

N° d'ordre :

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

UNIVERSITE MOULOU D 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 des propriétés physico-chimiques de quelques
composés coumarine.*

Présenté par: *M^{elle} AMROUNI Zahia et M^{elle} BOUCHARB Sabrina*

Soutenu publiquement, le 02/ 12/ 2020, devant le Jury composé de :

HIKEM	Djamila	M.C.A	UMMTO	PRESIDENTE
AMAR	Anissa	M.C.A	UMMTO	ENCADREUR
BENAZZOUZ	Amina	M.C.B	UMMTO	Co-ENCADREUR
BAKHOCHE	Kahina	M.C.B	UMMTO	EXAMINATEUR

Remerciements

Nous tenons à remercier d'abord Dieu le tout puissant et miséricordieux, de nous avoir donné la force ,la patience et le courage nécessaire pendant cette pandémie(covid19)pour mener ce travail à terme.

*Nous voudrions remercier tout particulièrement **M^{me} Anissa AMAR**, Maître de conférences au Département de Chimie, Faculté des Sciences à l'UMMTO, de nous avoir encadrées, et a dirigé ce travail. Elle nous a incitées à entreprendre ce travail. Elle nous a ensuite suivies avec rigueur, apportant son aide, son Soutien ,Merci pour votre patience dans la correction de ce mémoire. On espère avoir été à la hauteur de votre attente.*

On lui exprime notre sincère gratitude, pour la patience dont elle a fait preuve pour nous guider à accomplir ce travail.

*On tient à remercier la Co-promotrice **M^{me} Amina BENAZOUZ**, pour son aide, son soutien, Merci pour vos explications, pour vos conseils et pour votre patience. Merci aussi, pour votre écoute et votre gentillesse.*

*Nous exprimons notre reconnaissance à **M^{me} Djamila HIKEM**, Maître de Conférences au Département de Chimie, Faculté des Sciences à l'UMMTO, qui nous a fait honneur d'accepter de présider le jury.*

*On exprime notre gratitude à **M^{me} BAKHOUCHE Kahina** Maître de Conférences au Département de Chimie, Faculté des Sciences à l'UMMTO, d'avoir accepté de faire partie du jury.*

Remerciements à tous ceux qui, d'une manière ou d'une autre, nous ont aidés et encouragés à la réalisation de ce modeste travail

Un grand merci à tous

ZAHIA et SABRINA

Dédicaces

***A ceux qui nous ont tout donné sans rien en
retour***

***A nos chers parents, pour leurs amour et
leurs encouragements Ce travail est le fruit de
vos sacrifices.***

A nos familles

***A ceux qui nous ont encouragées et
soutenues dans nous
moments les plus difficiles***

***Que ce travail soit le témoignage sincère et
affectueux de nos
profondes reconnaissances pour tout ce que
vous avez fait
pour nous.***

Sommaire

Liste des figures

Liste des schémas

Liste des tableaux

Introduction

Chapitre I

Etude bibliographiques

I. Coumarines	1
I.1. Définition	1
I.2. Synthèses des coumarines	1
I.3. Classification des coumarines	2
I.3.1. Coumarines Simples	2
I.3.2. Coumarines complexes	3
I.3.2.1- Furanocoumarines	3
I.3.2.2 - Pyranocoumarines	4
I.4. Activités thérapeutiques et intérêts des coumarines	5
I.4.1 -Autres activités.....	8
II. Dihydropyrimidin	8
II.1. Généralités	9
II.2. Réaction multi composant	11
II.3- Intérêt biologique des DHPMs	13
II.3.1- DHPMs anti hypertensives	14
II.3.2 - DHPMs anti-HIV	14
II.3.3- Activité anti-tumorale	15
II. 3.4 - DHPMs antiépileptiques	15
II.3.5 - Activité anti-inflammatoire	16
II.3.6 - Activité anti-tuberculose	16
III. Molécules hybrides	17
III.1. Les β -dicarbonylés.....	20
III.2. Synthèse de molécules hybrides coumarin-3,4-dihydropyrimidin- 2(H)-ones/thiones	21

Chapitre II

Les méthodes de la chimie quantique

I. Introduction	22
II. Equation de Schrödinger pour un système poly électronique	22
III. Méthodes de Hartree-Fock	24
IV. Méthodes semi empiriques	25
V. Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT).....	27
V.1. Théorèmes de Hohenberg et Kohn (HK)	27
V.2. Equations de Kohn-Sham (KS)	28
V.3. Différents types de fonctionnelles	29

Chapitre III

Résultats et discussion

I. Introduction	30
II. Méthodes de calculs	30
III. Propriétés énergétiques	31
III.1. Energie.....	32
III.2. Moment dipolaire	35
III.3. Relation structure-activité antioxydante	36
IV. Etude de la relation quantitative structure-activité (QSAR)	38
IV.1. Introduction	38
IV.2. Paramètres amphiphiliques.....	39
IV.2.a .Volume et surface moléculaire.....	39
IV.2.b. Energie d'hydratation.....	39
IV.2.c .Polarisabilité.....	40
IV.2.d.Refractivité moléculaire.....	40
IV.2.e.Coefficient de partage(log p).....	40
IV.3. Règle de Lipinski	41
IV.4. Application de QSAR	42
IV.5. Etude des propriétés QSAR des coumarines.....	42
Conclusion.....	46

Références bibliographiques.

Liste des figures

Figure 1 : structure de la coumarine	1
Figure 2 : Structure générale des coumarines	2
Figure 3 : structures de quelques furanocoumarines	3
Figure 4 : Structures de quelques Pyranocoumarines	4
Figure 5 : Structure de la dihydropyrimidinone	9
Figure 6 : réaction de biginelli.	10
Figure 7 : Réaction de Hantzsch	11
Figure 8 : Réaction de Mannich	12
Figure 9 : Structure chimique d'hydropyrimidinone a activité anti hypertensives	14
Figure 10 : Structure chimique de la Batzelladine A et B.	14
Figure 11 : Structure chimique d'hydropyrimidinone à activité anti-tumorale.....	15
Figure 12 : Structure chimique de phenobarbital	16
Figure 13 : Structure chimique d'hydropyrimidinone à activité anti-inflamatoire.....	16
Figure 14 : Structure chimique d' Ethyl-4-[3-(4-aryl)-1-phényl-1H-pyrazol-4-yl]-6-méthyl- 2-oxo-1,2,3,4-tétrahydropyrimidine-5-carboxylates.....	17
Figure 15: Structure chimique de la bléomycine	18
Figure 16 : Structure de Coumarin –chalcone	18
Figure 17 : Hybride coumarin-Monastrol.....	19
Figure 18 : Exemple de molécules hybrides à activités biologiques.....	20
Figure 19 : Les molécules considérées dans ce travail.....	31
Figure 20 : La liaison hydrogène.....	39

Liste des schémas

Schéma 1 : Les différentes réactions permettant l'obtention de coumarines.....	2
Schéma 2 : Mécanisme de formation des dihydropyrimidinones.....	10
Schéma 3 : Principe d'une synthèse multi composants (3RC).....	11
Schéma 4 : Avantages des réactions multi composants.....	11
Schéma 5 : études décrivant les activités biologiques des DHPMs.....	13
Schéma 6 : synthèse de la 3-acétoacétylcoumarine	19
Schéma 7 : Synthèse de 4-aryl-6-méthyl-5-(2-oxo-2 <i>H</i> -chromène-3-carbonyl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1 <i>H</i>)-ones / thiones (4a-e , 5a-d , 6a-d , 7 et 8).....	19

Liste des tableaux

Tableau 1 : Structure générale des génines	3
Tableau 2 : Structure générale des hétérosides	3
Tableau 3 : Différentes activités biologiques des coumarines	5
Tableau 4 . Les composés des deux séries considérées.	32
Tableau 5 . Structures optimisées et énergies des composés de la <i>série 1</i>	33
Tableau 6 . Structures optimisées et énergies des composés de la <i>série 2</i>	34
Tableau 7 . Moment dipolaires (μ :Debye) calculés au niveau PM6 en phase gazeuses.....	35
Tableau 8 . Energies des orbitales moléculaires frontières et le gap HOMO-LUMO (ΔE).	36
Tableau 9 . Les paramètres physico-chimiques des composés étudiés	43
Tableau 10 .Les violations de règle de Lipinski	45

Introduction générale

Introduction générale

La chimie hétérocyclique représente l'un des domaines de recherche les plus répandus en chimie organique synthétique en raison de sa forte contribution à la découverte de médicaments. La plupart des produits chimiques utilisés dans la vie quotidienne tels que les colorants, les plastiques, les produits agrochimiques, les cosmétiques, les agents fluorescents, les additifs alimentaires, etc. possèdent un squelette hétérocyclique. [1]

Les composés azotés et oxygénés sont retrouvés dans le squelette de base de plusieurs principes actifs et donnent lieu à des applications intéressantes dans le domaine pharmacologique, biologique et industriel.

La coumarine et ses dérivés représentent l'une des classes des composés les plus actifs possédant un large spectre d'activités biologiques. Les recherches pour le développement de nouvelles molécules biologiquement actives utilisant le noyau benzopyran-2-one comme matrice moléculaire constitue une voie vers de nouveaux médicaments[2].

La préparation efficace et rapide d'importantes collections de molécules présentant un maximum de diversité structurale est un challenge important pour la chimie, les RMC sont devenues un protocole de synthèse moderne et de choix pour la synthèse one pot d'une grande variété de molécules organiques[3].

La méthode la plus commune pour la synthèse des dihydropyrimidinones (DHPM) connues pour leur large gamme de bioactivités et leurs applications dans le domaine de la recherche sur les médicaments implique la réaction à plusieurs composants de Biginelli[4].

Il a été constaté que dans de nombreux domaines de la chimie, l'énorme quantité de données et d'informations produites par la recherche en chimie ne peut être traitée et analysée que par les méthodes assistées par ordinateur.

La frontière entre la simulation effectuée et le système réel est bien sûr définie par le niveau de précision requis et/ou la complexité des systèmes étudiés et les théories employées lors de la modélisation. Les propriétés recherchées peuvent être la structure, relation entre constituants, l'énergie totale, l'énergie d'interaction, les charges, dipôles et moments multipolaires, fréquences vibrationnelles, réactivité et autres quantités spectroscopiques...[5].

Introduction générale

Dans le présent manuscrit, nous nous sommes intéressés à l'étude théorique de quelques dérivés de coumarine, dont nous étudierons les propriétés énergétiques, la propriété antioxydante et quelques paramètres entrant dans l'activité biologique tels que le volume et la surface moléculaire, la lipophilie, l'énergie d'hydratation, réfractivité molaire, polarisabilité et la masse moléculaire.

Après cette introduction générale, nous présenterons dans le premier chapitre de ce mémoire une recherche bibliographique sur les composés coumarines.

Dans le deuxième chapitre nous donnerons un résumé sur les méthodes de la chimie quantique.

Le troisième chapitre présentera les résultats obtenus qui seront suivis d'une discussion et d'une conclusion générale.

Chapitre I

Recherche bibliographique

I. Coumarines

I.1. Définition

Les coumarines constituent une classe importante de molécules biologiquement actives, existent sous plusieurs structures différentes.

Historiquement le nom de coumarine vient de «cumaru» qui est le nom dans une langue amazonienne, de l'arbre de tonka (*dipteryx odorata willd, fabaceae*) dont les fèves contiennent 1 à 3% de coumarine. Les coumarines ont été isolées pour la première fois en 1820. Elles sont présentes en quantités plus faible dans plusieurs plantes comme le mélilot, la sauge sclarée et lavande, On la trouve aussi dans le miel, le thé vert, etc.

Les coumarines sont des substances naturelles connues, sont des lactones d'acide hydrocynnamique *2H*- benzopyran-2-one (**Figure 1**) [6].

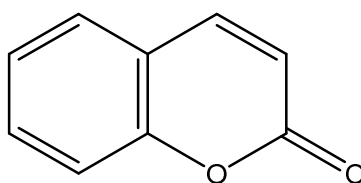


Figure 1. Structure de la coumarine [6]

I.2. Synthèses des coumarines

Il existe plusieurs réactions qui permettent d'accéder à de nombreux composés possédant la structure des coumarines la réaction de Pechmann, de Perkin, de Knoevenagel, de Reformatsky et enfin de Wittig (**Schéma 1**). Cependant, la réaction de Pechmann est la méthode la plus utilisée dans la préparation des coumarines en raison de son importance dans l'obtention soit du tri ou du tétrahydrocoumarine (benzopyran-2-one), ceci implique la condensation des substituants de phénols avec les β -cétoesters en présence de catalyseurs acides comme l'acide Acétique et les acides de Lewis tels que : $ZnCl_2$, $FeCl_3$, $SnCl_4$, $TiCl_4$, et $AlCl_3$. Cette méthode nécessite des réactifs très simples et offre d'excellents rendements. Les recherches récentes ont montré que la synthèse des coumarines peut s'effectuer efficacement sous irradiations micro-onde en présence de catalyseurs acides et de liquides ioniques aussi [7].

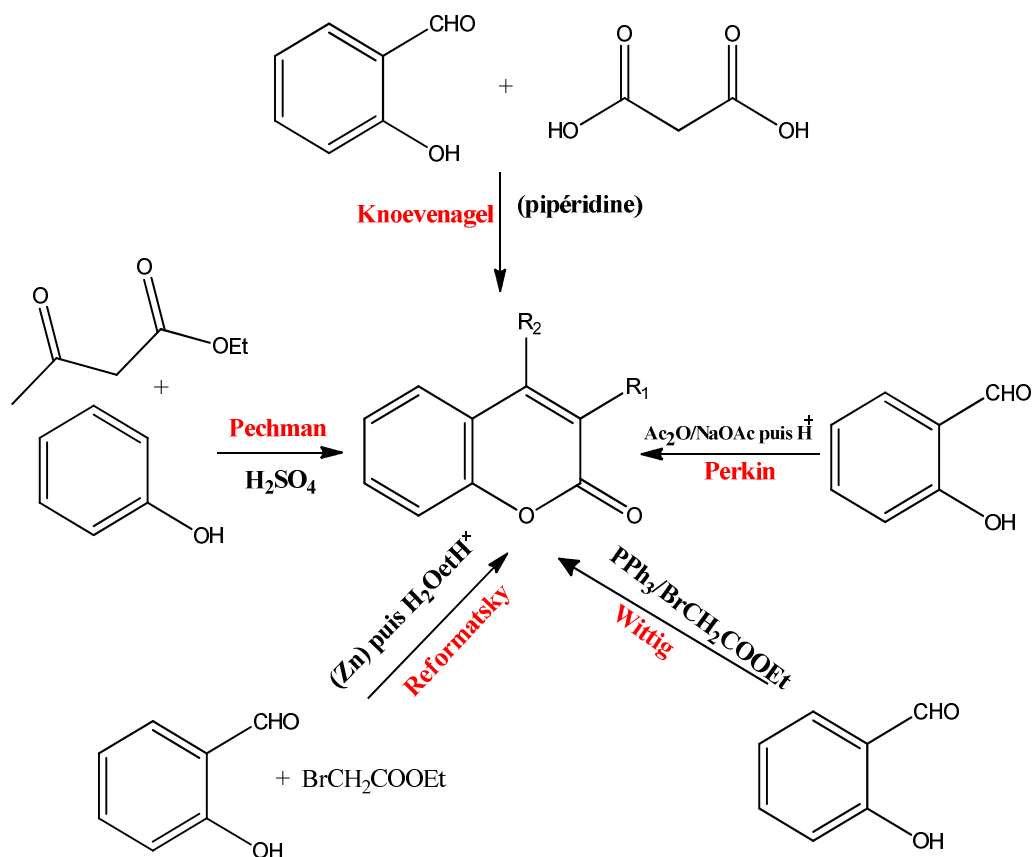


Schéma 1. Les différentes réactions permettant l'obtention de coumarines [7]

I.3. classification des coumarines

Il existe deux types de coumarines : coumarines simples et coumarines complexes.

