

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

-----  
UNIVERSITE MOULOUD MAMMERI DE TIZI-OUZOU

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE CHIMIE

DOMAINE : SCIENCES DE LA MATIERE  
FILIERE : CHIMIE

## **MEMOIRE DE MASTER**

SPECIALITE : CHIMIE PHARMACEUTIQUE

### *THEME*

**ETUDE THEORIQUE DE LA STRUCTURE ET DE LA  
REACTIVITE DE DEUX DERIVES  
DE BENZOXAZOLE**

*Présenté par :*

**MENGUELLAT  
SI SMAIL**

**DYHIA  
FATIMA**

*Soutenu publiquement, le 13 / 07 / 2016, devant le Jury composé de :*

<b>AMAR</b>	<b>ANISSA</b>	<b>MAITRE DE CONFERENCE</b>	<b>UMMTO</b>	<b>PRESIDENT</b>
<b>LARABI</b>	<b>REZIKA</b>	<b>MAITRE DE CONFERENCE</b>	<b>UMMTO</b>	<b>ENCADREUR</b>
<b>HIKEM</b>	<b>DJAMILA</b>	<b>MAITRE DE CONFERENCE</b>	<b>UMMTO</b>	<b>EXAMINATEUR</b>
<b>BENMENSOUR</b>	<b>M.ALI</b>	<b>MAITRE DE CONFERENCE</b>	<b>UMMTO</b>	<b>EXAMINATEUR</b>

## *Remerciement*

*Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et  
mésiricordieux, qui nous a donné la force d'accomplir ce modeste  
travail.*

*Nos sincère remerciements vont à Madame **R.LARABI**, pour nous  
avoir guidé durant l'élaboration de ce modeste travail et de nous  
avoir bénéficié de ses connaissances dans le domaine de la chimie  
théorique.*

*Nous remercions Madame **A.AMAR**, maître de conférence à  
l'U.M.M.T.O, qui nous a fait l'honneur de présider le jury de ce  
mémoire.*

*Nous adressons nos vifs et sincères remerciements à Madame  
**D.HIKEM**, maître de conférence à l'U.M.M.T.O , pour avoir accepté  
de participer au jury.*

*Nous remercions aussi Monsieur **M.A.BENMENSOUR** , maître de  
conférence à l'U.M.M.T.O, pour avoir accepté d'examiner notre  
travail.*

*Enfin nous tenons a remercier tous ceux qui ont participer de prés  
ou de loin à la réalisation de ce travail.*

## *DEDICACE*

*C'est avec une grande joie que je dédie ce modeste mémoire, à tous mes proches particulièrement :*

*A mon seul et unique abri, à celle qui n'a jamais cessé de me lancer l'appel d'amour et de tendresse, de me soutenir dans les moments difficiles et de ne jamais baisser les bras, la plus proche de mon cœur :*

*A ma très chère mère.*

*A celui qui m'a guidé vers la voie de la réussite, qui fait l'impossible pour me donner le courage à aller de l'avant et qui s'est sacrifié pour me permettre de poursuivre mes études jusqu'à ce jour :*

*Mon très cher père.*

*Mes parents aucun mot ne saurait témoigner de l'étendue des sentiments que j'ai éprouvé à leur égard, je souhaite que dieu leur préserve une long vie.*

*A mon **petit frère** et à **ma sœur** qui sont toujours prêt pour me donner la force, la joie.*

*A **mes grands parents**, qui étaient très fiers de nous et que j'aime beaucoup.*

*A mes meilleurs **amis** (e).*

*A tous ceux, qui de près ou de loin m'ont aidé à mener à bon terme la réalisation de ce travail.*

*Dyfia.*

## *Dédicace*

*A la mémoire de mon défunt père.*

*A la plus belle créature que dieu a créée sur terre...*

*A cette source de tendresse, de patience et de générosité...*

*A ma mère!*

*A mes frères et sœurs, ainsi que leurs enfants*

*A tous mes amis (e)*

*A tous ceux qui, par un mot m'ont donné la force de continuer...*

*Fatima.*

## Listes des abréviations

- VIIH:** virus de l'immunodéficience humaine
- SNC:** Système Nerveux Central
- DMF:** Diméthylformamide
- DMSO:** Diméthylsulfoxyde
- DFT:** Density Functional Theory
- GGA:** Generalized Gradient Approximation
- LDA:** Local Density Approximation
- HF:** Hartree-Fock
- CLOA:** Combinaison Linéaire des Orbitales Atomiques
- OM:** Orbitale Moléculaire
- HOMO:** Highest Occupied Molecular Orbital
- LUMO:** Lowest Unoccupied Molecular Orbital
- CNDO:** Complète Neglect of Differential Overlap/version
- INDO:** Intermediate Neglect of Differential Overlap
- MINDO:** Modified Neglect of Diatomic Overlap.
- MNDO:** Modified Neglect of Diatomic Overlap
- AM:** Austrin Model
- PM:** Parametric Method
- SAM:** Semi Ab-initio Model
- r,t:** Room temperature
- Dppb:** 1,4-Bis(diphénylphosphino)butane
- E<sub>a</sub>:** Energie d'activation
- ΔE :** Ecart énergétique.
- μ:** potentiel chimique
- η:** Dureté chimique
- ω:** Electrophile global
- IR:** Infra-Rouge

## Listes de Figures

<b>Figure 1:</b> Structure des ligands $L^1$ et $L^2$ .....	3
<b>Figure 2:</b> Structure du benzoxazole.....	4
<b>Figure 3:</b> Synthèse du benzoxazole en présence de Ni-SiO <sub>2</sub> comme catalyseur.....	5
<b>Figure 4 :</b> Dérivés de benzoxazole.....	6
<b>Figure 5 :</b> 5-nitro-3-pipérazinométhyl-2-benzoxazolinones.....	6
<b>Figure 6:</b> Structure du UK-1.....	7
<b>Figure 7:</b> 2-benzylsulfanyl-1,3-benzoxazole.....	7
<b>Figure 8 :</b> dérivé de benzoxazole.....	8
<b>Figure 9:</b> Structure de 2 - [( thiocarbamoyle N-substitué ) cyanométhyl ] -benzoxazoles...8	
<b>Figure 10 :</b> Synthèse de $L^1$ .....	8
<b>Figure 11 :</b> Synthèse de $L^2$ .....	9
<b>Figure 12:</b> Structure des ligands de dérivés de benzoxazole $L^1$ : 2- (5-méthylpyridine-2-yl) benzoxazole et $L^2$ : 2- (5- (trifluorométhyl) pyridin-2-yl) benzoxazole.....	21
<b>Figure 13:</b> Variation de l'énergie totale en fonction de l'angle dièdre $\theta$ au niveau B3LYP/6-31G*de $L^1$ .....	22
<b>Figure 14:</b> Variation de l'énergie totale en fonction de l'angle dièdre $\theta$ au niveau B3LYP/6-31G*de $L^2$ .....	22
<b>Figure 15:</b> Energies relatives et barrière de rotation correspondante à $L^1$ et $L^2$ .....	23
<b>Figure 16:</b> Structures optimisées de $L^1$ .....	24
<b>Figure 17:</b> Structures optimisées de $L^1$ .....	24
<b>Figure 18:</b> Représentation de la HOMO, de la LUMO et du gap HOMO-LUMO de $L^1$ et $L^2$ calculés au niveau B3LYP/6-31G*.....	29
<b>Figure 19:</b> Spectres IR de $L^1$ .....	30
<b>Figure 20:</b> Spectres IR de $L^2$ .....	30

## Listes de tableaux

<b>Tableau 1:</b> Les propriétés chimiques de benzoxazole.....	5
<b>Tableau 2 :</b> Propriétés physiques des ligands.....	9
<b>Tableau 3:</b> Paramètres structuraux de L <sup>1</sup> et L <sup>2</sup> calculés au niveau B3LYP/6-31G*.....	25
<b>Tableau 4:</b> Charges atomiques de L <sup>1</sup> et L <sup>2</sup> .....	27
<b>Tableau 5:</b> Valeurs correspondantes aux indices de réactivité globale pour L <sup>1</sup> et L <sup>2</sup> calculés au niveau <b>B3LYP/ 6-31G *</b> .....	28
<b>Tableau 6:</b> Valeurs des énergies de la HOMO, de la LUMO et du gap d'énergie.....	29

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION GENERALE</b> .....	1
 <b>CHAPITRE I : Généralités sur le Benzoxazole</b>	
I. Introduction .....	4
II. Le Benzoxazole.....	4
III. Synthèse des ligands L <sup>1</sup> et L <sup>2</sup> dérivés du benzoxazole .....	8
 <b>CHAPITRE II: Méthodes de la chimie quantique</b>	
I. Introduction .....	10
II. Equation de Schrödinger .....	11
III. Méthode ab initio (Hartree -Fock).....	12
IV. Les méthodes semi empiriques .....	14
V. La Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT).....	15
VI. Les descripteurs de la DFT conceptuelle .....	19
 <b>CHAPITRE III: Résultats et discussion</b>	
I.Introduction .....	21
II.Méthode de calculs.....	21
III. Résultats et discussion .....	21
<b>CONCLUSION GENERALE</b> .....	32

## **Bibliographie**

# **INTRODUCTION GENERALE**

## Introduction générale

---

La chimie computationnel (en anglais: Computational Chemistry) appelée aussi chimie théorique ou modélisation moléculaire est une discipline qui permet de prévoir la structure et la réactivité des molécules ou des systèmes de molécules aux moyens de programmes informatique [1].

L'outil informatique a été mis en œuvre dans le domaine chimique dans le but de modéliser les structures moléculaires. Depuis cette époque, l'augmentation de la puissance de calcul des ordinateurs a permis à la modélisation moléculaire de s'appliquer à des structures de plus en plus complexes de manière de plus en plus rigoureuse et réaliste. Ainsi, petit à petit, la modélisation moléculaire est devenue une nouvelle technique de compréhension des phénomènes chimiques et un outil de travail à part entière dans le domaine de la chimie structurale. Donc, si on s'intéresse aux structures et conformations moléculaires, l'emploi de cette méthode peut être la source d'une meilleure compréhension des géométries observées ou attendues [2].

La modélisation moléculaire implique l'utilisation des méthodes de calcul théoriques (mécanique moléculaire, dynamique moléculaire, mécanique quantique ou semi-empirique,...) permettant de déterminer la représentation graphique de la géométrie ou de la configuration des atomes d'une molécule et d'évaluer les propriétés physico-chimiques de la molécule étudiée.

Parmi les but de la modélisation moléculaire la prévention de la la structure et la réactivité des molécules ou des systèmes de molécules [3].

Les composés aromatiques constituent un des domaines de la chimie organique où les travaux théoriques et expérimentaux s'influence le plus mutuellement. Approximativement deux tiers des publications en chimie concernent de près ou de loin les composés aromatiques. Ces composés constituent le noyau de base d'un grand nombre de substances naturelles et de divers composés d'intérêt biologique et pharmacologique. Ils jouent aussi un rôle important dans la synthèse organique et peuvent servir de produits de départ dans la préparation de nouveaux dérivés fonctionnels. [4]

Les dérivés aromatiques ont en commun des propriétés physico-chimiques particulières, citons:

## Introduction générale

---

- Leur stabilité. En effet, vu leur aromaticité, ils sont très stables et réagissent difficilement avec d'autres composés chimiques.
- Leur résistance à l'action des oxydants (donc difficilement biodégradables).
- Leur insolubilité dans l'eau. Par ailleurs, se sont de très bons solvants, en particulier des corps gras.
- Leur toxicité est pour certains, cancérigène.

