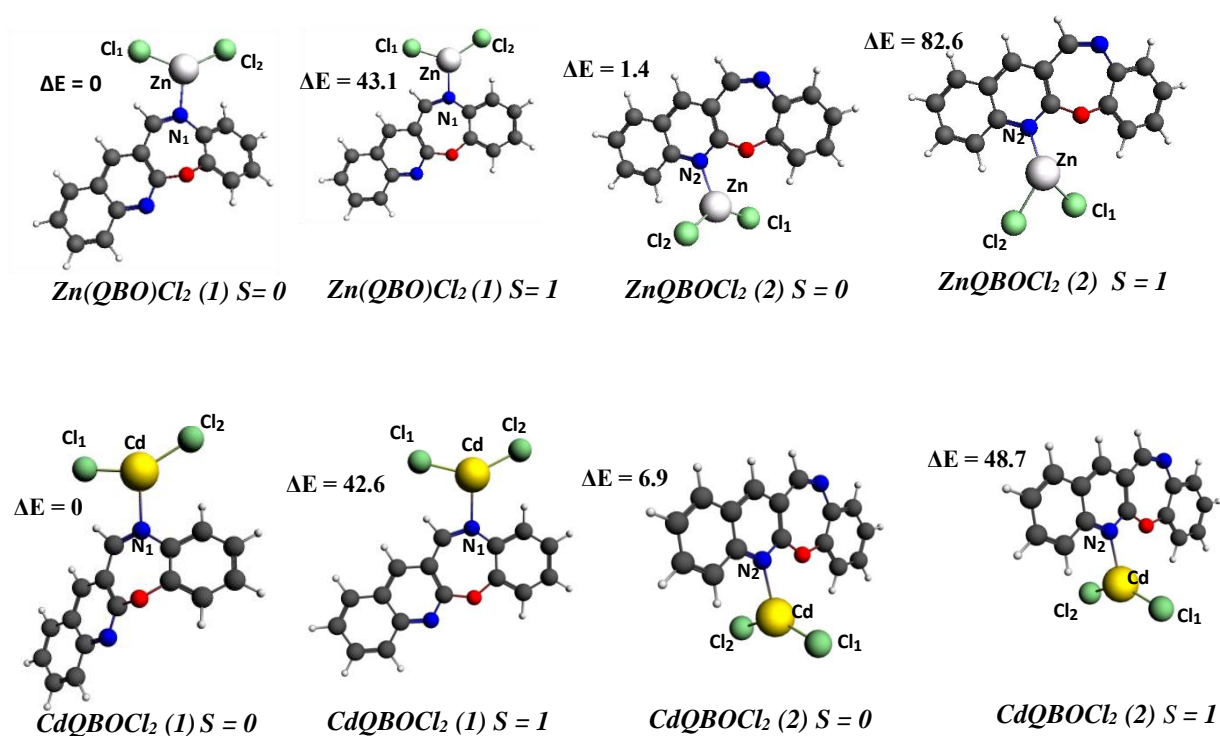


Figure 4. Structures optimisées pour les complexes $M'(QBO)Cl_2$ ($M=Zn, Cd$) de divers états de spin. Les énergies relatives ΔE entre les isomères sont en kcal/mol.

Chapitre IV

Structures moléculaires et électroniques, analyse des liaisons et prédictions des spectres UV-Vis de la quinolino[3,2 b]benzodiazépine et de la quinolino[3,2 b]benzoxazépine et leur complexes de métaux de transition M(L)₂Cl₂ et M(L)Cl₂.

Tableau 3. Énergies de décomposition en (kcal/mol) (B3LYP) obtenu entre ligand et M'Cl₂. (M' = Ni, Zn, Cd) (ligand = QBO et QBD)

Complexe	ΔE_{int}	ΔE_{Pauli}	ΔE_{elstat}	ΔE_{orb}	C %	a %
Zn(QBO)Cl ₂ (1)	-29.38	71.61	-66.94	-34.05	33.72	66.28
Zn(QBO)Cl ₂ (2)	-27.60	65.83	-61.39	-32.04	34.29	65.71
Cd(QBO)Cl ₂ (1)	-24.30	52.73	-51.46	-25.57	33.19	66.81
Cd(QBO)Cl ₂ (2)	-19.07	121.39	-92.32	-48.14	34.27	65.73
Zn(QBD)Cl ₂ (1)	-31.00	73.22	-68.70	-35.51	30.07	69.93
Zn(QBD)Cl ₂ (2)	-35.24	92.08	-80.18	-47.14	37.02	62.98
Cd(QBD)Cl ₂ (1)	-25.56	54.05	-53.33	-26.28	33.01	66.99
Cd(QBD)Cl ₂ (2)	-28.78	71.18	-63.31	-36.65	36.66	63.34
Ni(QBD) ₂ Cl ₂	-74.36	339.32	-225.39	-188.28	45.51	54.49

En outre, pour le ligand QBO, les interactions sont meilleures pour le Zn(II) que pour le Cd(II) en comparant les valeurs comprises entre -29,4 et -27,6 kcal/mol contre les valeurs comprises entre -24,3 et -19,1 kcal/mol pour le premier et le second cation métallique, respectivement. Cependant, pour un même cation métallique, les interactions sont plus fortes lorsque le fragment MCl₂ est en interaction avec le ligand QBD qu'avec le ligand QBO en raison probablement de la répulsion entre l'atome d'oxygène appartenant au cycle central à sept chaînons (oxazépine) et le fragment métallique MCl₂. Pour les complexes M'(QBD)Cl₂ et M'(QBO)Cl₂, la contribution électrostatique ΔE_{elstat} représente environ 63–67 % de l'énergie attractive totale ($\Delta E_{\text{elstat}} + \Delta E_{\text{orb}}$) telle qu'obtenue pour les complexes liés aux métaux de transition ⁴⁵⁻⁴⁷; elle représente ainsi les deux tiers de cette énergie totale, tandis que l'énergie orbitale ΔE_{orb} correspond à un tiers de l'énergie attractive. En conséquence, le caractère ionique est plus prononcé que le caractère covalent. L'énergie ΔE_{Pauli} est relative à la répulsion stérique entre les fragments en interaction, elle représente les interactions de déstabilisation, qui sont compensées par les interactions attractives comme élucidées dans le **tableau 3**. Les énergies ΔE_{Pauli} montrent une répulsion significative dans les complexes

Chapitre IV

Structures moléculaires et électroniques, analyse des liaisons et prédictions des spectres UV-Vis de la quinolino[3,2 b]benzodiazépine et de la quinolino[3,2 b]benzoxazépine et leur complexes de métaux de transition M(L)2Cl2 et M(L)Cl2.

M'(QBD)Cl₂ (2) et M'(QBO)Cl₂ (2) établie entre le doublet libre de l'atome d'azote ou d'oxygène du ligand QBD ou QBO, respectivement, et la paire d'électrons métalliques mettant l'accent sur l'instabilité relative de ces isomères par rapport à leurs analogues correspondants M'(QBD)Cl₂ (1) et M'(QBO)Cl₂ (1) comme discuté ci-dessus.

La valeur absolue de 74,4 kcal/mol obtenue pour les complexes Ni(QBD)₂Cl₂ compte presque le double de ceux calculés pour les M'LX₂ comme rassemblés dans le **tableau 3**. Par conséquent, les interactions correspondantes sont bien plus dominées par les interactions orbitales que celles des interactions électrostatiques. Ces interactions sont évaluées en termes de σ -donation et π -retrodonation largement employées dans les travaux antérieurs [48-53](#).

La L→M σ -donation provoque la perte des occupations orbitales du ligand L allant de 0,16 à 0,23 et de 0,24 à 0,32 de QBO et QBD, respectivement, vers les orbitales métalliques vacantes comme indiqué sur les **Figures 5-12**. Les σ -donations sont plus significatifs pour les complexes de Zn(II) que pour ceux de Cd(II). Les différentes σ -donations consistent en la dépopulation de l'orbitale 62a ou de 61a du ligand (QBD) rencontré dans les espèces M'(QBD)Cl₂ (1) ou M'(QBD)Cl₂ (2), respectivement.

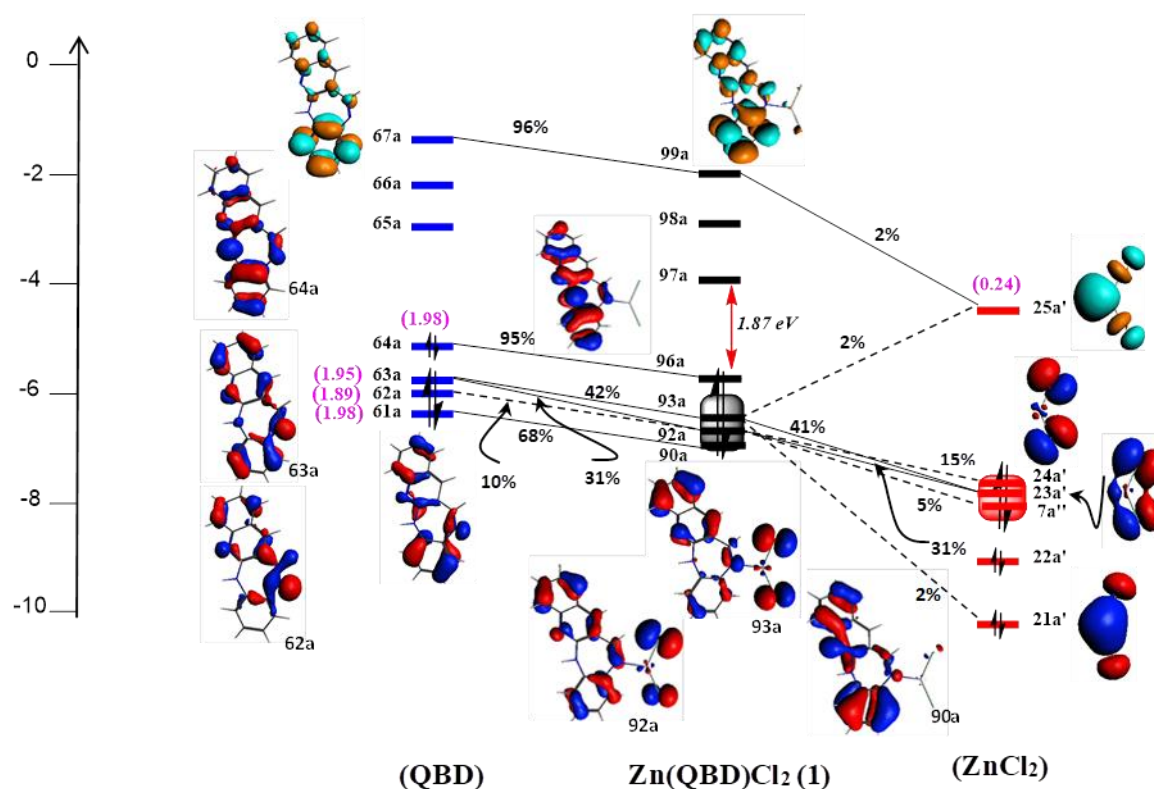


Figure 5. Diagramme d'interaction des orbitales moléculaires pour Zn(QBD)Cl₂ (1). Les populations des orbitales en interaction sont entre parenthèses et leur contribution en pourcentage.