I.3.1. Coumarines Simples

Ce sont les coumarines les plus répandues dans le règne végétal de structure générale présenté dans la figure 2[8].

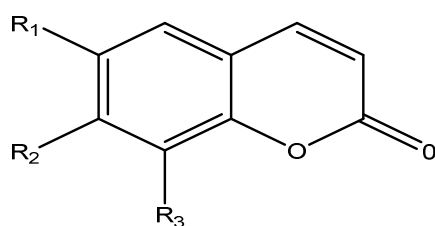


Figure 2. Structure générale des coumarines [8]

Selon la nature de R on les sépare en génines et hétérosides.

Génines : est un composé organique constitué de la partie non-glucidique d'un hétéroside

Tableau 1. Structure générale des génines [8]

Coumarines	R1	R2	R3
Ombelliférome	H	OH	H
Esculétol	OH	OH	H
Scopolétol	OCH ₃	OH	H
Herniarine	H	OCH ₃	H
Fraxétol	OCH ₃	OH	OH

Hétérosides : sont des molécules nées de la condensation d'un sucre (ose) et d'une substance non glucidique (appelées génine).

Tableau 2. Structure générale des hétérosides [8]

Coumarines	R1	R2	R3
Esculoside	O-Glu	OH	H
Cichorioside	OH	O-Glu	H
Scopoloside	OCH ₃	O-Glu	H
Fraxoside	OCH ₃	O-Glu	OH

I.3.2. Coumarines complexes

Elles se constituent d'un noyau furane ou pyranne associé au noyau benzo-pyrone.

I.3.2.1- Furanocoumarines

Les furocoumarines appelées encore furanocoumarines constituent une famille de composés synthétisés par certaines espèces de végétaux supérieurs. Composés d'un hétérocycle furane lié au noyau benzo- α -pyrone. Le cycle furane peut être fusionné au cycle benzénique dans deux positions linéaires ou angulaire [6]. Quelques structures des furanocoumarines sont représentées dans la figure3.

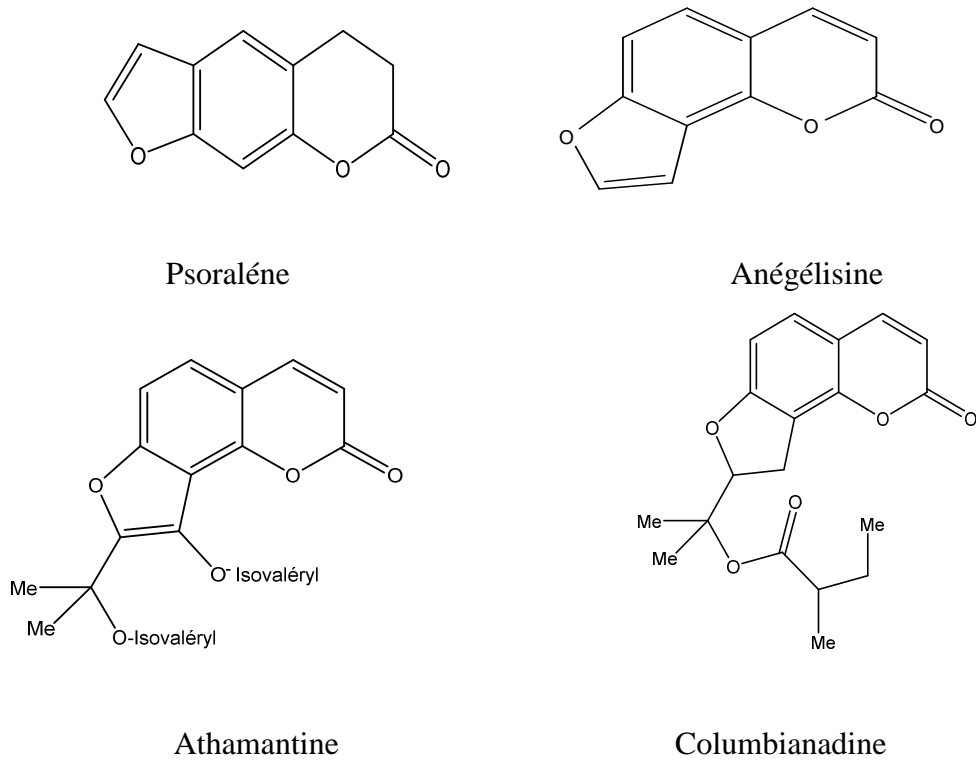


Figure 3. Structures de quelques furanocoumarines [6]

I.3.2.2 - Pyranocoumarines

Ils sont formés par la fusion d'un hétérocycle pyrane avec la coumarine

- 1- soit dans le prolongement (forme linéaire) : xanthylétine
- 2- soit latéralement (forme angulaire) : séseline, visnadine [6].

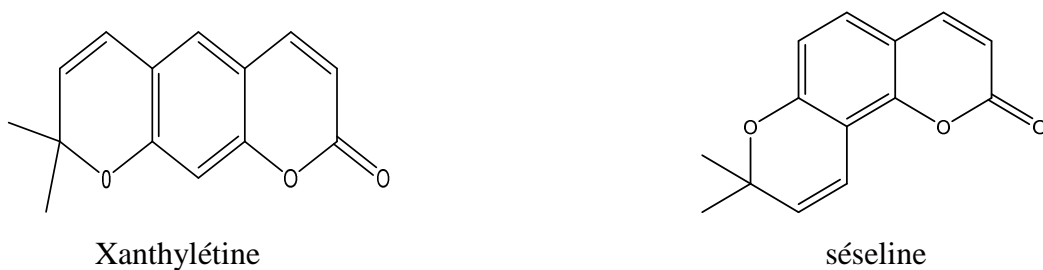
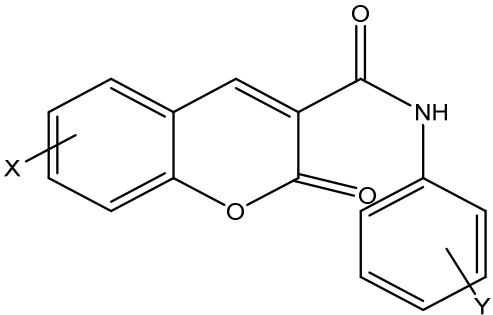
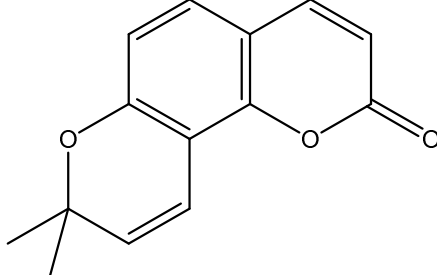


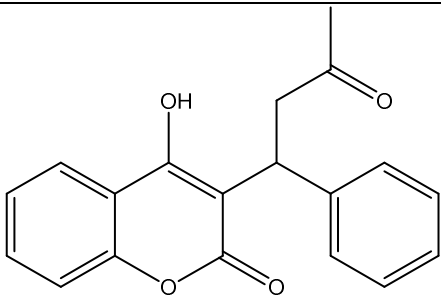
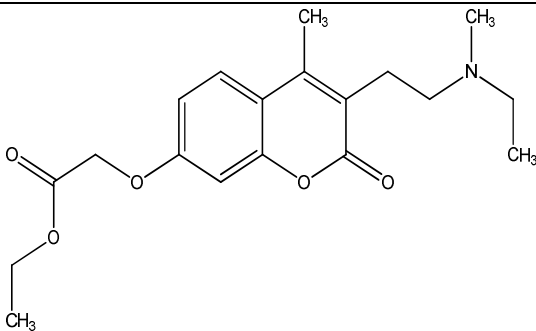
Figure 4. Structures de quelques Pyranocoumarines [6]

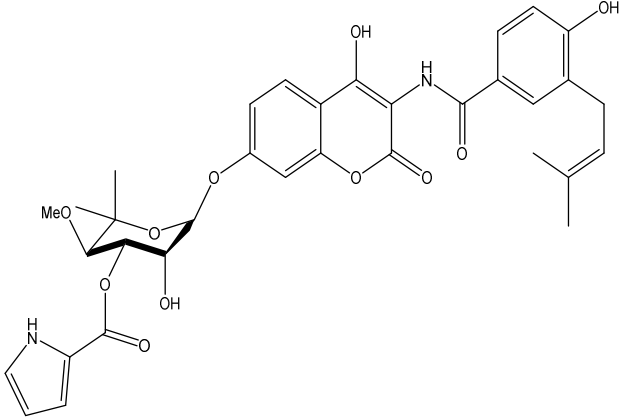
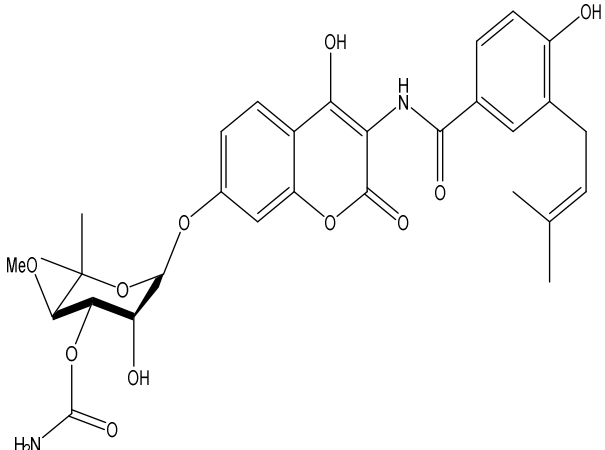
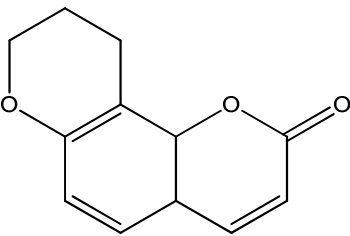
I.4. Activités thérapeutiques et intérêts des coumarines

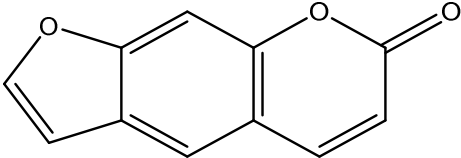
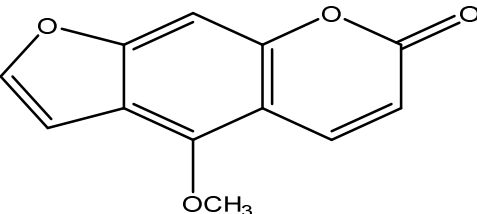
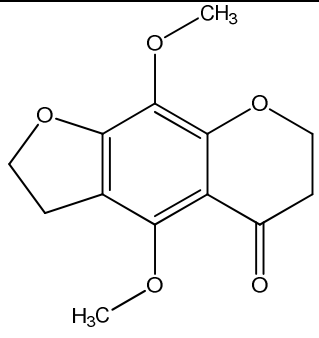
Les coumarines ont de nombreuses propriétés biochimiques et pharmacologiques. L'activité de ces molécules dépend de la structure et de la nature des substituants. La majorité des coumarines et leurs dérivées ont été soumises à de profondes investigations afin d'évaluer leurs effets sur la santé humaine [9]. Les recherches ont montré qu'elle possèdent un large spectre d'activité biologique ,y compris anti bactérienne ,anti coagulante [10] ,anti inflammatoire[11] ,anti tumorale [9] ,anti VIH ,anti oxydant[2] .

Tableau 3 : différentes Activités biologiques des coumarines.

Activités biologique	Structures chimiques	Références
Activité anti-tumorale	 <p>Dérivés de 3-(N-aryle) carboxamide coumarine.</p>	[9]
Activité anti-inflammatoire	 <p>la séseline</p>	[11]

Activité anticoagulante	 <p>la Warfarine</p>	[9]
Activité vasodilatatrice	 <p>ethyl 2-((3-(2-(ethyl(methyl)amino)ethyl)-4-methyl-2-oxo-2H-chromen-7-yl)oxy)acetate</p>	[12]

Activité Antibiotique	 <p>la Clorobiocine</p>  <p>la Novobiocine</p>	[9]
Activité Antivirale	 <p>8,9,10,10b-tetrahydropyrano[2,3-f]chromen-2(4aH)-one</p>	[13]

<p>Activité photo sensibilisante</p>	<div style="text-align: center;">  <p>Psoralène</p>  <p>Bergaptène</p> </div>	<p>[9]</p>
<p>Activité antispasmodique</p>	<div style="text-align: center;">  <p>khella (Ammi visnaga. L)</p> </div>	<p>[9]</p>

I.4.1 -Autres activités

Les coumarines sont aussi utilisées en cosmétique, les produits naturels tels que les huiles essentielles sont des photodynamisants dans les produits solaires. Les coumarines présentent environ 60% de la composition des cosmétiques, et cela est dû à leur capacité de s'associer avec d'autres produits.

En plus de leurs activités, les coumarines sont utilisées comme sondes fluorescentes utilisées dans l'imagerie médicale [14], dans :

- ✚ La localisation subcellulaire des lipides et des protéines (in vivo) ;
- ✚ L'étude dynamique du trafic intracellulaire ;
- ✚ L'étude des interactions moléculaires ;
- ✚ L'étude du repliement d'une protéine ;

✚ L'étude du séquençage de l'ADN [14].

Les coumarines entrent souvent dans la composition de colorants où elles servent d'agents illuminant la couleur (brightening agents). De plus, elles sont utilisées dans les détergents, le papier et le textile pour masquer la teinte jaunâtre des matériaux. Plus récemment, les coumarines ont été incorporées dans la fabrication de lasers et de matériaux photochromiques [15].

II. Les dihydropyrimidinones

II.1. Généralités

Les dihydropyrimidinones (DHPMs) présentent un système hétérocyclique d'une efficacité pharmacologique remarquable (**Figure 5**) [16]. En raison de leur large gamme d'activités, ils ont suscité un intérêt pour la chimie médicinale. Ils sont obtenus à partir d'une réaction de cyclocondensation à composants multiples en faisant réagir à la fois trois réactifs en une seule étape: l'acétoacétate d'éthyle **1**, le benzaldéhyde **2**, et l'urée **3**, au reflux de l'éthanol comme solvant et en présence d'acide chlorhydrique comme catalyseur [7,17]. Cette procédure ayant comme appellation "Réaction de Biginelli", nommée d'après le chimiste italien Pietro Biginelli, a gagné de plus en plus d'attention [18].