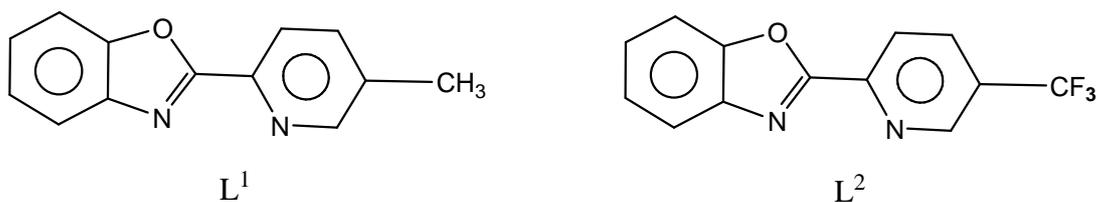
Les ligands hétérocycliques dérivés du benzoxazole, constituent une classe importante en chimie pharmaceutique. De plus, beaucoup de chercheurs ont mis l'accent sur l'obtention de polybenzoxazoles en raison de leur excellente stabilité thermique et mécanique [5]. Les dérivés de benzoxazole constituent une classe intéressante d'agents chélatants capables de coordonner les ions métalliques à travers l'atome d'azote.

Au cours des dernières années, ce type de noyau hétérocyclique a reçu beaucoup d'attention en chimie médicinale en raison de son large spectre d'activités thérapeutiques. En effet, les dérivés de benzoxazole sont largement utilisés en médecine en raison de leurs remarquables activités biologiques et pharmacologiques telles que, l'activité antimicrobienne [6-7], antivirale [8-9] et antitumorale [10-11]. Cependant, le développement considérable et rapide des résistances des virus aux médicaments utilisés contre les maladies infectieuses est une des motivations essentielles à la recherche de nouvelles molécules.

Les récents progrès dans l'identification et le développement de nouvelles molécules devraient permettre d'avoir un choix plus important de médicaments.

Les chimistes et les biologistes se sont associés pour trouver des molécules à la fois efficaces et économiquement accessibles aux pays en voie de développement. Bouchoucha et collaborateurs [12-13] ont synthétisés deux nouveaux dérivés de benzoxazole  $L^1$ : 2-(5-méthylpyridin-2-yl)-benzoxazole et  $L^2$ : 2-(5-(trifluorométhylpyridin-2-yl)-benzoxazole (figure 1).

Les complexes  $ML^1$  et  $ML^2$  ( $M=Fe(II)$ ,  $Mn(II)$ ,  $Ni(II)$  et  $Cu(II)$ ) ont également été synthétisés et analysés. Les tests in vitro ont montrés que ces ligands et leurs complexes présentent une bonne activité antifongique et antibactérienne.



**Figure 1** : Structure des ligands L<sup>1</sup> et L<sup>2</sup>

Dans le cadre de ce travail, nous nous sommes intéressés à l'étude théorique des deux ligands L<sup>1</sup> et L<sup>2</sup> par la méthode de la théorie de la fonctionnelle de densité DFT. Une étude structurale, énergétique, électronique et spectrale a été effectuée.

Les calculs ont été réalisés au moyen de la méthode DFT/B3LYP qui tient compte de la corrélation électronique. Les calculs DFT sont moins coûteux que ceux des méthodes ab-initio. Pour les calculs des structures moléculaires, les fréquences de vibration et les énergies, nous avons utilisé la base d'orbitales atomiques 6-31G\*.

# **CHAPITRE I**

## **Généralités sur le Benzoxazole**

### I. Introduction:

Au cours de ces dernières années, il y a eu quelques développements intéressants dans les activités biologiques des dérivés de benzoxazole du fait de leurs analogies structurales avec les bases purines [14]. Ces composés ont une signification particulière dans le domaine de la chimie du médicament en raison de leurs potentialités biologiques et pharmacologiques remarquables [15,16].

### II. Le Benzoxazole:

Le benzoxazole est un composé organique aromatique de formule brute ( $C_7H_5NO$ ). C'est une molécule formée d'un cycle oxazole condensé avec un benzène (figure 2). C'est un cristal jaune clair qui a une odeur semblable à celle de la pyridine [17].

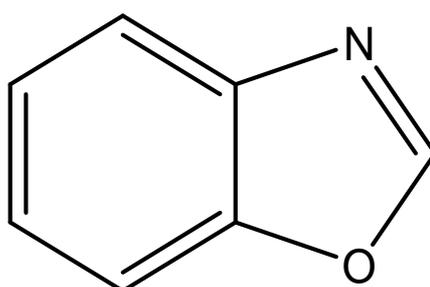


Figure 2: Structure du benzoxazole

Le Benzoxazole est un composé hétérocyclique utilisé dans la recherche en tant que matériau de départ pour la synthèse de plus grands composés bioactifs [18,19]. On le trouve dans les structures chimiques des produits pharmaceutiques à savoir le Flunoxapfen.

Son aromaticité le rend relativement stable dans les conditions ordinaires, bien que, comme c'est un hétérocyclique, il dispose de site réactif et peut se lier aux ions métalliques et donner des complexes qui présentent une vaste activité biologique.

## II.1. Les propriétés chimiques de benzoxazole [17]

Tableau 1: Les propriétés chimiques de benzoxazole

NOM (IUPAC)	1-Oxa-3-aza-1H-indene
Formule Moléculaire	C <sub>7</sub> H <sub>5</sub> NO
Masse molaire	119.12g/mole
Solubilité dans l'eau	Insoluble
Etat physique	Solide de couleur blanche
Point de fusion	27-30°C

## II.2. Synthèse de benzoxazole

Les benzoxazoles peuvent être préparés par la condensation du 2-aminophénol avec l'aldéhyde en présence d'une quantité catalytique de NiSiO<sub>2</sub> à température ambiante [20](figure3) .

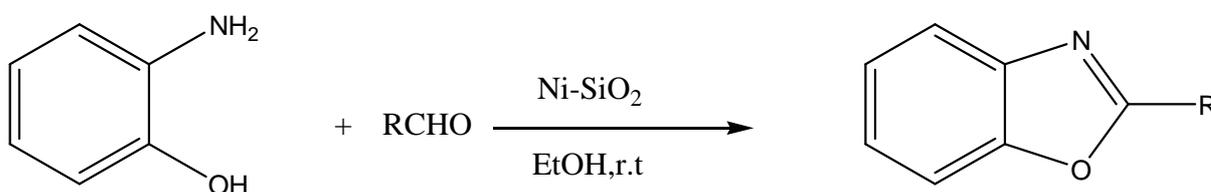


Figure 3: Synthèse du benzoxazole en présence de Ni-SiO<sub>2</sub> comme catalyseur

## II-3. Activités de quelques dérivés de benzoxazole:

Au cours de ces dernières années, il y a eu quelques développements intéressants dans les activités biologiques et pharmacologiques des dérivés de benzoxazole [21-22]. Ces composés ont une signification particulière dans le domaine de la chimie du médicament en raison de leurs activité anti-tumorale [10-11], anticancéreuse [23], antivirale [8-9] et antimicrobienne [6-7], anti inflammatoire et analgésique [24], antifongique [25] et anti hyper glycémique [26]. Les dérivés de benzoxazole trouvent d'autre part des applications diverses dans l'industrie du plastique [27], du textile [28], et des colorants [29].

### II.3. 1. Activité antimicrobienne:

La figure 4 représente deux dérivés de benzoxazole étudiés par **Elnima et col.** Les tests *in vitro* ont montré que ces composés ont une bonne activité antibactérienne et antifongique [30].



**Figure 4 :** Dérivés de benzoxazole

### II.3.2. Activité analgésique et anti-inflammatoire:

Les dérivés 5 -nitro- 3 - pipérazinométhyl -2- benzoxazolinones(**figure 5**) ont montré une activité analgésique et anti-inflammatoire[31].

**Figure 5 :** 5-nitro-3-pipérazinométhyl-2-benzoxazolinones

### II.3.3. Activité anticancéreuse:

**Kumar D et col** [32] ont signalé l'activité du UK-1 (**figure 6**) contre une large gamme de cellules cancéreuses humaines. UK-1 affiche un large spectre d'activité anticancéreuse [33] contre la leucémie, le lymphome, et certaines dérivées de tumeurs cellulaires.

**Figure 6:** Structure du UK-1

#### **II.3.4. Activité antituberculeuse :**

**Klimešová V et col [33]** ont synthétisé une série de 2-benzylsulfanyl benzoxazole (**figure 7**) et évalué leurs activités antimycobactériennes in vitro [34] contre le *Mycobacterium tuberculosis*.

**Figure 7:** 2-benzylsulfanyl-1,3-benzoxazole.

#### **II.3.5. Activité du système nerveux central (SNC) :**

**Young Shin Chun et col [35]** ont synthétisé une série de dérivés de Benzoxazole considéré comme bénéfique pour la maladie d'Alzheimer.

Figure 8 : dérivé de benzoxazole.

### II.3.6. Activité anti VIH

Rida SM et col [36] ont montré que le 2 - [(thiocarbamoyle N-substitué) cyanométhyl] -benzoxazoles est un sélectif d' HIV non nucléosidique efficace pour l'inhibition de la transcriptase inverse.

Figure 9: Structure de 2 - [(thiocarbamoyle N-substitué) cyanométhyl] -benzoxazoles

## III. Synthèse des ligands $L^1$ et $L^2$ dérivés du benzoxazole [12, 13,37]

### III.1. Synthèse du ligand 2-(4-méthylpyridin-2-yl)-benzoxazole $C_{13}H_{10}N_2O(L^1)$

La réaction de la 2-bromo-5-méthylpyridine, benzoxazole et  $CS_2CO_3$  à  $150^\circ C$  dans du DMF sec en présence du complexe Pd Cl (dppb) ( $C_3H_5$ ), a donné le produit  $L^1$  qui a été isolé avec un rendement de 71% (Figure 10) :

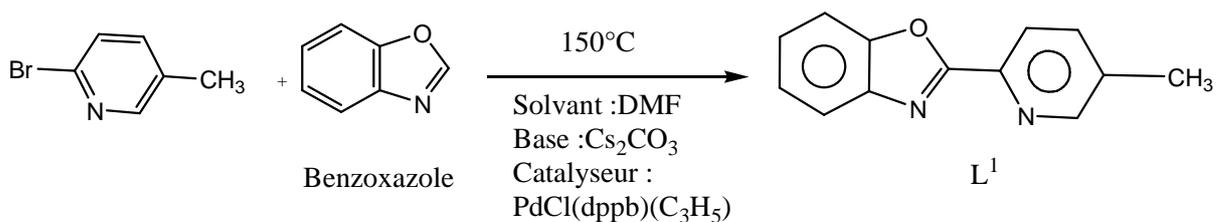
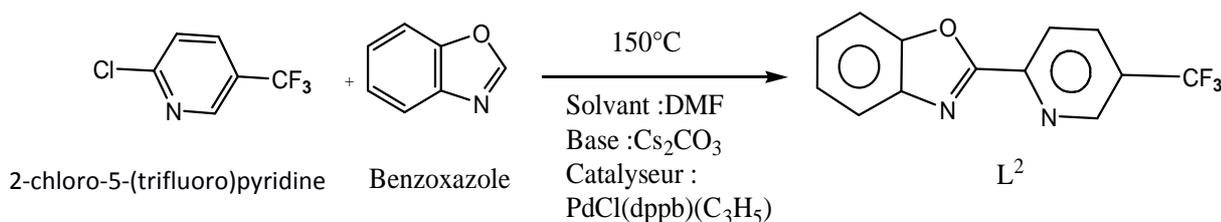


Figure 10: Synthèse de  $L^1$

### III. 2. Synthèse du ligand 2-(4-Trifluorolpyridin-2-yl)-benzoxazole



La réaction de la 2-chloro-5-(trifluoro) pyridine, benzoxazole et  $Cs_2CO_3$  à  $150\text{ }^\circ C$  dans du DMF sec en présence du complexe Pd Cl (dppb) ( $C_3H_5$ ), a donné le produit  $L^2$  qui a été isolé avec un rendement de 74% (**Figure 11**).