Chapitre IV

Structures moléculaires et électroniques, analyse des liaisons et prédictions des spectres UV-Vis de la quinolino[3,2 b]benzodiazépine et de la quinolino[3,2 b]benzoxazépine et leur complexes de métaux de transition M(L)2Cl2 et M(L)Cl2.

De la (Figure 5 et 8) relative aux diagrammes des orbitales moléculaires obtenues pour Zn(QBD)Cl₂ (1) et Cd(QBD)Cl₂ (1) respectivement, on peut identifier l'implication de l'orbitale 62a engageant la paire isolée de l'azote appartenant au cycle diazépine à sept chaîons en tant que σ -donneur, interagissant avec les orbitales LUMO 25a' et 31a' vacantes des fragments ZnCl₂ et CdCl₂, qui acquièrent les occupations respectives de 0,24 et 0,17. Tandis que pour Zn(QBD)Cl₂ (2) (Figure 6) et Cd(QBD)Cl₂ (2) (Figure 9), il est montré clairement l'implication de l'orbitale 61a à travers l'interaction de l'atome d'azote appartenant au cycle pyridine de la quinoléine, avec l'orbitale 25a' ou 32a' qui représente la LUMO du ZnCl₂ ou du CdCl₂ respectivement, acquérant des populations respectives de 0,32 ou 0,26.

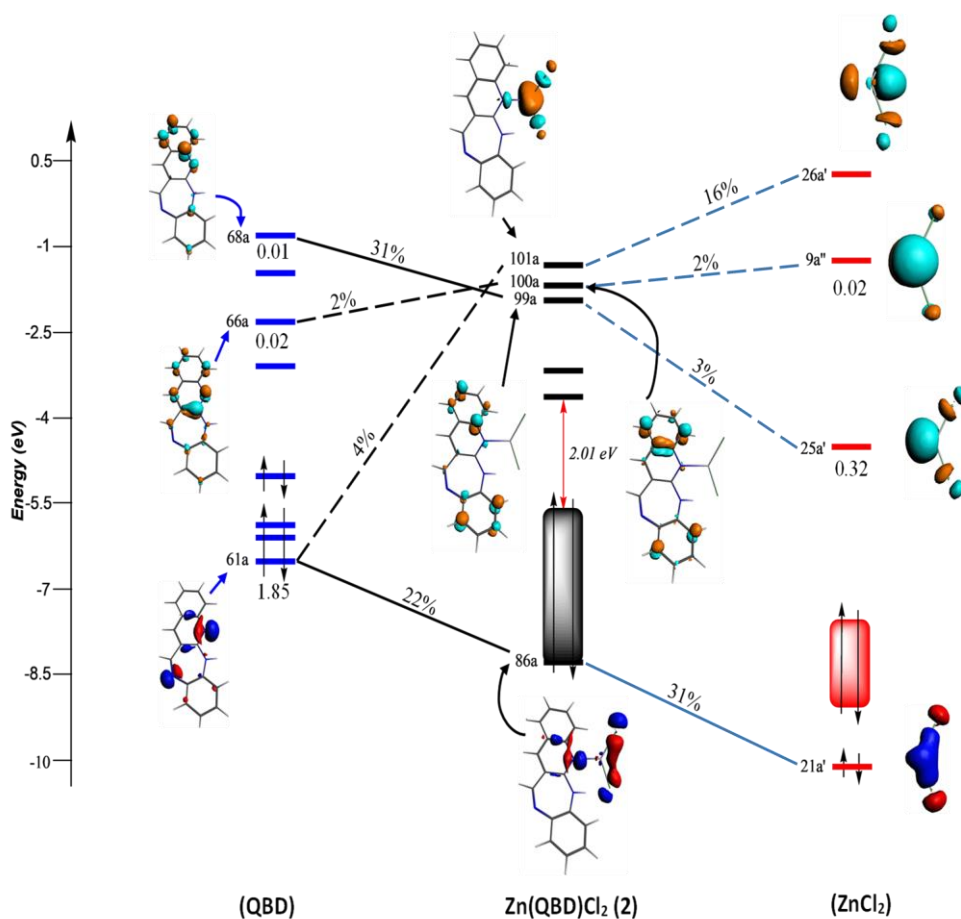


Figure 6. Diagramme d'interaction des orbitales moléculaires pour Zn(QBD)Cl₂ (2). Les populations des orbitales en interaction sont entre parenthèses et leur contribution en pourcentage.

Chapitre IV

Structures moléculaires et électroniques, analyse des liaisons et prédictions des spectres UV-Vis de la quinolino[3,2 b]benzodiazépine et de la quinolino[3,2 b]benzoxazépine et leur complexes de métaux de transition $M(L)2Cl_2$ et $M(L)Cl_2$.

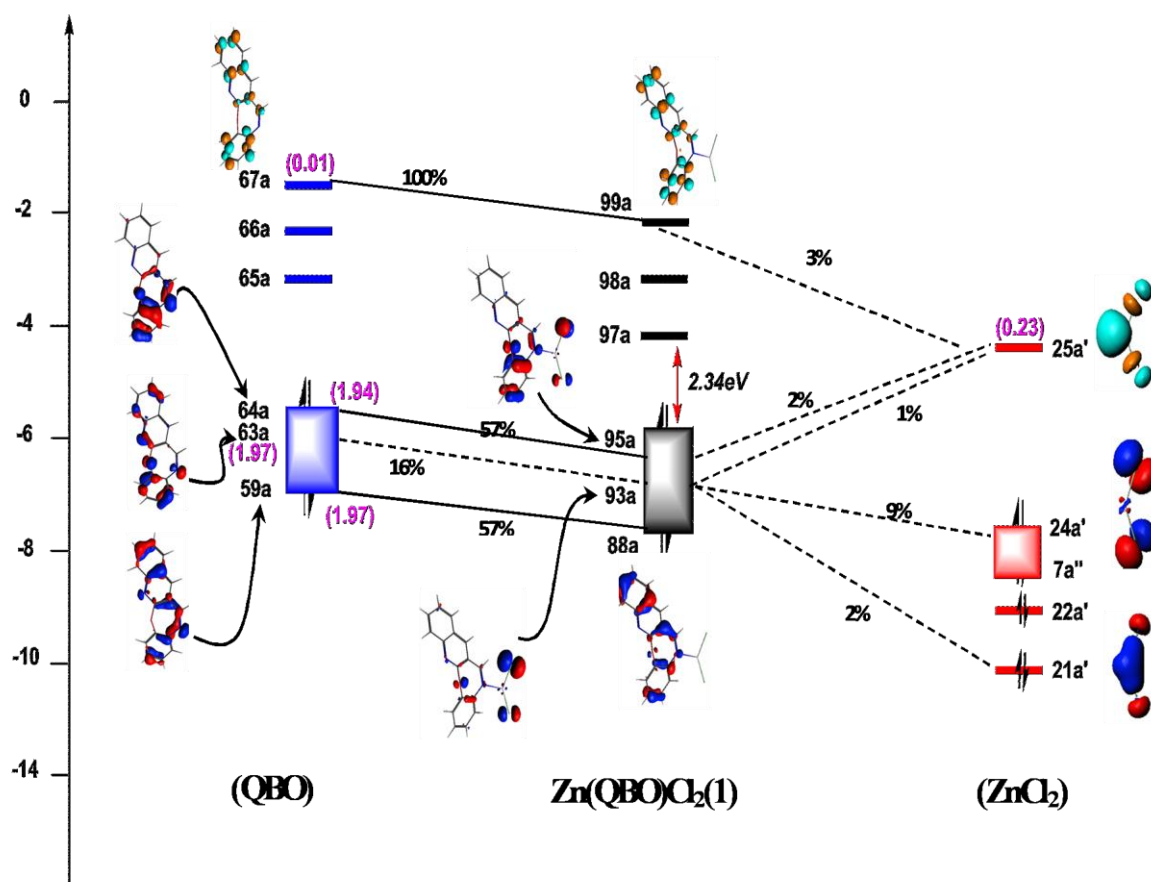


Figure 7. Diagramme d'interaction des orbitales moléculaires pour $Zn(QBO)Cl_2(1)$ de symétrie C_1 . Les populations des orbitales en interaction sont entre parenthèses et leur contribution en pourcentage.

De la même manière, l'orbitale 64a du ligand (QBO) est l'orbitale cruciale impliquée dans l'interaction avec le fragment $M'Cl_2$ dans les complexes $Zn(QBO)Cl_2(1)$ (**Figure 7**) et $Cd(QBO)Cl_2(1)$ (**Figure 10**). Tandis que le 62a est engagé dans les interactions avec le fragment $M'Cl_2$ de $Zn(QBO)Cl_2(2)$ (**Figure 11**) et $Cd(QBO)Cl_2(2)$ (**Figure 12**). Il est à noter que les interactions sont plus importantes en présence de $Zn(II)$ qu'en présence de $Cd(II)$, Alors que la σ -donation du ligand (QBD) au fragment métallique est plus forte que celle du (QBO) en ce qui concerne le dépeuplement des orbitales impliquées.

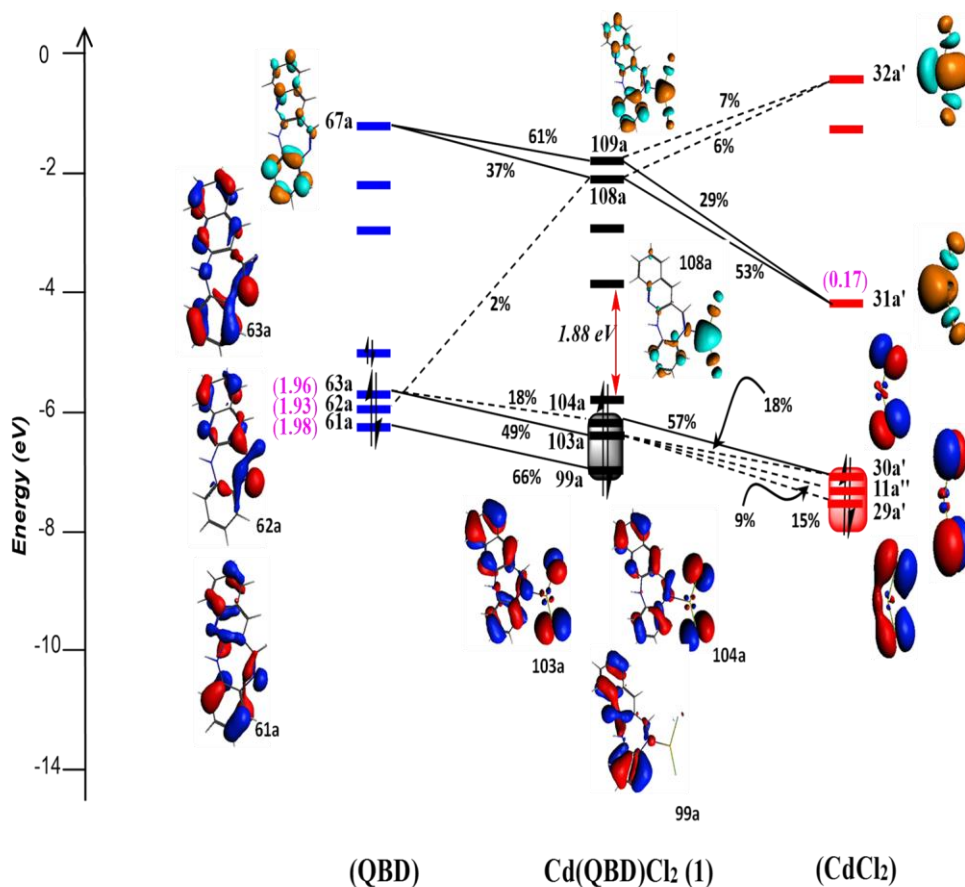


Figure 8. Diagramme d'interaction des orbitales moléculaires pour $Cd(QBD)Cl_2 (1)$ de symétrie C_1 . Les populations des orbitales en interaction sont entre parenthèses et leur contribution en pourcentage.