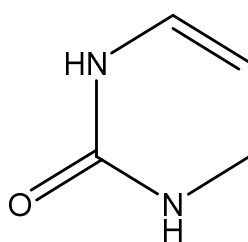


Figure 5. Structure de la dihydropyrimidinone [7]

La réaction de Biginelli en 1891 est l'une des plus importantes réactions multi composants (RMCs) [7,8], qui a l'avantage de former un noyau dihydropyrimidinone (DHPM). Ce noyau DHPM décore une large famille de composés biologiquement actifs et représente l'une des chemotypes les plus prolifiques dans le domaine pharmacologique et biologique [8].

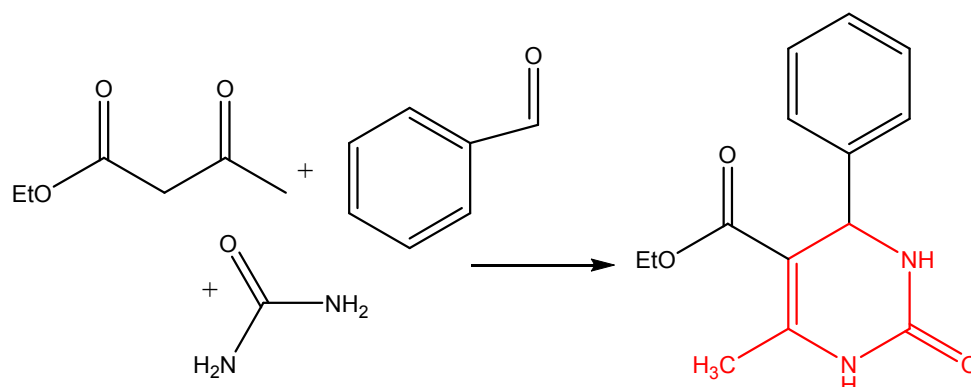


Figure 6. Réaction de biginelli [8]

Dans une première étude P. Biginelli a présenté le produit original comme étant une structure acyclique du benzuramido- crotonate d'éthyle, alors qu'il s'attendait à une structure semblable à celle obtenue par Hantsch. Des études plus approfondies lui a permis de déterminer la structure. Plusieurs mécanismes ont été proposés. Plusieurs auteurs ont adopté le mécanisme de Kappe, Folker et Johnson (**Schéma 2**).

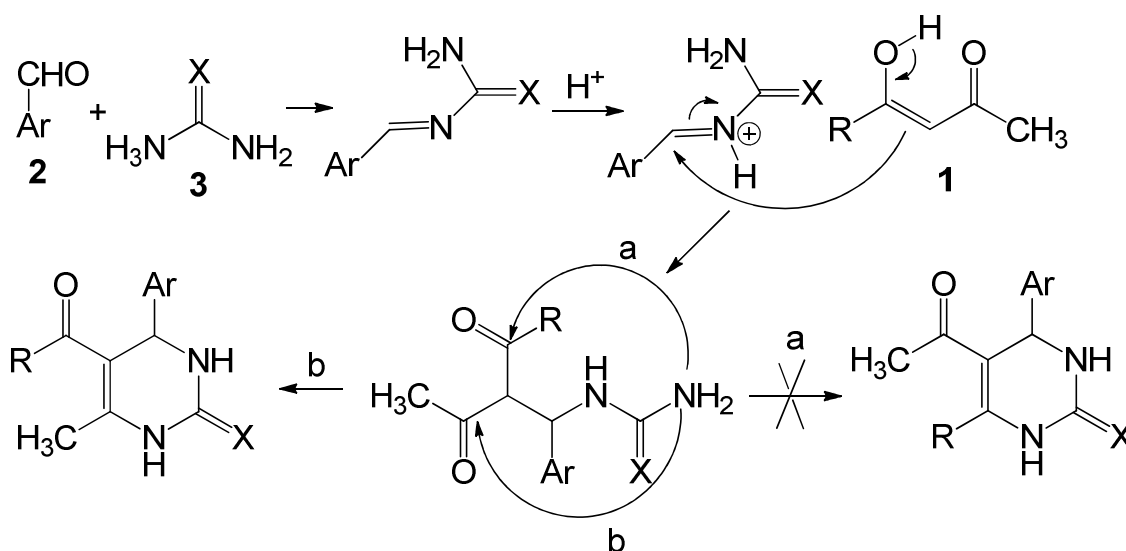


Schéma 2. Mécanisme de formation des dihydropyrimidinones [8]

Le mécanisme de la réaction de biginelli suggère la formation de deux dihydropyrimidinones possible. Ce processus débute par la formation d'une imine par condensation du benzaldéhyde avec l'urée, qui réagit ensuite avec le 1,3-dicarbonylé après

protonation de l'azote de l'imine. Dans la dernière étape du mécanisme deux sites de cyclisations, qui peuvent mener après déshydratation à la DHPMs [8].

L'ampleur de cette synthèse hétérocyclique est maintenant très étendue par la variation des trois blocs de cette synthèse, ce qui permet l'accès à une large gamme de dérivés de la pyrimidine multi fonctionnalisées.

II.2. Réaction multi composant

Les réactions multi composants « one pot » se sont distinguées comme étant un outil de choix. D'une manière générale, il s'agit d'une synthèse monotope où tous les réactifs présents dans le milieu réactionnel réagissent pour former un seul produit final incorporant ainsi tous les atomes de départ (**schéma 3**). Ainsi, les RMCs conduisent à la conception de structures moléculaires souvent inédites d'où leur importance potentielle dans le domaine de la synthèse organique moderne [21]. Les réactions à composants multiples sont devenues un centre d'intérêt pour les chimistes organiciens, du fait qu'elles permettent un accès rapide aux bibliothèques combinatoires de molécules organiques.

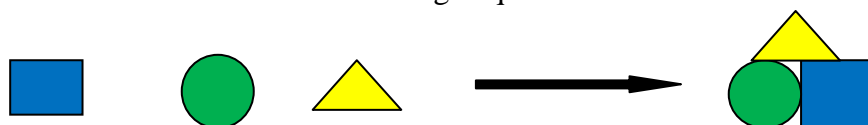


Schéma 3. Principe d'une synthèse multi composants (3RC) [21].

Les RMCs sont connues depuis longtemps lors de la synthèse de dihydropyridine selon Hantzsch en 1882, Un aldéhyde est mis à réagir avec deux équivalents de β -cétoester en présence d'ammoniac pour former des 1,4-dihydropyridines (**Figure 7**) [12].

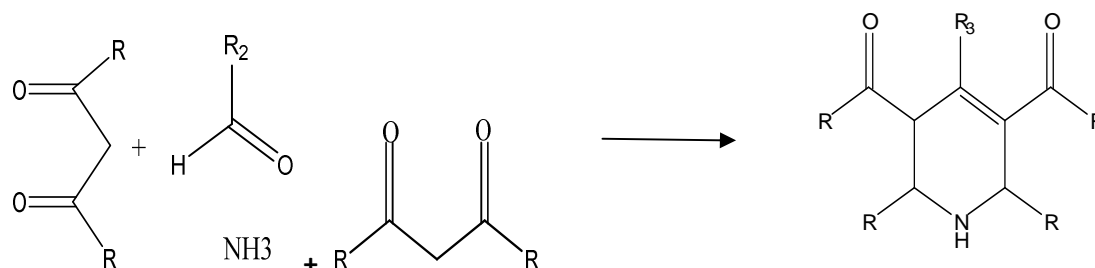


Figure 7. Réaction de Hantzsch [12]

L'une des plus célèbres RMC est la réaction de Mannich découverte en 1912. Cette réaction est la condensation d'un aldéhyde, d'une amine secondaire et d'un carbonyle énolisable conduisant à la formation d'une β -aminocétone (**Figure 8**) [12].

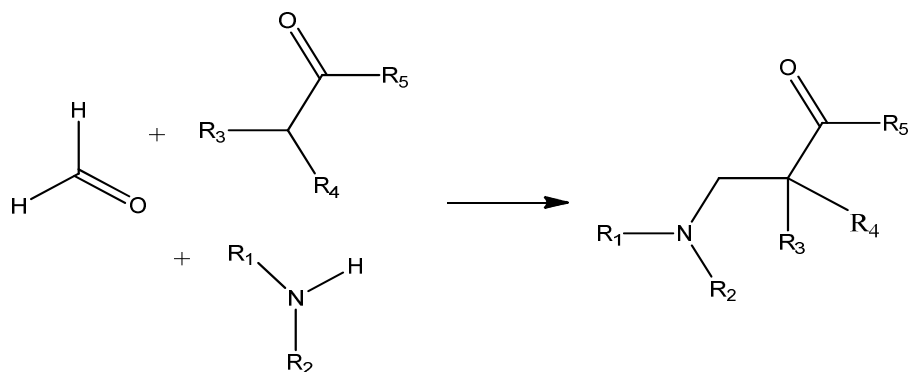


Figure 8: Réaction de Mannich[16].

Réaction de Mannich [19] qui a été l'une des premières MCRs à avoir une application en synthèse totale : elle a permis la synthèse de produits naturels comme la tropinone par Robinson dès 1917 [20], et est impliquée dans la synthèse de médicaments comme le Prozac®(anti-dépresseur) aussi connu sous le nom de Fluoxetine .

Les RMCs sont des réactions qui visent à obtenir des molécules simples ou complexes à partir d'au moins trois réactifs de départ. Une méthode qui présente plusieurs avantages (**schéma 4**) du fait de son étroit rapprochement d'une synthèse propre dite « verte » [21].

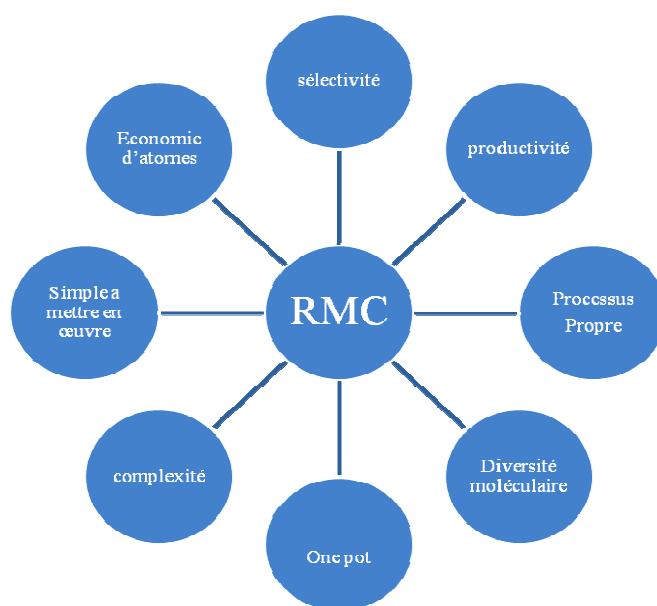
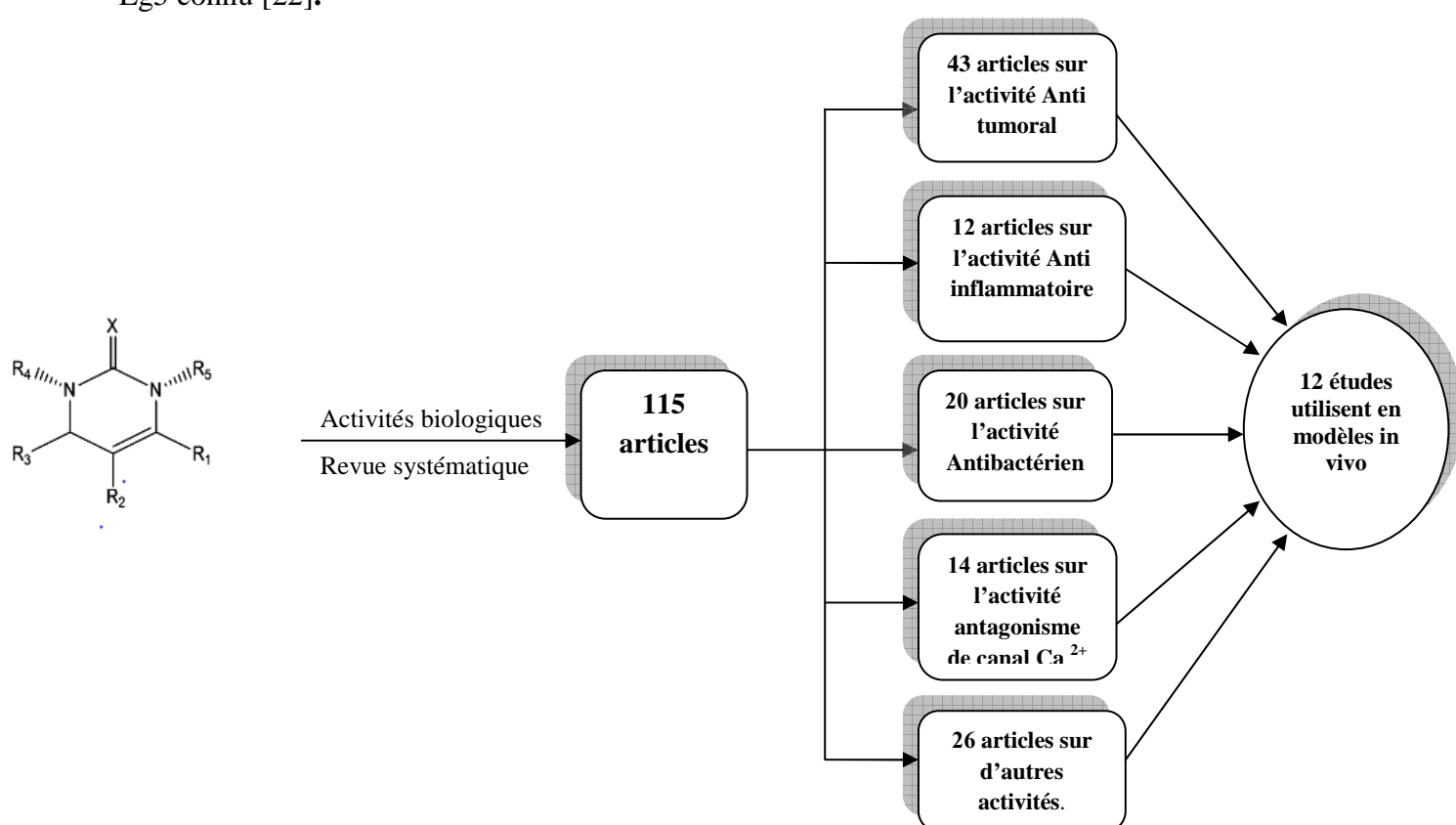


Schéma 4. Avantages des réactions multi composants [21]**II.3- Intérêt biologique des DHPMs**

Les dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones représentent une classe importante de système hétérocyclique au potentiel thérapeutique et aux activités biologiques intéressantes (schéma 5), vue leurs activités antivirale [23], anti-tumorale et anti-inflammatoire [12] ainsi que des activités hypertensives [23], et comme antituberculeuse [24], etc.... qui ont fait l'objet de plusieurs études.