**Figure 11** : Synthèse de  $L^2$ .

### III.3. Caractérisation des ligands [37]

Les ligands obtenus sont insolubles dans l'eau mais solubles dans des solvants organiques tel que : l'éthanol, le méthanol, chloroforme, DMF et DMSO. Le **tableau 2** donne quelques propriétés physiques des deux ligands.

Ligand	Formule	Masse molaire(g)	Couleur	Rendement (%)	Point de Fusion ( $^\circ C$ )
$L^1$	$C_{13}H_{10}N_2O$	210	Jaune Claire	71	138
$L^2$	$C_{13}H_7F_3N_2O$	264	Blanc	74	196

**Tableau 2** : Propriétés physiques des ligands

### III.4. Activité antimicrobienne et antifongique des deux ligands :

Les tests antimicrobiens et antifongiques, in vitro, ont montré une bonne activité biologique des deux ligands ainsi que de leurs complexes de cuivre, de nickel, de manganèse et de fer. Avec une meilleure activité de  $L^2$  et de ces complexes [12-13].

# **CHAPITRE II**

## **Méthodes de la chimie quantique**

### **I. Introduction:**

La modélisation moléculaire est une application des méthodes théoriques et des méthodes de calcul pour résoudre des problèmes impliquant la structure moléculaire et la réactivité chimique. Ces méthodes peuvent être relativement simples et utilisables rapidement ou au contraire elles peuvent être extrêmement complexes et demander des centaines d'heures de temps d'ordinateur, même sur un super-ordinateur. En plus, ces méthodes utilisent souvent des moyens infographiques très sophistiqués qui facilitent grandement la transformation de quantités impressionnantes de nombres en quelques représentations graphiques facilement interprétables.

Différentes approches sont envisageables dans le cadre des outils de modélisation moléculaire. Si ceux de mécanique classique, économiques en termes de temps de calcul, permettent de traiter des systèmes moléculaires de grande taille, les méthodes quantiques (ab-initio, semi-empiriques et théorie de la fonctionnelle de la densité) sont, quant à elles, capables de calculer les propriétés électroniques des systèmes. C'est pour cette raison que ces approches ont été employées dans le cadre de cette étude.

Dans ce chapitre, nous allons développer les méthodes Hartree Fock et semi-empirique et nous nous intéressons à la méthode que nous avons utilisée le long de notre étude théorique qui est la théorie de la fonctionnelle de la densité. Ensuite nous expliquons les indices globaux qui permettent de décrire la réactivité d'un système.

## II. Equation de Schrödinger

L'équation de SCHRÖDINGER qui s'écrit pour les états stationnaires [38]:

$$H\Psi = E\Psi \tag{1}$$

Où:

$\Psi$  : Fonction d'onde de la molécule.

$E$  : Energie totale d'une molécule.

$H$  : Hamiltonien totale d'une molécule comportant  $\mathbf{R}$  noyaux et  $\mathbf{r}$  électrons. Il est défini par la somme de cinq termes (cinétique des électrons, cinétique des noyaux, répulsion entre électrons, répulsion entre noyaux et le terme d'attraction électrons-noyaux).

Pour un système moléculaire comprenant des électrons de coordonnées ( $\mathbf{r}$ ) et des noyaux de coordonnées ( $\mathbf{R}$ ) l'opérateur Hamiltonien s'écrit:

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

$$\hat{T}_E(\mathbf{r}) = \sum_{i=1}^n -\frac{1}{2} \Delta_i \quad \text{Opérateur énergie cinétique électronique}$$

$$\hat{T}_N(\mathbf{R}) = \sum_{K=1}^M -\frac{1}{2M_K} \Delta_K \quad \text{Opérateur énergie cinétique nucléaire des noyaux de masse } M_K.$$

$$\hat{V}_{EN}(\mathbf{r}, \mathbf{R}) = -\sum_i^n \sum_K^M \frac{Z_K}{r_{ik}} \quad \text{Opérateur d'attraction électron-noyau}$$

$$\hat{V}_{EE}(\mathbf{r}) = \sum_{i < j} \frac{1}{r_{ij}} \quad \text{Opérateur de répulsion électron-électron}$$

$$\hat{V}_{NN} = \frac{Z_K Z_L}{r_{KL}} \quad \text{Opérateur de répulsion noyau-noyau}$$

$\Delta_i$ : Opérateur Laplacien du  $i^{\text{ème}}$  électrons est tel que:

$$\Delta_i = \frac{\partial^2}{\partial x_i^2} + \frac{\partial^2}{\partial y_i^2} + \frac{\partial^2}{\partial z_i^2}$$

$Z_k$  et  $Z_L$  représentent les charges du  $K^{\text{ième}}$  et  $L^{\text{ième}}$  noyau.

$r_{ik}$ ,  $r_{ij}$  et  $r_{KL}$  caractérisent respectivement la distance entre l'électron  $i$  et le noyau  $K$ , la distance entre les deux électrons  $i$  et  $j$  et enfin la distance entre les noyaux  $K$  et  $L$ .

La résolution exacte de cette équation n'est possible que pour l'atome d'hydrogène et les systèmes mono-électroniques. Pour les systèmes poly électroniques, on fait appel aux méthodes d'approximation, pour la résolution approchée de l'équation de Schrodinger.

### **III. Méthode ab initio (Hartree -Fock)**

Les méthodes ab initio sont des méthodes non empiriques, toutes les intégrales sont calculées rigoureusement et il n'y a pas d'approximations à faire sauf celle de Born Oppenheimer et l'approximation CLOA.

Les méthodes ab initio se divisent en deux sous familles: les méthodes Hartree - Fock (HF, RHF, UHF, ROHF) (Hartree, 1928; Fock, 1930), et les méthodes post Hartree-Fock, (MPn, CAS,...) (Moller, 1934). La principale différence entre ces deux méthodes est que les interactions électroniques sont négligées dans les méthodes HF et réintroduites dans les méthodes post HF. Ces méthodes ne peuvent être appliquées qu'à des systèmes de quelques dizaines d'atomes pour les méthodes HF et d'une dizaine d'atomes seulement pour les méthodes post HF [39].

Les approximations non relativistes et de Born Oppenheimer suivantes sont introduites pour résoudre l'équation (1).

- L'approximation Born Oppenheimer (1927) [40] , permet de séparer le mouvement des électrons de celui des noyaux en se basant sur le fait que les électrons sont beaucoup plus légers et qu'ils bougent donc beaucoup plus rapidement que les noyaux. Les électrons sont ainsi considérés comme se déplaçant dans un champ moyen créé par des noyaux immobiles, et sont donc sujets à un potentiel nucléaire statique. L'équation de Schrödinger à n électrons et à N noyaux peut ainsi être séparée en une partie nucléaire et une partie électronique. Puisque la fonction d'onde nucléaire dépend uniquement des coordonnées des noyaux, la fonction d'onde électronique sera alors calculée pour une position donnée des noyaux et dépendra de paramètres liés aux coordonnées nucléaires.

Dans ce cas, la fonction d'onde totale d'une molécule  $\Psi(r,R)$  s'exprime sous forme de produit des fonctions électroniques  $\Psi_{el}(r,R)$  par des fonctions nucléaires  $\Psi_N(R)$  :

$$\Psi(r,R)=\Psi_{el}(r,R). \Psi_N(R) \tag{3}$$

r et R étant respectivement les positions des électrons et des noyaux.

Donc le problème réside dans le calcul de l'énergie électronique et l'équation à résoudre est de la forme:

$$\hat{H}_{el} \cdot \Psi_{el}(r,R) = E_{el} \cdot \Psi_{el}(r,R) \quad (4)$$

$E_{el}$  est l'énergie électronique et  $\hat{H}_{el}$  est l'hamiltonien électronique donné par:

$$\hat{H}_{el} = \hat{T}_E(r) + \hat{V}_{EN}(r,R) + \hat{V}_{EE}(r) \quad (5)$$

A cause du terme de répulsion électronique  $\hat{V}_{EE}$ , la résolution exacte de l'équation de Schrödinger n'est possible que pour les systèmes mono électroniques tels que les hydrogènes et les hydrogénoides.

- La méthode Hartree-Fock [41,42] est basée sur la résolution de l'équation (1) associée à l'hamiltonien (5), pour trouver l'expression de l'énergie électronique de ce système. Il reste à déterminer comment on peut obtenir les orbitales spatiales  $\phi_i$  servant à construire le déterminant de Slater [43]; celles-ci étant des orbitales moléculaires dans le cas des systèmes polyatomiques. L'énergie moyenne du système s'obtient en utilisant une fonction d'onde  $\Psi$  de la forme Slater construite à partir de  $n$  spin orbitales (les  $n$  spin orbitales proviennent des  $n/2$  orbitales spatiales combinées avec deux fonctions de spin  $\alpha$  et  $\beta$ ).

$$\Phi = |\phi_1 \bar{\phi}_1 \dots \phi_m \bar{\phi}_{m_1}| \quad (6)$$

L'énergie HF s'exprimera par la relation :

$$E_{el} = \langle \Psi_{el} | \hat{H}_{el} | \Psi_{el} \rangle \quad (7)$$

$H_{el}$  représente l'hamiltonien du système.

Les expressions analytiques des orbitales moléculaires  $\phi_K$  n'ont pas été définies dans le cadre de la méthode de Hartree-Fock. C'est Roothaan [44] qui a utilisé la technique OM-CLOA pour construire les OM. Cette méthode consiste à exprimer l'orbitale moléculaire  $\Psi_i$  par une combinaison linéaire d'orbitales atomiques  $\varphi_k$  :

$$\Phi_K = \sum_{t=1}^N C_{tk} \varphi_t \quad (8)$$

L'introduction de cette approximation conduit aux équations de Hartree-Fock-Roothaan:

$$\sum_{t=1}^n c_{tk} (F_{tu} - e_k S_{tu}) = 0 \quad (9)$$

F est la matrice de Fock,  $e_k$  est l'énergie de l'OM  $\phi_K$  et S est la matrice des intégrales de recouvrement.

La résolution du système séculaire (9), aboutit aux énergies  $e_k$  et aux coefficients  $C_K$  des OM  $\Phi_K$ .