À l'inverse, la π -rétrodonation est très faible et mise en évidence par des populations négligeables des orbitales π_{1^*} et π_{2^*} des deux ligands QBD et QBO. Ces orbitales acquièrent des occupations très faibles allant de 0,01 à 0,03 et de 0,19 à 0,23 des espèces Zn(II) et Cd(II), respectivement, comme obtenu dans des travaux précédents⁵⁴, en raison du caractère des orbitales π^*_{C-C} et π^*_{C-N} des ligands engagés dans les interactions, comme illustré sur les **Figures 5 -12**. Les ligands QBD et QBO sont révélés être plus σ -donneur avec une non capacité à se comporter comme π -accepteur malgré le caractère π^* de leurs orbitales LUMO.

Chapitre IV

Structures moléculaires et électroniques, analyse des liaisons et prédictions des spectres UV-Vis de la quinolino[3,2 b]benzodiazépine et de la quinolino[3,2 b]benzoxazépine et leur complexes de métaux de transition $M(L)2Cl_2$ et $M(L)Cl_2$.

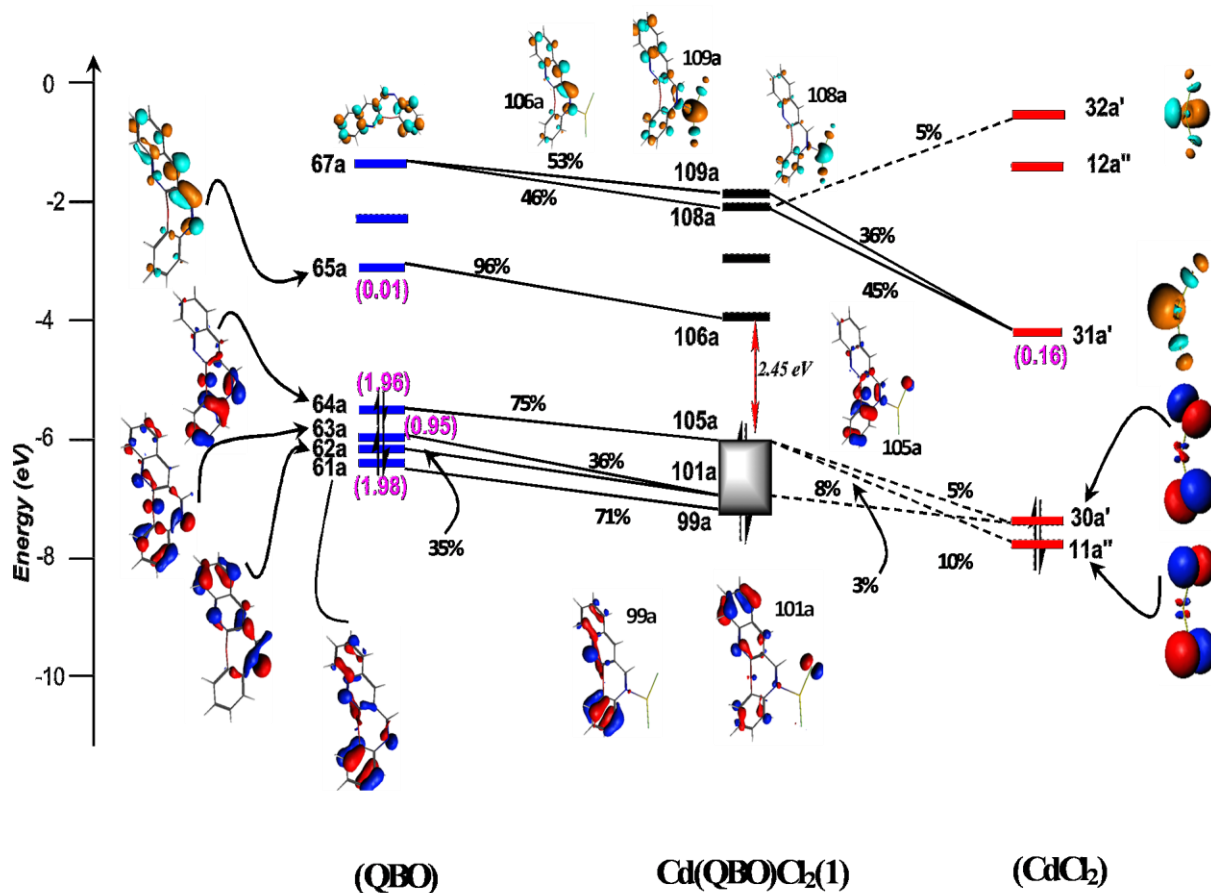


Figure 09. Diagramme d'interaction des orbitales moléculaires pour $Cd(QBO)Cl_2(1)$ de symétrie C_1 . Les populations des orbitales en interaction sont entre parenthèses et leur contribution en pourcentage.

Chapitre IV

Structures moléculaires et électroniques, analyse des liaisons et prédictions des spectres UV-Vis de la quinolino[3,2 b]benzodiazépine et de la quinolino[3,2 b]benzoxazépine et leur complexes de métaux de transition $M(L)2Cl_2$ et $M(L)Cl_2$.

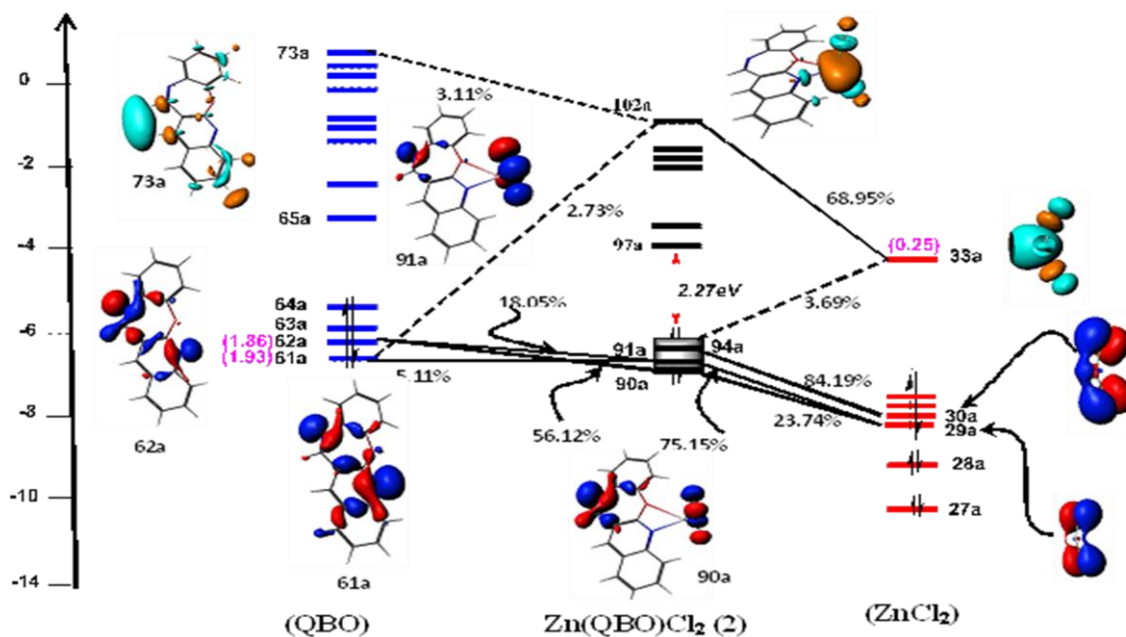


Fig Molecular orbital interaction diagram for $Zn(QBO)Cl_2(2)$ of C_1 symmetry. The populations of the interacting orbitals are in parentheses, and their contribution percentages are given.

Figure 10. Diagramme d'interaction des orbitales moléculaires pour $Zn(QBO)Cl_2(2)$ de symétrie C_1 . Les populations des orbitales en interaction sont entre parenthèses et leur contribution en pourcentage.

Chapitre IV

Structures moléculaires et électroniques, analyse des liaisons et prédictions des spectres UV-Vis de la quinolino[3,2 b]benzodiazépine et de la quinolino[3,2 b]benzoxazépine et leur complexes de métaux de transition $M(L)2Cl_2$ et $M(L)Cl_2$.

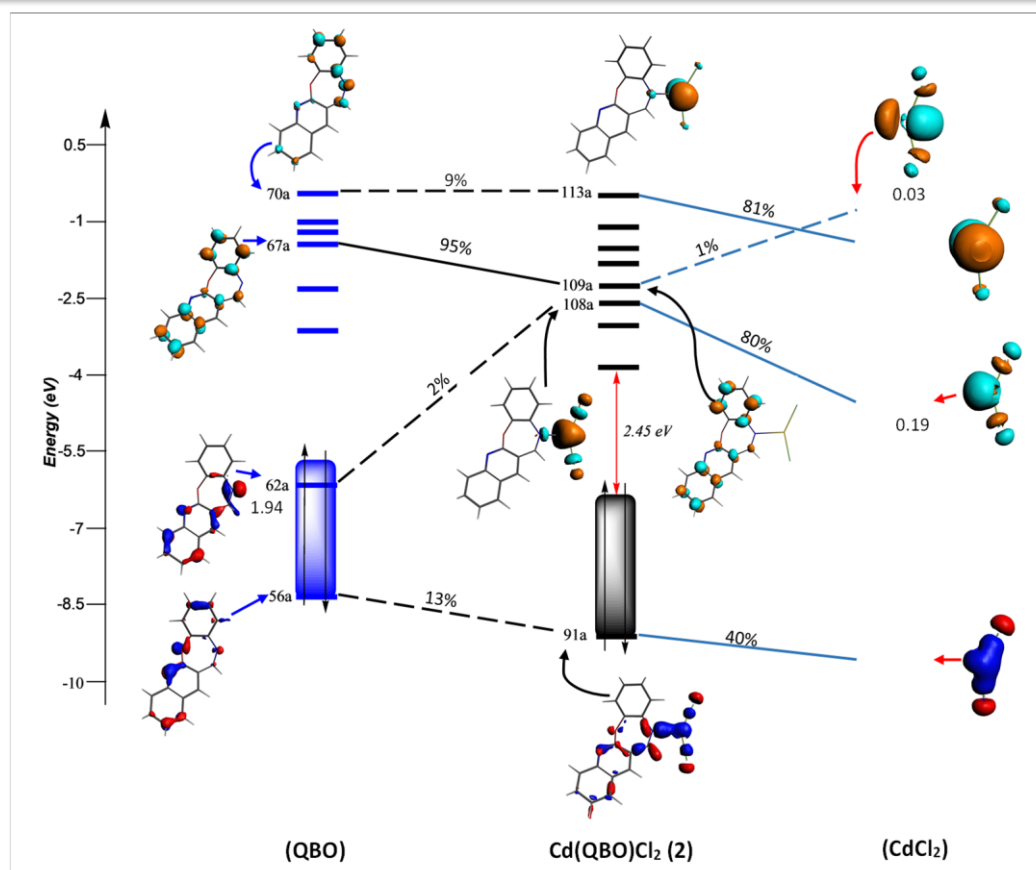


Figure 11. Diagramme d'interaction des orbitales moléculaires pour $Cd(QBO)Cl_2$ (2) de symétrie C_i . Les populations des orbitales en interaction sont entre parenthèses et leur contribution en pourcentage.