Entre 1990 et le 31 décembre 2016, 115 articles décrivaient les activités biologiques et la toxicité des dérivés des DHPMs, dont 12 impliqués dans des expériences in vivo (**Schéma 5**)

L'activité anti tumorale est la principale propriété biologique évaluée, puisque le principal composé représentatif de cette classe le monastrol est un inhibiteur de la kinésine Eg5 connu [22].

**Schéma 5.** Études décrivant les activités biologiques des DHPMs [22].

II.3.1- Les DHPMs anti hypertensives

Parmi les différents composés de Biginelli on trouve la SQ 32 926 et la SQ 32 547 qui manifestent des propriétés pharmacologiques importantes, comme des agents anti hypertensifs actifs par voie orale (**Figure 9**) [23].

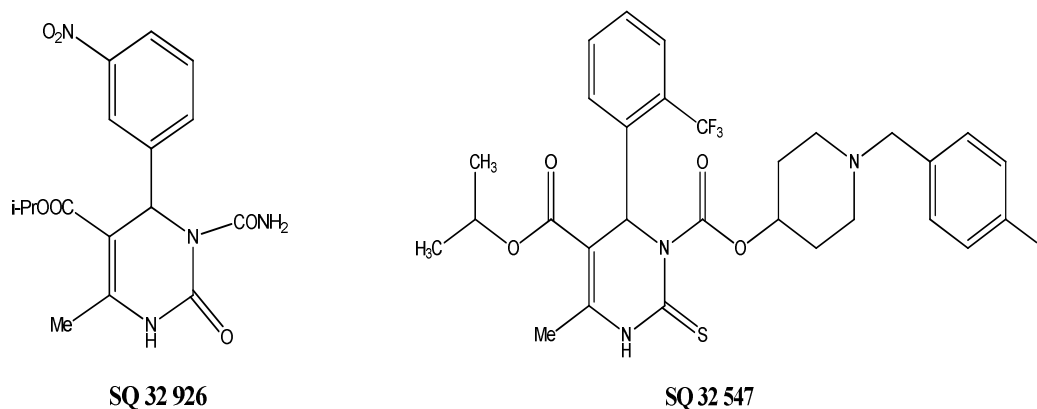
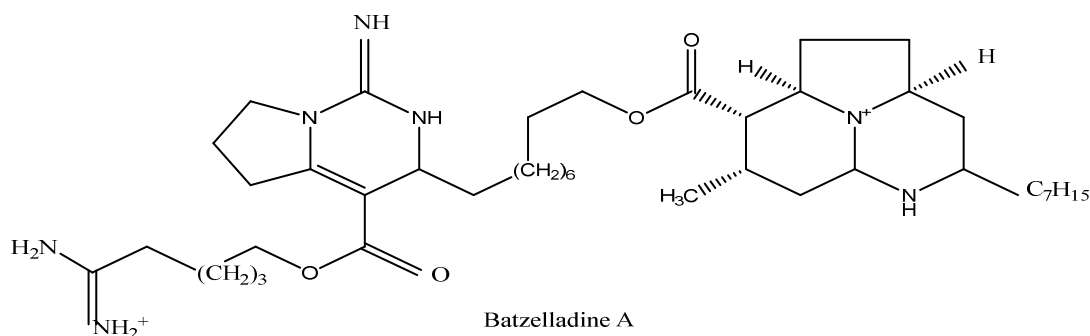


Figure 9. Structure chimique d'hydropyrimidinone à activité anti hypertensive [23].

II.3.2 - Les DHPMs anti-HIV

Les dérivés de DHPMs, Batzelladine A et B (**Figure 10**) ont été isolés de l'éponge marine rouge des Caraïbes de l'espèce de *Batzella*, et avait l'action d'inhiber la liaison de la protéine de l'enveloppe gp-120 du virus du SIDA (HIV) avec les cellules humaines CD4 et CD8 responsables de la défense dans l'organisme, et donc de nouvelles pistes thérapeutiques pour cette maladie [23].



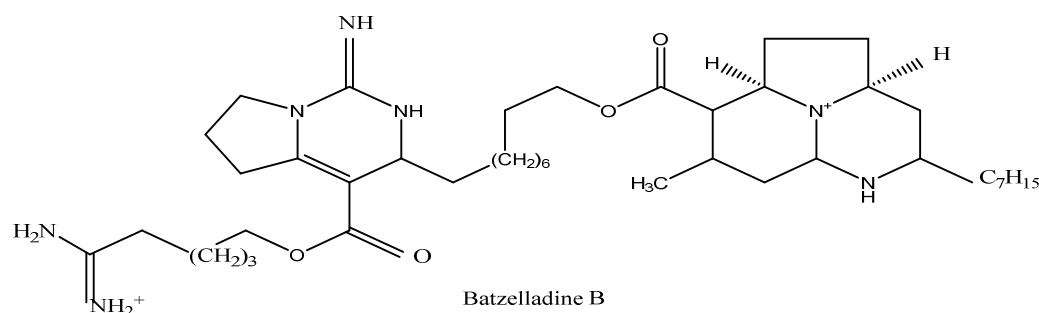


Figure 10 . structure chimique de la Batzelladine B et A [23]

II.3.3- Activité anti-tumorale

Certaines DHPMs ont montré également un large spectre d'activité anti-tumorale. Des études initiales ont montré que le dérivé de la DHPM représenté dans la **figure 11** a un potentiel thérapeutique comme un agent puissant contre les cellules malignes du cancer du sein de la souche MCF7 [12].

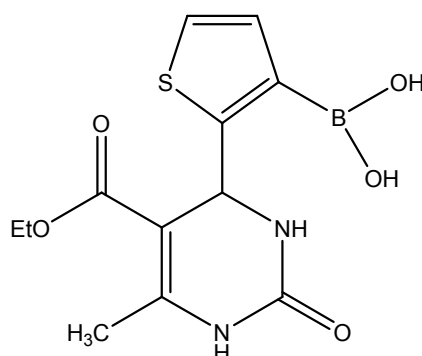


Figure 11. Structure chimique dihydropyrimidinone à activité anti-tumorale [12].

II. 3.4 - Les DHPMs antiépileptiques

Le phénobarbital est une drogue bien connue contre l'épilepsie. Il à été remarqué que cette molécule possède la même structure que les composés de Biginelli. Ainsi, quand les composés donnés ci-dessous (**Figure 12**)ont étaient examiné contre l'épilepsie, ils ont montré une activité prometteuse [23].

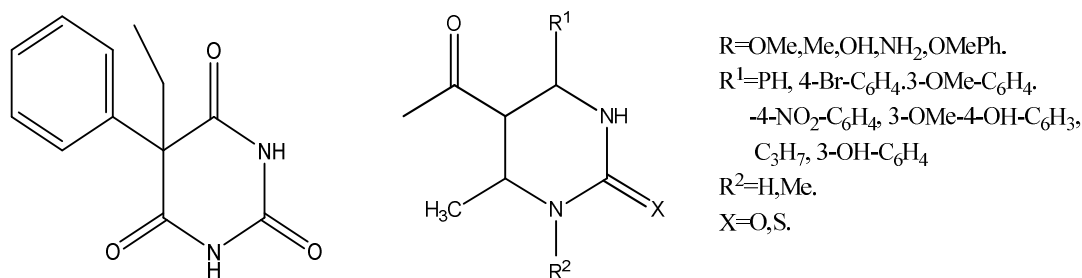


Figure 12. Structure chimique de phenobarbital [23]

II.3.5 - Activité anti-inflammatoire

On a rapporté également que les DHPMs, tel le 2-benzylidène-5-(2-méthoxyphényl)-7-méthyl-3-oxo-3,5-dihydro-2H-thiazolo[3,2-a]-pyrimidine-6-carboxylate d'éthyle (a) et le 6-(2-méthoxyphényl)-8-méthyl-2,3,4,6-tetrahydropyrimido[2,1-b]-[1,3]thiazine-7-carboxylate d'éthyle (b) ont prouvé une activité anti-inflammatoire (**Figure 13**) [12].

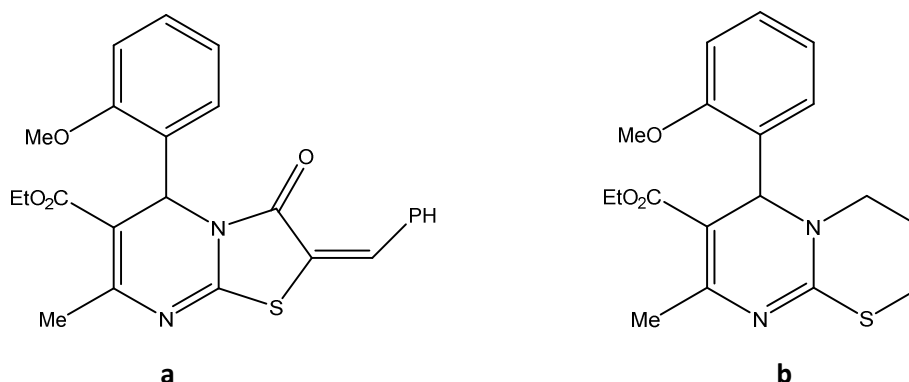


Figure 13. Structure chimique d'hydroypyrimidinone à activité anti-inflammatoire [12]

II.3.6 - Activité anti-tuberculose

Les Dihydropyrimidinones ont été également évalués pour leur activité antituberculeuse contre la souche H37Rv de mycobacterium tuberculosis. Une étude in vitro a montré que les composés (éthyl-4-[3-(4-aryl)-1-phényl-1H-pyrazol-4-yl]-6-méthyl-2-oxo-1,2,3,4-tétrahydropyrimidine-5-carboxylates) (**Figure 14**) sont plus efficaces que l'isoniazide (un antibiotique occupant la première place dans la prévention et le traitement de la tuberculose) [24].

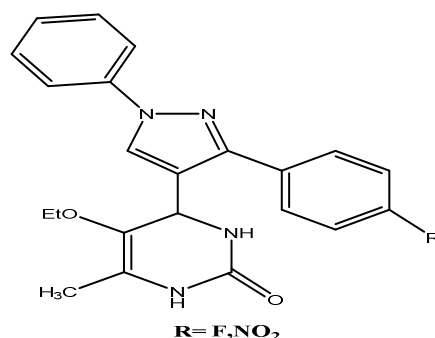


Figure 14. Structure chimique d’Ethyl-4-[3-(4-aryl)-1-phényl-1H-pyrazol-4-yl]-6-méthyl-2-oxo-1,2,3,4-tétrahydropyrimidine-5-carboxylates[24].

III. Molécules hybrides

Au cours de ces dernières années, la stratégie d'hybridation moléculaire a été émergée comme une nouvelle approche qui implique un conglomérat de deux ou plusieurs pharmacophores dans un échafaudage moléculaire pour développer des molécules hybrides multifonctionnelles pour le traitement de nombreuses maladies multifactorielles [8].

Ces dernières ont :

- de multiples activités biologiques,
- profil de sélectivité modifié,
- différents modes d'action, et / ou la réduction des effets secondaires indésirables
- améliorer la résistance aux médicaments, dus à ce mélange de pharmacophores dans

une molécule [24, 25].

La bléomycine est un exemple très remarquable de molécule hybride (**Figure15**). Produite par une bactérie, *Streptomyces verticillus*, elle se compose de trois parties. Une première partie de la molécule est utile à l’interaction avec sa cible thérapeutique qui est l’ADN ; une seconde, faite de sucres, est responsable de la pénétration dans les organismes, et un troisième est impliquée dans la création de complexes avec des ions métalliques à activité d’oxydo-réduction comme le fer. Son activité dépend donc de trois facteurs : son interaction avec l’ADN, sa distribution, et sa capacité à chélater des ions métalliques. Ces trois activités vont provoquer une double coupure sur l’ADN de cellules tumorales, origine de l’action anticancéreuse de ce médicament. Jusqu’en 1990, les chimistes n’étaient peu ou pas entrés dans la stratégie des molécules hybrides, qui constitue donc un champ de travail important avec de larges perspectives d’évolution [26].

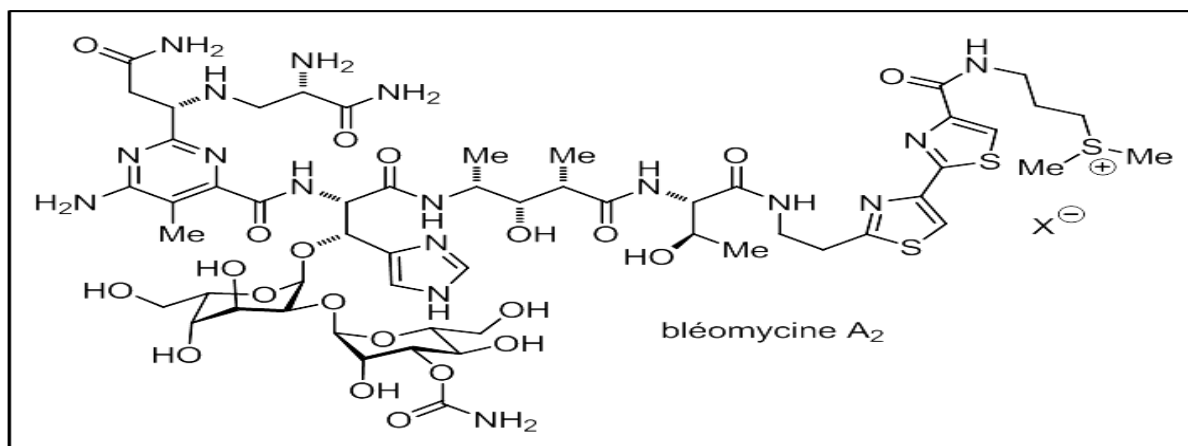


Figure 15. Structure chimique de la bléomycine [27]

En utilisant cette approche, plusieurs groupes de recherche ont conçu et synthétisé de nombreuses molécules hybrides telles que :

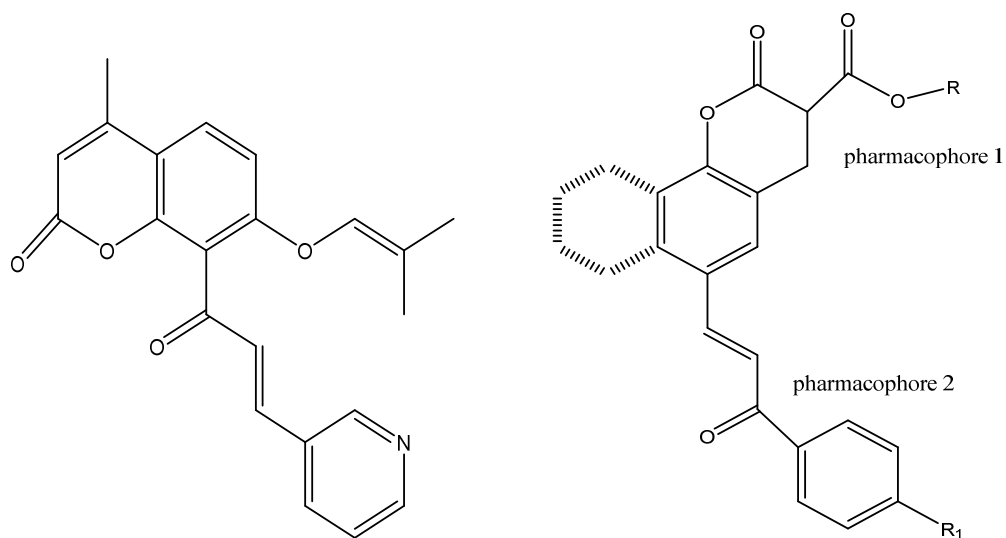


Figure 16. Structure de molécules hybrides Coumarin –chalcone [8]