Dans le modèle à particules indépendantes de Hartree-Fock, la fonction d'onde exprimée sur la base d'un déterminant de Slater assure le principe d'exclusion de Pauli uniquement pour les électrons de même spin, mais il n'en est pas de même pour les électrons de spin antiparallèle. La probabilité de présence de deux électrons de même spin au même point de l'espace est nulle, mais rien n'empêche à deux électrons de spin contraires de se trouver au même point de l'espace. Cette lacune qui constitue le plus grand handicap de la méthode HF introduit une erreur dans l'énergie électronique totale de Hartree-Fock ( $E_{HF}$ ) appelée énergie de corrélation électronique [45]; donné par :

$$E_{\text{Corrélation}} = E_{\text{exacte}} - E_{HF} \quad (10)$$

La corrélation électronique peut être évaluée au moyen de méthodes appelées post-HF avec interaction de configuration (CI) [46] et les méthodes de perturbation de Moller Plesset (MP2, MP4, ...) [47].

#### **IV. Les méthodes semi empiriques :**

Dans les méthodes ab-initio le quasi totalité du temps de calcul est consommé par les calculs des intégrales, et dans le but de réduire ce temps de calcul, il est nécessaire de simplifier les équations de Roothann.

Une méthode semi-empirique est une méthode dans laquelle une partie des calculs nécessaires aux calculs Hartree-Fock est remplacé par des paramètres ajustés sur des valeurs expérimentales (l'hamiltonien est toujours paramétrée par comparaison avec des références). En générale toutes ces méthodes sont très précises pour des familles de produits données voisines de celles utilisées pour la paramétrisation.

Les méthodes semi-empiriques ne considérant que les électrons de la couche de valence; les électrons des couches internes sont inclus dans le cœur nucléaire.

- **CNDO/2** : (Complète Neglect of Differential Overlap/version 2) 1ere méthode semi empirique, elle a été proposée par Pople, Segal et Santry en 1965. Méthode présentant certains défauts entre autres: elle ne tient compte de la règle de Hund.
- **INDO**: (intermediate Neglect of Differential Overlap) proposée par Pople Beveridge et Dobosh en 1967. Elle permet de distinguer entre les états Singulets et les états triplets d'un système en conservant les intégrales d'échange.
- **MINDO/3**: Proposée par Bingham, Dewar et Lo en 1975. Paramétrisation effectuée en se référant aux résultats expérimentaux et non pas aux résultats ab-initio, de plus l'algorithme d'optimisation utilise est très efficace (Davidon-Fletcher-Powell).

Cependant, elle surestime la chaleur de la formation des systèmes instaurés et sous-estime celle des molécules contenant des atomes voisins ayant des paires libres.

- **MNDO**: (Modified Neglect of Diatomic Overlap) Proposée par Dewar et Thiel en 1977. Méthode basée sur l'approximation NDDO (Neglect of Diatomic Differential Overlap) qui consiste à négliger le recouvrement différentiel entre orbitales atomiques sur des atomes différents. Cette méthode ne traite pas les métaux de transition et présente des difficultés pour les systèmes conjugués.
- **AM 1**: (Austin Model 1) Proposée par Dewar en 1985. Il a tenté de corriger les défauts de MNDO.
- **PM 3** : (Parametric Method 3) Proposée par Stewart en 1989.

Présente beaucoup de points en commun avec AM1, D'ailleurs il existe toujours un débat concernant les mérites relatifs de paramétrisation de chacune d'elles.

- **SAM 1**: (Semi-ab-initio Model 1) La méthode la plus récente proposée par Dewar en 1993. Elle inclut la corrélation électronique [48].

## V. La Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT)

Une molécule ou un solide n'est rien d'autre qu'un ensemble de  $N$  noyaux et de  $n$  électrons en interaction, et l'expression formelle de l'Hamiltonien d'un tel système est bien connue. Cependant, le traitement quantique d'un problème à plusieurs corps en interaction est d'une complexité redoutable, de sorte qu'une résolution directe de l'équation de Schrödinger n'est pas envisageable. Un formalisme datant des années 1960 appelé Density Functional Theory (DFT) est à la base de nombreux calculs numériques dont les résultats sont généralement en très bon accord avec l'expérience. Bien que ses fondements soient assez anciens, ce n'est qu'après l'accroissement significatif de la puissance de calcul qu'on s'est

rendu compte de la force de cette théorie, ce qui a finalement rapporté un prix Nobel de chimie à Walter Kohn en 1998.

La théorie de la fonctionnelle de la densité est basée sur le postulat proposé par Thomas et Fermi [49,50] selon lequel toute propriété électronique d'un système peut être calculée à partir de sa densité électronique.

La densité électronique est une densité de probabilité représentant la probabilité de trouver un des N électrons dans le volume élémentaire dr et qui s'exprime par le carré de la fonction d'onde intégrée sur les coordonnées des N-1 électrons, donnée par l'équation (12).

$$\rho(r)=\sum_i^N \sum_s |\Psi_i(r, s)|^2 \quad (12)$$

Mais ce n'est qu'en 1964 que la formulation exacte de ce modèle appelé théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) fut proposée par Hohenberg et Kohn [51].

### **V.1. Les théorèmes de Hohenberg et Kohn (HK)**

«La densité électronique ( $\rho_r$ ) détermine le potentiel extérieur  $V_{\text{ext}}(r)$  »

Ce premier théorème indique que la densité électronique est la seule fonction nécessaire pour obtenir toutes les propriétés électroniques d'un système quelconque.

«Toute densité électronique approchée d'un état fondamental non dégénéré définit une borne supérieure de l'énergie exacte du système»

Ce deuxième théorème montre que la densité électronique exacte associée à un potentiel extérieur  $v(r)$  est celle qui minimise cette énergie.

### **V.2. Les équations de Kohn Sham (KS)**

Suivant la méthode de Kohn-Sham[52], la densité est exprimée le plus souvent en fonction d'un déterminant de Slater d'orbitales moléculaires (monoélectroniques). Ces orbitales de Kohn-Sham  $\phi_i$  ne sont pas identiques aux orbitales HF: ce sont celle d'un système fictif d'électrons sans interaction, mais possédant la même densité que le système réel.

Kohn- Sham ont réécrit la fonctionnelle de Hohenberg et Kohn en faisant apparaître un terme d'échange corrélation, cette approche comporte deux étapes:

**Premièrement:**

$$T[\rho(r)]=T_s[\rho(r)]+(T[\rho(r)]-T_s[\rho(r)]) \quad (13)$$

$T_S[\rho(r)]$  est l'énergie cinétique d'un gaz d'électrons sans interaction. On ne connaît pas l'expression de  $T_S$  en fonction de  $\rho(r)$ , on sait en revanche la calculer en réintroduisant une description orbitale.

$$T_S[\rho(r)] = \sum_i^n \int dr \Psi_i^*(r) \left[ -\frac{\nabla^2}{2} \right] \Psi_i(r) \quad (14)$$

**Deuxièmement :**

$$V_{ee}[\rho(r)] = E_H[\rho(r)] + (V_{ee}[\rho(r)] - E_H[\rho(r)]) \quad (15)$$

$E_H[\rho(r)]$  est l'énergie coulombienne d'interaction électron-électron, ou encore l'énergie de Hartree qui s'écrit :

$$E_H[\rho(r)] = \frac{1}{2} \int dr dr' \frac{\rho(r)\rho(r')}{|r-r'|} \quad (16)$$

Finalement,  $F_{HK}[\rho(r)]$  se sépare en trois parties

$$F_{HK}[\rho(r)] = T_S[\rho(r)] + E_H[\rho(r)] + E_{XC}[\rho(r)] \quad (17)$$

Où on définit le terme d'échange et de corrélation:

$$E_{XC}[\rho(r)] = \{V_{ee}[\rho(r)] - E_H[\rho(r)]\} + \{T[\rho(r)] - T_S[\rho(r)]\} \quad (18)$$

$E_{XC}[\rho(r)]$  Comprend la correction à l'énergie cinétique pour un gaz d'électrons en interaction et la correction à l'énergie de Hartree dans l'interaction électron-électron.

La dérivée de la fonctionnelle de l'énergie d'échange et de corrélation  $E_{XC}[\rho(r)]$  donne le potentiel d'échange et de corrélation  $V_{XC}(r)$

$$V_{XC}(r) = \frac{\delta E_{XC}[\rho(r)]}{\delta \rho(r)} \quad (19)$$

Les calculs aboutissent à un système à N équations mono électroniques semblables aux équations de Hartree-Fock appelées équations de Kohn et Sham suivantes:

$$\hat{h}_{\text{eff}}^{\text{KS}} \Psi_i = \left[ -\frac{1}{2} \Delta + V_{\text{eff}}(r) \right] \Psi_i = \varepsilon_i \Psi_i, \quad i=1, \dots, N \quad (20)$$

$\hat{h}_{\text{eff}}^{\text{KS}}$  est l'opérateur mono électronique de Kohn et Sham, qui est défini par :

$$\hat{h}_{\text{eff}}^{\text{KS}} = -\frac{1}{2}\Delta + V_{\text{eff}}(\mathbf{r}) \quad (21)$$

$V_{\text{eff}}(\mathbf{r})$  est l'opérateur potentiel local donné par:

$$V_{\text{eff}}(\mathbf{r}) = V(\mathbf{r}) + \frac{\delta J[\rho(\mathbf{r})]}{\delta \rho(\mathbf{r})} + \frac{\delta E_{\text{XC}}[\rho(\mathbf{r})]}{\delta \rho(\mathbf{r})} \quad (22)$$

La résolution de ces équations se fait d'une manière itérative selon un processus SCF (Self Consistent Field) [53] et aboutit à la connaissance de l'énergie électronique totale du système.

La résolution des équations de Kohn et Sham permet de trouver la densité électronique exacte, à condition que la fonctionnelle d'échange et de corrélation  $E_{\text{XC}}[\rho(\mathbf{r})]$  soit déterminée exactement.

### **V.3. Les différentes approximations:**

Généralement on distingue trois grandes familles de fonctionnelles d'échange et de corrélation [54]:

#### **V.3.1. L'approximation de la densité locale LDA:**

La difficulté principale dans le développement du formalisme de Kohn-Sham réside dans la construction des fonctionnelles d'échange-corrélation. L'approximation locale dite «LDA» [55] stipule qu'en première approximation la densité peut être considérée comme étant localement constante.

Dans la pratique, la méthode LDA se montre plus performante que les calculs Hartree-Fock. On constate cependant qu'en général cette approximation a tendance à raccourcir les longueurs de liaison dans les molécules et, par conséquent, à surestimer les énergies de liaison. De plus, il est très fréquent que les barrières d'activation des réactions chimiques soient largement sous-estimées. Les fréquences de vibration sont par contre généralement en bon accord avec l'expérience (l'écart étant souvent inférieur à 5 %).

Depuis 1985 d'énormes efforts ont contribué à l'amélioration des fonctionnelles d'échange-corrélation. Ces travaux ont débouché sur une deuxième génération de fonctionnelles incluant l'inhomogénéité de la densité électronique: ces fonctionnelles prennent donc en compte la densité électronique ainsi que son gradient.