5. Spectres électroniques UV-visible

Pour identifier les types des transitions électroniques, les spectres UV-Vis des ligands libres (QBD) et (QBO) et leurs complexes correspondants sont étudiés au moyen de la méthode TD-DFT ^{55, 56}. L'analyse spectrale repose sur l'évaluation des spectres théoriques obtenus pour les ligands non complexés (QBD) et (QBO) par rapport à ceux des espèces complexées comme présenté sur la **figure 12**. Les spectres électroniques théoriques (**Figure 12a**) des ligands (QBD) et (QBO) présentent des différences importantes. En effet, le spectre de (QBD) montre une bande intense et large dans la région de 330–360 nm centrée à 346 nm, alors qu'elle est absente dans le spectre de (QBO). Cet écart est dû aux différences concernant les OM impliqués et leurs localisations. Pour le (QBD), les OM impliqués dans les transitions sont principalement $\pi_{C-C} \rightarrow \pi^*_{C-C}$ et à un moindre degré $n_N \rightarrow \pi^*$. Les transitions électroniques correspondants aux HOMO-1 \rightarrow LUMO et HOMO \rightarrow LUMO sont

Chapitre IV

Structures moléculaires et électroniques, analyse des liaisons et prédictions des spectres UV-Vis de la quinolino[3,2 b]benzodiazépine et de la quinolino[3,2 b]benzoxazépine et leur complexes de métaux de transition M(L)2Cl2 et M(L)Cl2.

de (84 %) et (12 %) respectivement (**Tableau 4**) avec une forte force d'oscillateur de 1,60 (a.u) comme fréquemment observée pour les ligands hétéro-polycycliques apparentés ^{57, 58}, impliquant à la fois des cycles quinoléine et benzodiazépine dans les transferts de charge intramoléculaires (ILCT). De plus, ce spectre présente un deuxième pic moins significatif apparaissant à 287 nm, qui est moins intense avec une force d'oscillateur de 0,55 (a.u) engageant les orbitales HOMO, HOMO-2, LUMO et LUMO + 2.

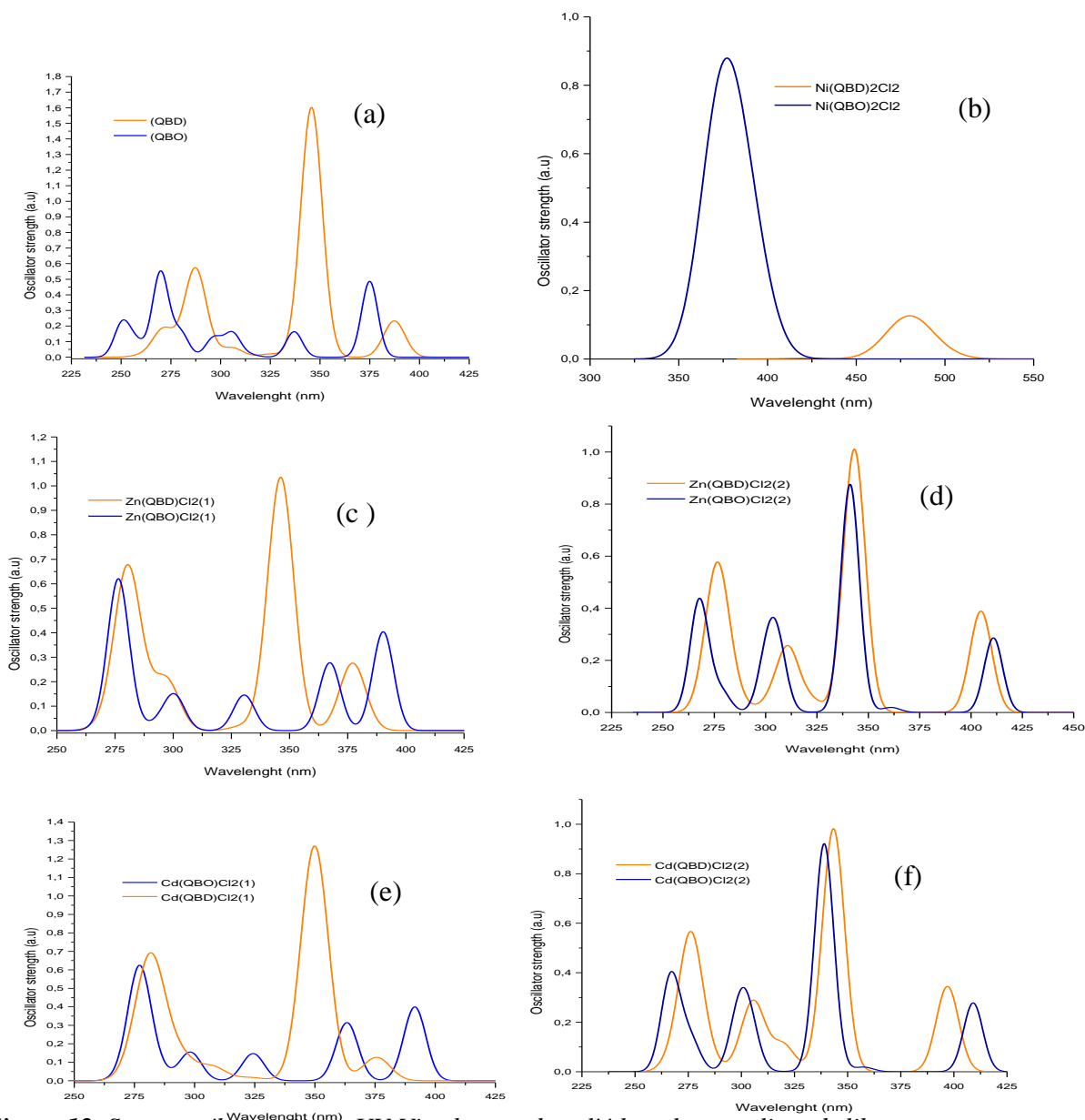


Figure 12. Spectres électroniques UV-Vis obtenus dans l'éthanol pour : ligands libres

(QBD) et (QBO) (a), Ni(QBD)Cl₂ et Ni(QBO)Cl₂ (1) (b), Zn(QBD)Cl₂ (1) et Zn(QBO)Cl₂ (1) (c),

Zn(QBD)Cl₂ (2) et Zn(QBO)Cl₂ (2) (d), Cd(QBD)Cl₂ (1) et Cd(QBO)Cl₂ (1) (e), et

Zn(QBD)Cl₂ (2) et Zn(QBO)Cl₂ (2) (f).

Chapitre IV

Structures moléculaires et électroniques, analyse des liaisons et prédictions des spectres UV-Vis de la quinolino[3,2 b]benzodiazépine et de la quinolino[3,2 b]benzoxazépine et leur complexes de métaux de transition M(L)₂Cl₂ et M(L)Cl₂.

Étonnamment, le pic le plus significatif du ligand (QBO) avec une force d'oscillateur de 0,54 (a.u) se trouve à haute énergie, c'est-à-dire à 270 nm correspondant aux transitions électroniques HOMO-4 → LUMO (35%) et HOMO - 1 → LUMO+1 (35.6 %) (**Tableau 4**), qui est suivi d'un deuxième pic apparaissant à 375 nm avec une force d'oscillateur de 0,49 (a.u) correspondant à la transition électronique HOMO → LUMO.

Tableau 4. calculs DFT/B3LYP de l'énergie d'excitation (E), la longueur d'onde maximale d'absorbance (λ), les forces d'oscillateur (f) et les affectations des transitions principales et leurs pourcentages (%) impliqués dans les excitations indiquées pour les ligands libres L, les Complexes NiL₂Cl₂ et M'LCl₂ (L=(BDO), ou (QBD) et M'=Zn, Cd).

Solvant	Ligand	Bande	λ (nm)	ΔE (eV)	F (Oscillateur)	Transition électronique (%)
Méthanol	QBO	1	250.70	4.94	0.22	61a-66a (58.0) 64a-68a (11.7) 64a-67a (9.4) 59a-65a (6.3)
		2	270.02	4.59	0.54	60a-65a (35.0) 63a-66a (35.6) 61a-65a (8.5) 62a-66a (8.4)
		3	306.03	4.05	0.15	64a-66a (65.1) 61a-65a (18.4) 63a-65a (5.7)
		4	337.10	3.68	0.16	63a-65a (88.8) 64a-66a (5.7)
		5	375.08	3.30	0.49	64a-65a (94.3)
	QBD	1	287.27	4.31	0.55	64a-67a (57.9) 62a-65a (20.0) 63a-66a (12.9)
		2	346.13	3.58	1.61	63a-65a (84.8) 64a-66a (12.0)
		3	387.43	3.20	0.24	64a-66a (84.6) 63a-65a (12.3)

Chapitre IV

Structures moléculaires et électroniques, analyse des liaisons et prédictions des spectres UV–Vis de la quinolino[3,2 b]benzodiazépine et de la quinolino[3,2 b]benzoxazépine et leur complexes de métaux de transition M(L)₂Cl₂ et M(L)Cl₂.

<i>Complexe</i>	<i>Bande</i>	<i>λ (nm)</i>	<i>ΔE (eV)</i>	<i>F (Oscillateur)</i>	<i>Transition électronique (%)</i>
<i>Ni(QBO)₂Cl₂</i>	1	375.19	3.30	0.40	159a-161a (25.6) 158a-161a (18.1) 157a-161a (15.2) 155a-160a (13.6)
<i>Ni(QBD)₂Cl₂</i>	1	478.29	2.59	0.10	159a-162a (31.8) 159a-160a (25.9) 158a-161a (31.8)

Il est à noter que pour le ligand (QBO) les orbitales impliquées sont principalement dominées par les paires libres de l'azote et de l'oxygène, contrairement à celles de (QBD) qui sont de caractère π -liant. Pour les complexes (QBD), on remarque que quelque soit le type d'isomère et la nature du métal, les spectres électroniques présentent des formes comparables, mais avec de faibles décalages des positions des pics vers le rouge (IR) ou le bleu (UV) (**Figures 12b–f**). Cependant, pour les complexes (QBO), les spectres résultants diffèrent énormément de ceux du ligand libre, montrant l'apparition d'un pic intense à 341 nm (force d'oscillateur de 0,88 u.a) et 343 nm (force d'oscillateur de 0,92 u.a) pour les complexes Zn(QBO)Cl₂ (2) et Cd(QBO)Cl₂ (2) respectivement (**Tableaux 5 et 6**).

Tableau 5. Calculs DFT/B3LYP de l'énergie d'excitation (E), longueur d'onde au maximum absorption (λ), force d'oscillateur (f) et affectations des principales transitions et de leurs pourcentages (%) impliqués dans les excitations indiquées des complexes NiL₂Cl₂ et M'LCl₂ (L=(QBO) ou (QBD) et M'=Zn, Cd).

Chapitre IV

Structures moléculaires et électroniques, analyse des liaisons et prédictions des spectres UV-Vis de la quinolino[3,2 b]benzodiazépine et de la quinolino[3,2 b]benzoxazépine et leur complexes de métaux de transition M(L)2Cl2 et M(L)Cl2.