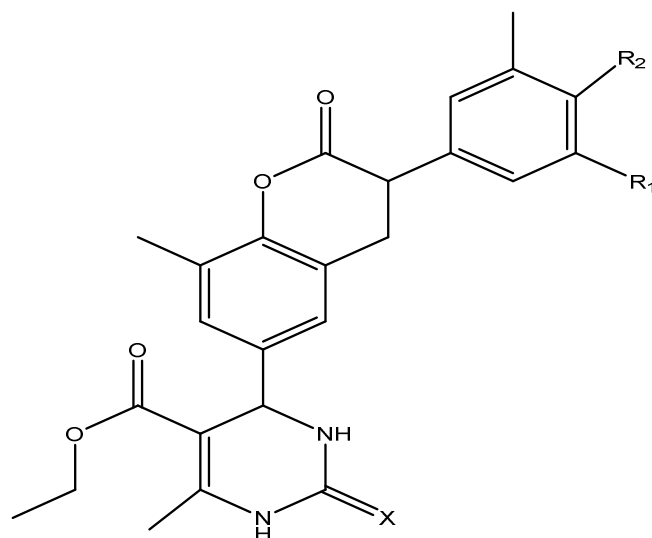
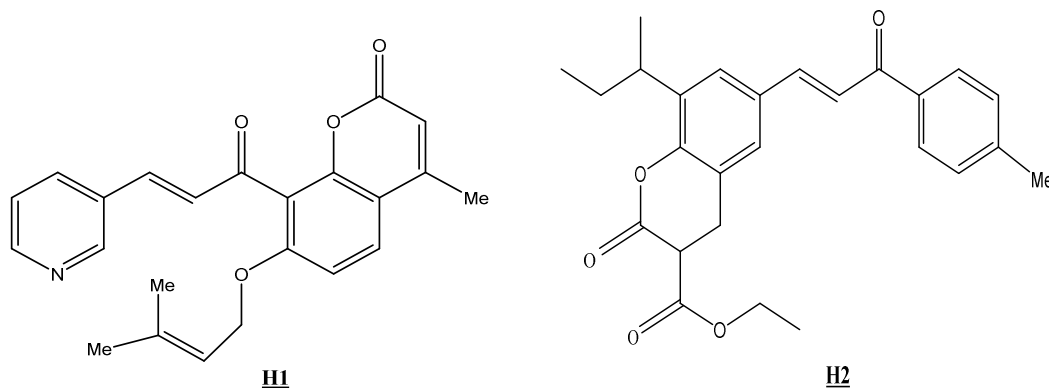


Figure 17. Structure d'un Hybride coumarin-Monastrol [8].

Le Couplage des dérivés de la coumarine avec des molécules bioactives variées telles que les sulfonamides, pyrazoline, chalcone, des triazoles a donné de nouvelles molécules hybrides, qui sont dotés de propriétés vasorelaxantes, anti-agrégation plaquettaire, anticancéreux, antimicrobien, antioxydant et anti-inflammatoire [24-28].

✚ l'hybride **H1** a montré une activité cytotoxique significative contre le cancer résistant au paclitaxel®[29].

✚ le dérivé **H2** a montré une activité cytotoxique contre les cellules du carcinome cervical avec des $IC_{50} = 3,59 \mu M$ sans affecter les cellules fibroblastes normale [30]. et le conjugué **H3** expose une activité antimalarial[31].



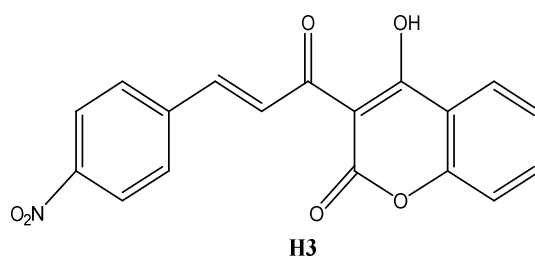
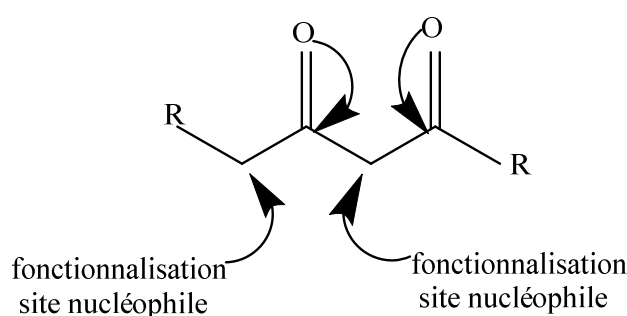


Figure 18. Exemple de molécules hybrides à activités biologiques [31]

III.2. les β -dicarboxylés

Les composés 1,3 dicarboxylés ou β -dicarboxylés sont des outils synthétiques exceptionnels grâce à la présence de quatre sites réactives avec un caractère à la fois électrophile et nucléophile. Parmi les dérivés 1,3-dicarboxylés commerciaux, les β -cétoesters ont trouvé de multiples applications du à leur réactivité en position α . Cette séquence est utilisée dans de nombreux cas comme réactif initial dans les réactions multicomposantes [8].



L'action des aldéhydes aromatiques 2-hydroxylés sur la 4-hydroxy-6-méthyl-2H-pyran-2-one (acide triacétique lactone notée TAL) à été reprise par M. Makhloufi [32]. La réaction est réalisée sous micro-ondes et par voie conventionnelle dans du toluène ou éthanol en présence d'une base comme la triéthylamine, acétate d'ammonium ou $\text{KF-Al}_2\text{O}_3$ [8,32], la réaction aboutit à la formation de la 3-acétoacétylcoumarine par réaction de translactonisation (condensation de Knoevenagel). Ces composés sont des éléments clés, car ils contiennent un noyau coumarinique ainsi que le groupe méthylène actif du groupement acétoacétyle, qui est sujette à subir des transformations chimiques plus utiles.

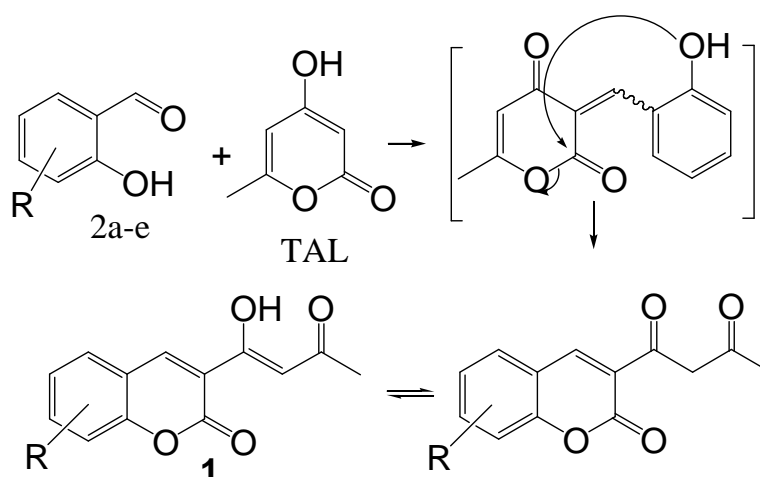


Schéma 6. Synthèse de 3-acétoacétylcoumarine [8].

III.1. Synthèse de molécules hybrides coumarin-3,4-dihydropyrimidin-2(*H*)-ones/thiones

Ces dernières années de nombreuses réactions de condensation ont été entreprises sur les coumarines permettant la synthèse de composés hétérocycliques avec une réactivité intéressante et un potentiel d'activité biologique [33]. Compte tenu de l'importance des molécules hybrides et de leur synthèse qui palie plusieurs inconvénients, A.BENAZZOUC et coll [8] ont développé une stratégie simple pour la synthèse d'une nouvelle série de 4-aryl-6-méthyl-5-(2-oxo-2*H*-chromène-3-carbonyl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones/thiones **4a-e**, **5a-d**, **6a-e**, **7** et **8** par la RMC de biginelli dans des conditions modérées, au reflux de l'acétonitril et en présence de H₂SO₄ et en utilisant la 3-acétoacétylcoumarine et ses dérivés **1** en tant que réactifs principaux (Schéma 7).

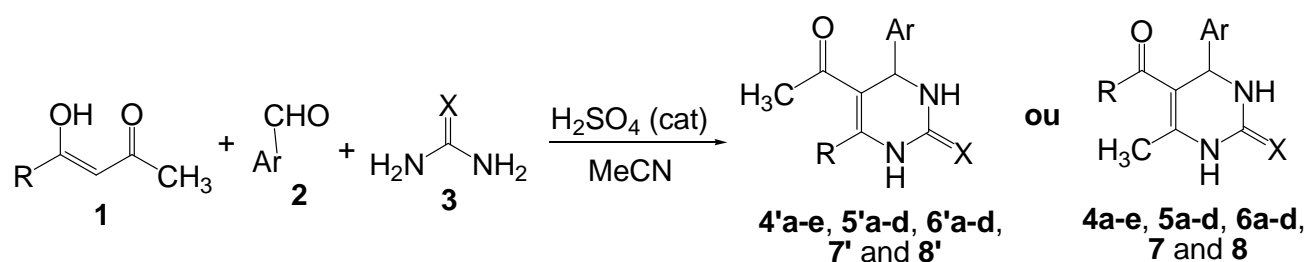


Schéma 7. Synthèse de 4-aryl-6-méthyl-5-(2-oxo-2*H*-chromène-3-carbonyl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones/ thiones (4a-e, 5a-d, 6a-d, 7 et 8) [33]

- [1] N. S. Korade, M. Dattaprasad. Liquide ionique basique [DPPA] Cl⁻ Synthèse catalysée de 3-acétoacétyl-6-aryldiazényl-coumarines fluorescentes. 4, 16, 4804-4808.
- [2] S. Sandhu, Y. Bansal, O. Silakari, G. Bansal. Coumarin hybrids as novel therapeutic agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 22 . 3806–3814.
- [3] K.R. Chaudhary, S. Kumar, K. G. Rawal. Récentes perspectives synthétiques et médicinales des dihydropyrimidinones: une revue. *European Journal of Medicinal Chemistry* , 132, 108-134.
- [4] I.T. Phucho, A. Nongpiur, S. Tumtin, R. Nongrum and R.L. Nongkhlaw. recent progress in the chemistry of dihydropyrimidinones. *rasayan j chem* .2, 662-676.
- [5] R. Djemila. Chimie Informatique. Chimie physique. Université 08 Mai 1945 Guelma.
- [6] D. Djemoui. contribution à l'étude de l'activité antioxydante et antibactérienne de quelques coumarines synthétisées. *Mag. chimie appliquée*. universite Kasdi Merbah Ouargla.
- [7] P. Biginelli : Uber Aldehyduramide des Acetessigathers. *Chem. Ber.* 1891, Vol. 24, pages 1317.
- [8] A. Benazouz. Synthèse de nouvelles séries hétérocycliques d'intérêts thérapeutiques, valorisation en UV-visible et fluorescence. doc. Chimie Pharmaceutique. Université de Mouloud Mammeri Tizi-ouzou. 2016.
- [9] F.R. Fedouche M S .2017 .Coumarines à intérêt thérapeutique : Synthèse et contrôle analytique. mag. Pharmacie. Université Abou Bekr Belkaïd Tlemcen.
- [10] L. Immoune, N. Zebiche. synthèse et activités biologiques de quelques molécules hétérocycliques. chimie pharmaceutique. universite mouloud mammeri de tizi-ouzou.
- [11] A. N. Garcia-Argaez, T. O. Ramirez Apan, H. P. Delgado, M. Martinez-Vazquez. 1999. Anti-inflammatory activity of coumarins from *Decatropis bicolor* on TPA Ear Mice Model. *Planta Medica* .66, 279-281.
- [12] R. Tafer. synthèse en série hétérocyclique : nouvelles voies d'accès aux dérivés de la 3,4-dihydropyrimidin-2(1h)-one et de la 1,4-dihydropyridine. doc. synthèse organique. Université Constantine 1.
- [13] M. Zaheen Hassa, H. Osman, M. A. Ali, M. J. Ahsan. Therapeutic potential of coumarins as antiviral agents. *European journal of medicinal chemistry*. 123, 236-255. 2016

Références bibliographiques

- [14] G. Olimpo, Y. Osvaldo, G. Antonio, N. Mena, T. Marco. Synthesis of Coumarin Derivatives as Fluorescent probes for membrane and cell dynamics studies. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2014, 76, 79 .
- [15] M.H. Houle. synthèse d'un composé fluorogénique permettant l'étude de la position protéique . Mag .chimie . université de Montréal . 2003.
- [16] C.O .Kappe, D. Kumar, R. S. Varma, synthesis. 1999, 10, 1799.
- [17] P. Biginelli : Uber Aldehyduramide des Acetessig'athers II. *Chem. Ber*, 1891, Vol. 24, 2962.
- [18] P. Biginelli : Uber Aldehyduramide des Acetessig'athers. *Chem. Ber*. 1891, 24, 1317.
- [19] C. Mannich , W. Krosche : Uber ein Kondensations produkt aus Formaldehyd, Ammoniak und Antipyrin. *Arch. Pharm*, 1912, 250, 647.
- [20] R. Robinson: A Synthesis of Tropinone. *J. Chem. Soc.*, 1917, 111, 762.
- [21] C. Khier. Etude de réactions multicomposants sur de nouveaux catalyseurs via la réaction de biginelli et par voie radicalaire.Doc. Chimie des Matériaux et de l'Environnement. Universite Mouloud Mammeri de Tizi ousou. 2018.
- [22] L. H. santana matos , F.T. Masson , L.A. Simeoni mauriciohomem-de-mello. biological activity of dihydropyrimidinone (dhpm) derivatives: a systematic review. *europaen journal of medicinal chemistry* . 143, 1, 1779-1789.2018.
- [23] S.Y. Adjout. Synthèse de 3,4 Dihydropyrimidinone via la réaction de Biginelli en présence du catalyseur Zn(NO₃)₂. Mag .Sciences et technologie des médicaments. Universite A. mira Bejaia. 2014.
- [24] S. L. Synthèse d'hétérocycles oxygénés et azotés d'intérêts thérapeutiques par réactions multicomposants. Valorisation des fluorophores par UV-visible et fluorescence.DOC. chimie pharmaceutique. universite mouloud mammeri de tizi-ousou.
- [24] F. Belluti , G. Fontana, L.D. Gimmarelli , F. Zunino *Bioorg.Med. Chem.* 2010, 18, 3543.
- [25] E. Bombardelli , P. Valenti, *PCT Int. Pub.* 2001.
- [26] F. Coslédan , al. *PNAS* . 105, 17579-17584. 2008.
- [27] A.F.Afsan, Z. Sharma, S. Parveen,S. Youcuf , I. Sartaj ,S. Hifzur ,S. Sartaj T. Recent advances in metallodrug-like molecules targeting non-coding RNAs in cancer chemotherapy .*coordination chemistry Reviews* .387,47-59. 2019.
- [28] V. Koneni Sashidhara , A. Kumar , M. Kumar , J. Sarkar , S. Sinha : Synthesis and in vitro evaluation of novel coumarin–chalcone hybrids as potential anticancer agents, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2010, 20, 7205 .
- [29] K M. Amin , A.A. M . Eissa S. M .Abou-Seri, F. M. Awadallah, G. S. Hassan,. *Eur. J.*

Références bibliographiques

Med. Chem., 2013. 60. 187.