### **V.3.2. L'approximation des gradients généralisés GGA:**

La densité électronique d'un système est non seulement pas uniforme, mais peut même varier très rapidement dans l'espace (lorsqu'on passe d'une couche électronique à l'autre dans un atome, ou lorsqu'on passe d'un atome à l'autre dans une molécule). La première amélioration que l'on puisse apporter à la méthode LDA consiste donc à exprimer la fonctionnelle d'énergie d'échange-corrélation en fonction de la densité électronique et de son gradient.

De nombreuses fonctionnelles ont été développées, parmi les plus connues et les plus utilisées on peut citer les fonctionnelles d'échange PW86[56] (Perdew et Wang), ainsi que celle de Becke[57]. Nous citerons aussi la fonctionnelle de corrélation PW91[58] et LYP[59] (Lee, Yang et Parr) donnant naissance à la fonctionnelle BLYP [57] par combinaison avec la fonctionnelle d'échange de Becke.

### **V.3.3. Approximation hybride :**

Les fonctionnelles de type hybride combinant une partie de l'énergie d'échange HF et des fonctionnelles de la densité. Nous citerons ici les fonctionnelles très connues comme B3LYP[60] avec 20% d'échange Hartree-Fock, et PBE0[61] avec 25% d'échange Hartree-Fock. Récemment, une nouvelle sous-classe de fonctionnelles hybrides a été développée par différents groupes; elles sont dites à séparation de portée (Range-Separated Hybrids, RSH)[62]. En effet, dans certains cas spécifiques (transfert de charge à longue distance) les hybrides conventionnelles ne parviennent pas à traiter correctement les propriétés moléculaires. Cette nouvelle famille de fonctionnelles hybrides inclut ainsi un pourcentage d'échange exact qui n'est plus constant sur la distance inter-électronique.

## **VI. Les descripteurs de la DFT conceptuelle**

Pourquoi certaines molécules sont stables tandis que d'autres sont réactives? Est-il possible de prédire la réactivité d'un système chimique? différentes théories ont eu l'ambition de traiter ces questions. Parmi celles-ci on peut citer la théorie de la DFT conceptuelle.

La DFT conceptuelle selon l'appellation de R.G.Parr[63] a pour but de donner un cadre théorique et des définitions précises à des concepts largement utilisés par les chimistes expérimentateurs. A travers les dérivées successives de l'énergie dans l'ensemble canonique, de nombreux descripteurs de réactivité ont pu être proposés et des significations physiques ont émergé.

## **VI.1 Les indices de réactivité globaux:**

### **a. Le potentiel chimique:**

Le potentiel chimique représente la tendance d'un atome ou d'une molécule à ne pas laisser s'échapper ses électrons. Le potentiel chimique peut être calculé comme suit:

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

où

$I = -E_{\text{HOMO}}$  représente l'énergie d'ionisation

$A = -E_{\text{LUMO}}$  représente l'affinité électronique

### **b. La dureté chimique:**

La signification physique de la dureté, c'est la résistance d'un système moléculaire au transfert de charge, elle représente aussi l'énergie nécessaire à un atome ou une molécule à se dismuter.

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

### **C. L'indice d'électrophilie globale:**

Le pouvoir électrophile d'un système est défini comme la stabilisation énergétique due aux transferts de charges (électrons). L'électrophilie globale peut être donnée par :

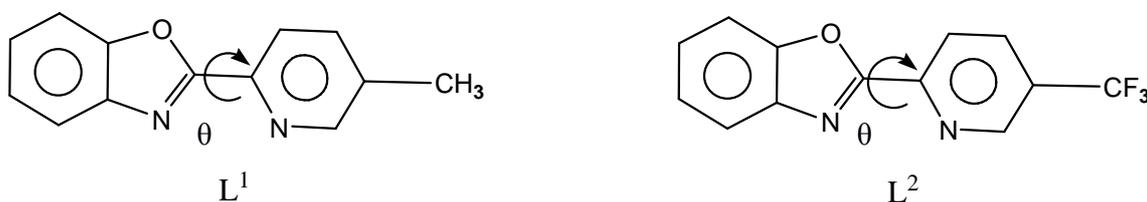
$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta}$$

$\omega$  est appelé (indice global d'électrophilie), il s'agit d'une grandeur positive.

## *Résultats et discussion*

## I. Introduction:

Dans le cadre de ce travail, nous nous sommes intéressées à l'étude théorique de deux nouveaux dérivés de benzoxazole  $L^1$  et  $L^2$  (**Figure 12**) synthétisés par Bouchoucha et col. Dans l'absence des données structurales expérimentales nous avons, en premier lieu, étudié la variation de l'énergie totale en fonction de l'angle dièdre  $\theta$  (c'est l'angle dièdre formé par les plans de la pyridine et du benzoxazole). Nous nous sommes intéressées, en deuxième lieu, à l'étude de la réactivité globale, des spectres Infrarouges, des charges atomiques et des Orbitales Moléculaires Frontières de ces molécules.



**Figure 12:** Structure des ligands de dérivés de benzoxazole  $L^1$ : 2- (5-méthylpyridine-2-yl) benzoxazole et  $L^2$ : 2- (5- (trifluorométhyl) pyridin-2-yl) benzoxazole.

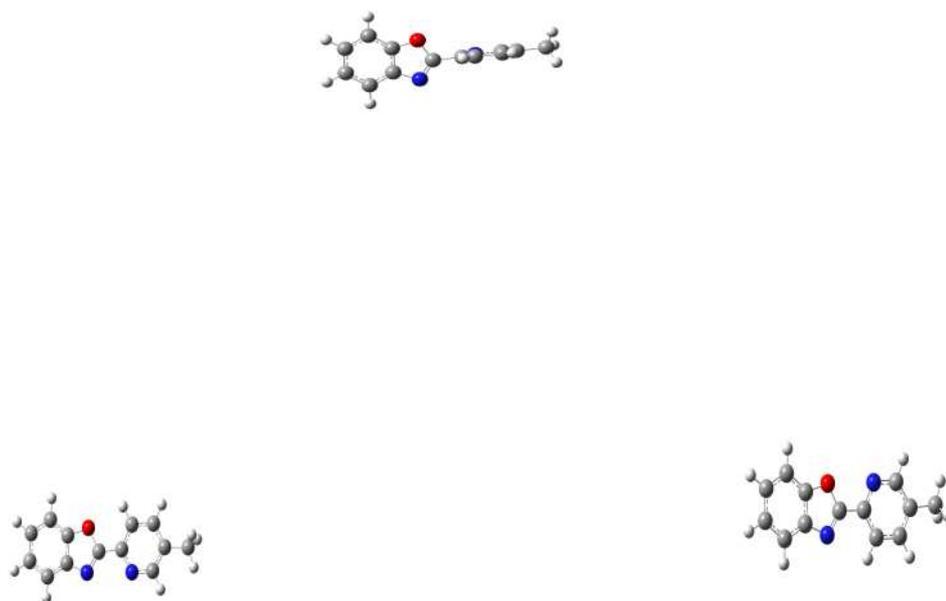
## II. Méthodes de calcul

Tous les calculs ont été réalisés au moyen de la méthode DFT [57] en utilisant le programme GAUSSIAN 09 [66]. La fonctionnelle d'échange exact de Becke (B3) [67] a été combinée avec la fonctionnelle du gradient de corrélation de Lee-Yang-Par (LYP) [61]. La base gaussienne d'orbitale atomique utilisée est 6-31G\*

## III- Résultats et discussion

### III.1. Géométrie

Les **figure 13 et 14** représentent la variation de l'énergie totale en fonction de l'angle de rotation intramoléculaire  $\theta$  (N<sub>9</sub>-C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>-N<sub>11</sub>), responsable des différentes conformations pour chacun des deux dérivés, de 0° à 180°. au niveau B3LYP/6-31G\*.



**Figure 13:** Variation de l'énergie totale en fonction de l'angle dièdre  $\theta$  au niveau B3LYP/6-31G\* de L<sup>1</sup>

**Figure 14:** Variation de l'énergie totale en fonction de l'angle dièdre  $\theta$  au niveau B3LYP/6-31G\* de L<sup>2</sup>

L'exploitation des figures 13 et 14 montre l'existence de deux minimums et d'un maximum pour les deux ligands L<sup>1</sup> et L<sup>2</sup>. Les états les plus stables correspondent aux conformations planes Cis ( $\theta = 0^\circ$ ) et Trans ( $\theta = 180^\circ$ ). Cela est probablement dû à la délocalisation maximale des  $\pi$ . Lorsque  $\theta$  varie dans l'intervalle [  $0^\circ - 180^\circ$  ] l'énergie totale augmente pour atteindre un maximum vers  $85^\circ$  où la conjugaison entre les deux cycles pyridine et benzoxazole est interrompue.

Un calcul supplémentaire de fréquences, nous a confirmé que les minimums sont stables (aucune fréquence imaginaire) et que les maximums sont des états de transition (une fréquence imaginaire).

La figure 15 représente les énergies relatives et la barrière de rotation pour L<sup>1</sup> et L<sup>2</sup>.

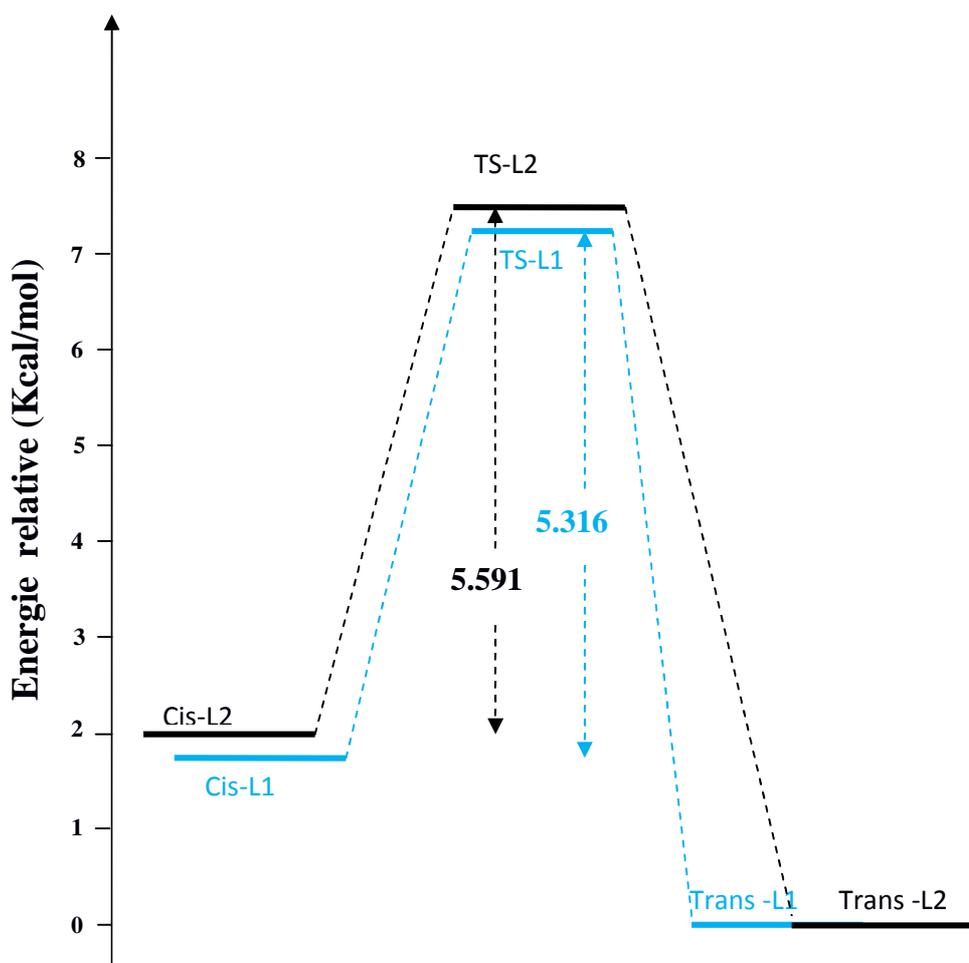


Figure 15: Energies relatives et barrière de rotation correspondante à L<sup>1</sup> et L<sup>2</sup>

La **figure 15** montre que:

- La barrière de rotation entre la conformation Cis et la Conformation Trans est de 5.316 kcal/mol pour  $L^1$  et de 5.591 kcal/mol pour  $L^2$ . Ces valeurs montrent que le passage d'une forme à une autre ne nécessite pas une grande énergie.
- La conformation Trans est plus stable que la conformation Cis de 1.967 k/cal et 2.005 k/cal pour  $L^1$  et  $L^2$  respectivement.