<i>Complexe</i>	<i>Bande</i>	<i>λ (nm)</i>	<i>ΔE (eV)</i>	<i>F (Oscillateur)</i>	<i>Transition électronique (%)</i>
<i>Zn(QBO)Cl₂(1)</i>	1	276.60	4.48	0.59	95a - 98a (77.6)
	2	300.53	4.12	0.14	93a - 97a (87.4)
	3	330.50	3.75	0.14	94a - 97a (96.1)
	4	367.32	3.37	0.28	95a - 97a (85.2)
	5	390.23	3.17	0.40	96a - 97a (86.2) 95a - 97a (12.3)
<i>Zn(QBO)Cl₂(2)</i>	1	267.72	4.63	0.43	20a'' - 24a'' (47.2) 21a'' - 25a'' (30.2) 23a'' - 26a'' (18.7)
	2	305.82	4.05	0.23	22a'' - 25a'' (63.4) 21a'' - 24a'' (31.1)
	3	341.11	3.63	0.88	22a'' - 24a'' (73.9) 23a'' - 25a'' (20.2)
	4	410.89	3.02	0.28	23a'' - 24a'' (94.8)
<i>Zn(QBD)Cl₂(1)</i>	1	281.63	4.40	0.39	95a-98a (82.5) 93a-97a (5.7) 96a-99a (4.1)
	2	346.19	3.58	1.03	96a-98a (78.1) 95a-97a (15.5)
	3	377.12	3.28	0.27	95a-97a (82.7) 96a-98a (15.5)
<i>Zn(QBD)Cl₂(2)</i>	1	277.03	4.47	0.48	96a- 99a (42.5) 93a- 98a (25.7) 92a-97a (15.1) 93a-97a (9.3)
	2	310.85	4.00	0.24	95a-98a (91.4)
	3	343.19	3.61	1.01	95a-97a (91.6)
	4	404.82	3.01	0.39	96a-98a (87.2) 96a-97a (7.7)

Chapitre IV

Structures moléculaires et électroniques, analyse des liaisons et prédictions des spectres UV-Vis de la quinolino[3,2 b]benzodiazépine et de la quinolino[3,2 b]benzoxazépine et leur complexes de métaux de transition M(L)₂Cl₂ et M(L)Cl₂.

L'apparition de ces nouvelles bandes sont dues à l'implication des orbitales métalliques, à savoir d_{xy} , d_{yz} , s et p_x . Pour le spectre du complexe de Ni (**Figure 12b**), des modifications importantes ont eu lieu montrant la disparition du pic principal relatif au spectre de (QBD) libre comparant à celui complexé (Ni(QBD)Cl₂); cependant, on peut observer le renforcement du pic apparaissant à 375 nm pour le ligand (QBO) dans le complexe Ni(QBO)Cl₂ (**Tableau 4**), atteignant une force d'oscillateur de 0,4 (a.u), ce qui implique les orbitales métalliques d correspondant à MLCT.

Ces transitions sont caractéristiques de métal-ligand et intra-ligand issues du métal et du ligand (QBO), où l'orbitale implicite (composée d'un mélange d'orbitales d métallique, d'azote et d'oxygène) vers LUMO + 2 (qui est purement ligand) présentant principalement la transition électronique (26 %) couplée à trois autres moins intenses de 14 %, 15 % et 18 % comme mentionné dans le **tableau 4**.

En dehors des complexes Zn(QBO)Cl₂ (2) et Cd(QBO)Cl₂ (2) qui présentent l'émergence de nouvelles bandes intenses à 341 et 343 nm avec des forces d'oscillateur de 0,88 et 0,92 (a.u) (**tableaux 5 et 6**), respectivement, en raison de la contribution des orbitales atomiques métalliques s , d_{xy} et d_{yz} , tous les autres spectres sont faiblement modifiés. Cependant, les pics subissent des décalages vers le rouge d'environ 20 nm. Enfin, il est intéressant de mentionner que les mêmes orbitales sont impliquées dans les transitions électroniques pour les complexes Zn(II) et Cd(II), mais avec des contributions diverses.

Chapitre IV

Structures moléculaires et électroniques, analyse des liaisons et prédictions des spectres UV-Vis de la quinolino[3,2 b]benzodiazépine et de la quinolino[3,2 b]benzoxazépine et leur complexes de métaux de transition M(L)₂Cl₂ et M(L)Cl₂.

Tableau 6. Calculs DFT/B3LYP d'énergie d'excitation (*E*), longueur d'onde au maximum d'absorption (*λ*), force d'oscillateur (*f*) et affectations des principales transitions et de leurs pourcentages (%) impliqués dans les excitations indiquées des Complexes NiL₂Cl₂ et M'LCl₂ (L= (BDO) ou (QBD) et M'=Zn, Cd)

Complexe	Bande	<i>λ</i> (nm)	<i>ΔE</i> (eV)	<i>F</i> (Oscillateur)	Transition électronique (%)
Cd(QBO)Cl₂ (1)	1	277.32	4.47	0.56	104a-107a (64.3) 99a-106a (14.0) 102a-106a (7.8)
	2	298.28	4.15	0.11	102a-106a (44.2) 105a-107a (41.1)
	3	324.33	3.82	0.15	103a-106a (93.4)
	4	363.31	3.41	0.31	104a-106a (89.4) 105a-106a (7.1)
	5	391.51	3.16	0.40	105a-106a (90.8) 104a-106a (7.6)
Cd(QBO)Cl₂ (2)	1	266.86	4.64	0.39	19a''- 23a'' (38.1) 20a''- 24a'' (36.0) 22a''- 25a'' (22.2)
	2	298.86	4.15	0.22	20a''- 23a'' (49.9) 21a''- 24a'' (42.5)
	3	340.00	3.64	0.92	21a''- 23a'' (61.6) 22a''- 24a'' (32.0)
	4	409.06	3.03	0.28	22a''- 23a'' (95.4)
Cd(QBD)Cl₂ (1)	1	283.22	4.37	0.47	104a-107a (64.8) 102a-106a (15.5) 105a-109a (7.6)
	2	349.88	3.54	1.27	105a-107a (65.4) 104a-106a (30.5)
	3	375.60	3.30	0.13	104a-106a (67.7) 105a-107a (30.1)
	1	275.95	4.50	0.50	91a - 95a (38.4) 87a - 92a (27.7) 88a - 92a (12.3) 88a - 93a (11.5)

Méthodes de calcul

Les calculs de la théorie de la fonctionnelle de densité (DFT) ont été effectués à l'aide de la version 2021 du programme « Amsterdam Density Functional » (ADF) ⁵⁹ développée par Baerends et collaborateurs ⁶⁰⁻⁶⁴. Les calculs rapportés ont été effectués avec la fonctionnelle B3LYP de type hybride (la fonction d'échange hybride à trois paramètres de Becke ⁶⁵ couplée avec la fonctionnelle de corrélation non locale de Lee – Yang – Parr) ⁶⁶. L'ensemble de base TZP a été utilisé, c'est-à-dire l'ensemble des bases orbitales (STO) triple- ζ de type Slater, pour les couches de valence 1 s pour H, 2 s et 2p pour C et N et 3 s et 3p pour Cl augmenté de fonctions single-polarisation (2p pour H, 3d pour C, N et Cl). Un ensemble de base STO de type triple- ζ a été utilisé pour le Co, Ni et Zn 3d et 4 s augmentés d'une fonction de polarisation single- ζ 4p pour les métaux de transition Co, Ni et Zn. Un ensemble de base STO de type triple- ζ a été utilisé pour le Cd 4d et 5 s augmenté avec une fonction de polarisation single- ζ 5p pour le métal de transition d ⁶⁰⁻⁶⁴. Des optimisations complètes de la géométrie ont été réalisées à l'aide de la méthode du gradient analytique mise en œuvre par Versluis et Ziegler. Le calcul de la fréquence vibratoire ⁶⁷ a été effectué sur toutes les géométries optimisées pour confirmer que ces structures sont caractérisées comme vrais minimas sur la surface d'énergie potentielle (PES) ^{68, 69}. Les énergies d'excitation singulet-triplet et les longueurs de dipôle de transition ont été calculées à l'aide de TD-DFT ⁷⁰. L'effet solvant en utilisant le modèle (COSMORS) développé par Klamt et ses collaborateurs ⁷¹ a été introduit dans les calculs single-point de la DFT, où les coordonnées cartésiennes ont été extraites des optimisations de géométrie. Les représentations des structures moléculaires ont été réalisées à l'aide du programme ADF-GUI ⁵⁸.

Chapitre IV

Structures moléculaires et électroniques, analyse des liaisons et prédictions des spectres UV-Vis de la quinolino[3,2 b]benzodiazépine et de la quinolino[3,2 b]benzoxazépine et leur complexes de métaux de transition $M(L)_2Cl_2$ et $M(L)Cl_2$.

Conclusion

Ce travail rapporte les résultats obtenus à partir des optimisations de géométrie des complexes ML_2Cl_2 ($M=Co, Ni$) et $M'LCl_2$ ($M'=Zn, Cd$) et $L = (BDQ)$ ou (BDO) de divers états de spin. Les informations obtenues nous ont permis de comprendre les structures moléculaires, la liaison métal-ligand et la nature des interactions qui règnent dans de tels complexes. Pour le ML_2Cl_2 ($M = Co, Ni$), la géométrie autour du cation métallique dépend de la nature du ligand L et sa flexibilité. Les structures les plus stables ont un état de spin élevé adoptant une géométrie tétraédrique autour du cation métallique, tandis que ceux de bas spin adoptent une géométrie plan carré. Les complexes $M'LCl_2$ ($M'=Zn, Cd$) sont de géométrie trigonale plane atteignant la configuration 16-EVM. L'analyse de la décomposition de l'énergie a révélé que le transfert d'électrons entre le ligand L et le fragment métallique MCl_2 provient principalement de la σ - donation de l'orbitale du doublet libre de l'azote vers une orbitale frontière métallique vacante du fragment MCl_2 . Cependant, la π – retrodonation de l'orbitale métallique de type d occupée est très faible, voire négligeable. Les spectres UV-Vis des ligands libres (QBD) et (QBO) présentent des propriétés différentes concernant les localisations des orbitales moléculaires. Cependant, les spectres UV-Vis montrent une faible influence du métal sur les différentes transitions électroniques, qui sont principalement des transferts de charge intra-ligand (ILCT).