[30] Y. Bansal, O. Silakari, M. Bioorg. Chem. 2012, 20, 6208.

[31] K. Paul, S. Bindal, V. Luxami, M. Bioorg.. *Chem. Lett.* 2013, 23,3667.

[32] M. Makhloufi-Chebli. Synthèses conventionnelles et sous irradiations microondes de nouvelles séries chimiques d'intérêts biologiques. Dérivés de l'acide triacéticlactone TAL et de la 4-hydroxy-coumarine». Thèse de doctorat , Université des sciences et de la technologie Houari Boumediene, Algérie. 2009.

[33] B. Boutemour .Contibution à l'étude de la réactivité des composés hétérocycles des dérivés du DHA et de la TAL . Thèse de doctorat ,Université des sciences et de la technologie Houari Boumediene. 2001.

Chapitre II

Méthodes de calcul

I. Introduction

Au cours de ces dernières années, l'importante évolution dans le domaine informatique et les progrès réalisés dans les méthodes de calcul de chimie quantique permettent de donner une bonne prédiction et une bonne description des propriétés électroniques d'une entité donnée.

On distingue généralement deux catégories de méthodes quantiques :

- Les méthodes non empiriques (ou ab initio), les méthodes semi empiriques et les méthodes empiriques, basées sur l'équation de Schrödinger dont la résolution vise à déterminer la fonction d'onde du système étudié. Dans ce cas, la fonction d'onde détermine complètement les propriétés du système étudié.
- La méthode dite de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), qui utilise la densité électronique du système étudié. Cette méthode tient compte de la corrélation électronique et elle est actuellement très utilisée dans les calculs.

Dans ce qui suit, nous allons donner un aperçu sur les deux méthodes Hartree Fock et semi empirique et nous détaillerons la méthode que nous avons utilisée dans notre étude théorique à savoir la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT pour Density Functional Theory).

II. Equation de Schrödinger pour un système poly électronique

L'équation de Schrödinger [1] d'un système polyélectronique à n électrons et M noyaux est donnée par :

$$H\Psi = E\Psi \quad (1)$$

E est l'énergie totale du système et H représente l'hamiltonien.

Ψ est la fonction d'onde du système et elle est fonction des coordonnées des noyaux et des électrons.

Pour un système moléculaire comprenant des électrons de coordonnées (r) et des noyaux de coordonnées (R) l'opérateur hamiltonien s'écrit:

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

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

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

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

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

$$\hat{V}_{NN}(R) = \sum_{K < L} \frac{Z_K Z_L}{r_{KL}} \text{ Opérateur de répulsion noyau - noyau.}$$

$$\Delta_i : \text{opérateur Laplacien du } i^{\text{ième}} \text{ électrons est tel que : } \Delta_i = \frac{\partial^2}{\partial x_i^2} + \frac{\partial^2}{\partial y_i^2} + \frac{\partial^2}{\partial z_i^2},$$

Z_K, 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 .

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

- L'approximation non relativiste, qui consiste à négliger la variation de la masse des particules du système avec leurs vitesses ainsi que les termes de couplage dus aux spins.
- L'approximation de Born - Oppenheimer [2], basée sur le fait que les électrons se déplacent beaucoup plus rapidement que les noyaux, ceci est dû à la masse beaucoup plus faible des électrons. Sur ce fait on peut considérer que les électrons se déplacent dans un champ de noyaux figés.

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 $\Psi_N(R)$:

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

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

Le problème se réduit à la résolution de l'équation de Schrödinger électronique:

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

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 $\hat{V}_{EE}(r)$, La résolution exacte de l'équation de Schrödinger n'est possible que pour les systèmes simples tels que l'hydrogène et les systèmes hydrogénéoïdes.

III. Les méthodes de Hartree-Fock

La méthode de Hartree-Fock [3, 4] est basée sur la résolution de l'équation (1) associée à l'hamiltonien (5) en utilisant une fonction d'onde Ψ écrite sous forme d'un déterminant de Slater [5]. La fonction d'onde est obtenue en partant de n'importe quel déterminant de Slater d'essai construit à partir de n spin orbitales (les n spin orbitales proviennent des $n/2$ orbitales spatiales combinées avec deux fonctions de spin α et β).

De manière abrégée :

$$\Phi = \left| \phi_1 \bar{\phi}_1 \dots \phi_m \bar{\phi}_m \right| \quad (6)$$

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 équations de Hartree-Fock sont résolues par une méthode itérative. En partant d'un déterminant de Slater construit à base d'orbitales orthogonales d'essai, on construit l'opérateur de Fock. Pour simplifier les équations Hartree-Fock, Roothaan a remplacé chaque orbitale moléculaire (OM) par une Combinaison Linéaire des Orbitales Atomiques (OA), au moyen de l'approximation CLOA (Combinaison linéaire d'orbitales atomiques)[6], donnée par la relation suivante :

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

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 ϕ_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_{tk} des OM Φ_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 Hartree-Fock introduit une erreur dans l'énergie électronique totale de Hartree-Fock (E_{HF}) appelée énergie de corrélation électronique [7] ; 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) [8] et les méthodes de perturbation de Moller Plesset (MP2, MP4, ...)[9].

IV. Les méthodes semi empiriques

En chimie, les calculs portent généralement sur des grosses molécules, qui ne peuvent être traitées rigoureusement par les méthodes ab-initio. Les méthodes semi empiriques ne prennent en compte que les électrons de valence, diminuant ainsi le nombre n d'OA (Orbitales Atomiques) et négligent la plus part des intégrales de répulsion électroniques [10]. Les intégrales restantes ne sont pas calculées analytiquement mais ajustées au moyen des paramètres de façon à reproduire des calculs ab initio ou à reproduire des grandeurs

mesurables. Les méthodes semi empiriques ont été proposées afin de réduire le coût des calculs ab-initio, qui demeurent élevés malgré la performance de l'outil informatique [11].

Les méthodes semi empiriques sont fondées sur les approximations suivantes :

- La base d'orbitales utilisée est constituée par les orbitales de Slater de la couche de valence.
- Toutes les intégrales bi électroniques à trois ou quatre centres sont soit négligées, soit paramétrées, afin de réduire le nombre d'intégrales à calculer.
- L'application de l'approximation RDN (recouvrement différentiel nul) [12], qui consiste à annuler toutes les intégrales de recouvrement entre deux orbitales atomiques différentes φ_r et φ_s de façon que:

$$\int \varphi_r(i) \varphi_s(i) d\tau_i = \int \varphi_r(i) \varphi_s(i) d\tau_i \delta_{rs} \quad (11)$$

δ_{rs} est le symbole de Kronecker.

L'application du RDN donne trois niveaux d'approximation:

- L'approximation CNDO (Complete Neglect of Differential Overlap) [13].
- L'approximation INDO (Intermediate Neglect of Differential Overlap) [14].
- L'approximation NDDO (Neglect of Diatomic Differential Overlap) [15], qui consiste à négliger toutes les intégrales dans lesquelles intervient le recouvrement différentiel de deux orbitales atomiques appartenant à deux atomes différents.

-PM6 (Parametric method 6) : En s'appuyant sur la méthodologie MP3, Stewart et al. [16]. Ont développé en 2007 une nouvelle méthode nommée PM6. Ils ont incorporé un nouveau paramétrage d'interactions cœur-cœur en utilisant la fonction de Voityuk [17]. Ce paramètre permet de résoudre la répulsion de deux atomes non chargés par l'injection d'un terme diatomique. De plus des paramètres pour le traitement des orbitales d ont été ajouté. Ce qui permet le traitement des composés à intérêt biologique tels que les metalloprotéines [18], puisque désormais, 80 atomes ont été paramétrés. Quoique la méthode PM6 reste déficiente dans la description des interactions non-covalentes, notamment en ce qui concerne la dispersion et la représentation sous-estimée des liaisons hydrogènes [19]. Depuis les 2009 plusieurs méthodologies ont été présentées afin de pallier ces problèmes dont PM6-HD+ [20] et PM7 [21].

V. La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)

La fonctionnelle et la dérivée fonctionnelle sont des entités mathématiques de première importance dans la théorie DFT. Mathématiquement, on désigne par « fonctionnelle » une entité qui associe une fonction $F[f]$ à toute fonction f . En d'autres termes, c'est une fonction de fonction.

La théorie de la fonctionnelle de la densité est basée sur le postulat proposé par Thomas et Fermi (1927) [22, 23] qui dit que les propriétés électroniques peuvent être décrites en termes de fonctionnelles de la densité électronique $\rho(r)$.

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 intégré sur les coordonnées des $N-1$ électrons, donnée par l'équation (12):

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

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 [24].

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

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

Ces auteurs considèrent un système fictif d'électrons non interagissant dont la densité électronique est égale à celle exacte du système réel. Dans ces conditions, Kohn et Sham (1965)[25] ont introduit des orbitales dans l'expression de la fonctionnelle énergie de Hohenberg et Kohn. Ils ont réécrit la fonctionnelle de Hohenberg et Kohn en faisant apparaître un terme d'échange corrélation, soit:

$$F_{KS}[\rho(r)] = T_S[\rho(r)] + J[\rho(r)] + E_{XC}[\rho(r)] \quad (13)$$

L'énergie totale du système $E[\rho(r)]$ devient:

$$E[\rho(r)] = T_S[\rho(r)] + J[\rho(r)] + \int v(r)\rho(r)dr + E_{XC}[\rho(r)] \quad (14)$$

$$\text{Avec: } E_{XC}[\rho(r)] = [T[\rho(r)] - T_S[\rho(r)]] + [V_{ee}[\rho(r)] - J[\rho(r)]] \quad (15)$$

Cette équation contient en particulier la différence en énergie cinétique des systèmes en interaction et sans interaction.

La résolution des équations de Kohn-Sham se fait d'une manière itérative selon un processus SCF (Self Consistent Field) et aboutit à l'énergie électronique totale du système.

Bien que les équations de Kohn-Sham soient semblables aux équations de Hartree-Fock, elles sont en réalité sans véritable point commun. En effet la description mathématique de la corrélation électronique n'est pas la même pour ces deux méthodes. Dans les méthodes ab initio il faut passer à des méthodes post-HF pour inclure la corrélation par un multi-déterminant ou par une perturbation, alors que dans la méthode DFT la corrélation est incluse dans l'énergie obtenue. Au plan pratique, la prise en compte de la corrélation électronique dans la DFT ne conduit pas à une augmentation considérable du temps de calcul comme c'est le cas dans les théories de type post Hartree-Fock [26].

Le véritable problème dans l'utilisation de la DFT est de trouver une bonne approximation de la fonctionnelle E_{xc} qui, bien qu'universelle est inconnue. On sait simplement qu'elle dépend du «trou d'échange corrélation» qui n'est autre que la zone de déplétion créée autour de l'électron par un autre électron du fait du respect du principe de Pauli (pour les électrons de même spin) et de la répulsion de Coulomb qui empêche deux électrons de se trouver au même point de l'espace.

V.3. Différents types de fonctionnelles

En pratique on distingue trois grandes familles de fonctionnelles d'échange et de corrélation[27] :

- Les fonctionnelles LDA (Local Density Approximation)[28] basées sur le modèle du gaz uniforme d'électrons. Une meilleure version de l'approche LDA est l'approximation dite LSDA (Local Spin Density Approximation) qui permet d'introduire la densité de spin en partitionnant la densité totale en une contribution de spin α et une contribution des électrons de spin β .

- Pour décrire le caractère non-uniforme de la densité électronique, les méthodes GGA (Generalized Gradient Approximation) ont été introduites afin d'insérer une correction utilisant le gradient de la densité. Nous citerons les fonctionnelles d'échange PW86[29] (Perdew et Wang), ainsi que celle de Becke[30] (B88) ou bien encore PBE(Perdew-Burke-Ernzerhof)[31]. Nous citerons aussi la fonctionnelle de corrélation PW91[32] et LYP[33] (Lee, Yang et Parr) donnant naissance à la fonctionnelle BLYP [30] par combinaison avec la fonctionnelle d'échange de Becke. Il existe aussi les fonctionnelles méta-GGA utilisant la densité d'énergie cinétique pour correction[34].

Références bibliographiques

Références Bibliographiques

- [1] E. Schrödinger, *Ann. Physik*, 79. 1926. 361.
- [2] M. Born et J. R. Oppenheimer, *Ann. Physik*.84. 1927. 457.
- [3] D. R. Hartree, *Proc. Cambridge Phil. Soc.* 24. 1928. 89.
- [4] V. Fock, *Z. Physik*, 61. 1930. 126.
- [5] J. C. Slater, *Phys. Rev.* 35. 1930. 509, *ibid.* 34. 1959. 1293.
- [6] C. C. J. Roothaan: *Rev. Mod. Phys.* 23. 1951. 69.
- [7] A. Sinanoglu, K. A. Brueckner. *Tree Approaches to Electron Correlation in Atoms*, New Haven, Conn, Yale-University Press, 1970.
- [8] I. Shavitt, *Methods of electronic structure theory*, H. F. Shaefer, Ed. Plenum press, New York, 1977.
- [9] C. Möller. M. S. Plesset, *Phys. Rev.* 46. 1934.618.
- [10] J. L. Rivail, *Éléments de Chimie Quantique à l'usage des Chimistes*, Inter Editions, Paris, 1989.
- [11] C. J. Cramer, *Essential of Computational Chemistry Theories and models*, John Wiley & Sons, England, 2004.
- [12] R. G. Parr, *J. Chem. Phys.*20. 1952. 239.
- [13] J. A. Pople, D. P. Santry et G. A. Segal, *J. Chem. Phys.*, 43, 1965, S129. J. A. Pople et G. A. Segal , *J. Chem. Phys.*43, 1965, S136.
- [14] J. A. Pople, D. L. Beveridge, D. A. Dobosh, *J. Chem. Phys.* 47. 1967. 2026.
- [15] M. J. S. Dewar et W. Thiel. *J. Am. Chem. Soc.*99. 1977. 4899.
- [16] J. J. P. Stewart, *J. Mol. Model.* 2007, 13, 1173–1213.
- [17] A. A. Voityuk, N. Rösch, *J. Phys. Chem. A* 2000, 104, 4089–4094.
- [18] J. J. P. Stewart, *J. Mol. Model.* 2007, 13, 1173–1213.
- [19] J. Rezac , K. J. Fanfrl k, D. Salahub, P. Hobza, *J. Chem. Theory. Comput.* 2009, 5, 1749–1760.
- [20] M. Korth, *J. Chem. Theory. Comput.* 2010, 6, 3808–3816.
- [21] J. P. Stewart, *J. Mol. Model.* 2003, 19, 1-32.
- [22] a) L.H. Thomas, *Proc. Cambridge Phil. Soc.*23.**1927**. 452. b) Fermi, E. *Rend. Accad.* 6.**1927**. 602.
- [23] a) E. Z. Fermi, *Phys.*, 48.**1928**. 73. b) E. Z. Fermi, *Rend. Accad.*7.**1928**. 342.
- [24] P. Hohenberg, W. Kohn, *Phys. Rev.* 136. 1964. 864.