Les **figures 16, 17** représentent les minimum global (conformation Trans) de  $L^1$  et  $L^2$  optimisé au niveau B3LYP/6-31G\*.

**Figure 16:** Structures optimisées de  $L^1$

**Figure 17:** Structures optimisées de  $L^2$

Le **tableau 3** regroupe les paramètres géométriques de L<sup>1</sup> et L<sup>2</sup> calculés au niveau B3LYP/6-31G\*. Dans l'absence des données cristallographiques de ces deux molécules, nous avons comparé nos résultats théoriques aux résultats expérimentaux de composés similaires disponibles dans la littérature.

**Tableau 3:** Paramètres structuraux de L<sup>1</sup> et L<sup>2</sup> calculés au niveau B3LYP/6-31G\*. Les longueurs de liaison sont en angströms et les angles en degrés.

Paramètres	L1	Paramètres	L2	Expérimental
<b>Distances (Å)</b>		<b>Distances (Å)</b>		
C <sub>1</sub> -C <sub>2</sub>	1.397	C <sub>1</sub> -C <sub>2</sub>	1.396	1.387 <sup>b</sup>
C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub>	1.387	C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub>	1.387	1.376 <sup>a</sup>
C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>	1.408	C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>	1.409	
C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>	1.394	C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>	1.392	1.386 <sup>b</sup>
C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	1.399	C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	1.399	
C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub>	1.403	C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub>	1.403	1.384 <sup>b</sup>
C <sub>6</sub> -O <sub>7</sub>	1.370	C <sub>6</sub> -O <sub>7</sub>	1.369	
O <sub>7</sub> -C <sub>8</sub>	1.373	O <sub>7</sub> -C <sub>8</sub>	1.371	1.385 <sup>b</sup>
C <sub>8</sub> -N <sub>9</sub>	1.302	C <sub>8</sub> -N <sub>9</sub>	1.301	1.293 <sup>b</sup>
N <sub>9</sub> -C <sub>5</sub>	1.391	N <sub>9</sub> -C <sub>5</sub>	1.390	1.379 <sup>b</sup>
C <sub>8</sub> -C <sub>10</sub>	1.466	C <sub>8</sub> -C <sub>10</sub>	1.466	1.373 <sup>a</sup>
C <sub>10</sub> -N <sub>11</sub>	1.341	C <sub>10</sub> -N <sub>11</sub>	1.342	1.380 <sup>a</sup>
N <sub>11</sub> -C <sub>12</sub>	1.334	N <sub>11</sub> -C <sub>12</sub>	1.333	1.283 <sup>a</sup> , 1.289 <sup>b</sup>
C <sub>12</sub> -C <sub>13</sub>	1.402	C <sub>12</sub> -C <sub>13</sub>	1.397	1.409 <sup>a</sup>
C <sub>13</sub> -C <sub>14</sub>	1.402	C <sub>13</sub> -C <sub>14</sub>	1.397	
C <sub>13</sub> -C <sub>16</sub>	1.507	C <sub>13</sub> -C <sub>16</sub>	1.503	
C <sub>14</sub> -C <sub>15</sub>	1.388	C <sub>14</sub> -C <sub>15</sub>	1.387	
C <sub>15</sub> -C <sub>10</sub>	1.404	C <sub>15</sub> -C <sub>1</sub>	1.404	
<b>Angles de valences (degré)</b>		<b>Angles de valences (degré)</b>		
C <sub>2</sub> -C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub>	115.6	C <sub>2</sub> -C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub>	115.5	114.9 <sup>b</sup>
C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -O <sub>7</sub>	128.5	C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -O <sub>7</sub>	128.5	127.6 <sup>b</sup> ; 128.4 <sup>a</sup>
O <sub>7</sub> -C <sub>8</sub> -N <sub>9</sub>	115.3	O <sub>7</sub> -C <sub>8</sub> -N <sub>9</sub>	115.4	117.2 <sup>b</sup> ; 114.9 <sup>a</sup>
C <sub>5</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>3</sub>	117.2	C <sub>5</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>3</sub>	117.1	116.8 <sup>b</sup>
C <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>	121.6	C <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>	121.7	121.9 <sup>b</sup>
C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -C <sub>5</sub>	123.8	C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -C <sub>5</sub>	123.8	124.3 <sup>b</sup>
O <sub>7</sub> -C <sub>8</sub> -C <sub>10</sub>	118.1	O <sub>7</sub> -C <sub>8</sub> -C <sub>10</sub>	118.2	107.9 <sup>b</sup> ; 107.7 <sup>a</sup>
C <sub>8</sub> -C <sub>10</sub> -N <sub>11</sub>	117.7	C <sub>8</sub> -C <sub>10</sub> -N <sub>11</sub>	117.5	
C <sub>8</sub> -C <sub>10</sub> -C <sub>15</sub>	119.2	C <sub>8</sub> -C <sub>10</sub> -C <sub>15</sub>	119.0	
C <sub>10</sub> -N <sub>11</sub> -C <sub>12</sub>	117.4	C <sub>10</sub> -N <sub>11</sub> -C <sub>12</sub>	117.5	
N <sub>11</sub> -C <sub>12</sub> -C <sub>13</sub>	124.8	N <sub>11</sub> -C <sub>12</sub> -C <sub>13</sub>	123.4	
C <sub>12</sub> -C <sub>13</sub> -C <sub>14</sub>	116.5	C <sub>12</sub> -C <sub>13</sub> -C <sub>14</sub>	118.5	
C <sub>13</sub> -C <sub>14</sub> -C <sub>15</sub>	119.8	C <sub>13</sub> -C <sub>14</sub> -C <sub>15</sub>	118.7	
C <sub>14</sub> -C <sub>15</sub> -C <sub>10</sub>	118.3	C <sub>14</sub> -C <sub>15</sub> -C <sub>10</sub>	118.3	
C <sub>14</sub> -C <sub>13</sub> -C <sub>16</sub>	121.9	C <sub>14</sub> -C <sub>13</sub> -C <sub>16</sub>	120.5	

C <sub>12</sub> -C <sub>13</sub> -C <sub>16</sub>	121.4	C <sub>12</sub> -C <sub>13</sub> -C <sub>16</sub>	120.9	
N <sub>9</sub> -C <sub>8</sub> -C <sub>10</sub>	126.4	N <sub>9</sub> -C <sub>8</sub> -C <sub>10</sub>	126.2	
C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub>	119.9	C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub>	119.9	120.0 <sup>b</sup>
C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>	121.6	C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>	121.6	121.8 <sup>b</sup>
<b>Angle dièdres (degré)</b>		<b>Angle dièdres (degré)</b>		
O <sub>7</sub> -C <sub>8</sub> -C <sub>10</sub> -N <sub>11</sub>	0.004	O <sub>7</sub> -C <sub>8</sub> -C <sub>10</sub> -N <sub>11</sub>	0.217	
N <sub>9</sub> -C <sub>8</sub> -C <sub>10</sub> -C <sub>15</sub>	0.005	N <sub>9</sub> -C <sub>8</sub> -C <sub>10</sub> -C <sub>15</sub>	0.393	
C <sub>6</sub> -O <sub>7</sub> -C <sub>8</sub> -C <sub>10</sub>	180,0	C <sub>6</sub> -O <sub>7</sub> -C <sub>8</sub> -C <sub>10</sub>	180,0	
C <sub>8</sub> -C <sub>10</sub> -N <sub>11</sub> -C <sub>12</sub>	180,0	C <sub>8</sub> -C <sub>10</sub> -N <sub>11</sub> -C <sub>12</sub>	180,0	
C <sub>8</sub> -C <sub>10</sub> -C <sub>15</sub> -C <sub>14</sub>	180,0	C <sub>8</sub> -C <sub>10</sub> -C <sub>15</sub> -C <sub>14</sub>	180,0	
C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub> -N <sub>9</sub> -C <sub>8</sub>	180,0	C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub> -N <sub>9</sub> -C <sub>8</sub>	180,0	
N <sub>11</sub> -C <sub>12</sub> -C <sub>13</sub> -C <sub>16</sub>	180,0	N <sub>11</sub> -C <sub>12</sub> -C <sub>13</sub> -C <sub>16</sub>	-177.5	
C <sub>15</sub> -C <sub>14</sub> -C <sub>13</sub> -C <sub>16</sub>	180,0	C <sub>15</sub> -C <sub>14</sub> -C <sub>13</sub> -C <sub>16</sub>	177.5	
C <sub>5</sub> -N <sub>9</sub> -C <sub>8</sub> -C <sub>10</sub>	180,0	C <sub>5</sub> -N <sub>9</sub> -C <sub>8</sub> -C <sub>10</sub>	180,0	

<sup>a</sup> Ref. [64], <sup>b</sup> Ref. [65]

Le **tableau 3** montre que les liaisons C1-C6 (1.387Å) et C14-C15 (1.387 Å) sont plus courtes que toutes les liaisons CC. Nous remarquons également que C8-C10 et C13-C16 sont les liaisons CC les plus longues, cela est dû à leur caractère de simple liaison. Les valeurs théoriques montrent que les longueurs de liaisons CC du benzoxazole varient dans l'intervalle 1.387–1.507Å. Ce résultat est en accord avec les valeurs expérimentales disponibles dans la littérature [64-65] pour des dérivés de benzoxazole similaires à nos deux composés.

Les liaisons C8-N9 (1.302 Å), C5-N9 (1.391 Å), C12-N11(1.334 Å) et C10-N11 (1.341 Å) ont des longueurs différentes. Cela est dû au fait que les atomes correspondants sont attachés à des groupements différents.

Ces résultats sont en accord avec les résultats expérimentaux et montrent que C8-N9 est une liaison double.

Les valeurs théoriques des angles de valences sont en parfait accord avec les valeurs expérimentales.

Les valeurs des angles dièdres montrent que la structure du ligand L<sup>1</sup> est parfaitement plane. La substitution du groupement méthyle par le trifluorométhyle cause un léger écart à la planéité dans L<sup>2</sup>.

### III.2. Analyse des charges

Sur le **tableau 4** sont regroupées les charges atomiques de Mulliken dans  $L^1$  et  $L^2$ .