References

1. Krishnamoorthy. P, Sathyadevi. P, Cowley. A.H, Butorac. R.R, Dharmaraj. N, (2011), Evaluation of DNA binding, DNA cleavage, protein binding and in vitro cytotoxic activities of bivalent transition metal hydrazone complexes. *Eur J Med Chem* 46:3376–3387.
2. Arjmand. F, Jamsheera. A, Mohapatra. D.K, (2013), Synthesis, characterization and *in vitro* DNA binding and cleavage studies of Cu (II)/Zn(II) dipeptide complexes. *J Photochem Photobiol* 121:75–85.
3. Bharti. S.K, Singh. S.K, (2009), Metal based drugs: current use and future potential. *Pharm Lett Title* 1:39–51.
4. Manjunath. M, Kulkarni. A.D, Bagihalli. G.B, Malladi. S, Patil. S.A, (2017), Bio-important antipyrene derived Schiff bases and their transition metal complexes: synthesis, spectroscopic characterization, antimicrobial, anthelmintic and DNA cleavage investigation. *J Mol Struct* 1127:314–21.
5. Hranjec. M, Starčević. K, Pavelić. S.K, Lučin. P, Pavelić. K, Zamola. G.K, (2011), Synthesis, spectroscopic characterization, and anti-proliferative evaluation in vitro of novel Schiff bases related to benzimidazoles. *Eur J Med Chem* 46:2274–2279.
6. Huang. H, Chen. Q, Ku. X, Meng. L, Lin. L, Wang. X, Zhu. C, Wang. Y, Chen. Z, Li. M, Jiang. H, (2010), A series of d-heterocyclic carbonyl aldehyde thiosemicarbazones inhibit topoisomerase II catalytic activity. *J Med Chem* 53:3048–3064.
7. Badea. M, Calu. L, Chifiriuc. M.C, Bleotu. C, Marin. A, Ion. S, Ioniță. G, Stanică. N, Măruțescu. L, Lazăr. V, Marinescu. D, (2014), Thermal behaviour of some novel antimicrobials based on complexes with a Schiff base bearing 1,2,4-triazole pharmacophore. *J Therm Anal Calorim* 118:1145–1157.
8. Malik. M.A, Dar. O.A, Gull. P, Wani. M.Y, Hashmi. A.A, (2018), Heterocyclic Schiff base transition metal complexes in antimicrobial and anticancer chemotherapy. *Med Chem Commun* 9:409–436.
9. Creaven. B.S, Duff. B, Egan. D.A, Kavanagh. K, Rosair. G, Thangella. V.R, Walsh. M, (2010), Anticancer and antifungal activity of copper (II) complexes of quinolin-2 (1 H) -one-derived Schiff bases. *Inorg Chim Acta* 363:4048–4058.

Chapitre IV

Structures moléculaires et électroniques, analyse des liaisons et prédictions des spectres UV–Vis de la quinolino[3,2 b]benzodiazépine et de la quinolino[3,2 b]benzoxazépine et leur complexes de métaux de transition M(L)₂Cl₂ et M(L)₂Cl₂.

10. Dimiza. F, Fountoulaki. S, Papadopoulos. A.N, Kontogiorgis. C.A, Tangoulis. V, Raptopoulou. C.P, Psycharis. V, Terzis. A, Kessissoglou. D.P, Psomas. G, (2011), Non-steroidal antiinflammatory drug– copper(ii) complexes : structure and biological perspectives. Dalton Trans 40 :8555–8568.
11. Uivarosi. V, (2013), Metal Complexes of Quinolone Antibiotics and Their Applications: An Update. Molecules 18:11153–11197.
12. Imran. M, Iqbal. J, Iqbal. S, Ijaz. N, (2007), In Vitro antibacterial studies of ciprofloxacinimines and their complexes with Cu (II), Ni (II), Co (II), and Zn (II). Turk J Bio 31:67–72.
13. Silva. P.P, Guerra. W, Silveira. J.N, Ferreira. A.M, Bortolotto. T, Fischer. F.L, Terenzi. H, Neves A, Pereira-Maia EC, (2011), Two new ternary complexes of copper (II) with tetracycline or doxycycline and 1, 10-phenanthroline and their potential as antitumoral: cytotoxicity and DNA cleavage. Inorg Chem 50:6414–6424.
14. Basavaraju. B, Bhojya Naik. H.S, Prabhakara. M.C, (2007), Transition metal complexes of quinolino[3,2-b] benzodiazepine and quinolino[3,2-b] benzoxazepine: synthesis, characterization, and antimicrobial studies. Bioinorg Chem 1–6.
15. Bringmann. G, Reichert. Y, Kane. V.V, (2004), The total synthesis of streptonigrin and related antitumor antibiotic natural products. Tetrahedron 16 :3539–3574.
16. Gandra. R.M, Mc Carron. P, Fernandes. M.F, Ramos. L.S, Mello. T.P, Aor A.C, Branquinha. M.H, McCann. M, Devereux. M, Santos. A.L, (2017), Antifungal potential of copper (II), manganese (II) and silver (I) 1, 10-phenanthroline chelates against multidrug-resistant fungal species forming the Candida haemulonii complex: impact on the planktonic and biofilm lifestyles. Front Microbiol 8:1257.
17. Farah. S, Bouchakri. N, Zendaoui. S.M, Saillard. J.Y, Zouchoune. B, (2010), Electronic structure of bis-azepine transition-metal complexes: a DFT investigation. J Mol Struct 953:143–150.
18. Farah. S, Ababsa. S, Benhamada. N, Zouchoune. B, (2010), Theoretical investigation of the coordination of dibenzazepine to transition-metal complexes: a DFT study. Polyhedron 29:2722–2730.

Chapitre IV

Structures moléculaires et électroniques, analyse des liaisons et prédictions des spectres UV–Vis de la quinolino[3,2 b]benzodiazépine et de la quinolino[3,2 b]benzoxazépine et leur complexes de métaux de transition M(L)₂Cl₂ et M(L)Cl₂.

19. Benmachiche. A, Zendaoui. S.M, Bouaoud. S.E, Zouchoune. B, (2012), Electronic structure and coordination chemistry of phen- anthridine ligand in first-row transition metal complexes: a DFT study. *Int J Quant Chem* 113 :985–999.
20. Chekkal. F, Zendaoui. S.M, Zouchoune. B, Saillard. J.Y, (2013), Structural and spin diversity of M (indenyl) ₂ transition-metal complexes: a DFT investigation. *New J Chem* 37:2293–2302.
21. Farah. S, Korichi. H, Zendaoui. S.M, Saillard. J.Y, Zouchoune. B, (2009), The coordination of azepine to transition-metal complexes: a DFT analysis. *Inorg Chim Acta* 362:3541–3546.
22. Zendaoui. S.M, Zouchoune. B, (2016), Coordination chemistry of mixed M(benzene)(cyclopentadienyl) sandwich complexes: electronic properties and bonding analysis. *New J Chem* 40:2554–2564.
23. Saiad. A, Zouchoune. B, (2015), Electronic structure and bonding analysis of transition metal sandwich and half-sandwich complexes of triphenylene ligand. *Can J Chem* 93:1096–1108.
24. Bouchakri. N, Benmachiche. A, Zouchoune. B, (2011), Bonding analysis and electronic structure of the transition-metal benzo- quinoline complexes: theoretical study. *Polyhedron* 30:2644–2653.
25. Wang. H, Xie. Y, Dumitrescu. I.S, King. R.B, Schaefer. H.F III, (2009), The mixed sandwich compounds C₅H₅MC₇H₇ of the first row transition metals: variable hapticity of the seven-membered ring. *Mol Phys* 108:883–894.
26. Fan. Q, Feng. H, Sun. W, Li. H, Xie. Y, King. R.B, Schaefer. H.F III, (2013), A new type of sandwich compound: homoleptic bis(trimethylenemethane) complexes of the first-row transition metals. *New J Chem* 37:1545–1953.
27. Zouchoune. B, Mansouri. L, (2017), Electronic structure and UV– Vis spectra simulation of square planar bis(1-(4-methylphenylazo)- 2-naphthol)-transition metal complexes [M(L)₂]_x (M = Ni, Pd, Pt, Cu, Ag). *Struct Chem* 30:691–701.

Chapitre IV

Structures moléculaires et électroniques, analyse des liaisons et prédictions des spectres UV–Vis de la quinolino[3,2 b]benzodiazépine et de la quinolino[3,2 b]benzoxazépine et leur complexes de métaux de transition M(L)₂Cl₂ et M(L)Cl₂.

28. Mansouri. L, Zouchoune. B, (2015), Electronic properties and substitution effects of the (2-phenylazo-1-naphthyl) Azo dye species: a TD-DFT electronic spectra investigation. *Can J Chem* 93:509–517.
29. Drideh. S, Zouchoune. B, Zendaoui. S.M, Saillard. J.Y, (2018), Electronic structure and structural diversity in indenyl in heterobinuclear transition-metal half-sandwich complexes S. *Theor Chem Acc* 137:1–12.
30. Chetioui. S, Zouchoune. B, Merazig. H, Bouaoud. S.E, Rouag. D, Djukic. J.P, (2021), Synthesis, spectroscopic characterization, crystal structure and theoretical investigation of two azo-palladium (II) complexes derived from substituted (1-phenylazo)-2-naphthol. *Transit Met Chem* 46:91–101.
31. Nemdili. H, Zouchoune. B, Zendaoui. M.S, Ferhati. A, (2019), Structural, bonding and redox properties of 34-electron bimetallic complexes and their oxidized of 32- and 33-electrons and their reduced of 35- and 36-electrons derivatives containing the indenyl fused π -system: a DFT overview. *Polyhedron* 160:219–228.
32. Podunavac-Kuzmanović. S.O, Vojinović. L.S, (2003), Synthesis and physico-chemical characterization of zinc (II), nickel (II) and cobalt (II) complexes with 2-phenyl-2-imidazoline. *Acta Period Technol* 34:119–124.
33. Araujo. C.M, Doherty. M.D, Konezny. S.J, Luca. O.R, Usyatinsky. A. Grade. H, Lobkovsky. E, Soloveichik. GL, Crabtree. RH, Batista. VS, (2012), Tuning redox potentials of bis(imino)pyridine cobalt complexes: an experimental and theoretical study involving solvent and ligand effects. *Dalton Trans* 41 :3562–3573.
34. Jiang. F, Siegler. MA, Sun. X, Jiang. L, Fonseca Guerra. C, Bouwman. E, (2018), Redox interconversion between cobalt (III) thiolate and cobalt (II) disulfide compounds. *Inorg Chem* 57:8796–8805.
35. Ramadthan. EM, (2013), Synthesis and characterization of new some first transition metals complexes of schiff base N, N'-bis [2-methylenethiophene]-1,2-phenylenediimine. *Irq Nat J Chem* 50:154–166.
36. Gruff, ES, Koch, SA, (1989), A Trigonal Planar [Zn (SR)₃]₁-Complex. A possible new coordination mode for zinc-cysteine centers. *J Am Chem Soc* 111:8762–8763.

Chapitre IV

Structures moléculaires et électroniques, analyse des liaisons et prédictions des spectres UV-Vis de la quinolino[3,2 b]benzodiazépine et de la quinolino[3,2 b]benzoxazépine et leur complexes de métaux de transition M(L)2Cl2 et M(L)Cl2.