Références bibliographiques

- [25] W. Kohn, L. J. Sham, *Phys. Rev. A*, 140. 1965. 1133.
- [26] W. Kutzelnigg, W. Klopper, *J. Chem. Phys.* 94. 1985. 1991.
- [27] S. F. Sousa, A. Fernandes, M. J. Ramos, *J. Phys. Chem.* 111.2007.10439.
- [28] a) S. H. Vosko, L. Wilk, M. Nusair, *Can. J. Phys.* 58, 1980, 1200. b) T. Ziegler, *Chem. Rev.* 91.1991.651.
- [29] J. P. Perdew, Y. Wang, *Phys. Rev. B*. 33.1986.8800.
- [30] A. D. Becke, *Phys. Rev. A*. 38.1988.3098.
- [31] J. P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof, *Phys. Rev. Lett.* 77, 1996, 3865. b) J. P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof, *Phys. Rev. Lett.* 78.1997. 1396.
- [32] J. P. Perdew, J. A. Chevary, S. H. Vosko, K. A. Jackson, M. R. Pederson, D. J. Singh, C. Fiolhais, *Phys. Rev. B*. 46.1992.6671.
- [33] C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B*. 37.1988.785.
- [34] J. Tao, J. P. Perdew, V. N. Staroverov, G. E. Scuseria, *Phys. Rev. Lett.* 91.2003.146.

Chapitre III

Résultats et discussions

I. Introduction

Les coumarines (2H-benzopyran-2-ones) sont une classe d'hétérocycles contenant de l'oxygène et elles sont reconnues comme catégorie exceptionnelle de composés polyphénoliques avec des activités biologiques précieuses. Elles sont une famille importante de produits naturels, plus de mille dérivés de la coumarine ont décrit, elles sont utiles pour leurs propriétés pharmaceutiques, dont antioxydantes, anti-inflammatoires, activités anticancéreuses [1].

Le travail présenté dans ce mémoire porte sur l'étude théorique de deux série de composés dérivés des coumarines.

Nous nous intéressons dans un premier temps aux propriétés énergétiques de ces composés, à savoir l'énergie électronique, le moment dipolaire et l'énergie des orbitales moléculaires frontières.

Notre portons notre attention ensuite à l'activité antioxydante de ces composés, nous comparons son évolution en fonction du substituant et ce en se basant sur le calcul du $g_{\text{HOMO-LUMO}}$,

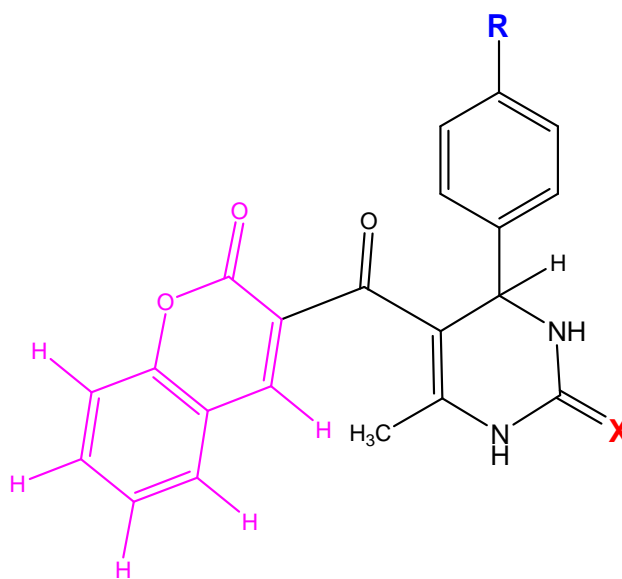
Nous calculerons ensuite quelque propriété physico-chimique des deux séries étudiées, telles que la polarisabilité, le coefficient de partage (log P), l'énergie d'hydratation, la réfraction molaire et le volume moléculaire. Notre but est d'identifier et sélectionner les composés posant des problèmes d'absorption et de perméabilité.

II. Méthodes de calculs

Tout les calculs présentés dans ce travail sont effectués au moyen de la méthode PM6 (de l'anglais : parametric method 6) en utilisant la chaîne de programme Gaussian 09[2]. Une optimisation complète de géométrie est effectuée en phase gazeuse sur tous les composés considérés, suivie d'un calcul de fréquence des modes normaux de vibration. En outre, nous avons utilisé le logiciel GausView [3] pour visualiser les résultats obtenus, pour dessiner les structures en trois dimensions. Les propriétés QSAR ont été calculées par le module « propriété QSAR » au moyen du logiciel HyperChem8.0.6, en utilisant les géométries déjà optimisées au niveau PM6 au moyen du logiciel Gaussian09.

III. Propriétés énergétiques

Les molécules étudiées dans ce travail, sont classées dans deux séries notées; *série 1* pour les dihydropyrimidin-2(1H)-one ; *série 2* pour les dihydropyrimidin-2(1H)-thione et différent par la nature du substituant . Les composés des deux séries, possèdent le même squelette de base et différents par la présence d'une fonction cétone (*Série 1*) ou d'une fonction thione (*Série 2*) sur le cycle dihydropyrimidine. Dans la même série plusieurs composés sont considérés présentant le même squelette moléculaire et différent par la nature du substituant **R** (Figure 19).



Série 1: X= O, Série 2: X= S

Figure 19 : Les molécules considérées dans ce travail

Nous donnons dans le tableau 4, les noms des composés sélectionnés, avec la nature du substituant. Pour la **série 1** les composés seront notés **1a** (R=H), **1b**(R=CH₃), **1c**(R=NO₂) et **1d**(R=Cl), pour la série 2 : **2a** (R=H), **2b**(R=CH₃), **2c**(R=NO₂) et **2d**(R=Cl).

Tableau 4. Les composés des deux séries considérées.

Composés	Nom	Substituant
Série1		
1a	6-méthyl-5-(2-oxo-2 <i>H</i> -chromène-3-carbonyl)-4-phényl-3,4-dihydropyrimidin-2(1 <i>H</i>)-one	R=H
1b	6-méthyl-5-(2-oxo-2 <i>H</i> -chromène-3-carbonyl)-4-méthylphényl-3,4-dihydropyrimidin-2(1 <i>H</i>)-one	R=CH ₃
1c	6-méthyl-4-(4-nitrophényl)-5-(2-oxo-2 <i>H</i> -chromène-3-carbonyl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1 <i>H</i>)-one	R=NO ₂
1d	4-(4-chlorophényl)-6-méthyl-5-(2-oxo-2 <i>H</i> -chromène-3-carbonyl) -3,4-dihydropyrimidin-2(1 <i>H</i>)-one	R=Cl
Série2		
2a	6-méthyl-5-(2-oxo-2 <i>H</i> -chromène-3-carbonyl)-4-phényl-3,4-dihydropyrimidin-2(1 <i>H</i>)-thione	R=H
2b	6-méthyl-5-(2-oxo-2 <i>H</i> -chromène-3-carbonyl)-4-méthylphényl-3,4-dihydropyrimidin-2(1 <i>H</i>)-thione	R=CH ₃
2c	6-méthyl-4-(4-nitrophényl)-5-(2-oxo-2 <i>H</i> -chromène-3-carbonyl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1 <i>H</i>)-thione	R=NO ₂
2d	4-(4-chlorophényl)-6-méthyl-5-(2-oxo-2 <i>H</i> -chromène-3-carbonyl) -3,4-dihydropyrimidin-2(1 <i>H</i>)-thione	R=Cl

III.1. Energie

Les structures optimisées des composés de la *série 1* et la *série 2* avec leurs énergies calculées aux niveaux PM6 sont données dans le tableau 5 et tableau 6 respectivement.

Tableau 5. Structures optimisées et énergies des composés de la *série 1*.

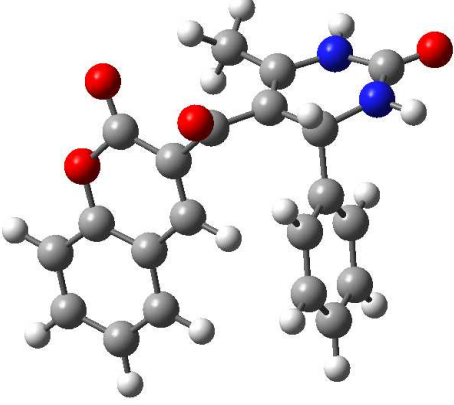
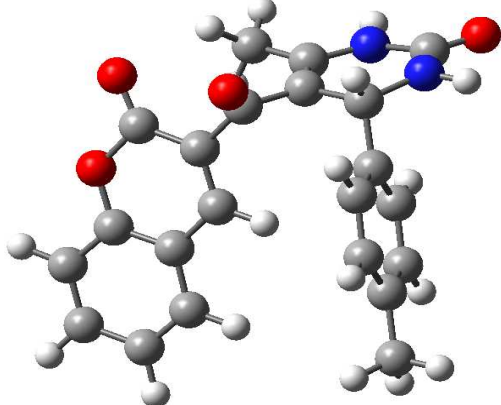
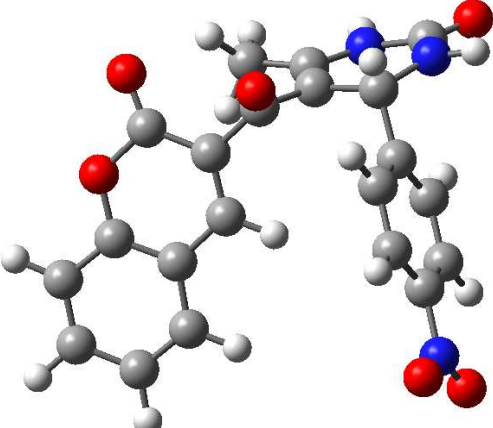
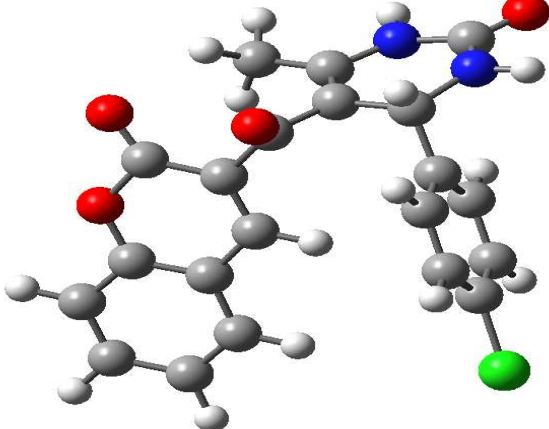
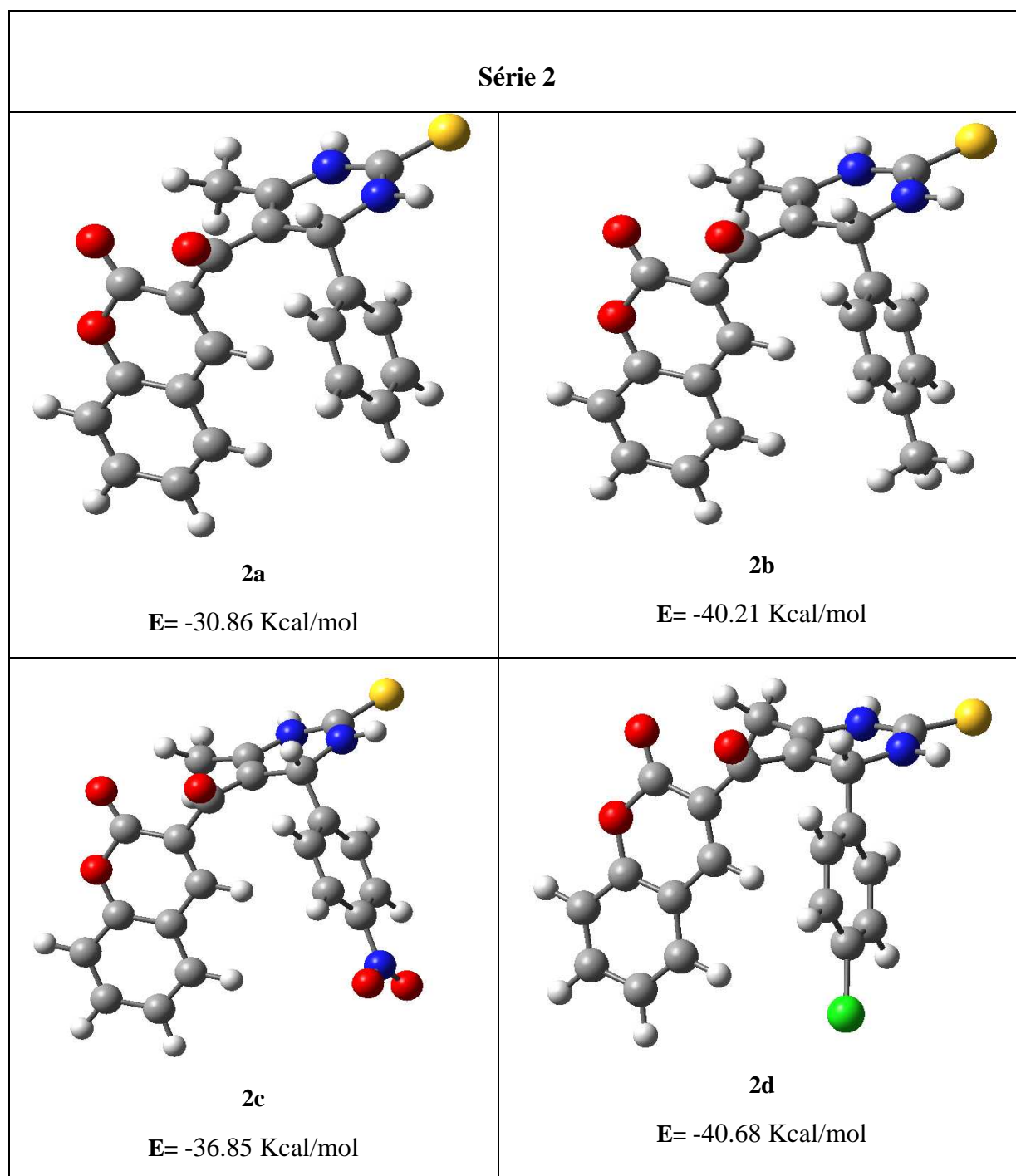
Série 1	
 <p>1a E= -85.09 Kcal/mol</p>	 <p>1b E=-95.35 Kcal/mol</p>
 <p>1c E=-89.30Kcal/mol</p>	 <p>1d E=-95.07Kcal/mol</p>

Tableau 6. Structures optimisées et énergies des composés de la *série 2*.