**Tableau 4:** Charges atomiques de  $L^1$  et  $L^2$ .

L1		L2	
Atomes	Charges Mulliken	Atomes	Charges Mulliken
C1	-0.186	C1	-0.184
C2	-0.145	C2	-0.143
C3	-0.144	C3	-0.143
C4	-0.172	C4	-0.169
C5	0.250	C5	0.250
C6	0.333	C6	0.333
O7	-0.502	O7	-0.555
C8	0.515	C8	0.518
N9	-0.544	N9	-0.539
C10	0.220	C10	0.233
N11	-0.473	N11	-0.477
C12	-0.007	C12	0.023
C13	0.162	C13	-0.034
C14	-0.149	C14	-0.130
C15	-0.142	C15	-0.146
C16	-0.537	C16	0.792
H17	0.151	H17	0.156
H18	0.135	H18	0.140
H19	0.133	H19	0.137
H20	0.145	H20	0.149
H21	0.173	H21	0.184
H22	0.141	H22	0.171
H23	0.138	H23	0.170
H24	0.165	F24	-0.265
H25	0.170	F25	-0.257
H26	0.170	F26	-0.268

**Le tableau 4** montre que la substitution du groupement méthyle par le trifluorométhyl influe sur les charges des atomes concernés par cette substitution. En effet, le C16 porte une charge atomique de -0.537 dans  $L^1$  alors qu'elle est de 0.792 dans  $L^2$ . Ce résultat est dû au fait que les atomes de fluor sont très électronégatifs et attirent les doublets liants. La charge de C12 et C13 est également modifiée.

### III.3. Réactivité globale

Les valeurs correspondantes aux indices de réactivité tel que le potentiel chimique ( $\mu$ ), la dureté chimique ( $\eta$ ), la mollesse globale ( $S$ ) et l'indice d'électrophile globale ( $\omega$ ) sont regroupées dans le **tableau 5**. Les relations permettant le calcul de ces indices sont données dans le deuxième chapitre.

**Tableau 5:** Valeurs correspondantes aux indices de réactivité globale pour  $L^1$  et  $L^2$  calculés au niveau **B3LYP/ 6-31G \***.

Ligands	Potentiel chimique $\mu$ (ev)	Dureté chimique $\eta$ (ev)	Indice d'électrophile globale $\omega$ (ev)	Mollesse globale $S$ (ev)
<b>L1</b>	-3.821	2.231	3.272	0.224
<b>L2</b>	-4.293	2.147	4.292	0.232

Les résultats représentés dans le **tableau** nous permettent de faire les remarques suivantes :

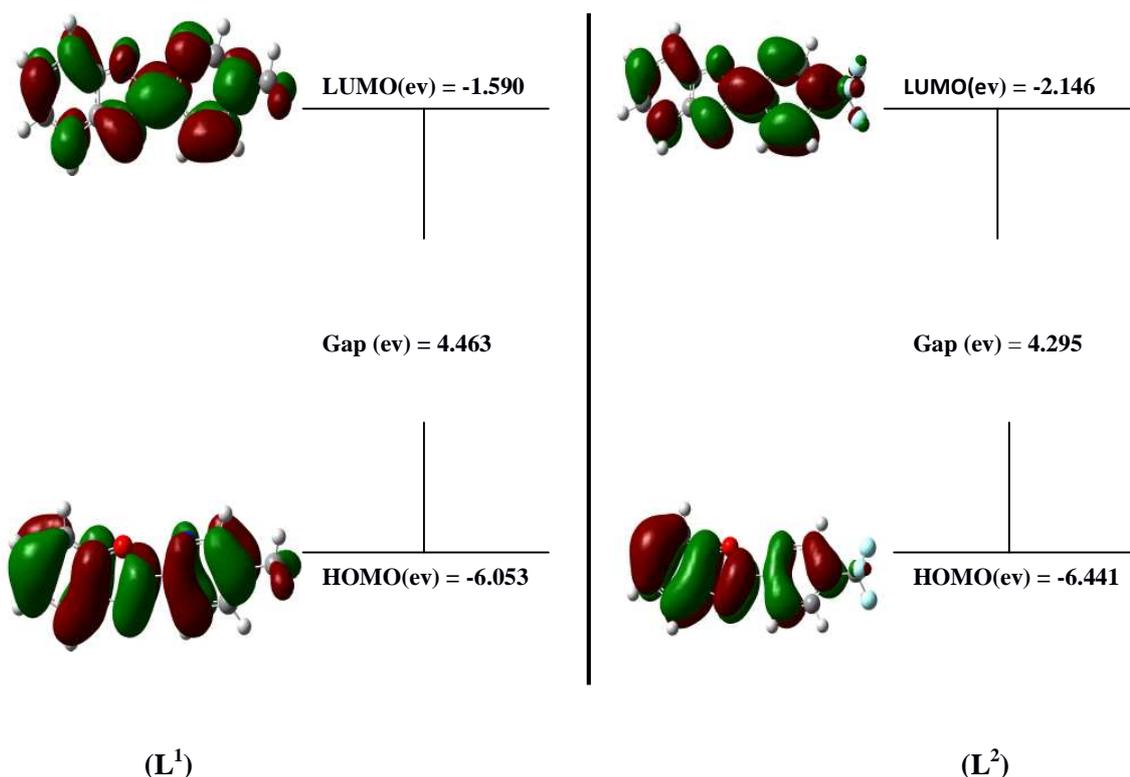
- La valeur d'électrophilie globale de  $L^2$  est supérieur à celle de  $L^1$ , donc on déduit que  $L^1$  est plus nucléophile que  $L^2$ .
- Le potentiel chimique  $\mu_{L1} > \mu_{L2}$  veut dire que le transfert de charge sera plus rapide entre le ligand  $L^2$  et un métal pour former un complexe.
- La valeur de la mollesse globale de  $L^1$  est moins faible par rapport à celle de  $L^2$ , ce qui implique que  $L^1$  est plus dur que  $L^2$ .
- Compte-tenu du lien qui existe entre dureté chimique et mollesse globale, plus la mollesse globale d'un système moléculaire est élevée, moins il résiste à un transfert d'électrons, donc  $L^2$  est plus réactif que  $L^1$ .

### III.4. Orbitales moléculaires frontières

Le **tableau 6** regroupe les valeurs des énergies de la HOMO, de la LUMO et du gap d'énergie HOMO-LUMO. La forme de ces orbitales et les gaps énergétiques sont schématisés sur la **Figure 18**.

**Tableau 6:** Valeurs des énergies de la HOMO, de la LUMO et du gap d'énergie.

Ligands	HOMO (ev)	LUMO (ev)	$\Delta E_{ HOMO-LUMO }$ (ev)
L <sup>1</sup>	-6.053	-1.590	4.463
L <sup>2</sup>	-6.441	-2.146	4.295



**Figure 18:** Représentation de la HOMO, de la LUMO et du gap HOMO-LUMO de L<sup>1</sup> et L<sup>2</sup> calculés au niveau B3LYP/6-31G\*.

Les résultats représentés dans le **tableau 6** et schématisés sur la **figure 18** nous permettent de faire les remarques suivantes :

- L<sup>1</sup> et L<sup>2</sup> ont la même forme des orbitales moléculaires frontières. La HOMO est localisée sur le long du système à l'exception des atomes de fluor. Ce qui indique que ces derniers ne sont pas impliqués dans la délocalisation électronique, par contre la LUMO est légèrement localisée sur ces atomes.
- Les valeurs des orbitales frontières de L<sup>2</sup> sont légèrement plus basses que celles de L<sup>1</sup>.

- Le gap énergétique de  $L^2$  est inférieur à celui de  $L^1$ , ce qui indique que l'activité biologique de  $L^2$  est supérieure à celle de  $L^1$ .

Ce résultat est en accord avec les résultats expérimentaux de Bouchoucha et col. [12,13] qui montrent que  $L^2$  et ses complexes possèdent une activité antibactérienne et antifongique **supérieure** à celle de  $L^1$  et de ses complexes.

### **III .5. Spectre infrarouge**

La **figure 19 et 20** représente les spectres IR de  $L^1$  et  $L^2$ .

**Figure 19: Spectres IR de  $L^1$**

**Figure 18: Spectres IR de  $L^2$**

L'analyse du spectre IR du ligand L<sup>1</sup> représenté ci-dessus, nous indique que celui-là se compose de 6 pics significatifs qui sont :

- Elongation des liaisons C-H du noyau aromatique entre [3192,24 -3228,5] cm<sup>-1</sup>
- Elongation de la liaison C=N qui apparait à 1520,32 cm<sup>-1</sup>
- Elongation de la liaison C-O qui apparait à 1231,65 cm<sup>-1</sup>
- Elongation de la liaison C-N qui apparait 1282,71 cm<sup>-1</sup>
- Déformation du cycle qui apparait dans un domaine <1200 cm<sup>-1</sup>
- Elongation de la liaison C-H du groupement CH<sub>3</sub> qui apparait au environ 3046,0 cm<sup>-1</sup>

L'analyse du spectre IR du ligand L<sup>2</sup> représenté ci-dessus, nous indique que celui là se compose de 6 pics significatifs qui sont :

- Elongation des liaisons C-H du noyau aromatique entre [3208,16 -3230,7] cm<sup>-1</sup>
- Elongation de la liaison C=N qui apparait à 1523,82 cm<sup>-1</sup>
- Elongation de la liaison C-O qui apparait à 1359,31 cm<sup>-1</sup>
- Elongation de la liaison C-N qui apparait 1281,31cm<sup>-1</sup>
- Déformation du cycle qui apparait dans un domaine <1200 cm<sup>-1</sup>
- Elongation de la liaison C-F du groupement CF<sub>3</sub> qui apparait à 614.10 cm<sup>-1</sup>

## Conclusion

---

Les ligands hétérocycliques dérivés du benzoxazole, constituent une classe importante en chimie pharmaceutique. Au cours des dernières années, ce type de noyau hétérocyclique a reçu beaucoup d'attention en chimie médicinale en raison de son large spectre d'activités thérapeutiques. En effet, les dérivés de benzoxazoles sont largement utilisés en médecine en raison de leurs remarquables activités biologiques et pharmacologiques telles que, l'activité antimicrobienne, antivirale et antitumorale. Cependant, le développement considérable et rapide des résistances des virus aux médicaments utilisés contre les maladies infectieuses est une des motivations essentielles à la recherche de nouvelles molécules.

Bouchoucha et col ont synthétisés deux nouveaux dérivés de benzoxazole le  $L^1$ :2-(5-methylpyridin-2-yl)-benzoxazole et le  $L^2$ :2-(5-(trifluoromethylpyridin-2-yl)-benzoxazole. Les tests in vitro ont montrés que ces ligands et leurs complexes présentent une bonne activité antifongique et antibactérienne.

Dans le cadre de ce travail, nous nous somme intéressé, en premier lieu à l'étude structurale de ces deux ligands par la méthode DFT. Nous nous sommes, en deuxième lieu, intéressées à l'étude de la réactivité globale, des spectres Infrarouges, des charges atomiques et des Orbitales Moléculaires Frontières de ces molécules.