37. Power. PP, Shoner. SC, (1990), Synthesis and structure of [Et2OZn (SC6H2tBu3) 2], the first T-shaped zinc complex. *Angew Chem Int Ed Engl* 29:1403–1404.
38. Darensbourg. DJ, Niezgod. SA, Drape.r JD, Reibenspies. JH, (1999), Trigonal-planar zinc (II) and cadmium (II) tris (phenoxide) complexes. *Inorg Chem* 38:1356–1359.
39. Conradie. J, Ghosh. A, (2007), Electronic structure of trigonal-planar transition-metal-imido complexes: spin-state energetics, spin-density profiles, and the remarkable performance of the OLYP functional. *J Chem Theory Comput* 3:689–702.
40. Kogut. E, Wiencko. HL, Zhang. L, Cordeau. DE, Warren. TH, (2005), A terminal Ni (III)– imide with diverse reactivity pathways. *J Am Chem Soc* 127:11248–11249.
41. Park. S, Lee. JK, Lee. H, Nayab. S, Shin. JW, (2019), Zinc (II), palladium (II) and cadmium (II) complexes containing 4-methoxy-N- (pyridin-2-ylmethylene) aniline derivatives: Synthesis, characterization and methyl methacrylate polymerization. *Appl Organometal Chem* 33: e4797.
42. Morokuma. K, (1971), Molecular orbital studies of hydrogen bonds.III. C= O... H-O hydrogen bond in H2CO... H2O and H2CO...2H2O. *J Chem Phys* 55:1236–1244.
43. Ziegler. T, Rauk. A, (1979), Carbon monoxide, carbon monosulfide, molecular nitrogen, phosphorus trifluoride, and methyl isocyanide as sigma donors and pi acceptors. A theoretical study by the Hartree-Fock-Slater transition-state method. *Inorg Chem* 18:1755–1759.
44. Ziegler. T, Rauk. A, (1979), A theoretical study of the ethylenemetal bond in complexes between copper (1+), silver (1+), gold (1+), platinum (0) or platinum (2+) and ethylene, based on the Hartree-Fock-Slater transition-state method. *Inorg Chem* 18:1558–1565.
45. Zaiter. A, Zouchoune. B, (2018), Electronic structure and energy decomposition of binuclear transition metal complexes containing β -diketiminato and imido ligands: spin state and metal's nature effects 29:1307–1320.
46. Tabrizi. L, Zouchoune. B, Zaiter. A, (2018), Experimental and theoretical investigation of cyclometallated platinum (II) complex containing

Chapitre IV

Structures moléculaires et électroniques, analyse des liaisons et prédictions des spectres UV-Vis de la quinolino[3,2 b]benzodiazépine et de la quinolino[3,2 b]benzoxazépine et leur complexes de métaux de transition $M(L)_2Cl_2$ et $M(L)_3Cl_2$.

adamantanemethylcyanamide and 1,4-naphthoquinone derivative as ligands). RSC Adv 9:287–300.

47. Tabrizi. L, Zouchoune. B, Zaiter. A, (2019), Theoretical and experimental study of gold (III), palladium (II), and platinum (II) complexes with 3-((4-nitrophenyl) (thio phenylcyanamide) and 2,2'-bipyridine ligands: cytotoxic activity and interaction with 9-methylguanine. Inorg Chim Act 499:119211.
48. Khireche. M, Zouchoune. B, Ferhati. A, Nemdili. H, Zerizer. MA, (2021), Understanding the chemical bonding in sandwich complexes of transition metals coordinated to nine-membered rings: energy decomposition analysis and the donor–acceptor charge transfers. Theor Chem Acc 140:1–17.
49. Frenking. G, Froehlich. N, (2000), The nature of the bonding in transition-metal compounds. Chem Rev 100:717–774.
50. Zerizer. MA, Nemdili. H, Zouchoune. B, (2022), Electron transfers' assessment between stannol ring of triple-decker complexes and $M(CO)_5$ ($M = Cr, Mo, W$), $MnCp(CO)_2$ and $CoCp(CO)$ metal-lic fragments: Bonding and energy decomposition analysis. Polyhedron 223:115960.
51. Mecheri. S, Zouchoune. B, Zendaoui. SM, (2020), Bonding and electronic structures in dinuclear $(X)[(Ind)_2M_2L_2]$ complexes ($M = Ni, Pd, L = CO, PEt_3, X = Cl, Allyl, Ind = indenyl, Cp = cyclopentadienyl$): analogy between four-electron donor ligands. Theor Chem Acc 139:1–13.
52. Mecheri. S, Zouchoune. B, (2023), Terminal and bridging ligand effects on $M(I)-M(I)$ multiple bonding: a DFT investigation of the coordination in $(X)[M_2Cl]L_2$ complexes ($M = Cr, Fe, L = CO, PEt_3, X = Cl, allyl, Cp$ and indenyl). Inter J Quant Chem e27089.
53. Frenking. G, Wichmann. K, Fröhlich. N, Grobe. J, Golla. W, Van. DL, Krebs. B, Läge M, (2002), Nature of the metal–ligand bond in $M(CO)_5PX_3$ complexes ($M = Cr, Mo, W; X = H, Me, F, Cl$): synthesis, molecular structure, and quantum-chemical calculations. Organometallics 21:2921.

Chapitre IV

Structures moléculaires et électroniques, analyse des liaisons et prédictions des spectres UV–Vis de la quinolino[3,2 b]benzodiazépine et de la quinolino[3,2 b]benzoxazépine et leur complexes de métaux de transition M(L)₂Cl₂ et M(L)₂Cl₂.

54. Mokrane. Z, Zouchoune. B, Zaiter. A, (2020), Coordination's preference and electronic structure of N-heterocyclic carbene–monometallic complexes: DFT evaluation of σ -bonding and π -backbonding interactions. *Theor Chem Acc* 139:1–14.
55. Jacquemin. D, Perpète. EA, Ciofini. I, Adamo. C, (2008), On the TD-DFT UV/vis spectra accuracy: the azoalkanes. *Theo Chim Acc* 120:405–410.
56. Jacquemin. D, Preat. J, Perpète. EA, Vercauteren. DP, André. JM, Ciofini. I, Adamo. C, (2011), Absorption spectra of azobenzenes simulated with time-dependent density functional theory. *Int J Quant Chem* 111:4224–4240.
57. Höfener. S, Trumm. M, Koke. C, Heuser. J, Ekström. U, Skerencak-Frech. A, Schimmelpfennig. B, Panak. PJ, (2016), Computing UV/vis spectra using a combined molecular dynamics and quantum chemistry approach: bis-triazin-pyridine (BTP) ligands studied in solution. *Phys Chem Chem Phys* 18:7728–7736.
58. Lu. JS, Ko. SB, Walters. NR, Kang. Y, Sauriol. F, Wang. S, (2013), Formation of azaborines by photoelimination of B, N-heterocyclic compounds. *Angew Chem* 125:4642–4646.
59. ADF2021, SCM, Theoretical chemistry. Vrije Universiteit, Amsterdam. www.scm.com
60. Baerends. EJ, Ellis. DE, Ros. P, (1973), Self-consistent molecular Hartree–Fock–Slater calculations the computational procedure. *Chem Phys* 2:41–51.
61. te Velde. G, Baerends. EJ, (1992), Numerical integration for polyatomic systems. *J Comput Phys* 99 :84–98.
62. Fonseca Guerra. C, Snijders. JG, te Velde. G, Baerends. EJ, (1998), Towards an order-N DFT method. *Theor Chem Acc* 99:391–403.
63. Bickelhaupt. FM, Baerends. EJ, (2000), Kohn-Sham DFT: predicting and understanding chemistry. *Rev Comput Chem* 15:1–86.
64. te Velde. G, Bickelhaupt. FM, Fonseca Guerra. C, van Gisbergen. SJA, Baerends. EJ, Snijders. JG, Ziegler. T, (2001), Chemistry with ADF. *J Comput Chem* 22:931–967.
65. Becke. AD, (1993), Density-functional thermochemistry III. The role of exact exchange. *J Chem Phys* 98:5642–5648.

Chapitre IV

Structures moléculaires et électroniques, analyse des liaisons et prédictions des spectres UV-Vis de la quinolino[3,2 b]benzodiazépine et de la quinolino[3,2 b]benzoxazépine et leur complexes de métaux de transition M(L)₂Cl₂ et M(L)Cl₂.

66. Lee. C, Yang. W, Parr. RG, (1998), Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. Phys Rev B 37:785–789.
67. Versluis. L, Ziegler. T, (1988), The determination of molecular structures by density functional theory. The evaluation of analytical energy gradients by numerical integration. J Chem Phys 88:322–329.
68. Fan. L, Ziegler. T, (1992), Application of density functional theory to infrared absorption intensity calculations on main group molecules. Chem Phys 96:9005–9012.
69. Fan. L, Ziegler. T, (1992), Application of density functional theory to infrared absorption intensity calculations on transition-metal carbonyls. Phys Chem 96:6937–6941.
70. Runge. E, Gross. EK, (1984), Density-functional theory for time-dependent systems. Phys Rev Lett 52:997.
71. Klamt. A, Schüümann. G, (1993), COSMO: a new approach to dielectric screening in solvents with explicit expressions for the screening energy and its gradient. J Chem Soc Perkin Trans 2:799–805.

Conclusion Générale

Conclusion Générale

Dans ce travail, nous avons essayé d'apporter une étude théorique permettant de renseigner sur les propriétés électroniques et structurales d'une gamme de composés à base d'azépine et d'azépinone ainsi que leurs complexes de métaux de transition. Nous avons pour cela utilisé les méthodes de modélisation moléculaire basées sur la théorie de la fonctionnelle de la densité dont ses bases et ses principes sont expliqués dans (Annexe 1). Les propriétés électroniques et géométriques ont été révélées par le calcul des énergies potentielles suivi de calcul de la fréquence de vibration, des calculs de charges naturelles au moyen de l'analyse des orbitales naturelles de liaison (NBO), ainsi que les indices de réactivité obtenus en utilisant la méthode DFT. Une simulation des spectres UV-Vis a été faite concernant les complexes de métaux de transition au moyen de la méthode TD-DFT.

Le premier chapitre a été dédié à une étude bibliographique sur la réactivité et les propriétés physico-chimiques de l'azépine et de ses dérivés.

Le deuxième chapitre a été consacré à une présentation des caractéristiques électroniques et géométriques des composés 3H-azépin-2-one monosubstitués et bisubstitués.

Les résultats électroniques et les structures moléculaires des composés 3H-azépin-2-one monosubstitués et 3H-azépin-2-one bi-substitués montrent que :

La monosubstitution préserve généralement la planéité des structures correspondantes. Les longueurs de liaison restent presque inchangées. Les sites N₁, C₃, C₄, C₅, C₆ et O₈ forment des centres nucléophiles tandis que C₂ et C₇ sont généralement électrophiles. A l'exception du groupement amine (K), la monosubstitution procure plus de stabilité aux structures correspondantes. Le gap énergétique entre la HOMO et LUMO montre que l'azépinone devient plus réactive avec les substituants CHO, CN, NO₂ et Cl, et moins réactive avec CF₃ et COOH. Excepté le groupement amine (K), les dérivés azépinones monosubstitués gagnent plus d'affinité, de potentiel d'ionisation, d'électrophilie globale, ainsi que plus de caractère électrophile en raison des valeurs moins élevées du potentiel chimique. La dureté chimique diminue avec les substituants formyle, cyano, nitro et devient plus importante avec le groupement carboxyle. Les indices locaux varient selon le substituant et sa position sur le cycle azépinone.

Conclusion Générale

Les dérivés azépinones bi-substitués sont des structures non planes. Les longueurs de liaison restent presque inchangées. Les sites N₁, C₃, C₄, C₅, C₆ et O₈ prennent une charge formelle négative, alors que les sites C₂, C₇ et C₉ prennent une charge formelle positive. A l'exception où l'un des groupements est l'amine (K), La bi-substitution procure plus de stabilité aux composés correspondants par rapport à l'azépinone non substituée et à l'azépinone monosubstituée, et plus de réactivité aux composés où l'un des substituants est le groupement aldéhyde. D'autre part, excepté les composés aminés, l'affinité et le potentiel d'ionisation prennent des valeurs plus importantes mais un potentiel chimique plus faible. Les valeurs de la dureté chimique globale sont au voisinage ou un peu plus élevées que celle de l'azépinone. L'azépinone bi-substituée gagne plus d'électrophilie plus particulièrement dans le cas où l'un des substituant soit l'aldéhyde (A), cyano (C) ou le carboxyle (J). Des résultats détaillés sur l'effet de la bi-substitution sur la nucléophilie locale et l'électrophilie locale aux centres réactifs du noyau azépinone selon la nature des substituants et leurs positions sur le cycle sont illustrés par des figures jointes dans ce manuscrit.