Les résultats théoriques obtenus, à l'issue de ce travail, montrent que, pour les deux ligands, la conformation Trans est plus stable que la conformation Cis et que la rotation d'une forme à une autre ne nécessite pas une grande énergie. Le calcul des indices de réactivités montre que  $L^2$  est plus réactif que  $L^1$ . Les valeurs des gaps énergétiques indiquent que l'activité biologique de  $L^2$  est supérieure à celle de  $L^1$ , ce qui est en accord avec les résultats expérimentaux.

# **Bibliographie**

**Bibliographie:**

- [1] J. L. Rivail, *Eléments de chimie quantique à l'usage des chimistes*, CNRS Edition, Paris, **1999**.
- [2] A. Albright; K. Burdett.H. Whangbo, *Orbital interactions in chemistry*, John Wiley & Sons, **2013**.
- [3] J. Debord, *Introduction à la modélisation moléculaire*, **2004**, pp.37-41.
- [4] F.A. Carey, R.J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry fifth ed. Part A: Structure and Mechanisms*, Springer Science Business Media, LLC, New York, USA, **2007**.
- [5] César A. Flores Sandoval, Roberto Hernández I. Cuevas, José Correa Basurto, Hiram I. Beltrán Conde, Itzia I. Padilla Martín, José García N. Farfán, Benjamin Noguera Torres, José G. Trujillo Ferrara. « Synthèse et théoriques calculs de benzoxazoles et accueil les études de leurs interactions avec triosephosphate isomérase ». **28 Septembre 2012**.  
Springer Science + Business Media de New York **2012**.
- [6] T. Arpaci, I. Oeren, N. Altanlar, *IL Farmaco*, **2002**, 57, 175.
- [7] T. Arpaci, I. Yalcin, N. Altanlar, *Arch. Pharm.*, **2000**, 57, 283.
- [8] L. Perrin, A. Rakik, S. Yearly, C. Baumberger, S. Kinloshde Loies, M. Pechiere, B. Hirschel, *AIDS*, **1996**, 1233.
- [9] J. M. Hoffman, A. M. Smith, C. S. Rooney, T. E. Fisher, J. S. Wai, C. M. Thomas, D. L. Bamberger, P. S. Anderson, *J. Med. Chem.*, **1993**, 36, 953.
- [10] C. C. Cheng, D. E. Liu, T. C. Chou, *Heterocycles*, **1993**, 35, 775.
- [11] C. C. Cheng, D. E. Liu, T. C. Chou, *Chem. Abstr.*, **1994**,120, 217507b.
- [12] A.Bouchoucha, A. Terbouche, M. Zaouani, F. Derridj, S. Djebbar, *Journal of trace Elements in Medecine and Biology*, **2013**, 27, 191.
- [13] A. Bouchoucha, A. Terbouche, A. Bourouina, S. Djebbar, *Inorganica Ch&emica Acta* **2014**, 418,187.
- [14] Shainda Laeeq, Anup K. Sirbaiya, Hefazat H. Siddiqui, *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*,**2013**, 3,12, 2231-6876.
- [15] Y. Isomura, N. Ito, H. Homma, T. Abe, K. Kubo, *Chem. Pharm. Bull.*, **1983**, 31, 3618.
- [16] M. Tsuji, T. Enoue, K. Bepu, M. Saida, *Chem. Abstr.*, **1984**, 109, 128991.

- [17] J. Perregaard, J. Arnt, P. K. Bogeso, J. Hyttel and C. Sanchez, Noncataleptogenic, centrally acting dopamine D-2 and serotonin 5-HT<sub>2</sub> antagonists within a series of 3-substituted 1-(4-fluorophenyl)-1H-indoles. *J. Med. Chem.*, **1992**, 35, 1092-1101.
- [18] U. Seong-II, *Dyes and pigment*, **2007**, 75, 185.
- [19] E. Koyama, G. Yang, and K. Hiratani, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 213.
- [20] J. Chil. Chem. «Efficient one-pot synthesis of benzoxazole derivatives catalyzed by nickel supported silica». *Journal of the Chilean Chemical Society*, **2012**, 57, 2, 1099-1100.
- [21] Y. Isomura, N. Ito, H. Homma, T. Abe, K. Kubo, *Chem. Pharm. Bull.*, **1983**, 31, 3618.
- [22] M. Tsuji, T. Enoue, K. Bepu, M. Saida, *Chem. Abstr.*, **1984**, 109, 128991.
- [23] J. Koci, V. Klimesova, K. Waisser, J. Kaustova, H. M. Dahse, U. Mollmann, *Bioorg.Med. Chem. Lett.*, **2002**, 12, 3275.
- [24] M. Moghadama, S. Tangestaninejada, V. Mirkhania, M.A Zolfigolb, *Iran. Chem. Soc.*, **2007**, 5, S65-S70.
- [25] L. Srikanth, Usha Naik, Ramesh Jadhav, N. Raghunandan and J. Venkateshwar Rao, Synthesis and Evaluation of New Phenylaminothiadiazolo-Oxadiazolo-1,3 benzoxazoles for Their Antibacterial Activity, *International Journal of Pharma and Bio Sciences* Vol.1/Issue-4/**Oct-Dec.2010**.
- [26] Phaik-Eng Sum, David How, Nancy Torres, Howard Newman, Peter J. Petersen and Tarek S. Mansour, Synthesis and Activity of Novel Benzoxazole Derivatives of Mannopeptimycin Glycopeptide Antibiotics *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 13 **2003**. 2607–2610.
- [27] K. H. Park, J. T. Lim, S. Song, M. G. Kwak, C. J. Lee, N. Kim, *React. Funct. Polym*, **1999**, 40, 169.
- [28] E. Koyama, G. Yang, K. Hiratani, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 213.
- [29] U. Seong, *Dyes and pigment*, **2007**, 75, 185.
- [30] Elamin i. Elnima, M. Uppal Zubair, and Abdullah A. Al-Badr, Antibacterial and Antifungal Activities of Benzimidazole and Benzoxazole Derivatives: Antimicrobial Agents and Chemotherapy, *Jan.* **1981**, 19, 1, 29-32.

- [31] Meric Koksal, Nesrin Gokhan, Esra Kupeli, Erdem Yesilada, and Hakki Erdogan, Analgesic and Antiinflammatory Activities of Some New Mannich Bases of 5-Nitro-2-Benzoxazolinones, Arch Pharm Res , **2007**,30, 4, 419-424.
- [32] D Kumar, MR Jacob, MB Reynolds and SM Kerwin, Synthesis and evaluation of anticancer benzoxazoles and benzimidazoles related to UK-1, Bioorg Med Chem. **2002 Dec**; 10(12):3997-4004.
- [33] V. Klimesova, J. Koci, K. Waisser, J. Kaustova, U. Mollmann, Preparation and in vitro evaluation of benzylsulfanyl benzoxazole derivatives as potential antituberculosis agents, Eur. J Med Chem. **2009 May**;44(5):2286-93.
- [34] M. Sarangapani and V. M. Reddy, Pharmacological screening of isatin\_*N*-(2-alkyl benzoxazole-5-carbonyl) hydrazones, Indian. J. Pharm. Sci. **1997**, 59, 105–109.
- [35] M. Sarangapani and V. M. Reddy, Indian. J. Pharm. Sci. **1997**, 59, 105–109.
- [36] Rida SM, Ashour FA, El-Hawash SA, ElSemary MM, Badr MH, Shalaby MA, Synthesis of some novel benzoxazole derivatives as anticancer, anti-HIV-1 and antimicrobial agents, Eur J Med Chem. **2005 Sep**; 40(9):949-59.
- [37] A. Bouchoucha, Thèse de Doctorat, **2014**, Faculté de chimie, U.S.T.H.B.
- [38] E. Schrodinger, Ann. Phys. Leipzig, 79, pp.361, 489, 734, **1926**.
- [39] C. Piron, Mécanique quantique: Bases et applications PPUR presses polytechniques, **1998**.
- [40] M. Born et J.R.Oppenheimer, Ann. Physik, 84, **1927**, 457.
- [41] D. R. Hartree. Proc. Combridge Phill.Soc.24, **1928**, 89.
- [42] V. Fock, Z. Physik, 61, **1930**, 126.
- [43] J. C. Slater, Phys. Rev, 35, **1930**, 509, *ibid*, 34, 59, 299.
- [44] C.C.Roothaan.Rev.Mod.Phys.**1972**.23.69.
- 45**] A.Sinanglu, K.A. Brueckner.Tree Approaches To Electron Correlation in Atoms, New Haven, Conn, Yale-University Press,**1970**.
- [46] I. Shavitt, Methods of electronic structure theory, H. F. Shaefer, Ed. Plenum press, New York, **1977**.
- [47] C. Möller and M. S. Plesset, Phys. Rev. **1934**,46, 618.

- [48] Leach, A. R. Empirical Force Field Models: Molecular Mechanics, in Molecular Modeling: Principles and Application, Longman, A, W; Editor: Harlow, England. **1996**.
- [49] Thomas, L. H. Proc. Cambridge Phil. Soc. **1927**, 23, 542.
- [50] Fermi, Enrico, Rend. Accad. Naz. Lincei. **1927**, 6, 602.
- [51] Hohenberg, P; Kohn, W. Phys. Rev. **1964**, 136, 864.
- [52] W. Kohn, L. J. Sham, Phys. Rev. A, **1965**, 140, 1133.
- [53] Lotfi Belkhiri; Thèse de doctorat, Etude en Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT) Relativiste de Complexe Organométallique d'Actinide. Modes de Liaison Métal-Ligand, rôle des orbital 5f et propriétés physico-chimiques Université Mentouri Constantine; **2005**.
- [54] S. F. Sousa, A. Fernandes, M. J. Ramos, J. Phys. Chem. **2007**, 111, 10439.
- [55] a) S. H. Vosko, L. Wilk, M. Nusair, Can. J. Phys. **1980**, 58, 1200 .  
b) T. Ziegler, Chem. Rev. **1991**, 91, 651.
- [56] J. P. Perdew, Y. Wang, Phys. Rev. B. **1986**, 33, 8800.
- [57] A. D. Becke, Phys. Rev. A. **1988**, 38, 3098.
- [58] J. P. Perdew, J. A. Chevary, S. H. Vosko, K. A. Jackson, M. R. Pederson, D. J. Singh, C. Fiolhais, Phys. Rev. B. **1992**, 46, 6671.
- [59] C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, Phys. Rev. B. **1988**, 37, 785.
- [60] J. P. Perdew, J. A. Chevary, S. H. Vosko, K. A. Jackson, M. R. Pederson, D. J. Singh, C. Fiolhais, Phys. Rev. B. **1992**, 46, 6671.
- [61] C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, Phys. Rev. B. **1988**, 37, 785.
- [62] J. Tao, J. P. Perdew, V. N. Staroverov, G. E. Scuseria, Phys. Rev. Lett. **2003**, 91, 146401.
- [63] R. G. Parr, W. Yang, Annu. Rev. Phys. Chem. **1995**, 46, 701-728.
- [64] C. T. Zeyrek et al. / Journal of Molecular Structure 1081 . **2015**. 22-37.
- [65] C. N. Sundaresan, Seema Dixit, P. Venugopalan. Journal of Molecular Structure **2004**. 693. 205-209.
- [66] L. Salem, Electrons in Chemical Reaction: First Principles, J. Wiley, New York **1982**.
- [67] W. Langenaeker, K. Demel, and P. Geerling, J. Mol Struct. (THEOCHEM), **1992**. 259, 317.