Le troisième chapitre a été dédié à l'étude des propriétés électroniques et structurales des composés 6H-azépine [2,1-b]-quinazolin-12-ones monosubstituées et bisubstituées.

Dans les composés azépine-quinazolinones monosubstitués, la planéité du noyau azépine est en fonction de la nature du substituant et sa position sur le cycle. Les longueurs des liaisons qui forment le cycle azépine sont en générale de même ordre que celle de l'azépine non substituée. Les sites N₁, C₃, C₄, C₅, C₆ et N₈ possèdent des charges formelles négatives, tandis que C₇ et C₉ ont des charges formelles positives avec quelques exceptions. Hormis celles aminées, Les azépine-quinazolinones monosubstituées procurent plus de stabilité. En revanche, la substitution par le groupement amine confère généralement à l'azépine-quinazolinone moins d'affinité (A), de potentiel d'ionisation (I), d'électrophilie globale (ω) et plus de potentiel chimique. Contrairement aux groupements CF₃, CN, COOH, NO₂, M qui l'accordent plus d'affinité, de potentiel d'ionisation, d'électrophilie globale et moins de potentiel chimique. Les descripteurs de réactivité locaux ont été calculés.

Le noyau azépine dans les structures moléculaires azépine-quinazolinones bi-substituées perd sa planéité tout en conservant des longueurs de liaison proches de celles de l'azépine-quinazolinone non substituée. Les sites N₁, C₃, C₄, C₅, C₆ et N₈ sont estimés nucléophiles, alors que C₂ et C₇ sont appréciés électrophiles. Excepté les dérivés aminés, ces

Conclusion Générale

composés acquièrent plus de stabilité par rapport à l'azépine non substituée et monosubstituée. Les structures où l'un des substituant est le groupement formyle en position 5 et les structures TRI6M5C et TRI6M2G1 montrent plus de réactivité. Le calcul des descripteurs de réactivité montre que la bi-substitution accorde plus d'affinité, de potentiel d'ionisation, d'électrophilie globale et moins de valeur de potentiel chimique, à moins que l'un des deux substituants soit le groupement amine. La bi-substitution confère également plus de dureté chimique et moins de mollesse globale à moins que l'un des deux substituants soit le groupement formyle positionné en 5. Les indices locaux sont calculés pour préciser les sites électrophiles et nucléophiles sur le noyau azépine par rapport à celles de l'azépine-quinazolinone non substituée.

Dans le quatrième chapitre, une étude des complexes ML_2Cl_2 ($M=Co, Ni$) et $M'LCl_2$ ($M'=Zn, Cd$) et $L = (BDQ)$ ou (BDO) a été entreprise par optimisation de géométrie de divers états de spin.

Pour le ML_2Cl_2 ($M = Co, Ni$), la géométrie autour du cation métallique dépend de la nature du ligand L et sa flexibilité. Les structures les plus stables ont un état de spin élevé adoptant une géométrie tétraédrique autour du cation métallique, tandis que ceux de bas spin adoptent une géométrie plan carré. Les complexes $M'LCl_2$ ($M' = Zn, Cd$) sont de géométrie trigonale plane atteignant la configuration 16-EVM. L'analyse de la décomposition de l'énergie a révélé que le transfert d'électrons entre le ligand L et le fragment métallique MCl_2 provient principalement de la σ -donation de l'orbitale du doublet libre de l'azote vers une orbitale frontière métallique vacante du fragment MCl_2 . Cependant, la π -retrodonation de l'orbitale métallique de type d occupée est très faible, voire négligeable. Les spectres UV-Vis des ligands libres (QBD) et (QBO) présentent des propriétés différentes concernant les localisations des orbitales moléculaires. Cependant, les spectres UV-Vis montrent une faible influence du métal sur les différentes transitions électroniques, qui sont principalement des transferts de charge intra-ligand (ILCT).

Résumé
(Français, Anglais et
Arabe)

Titre

Etude théorique des molécules à base d'azépine et d'azépinone et leur complexation métallique.

Résumé

Dans ce travail, le motif 1,3-dihydro-3H-azépine-2-one, ainsi que ces dérivées résultant de la monosubstitution et la bisubstitution sur le cycle azépine ont été étudiés, à l'aide de méthodes de chimie quantique basées sur la théorie de la fonctionnelle de la densité. Des calculs de l'énergie, de charges naturelles au moyen de l'analyse des orbitales naturelles de liaison (NBO), ainsi que les indices de réactivité obtenus en se basant sur la théorie des orbitales frontières. Les résultats recueillis décrivent la géométrie, la structure électronique et la réactivité aux centres qui forment le cycle.

Une étude systématique a été faite concernant la 6H-azépine [2,1-b]-quinazolin-12-one. Le motif azépine, cible de notre étude, est stabilisé par un système formé de deux cycles fusionnés à six chaînant. Les propriétés électroniques et géométriques ont été révélées par le calcul des énergies potentielles suivi de calcul de la fréquence de vibration. L'effet de la substitution a été étudié en substituant le motif azépine par différents groupements. L'analyse orbitale ainsi que le calcul des charges NBO et les indices de réactivité permettent de donner des conclusions rationnelles sur la structure géométrique et électronique ainsi que le comportement de ces édifices lors des réactions chimiques.

En fin, une étude est faite sur les structures moléculaires et électroniques de la quinolino[3,2 b]benzodiazépine (QBD) et de la quinolino[3,2 b]benzoxazépine (QBO) et leur complexes de métaux de transition $M(L)_2Cl_2$ ($M = Co, Ni$) et $M'(L)Cl_2$ ($M' = Zn, Cd$) au moyen de calculs théoriques utilisant la méthode DFT/B3LYP. Cette étude est suivie par la partition des énergies d'interaction on utilisant l'analyse de la décomposition d'énergie (EDA). Des calculs ont été effectués au moyen de l'analyse des orbitales naturelles de liaison (NBO). Ainsi qu'une simulation des spectres UV-Vis a été faite concernant les complexes cités précédemment au moyen de la méthode TD-DFT.

Mots clés : Azépine, Azépinone, Fonctionnelle de la densité, substitution, Analyse NBO, Structures électroniques, Réactivité, Calcul TD-DFT, Complexes de métaux de transition.

Title

Theoretical Study of Azepine and Azepinone-Based Molecules and Their Metal Complexation.

Abstract

In this work, the 1,3-dihydro-3H-azepin-2-one motif, as well as its derivatives resulting from mono-substitution and di-substitution on the azepine ring, were studied using quantum chemistry methods based on density functional theory. Energy calculations, natural charges through Natural Bond Orbital (NBO) analysis, and reactivity indices based on frontier orbital theory were all employed. The collected results describe the geometry, electronic structure, and reactivity at the sites that form the ring.

A systematic study was carried out on 6H-azepino[2,1-b]-quinazolin-12-one. The target of our study, the azepine motif, is stabilized by a system formed by two fused six-membered rings. Electronic and geometric properties were revealed through potential energy calculations followed by vibrational frequency calculations. The effect of substitution was investigated by substituting the azepine motif with different groups. Orbital analysis, NBO charge calculations, and reactivity indices provide rational conclusions about the geometric and electronic structure, as well as the behavior of these entities in chemical reactions.

Finally, a study was conducted on the molecular and electronic structures of quinolino[3,2 b]benzodiazepine (QBD) and quinolino[3,2 b]benzoxazepine (QBO) and their transition metal complexes $M(L)_2Cl_2$ ($M = Co, Ni$) and $M'(L)Cl_2$ ($M' = Zn, Cd$) using theoretical calculations with the DFT/B3LYP method. This study was followed by the analysis of interaction energies using Energy Decomposition Analysis (EDA). Calculations were performed using Natural Bond Orbital (NBO) analysis, and a simulation of UV-Vis spectra was conducted for the aforementioned complexes using the TD-DFT method.

Keywords: Azepine, Azepinone, Density Functional Theory, Substitution, NBO Analysis, Electronic Structures, Reactivity, TD-DFT Calculations, Transition Metal Complexes.

العنوان

دراسة نظرية للجزيئات على أساس الأزيبين والأزيبينون ومعقداتها المعدنية.

الملخص

في هذا العمل، تم دراسة نمط 1،3-ديهيدرو-3-أزيبين-2-ون، بالإضافة إلى مشتقاته الناتجة عن التعويض الفردي والتعويض المزدوج على حلقة الأزيبين باستخدام أساليب الكيمياء الكمية القائمة على نظرية الكثافة الوظيفية. تمت دراسة حسابات الطاقة وشحنات الكتلة الكهربائية باستخدام تحليل الأربيتالات الطبيعية للربط (NBO)، بالإضافة إلى مؤشرات الانتفاع استناداً إلى نظرية الأربيتالات الحدودية. النتائج المجمعة تصف الهندسة والهيكل الإلكتروني والانفعال في المراكز التي تشكل الدورة.

تم إجراء دراسة منهجية حول H-6أزيبينو [1،2-ب] -كوبازولين-12-ون. يتم استقرار نمط الأزيبين المستهدف في دراستنا بواسطة نظام يتكون من اثنين من الحلقات المدمجة مكونة ست سلاسل. تم الكشف عن الخصائص الإلكترونية والهندسية من خلال حسابات الطاقة المحتملة تليها حسابات تردد الاهتزاز. تم دراسة تأثير التعويض عن طريق استبدال نمط الأزيبين بمجموعات مختلفة. تتيح التحليل الأربيتالي بالإضافة إلى حسابات الشحنات NBO ومؤشرات الانتفاع إعطاء استنتاجات منطقية حول الهيكل الهندسي والإلكتروني بالإضافة إلى سلوك هذه الهياكل أثناء التفاعلات الكيميائية.

أخيراً، تم إجراء دراسة على الهياكل الجزيئية والإلكترونية للكوبازولينو [2،3ب] بنزوديازيبين (QBD) والكوبازولينو [2،3ب] بنزوكسازيبين (QBO) ومركباتهم مع معادن انتقالية (M = Co) $M(L)2Cl_2$ (M' و Ni) ، $M'(L)Cl_2$ ، Zn ، Cd باستخدام حسابات نظرية باستخدام طريقة DFT/B3LYP تلي هذه الدراسة بتقسيم الطاقات التفاعلية باستخدام تحليل تفكك الطاقة (EDA). تمت الحسابات باستخدام تحليل الأربيتالات الطبيعية للربط (NBO)، بالإضافة إلى محاكاة طيف الأشعة فوق البنفسجية المرئية المتعلقة بالمركبات المذكورة سابقاً باستخدام طريقة TD-DFT.

الكلمات المفتاحية: أزيبين، أزيبينون، نظرية الكثافة الوظيفية، التعويض، تحليل NBO، الهياكل الإلكترونية، الانفعال، حساب TD-DFT، مركبات المعادن الانتقالية.