III.2. Moment dipolaire

Nous donnons dans le tableau 7 les moments dipolaires des composés des deux séries étudiées.

Tableau 7. Moment dipolaires (μ :Debye) calculés au niveau PM6 en phase gazeuses.

Composés	μ (D)	
	<i>Série 1</i>	<i>Série 2</i>
1a (H)	6.77	2a (H) 7.52
1bCH3	7.45	2bCH3 8.21
1c(NO2)	4.36	2c(NO2) 5.08
1d (Cl)	5.18	2d (Cl) 5.97

Nos résultats indiquent que la polarité des composés étudiés dépend de l'effet attracteur ou donneur des Substituants sur le phényle du squelette pyrimidine. Nos calculs donnent l'ordre de polarité suivant :

Série 1 : Composé 1b > Composé 1a > Composé 1d > Composé 1c

Série 2 : Composé 2b > Composé 2a > Composé 2d > Composé 2c

Remarquons que l'ordre de polarité en fonction du substituant reste inchangé en passant de la *série 1* à la *série 2*.

Nous notons donc que le composé avec le substituant le plus électro donneur (CH_3) présente le moment dipolaire le plus élevé pour les deux séries.

En remplaçant le méthyle par un hydrogène, le moment dipolaire diminue de 0.68 D pour la *série 1* et de 0.69 D dans le cas de la *série 2*. De plus, La substitution du CH_3 par un atome à effet inductif attracteur ; le Cl ; fait diminuer le moment dipolaire de 2.27 D pour la *série 1* et 2.24 dans le cas de la *série 2*.

De plus, nos calculs donnent les molécules de la *série 2* plus polaire que celles de la *série 1*, le moment dipolaire des composés dihydropyrimidin-thione est plus élevé que ceux des composés dihydropyrimidin-one de 0.75 D, 0.76 D, 0.72 D et 0.79 D, pour les substituants H, CH_3 , NO_2 et Cl respectivement.

Le substituant NO_2 (le plus électro attracteur) donne le composé le moins polaire pour les deux séries. En effet, nous remarquons une augmentation de 3.09 D et 3.13 D en substituant le CH_3 par NO_2 pour la *série 1* et la *série 2* respectivement.

III.3. Relation structure-activité anti oxydante

Dans cette deuxième partie de notre travail nous nous intéressons à la relation entre la structure et la propriété anti oxydante des molécules étudiées.

Un antioxydant peut jouer son rôle soit par un mécanisme de transfert de proton, soit par un mécanisme de transfert mono-électronique [4].

Dans le tableau 8, sont regroupés les énergies des orbitales moléculaires frontières (HOMO et LUMO) et les $\text{gap}_{\text{HOMO-LUMO}}$ calculés au niveau PM6 en phase gazeuse.

Tableau 8. Energies des orbitales moléculaires frontières et le $\text{gap}_{\text{HOMO-LUMO}}$ (ΔE).

Composés	E_{HOMO} (eV)	E_{LUMO} (eV)	* ΔE (eV)
<i>Série 1</i>			
1a (H)	-9.49	-1.47	8.02
1bCH3	-9.42	-1.44	7.98
1c(NO2)	-9.90	-1.71	8.19
1d (Cl)	-9.62	-1.53	8.09
<i>Série 2</i>			
2a (H)	-8.95	-1.56	7.39
2bCH3	-8.90	-1.53	7.37
2c(NO2)	-9.22	-1.80	7.42
2d (Cl)	-9.06	-1.61	7.45

$$* \Delta E = |E(\text{LUMO}) - E(\text{HOMO})|$$

Rappelons que l'énergie de la HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital : l'orbitale moléculaire la plus haute occupée) représente la capacité de donner un électron; son énergie est directement liée au potentiel d'ionisation et caractérise la susceptibilité de la molécule à l'attaque nucléophile.

L'énergie d'ionisation est l'énergie nécessaire à fournir pour arracher un électron à un atome ou à une molécule. Selon le théorème de Koopmans [6], le potentiel d'ionisation (IP) est défini comme $I = -E_{\text{HOMO}}$.

Le pouvoir antioxydant est relié au pouvoir donneur d'électron d'un composé. En effet, plus l'énergie de la HOMO est élevée, plus l'énergie d'ionisation est faible, le pouvoir donneur d'électron (le pouvoir antioxydant) est grand, et inversement [5].

Nos résultats calculés au moyen de la méthode PM6 indiquent qu'il y a pas une grande variation dans l'énergie de la HOMO lorsqu'on change de *substituant*.

Nous trouvons le classement du pouvoir donneur d'électron (pouvoir anti oxydant) décroissant suivant

Série 1 : Composé 1b > Composé 1a > Composé 1d > Composé 1c

Série 2 : Composé 2b > Composé 2a > Composé 2d > Composé 2c

Le composé 1b est caractérisé par l'énergie de la HOMO la plus élevée (le potentiel d'ionisation le plus faible) et donc possède le plus grand pouvoir antioxydant de la *série 1* et la *série 2*.

Le composé 1c avec le substituant NO₂ possède la plus faible énergie de la HOMO de valeur et par conséquent le plus faible pouvoir antioxydant pour les deux séries.

En considérant le composé 1 (R=H) comme origine, nous remarquons que le composé avec le substituant à effet donneur (CH₃) est caractérisé par le pouvoir antioxydant le plus élevé. Au contraire le substituant (NO₂, Cl) à effet attracteur fait diminuer cette activité.

Nous notons que les composés de la *série 2* possèdent un pouvoir antioxydant plus élevé que ceux de la *série 1*. En effet pour le même substituant, l'énergie de la HOMO pour les composés dihydropyrimidin-thione est plus grande que celle des composés dihydropyrimidin-one.

Cette augmentation dans l'énergie en passant de la *série 1* à la *série 2* vaut 0.54 eV, 0.52 eV, 0.68 eV et 0.56 eV pour les substituants H, CH₃, NO₂ et Cl respectivement. La plus grande différence est donc calculée pour le substituant le plus électro attracteur NO₂.

Nous avons aussi considéré un autre paramètre énergétique dans notre étude, à savoir la différence d'énergie entre la HOMO et la LUMO (Gap_{H-L}). Quand l'écart énergétique HOMO-LUMO est élevé, l'écoulement des électrons n'est pas facile, ce qui rend la molécule dure et moins réactive, par contre quand ce gap énergétique est faible, un écoulement facile des électrons en découle, ce qui rend la molécule molle et plus réactive, ceci est gouverné par le principe de HSAB (Hard Soft Acide and Base).

En se basant sur les résultats trouvés, le composé substitué par le CH₃ présente l'écart HOMO-LUMO le plus faible et donc c'est le composé le plus réactif de la *série 1* et la *série 2*. Le composé le moins réactif est le 1c pour la première série et le 2d pour la deuxième série.

IV. Etude de la relation quantitative structure-activité (QSAR)

IV.1. Introduction

Bien que l'étude des relations structure-activité ait commencé à la fin du 19^{ème} siècle, ce n'est qu'au début des années 60 que les travaux de Corwin Hansch[7] ont proposé un modèle mathématique pour corréler l'activité biologique et la structure chimique. Pendant ces quarante dernières années, ce domaine a largement été étudié et les données bibliographiques disponibles sur cette approche sont maintenant importantes [8].

La méthode relation quantitative structure à activité (en anglais : Quantitative structure activity relationship ou QSAR, inclut toutes les méthodes statistiques par lesquelles des activités biologiques sont reliées avec les éléments structuraux, les propriétés physico-chimiques ou différents paramètres liés à la notion de champ aidant à la description de la structure (3D QSAR).

Les informations extraites à partir des résultats d'étude de QSAR peuvent être utilisées pour obtenir une meilleure connaissance des structures moléculaires et probablement le mode d'action au niveau moléculaire. Ces informations peuvent alors être utilisées pour prévoir les propriétés physicochimiques et les activités biologiques de nouveaux composés ainsi que pour concevoir de nouvelles structures [9].

Les équations QSAR prennent la forme générale suivante :

Activité biologique = fonction {paramètre(s)} [10].

L'intérêt essentiel de cette équation est qu'elle doit permettre de déterminer les valeurs des paramètres qui correspondent à une activité maximale et ainsi de prédire l'activité des molécules qui n'ont pas encore été synthétisées [11].

Parmi les propriétés moléculaires utilisées dans ce genre d'études nous citerons :

- La surface moléculaire, accessible au solvant, ou surface de contact.
- Polarisabilité
- L'énergie d'hydratation
- Le coefficient de partage P

IV.2. Paramètres amphiphiliques

a. volume et surface moléculaire

Le volume moléculaire et la surface moléculaire sont définie par détermination du volume (ou la surface) occupé par l'enveloppe de van der waals de la molécule considérée.

Le volume est défini par la relation [12]:

$$V = MM/d$$

Où: MM: est la masse moléculaire.

d : est la densité.

b. Energie d'hydratation

La liaison hydrogène (ou liaison H) est de type électrostatique entre deux groupements d'une même molécule ou de deux molécules voisines.

La liaison hydrogène joue un rôle primordial dans la solubilité des molécules médicamenteuse et leurs interactions avec les récepteurs biologiques [13].

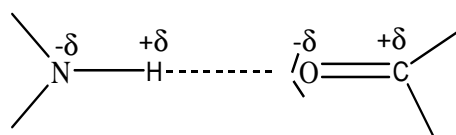


Figure 20. La liaison hydrogène

Dans la figure ci-dessus, l'oxygène (O) est appelé l'accepteur (accepteur de proton H) et l'azote (N) est appelé le donneur (donneur de proton H).

L'union de deux molécules par une liaison hydrogène constitue un cas particulier de ce que l'on nomme les complexes donneurs-accepteurs qui sont établis par attraction électrostatique entre une molécule riche en électrons et une molécule accepteuse des électrons [14].

En effet dans les milieux biologiques les molécules polaires, s'entoure des molécules d'eau. Il s'établit des liaisons hydrogène entre une molécule d'eau et ces molécules. Les sites donneurs de proton interagissent avec l'atome d'oxygène de l'eau et les sites accepteur de proton avec l'atome d'hydrogène.

Pour les petites molécules, dont tous les fragments accessibles au solvant, l'énergie libre d'hydratation est donnée par :

$$\Delta G_{Hyd} = \sum_{i=1}^N \Delta G_{fri}$$

Où ΔG_{fri} est l'énergie libre d'hydratation du fragment i, N est le nombre total des fragments dans la molécule.

c. Polarisabilité

La polarisabilité d'une molécule est définie par la capacité de son système électronique de se déformer par un champ électrique externe, il joue un rôle important dans la modélisation de nombreuses propriétés moléculaires et des activités biologiques [15].

Une molécule très polarisée peut donner des attractions fortes avec d'autres molécules. La polarisabilité d'une molécule peut également améliorer sa solubilité aqueuse [16].

$$\mathbf{P} = \alpha \cdot \mathbf{E}$$

P: Coefficient de polarisabilité

α : Moment électrique dipolaire induit.

Paramètre de corrélation des forces de dispersion des substituants dans les réactions.

d. La réfractivité moléculaire

La réfractivité molaire (MR) est un critère important dans la mesure des facteurs stériques. Elle est généralement désignée comme une simple mesure du volume occupé soit par un atome individuel ou par un groupe d'atomes [17].

La réfractivité molaire est particulièrement importante dans une situation où le substituant possède des électrons π ou des doublets électroniques libres

La réfractivité molaire est donnée par la relation suivante:

$$RM = \frac{MM}{d} \frac{n^2 - 1}{n^2 + 1}$$

MM : la masse moléculaire ; n: l'indice de réfraction ; d: la densité ; MM/ d : le volume ; $(n^2-1)/(n^2+1)$: Facteur de correction

e. Coefficient de partage (Log P)

Le coefficient de partage (Log P) est l'un des paramètres largement utilisés dans des études de relations structure-activité quantitatives (QSARs) dans les sciences pharmaceutiques, biochimiques, toxicologiques et dans les sciences de l'environnement.

Le coefficient de partage (Log P) mesure la lipophilie d'une substance. La lipophilie intéresse donc tout autant la communauté qui étudie les problèmes de santé humaine que celle qui est impliquée dans les problèmes de l'environnement.

Un médicament doit être caractérisé par une balance correcte entre ses propriétés hydrophiles et hydrophobes.

Pendant leur parcours à travers le corps, les molécules médicamenteuses doivent se dissoudre dans les milieux aqueux de cytoplasme et des liquides extracellulaires ainsi que dans le milieu apolaires de la membrane cellulaire.

Ainsi, la solubilité dans des milieux à la fois polaires et apolaires joue un rôle important dans la disponibilité et de la distribution des médicaments.

Le coefficient de partage d'une substance chimique entre deux phases non miscibles est le rapport des concentrations à l'équilibre du composé dans la phase organique apolaire et la phase aqueuse.

$$\text{Log } p = \frac{\text{concentration du composé en solution dans l'octanol}}{\text{concentration du composé en solution dans l'eau}}$$

- $0 < \text{Log } P < 3$: Activité biologique optimale (perméabilité, solubilité).
- $\text{Log } P < 0$: Composés trop hydrophiles (mauvaise perméabilité de bicouche lipidique).
- $\text{Log } P > 3$: Composés trop lipophiles (mauvaise solubilité aqueuse) [18].

VI.3. La règle Lipinski

Bien que les chimistes médicaux et pharmaceutiques scientifiques aient utilisé les propriétés structurelles de diverses manières depuis de nombreuses années, les règles sont devenues plus importants et définies dans le domaine du rapport par Lipinski et al. [19] de la «règle des 5», ou ce qui est devenu connu sous le nom des «règles de Lipinski».

Ces règles sont un ensemble de valeurs de propriété qui ont été tirés de la classification des propriétés physico-chimiques des composés clés de la drogue, etc. La règle de Lipinski[19] est la plus utilisée pour caractériser les composés « drug-like ».

Notons que cette règle a pour but d'identifier et sélectionner les composés posant des problèmes d'absorption et de perméabilité, et qu'elle a été établie à partir d'une liste de composés ayant passé avec succès les tests cliniques de phase II. D'autres règles ont depuis été introduites

Lipinski a défini un ensemble de règles permettant d'estimer la biodisponibilité d'un composé par voie orale à partir de sa structure bidimensionnelle (2D). Ces règles concernant les propriétés physico-chimiques ont été définies après l'analyse de 2245 médicaments commercialisés ou en phase finale de développement:

- Le poids moléculaire du composé ne doit pas être supérieur à 500 u.m.a
- Le logarithme décimal du coefficient de partage, noté log P, doit être inférieur à 5.
- Le nombre de donneurs de liaisons hydrogène doit être inférieur à 5.
- Le nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène doit être inférieur à 10.
- Pas plus de 5 cycles fusionnés.

Les composés dont les propriétés physico-chimiques ne satisfont pas au moins 2 des règles sont fortement susceptibles de présenter des problèmes d'absorption ou de perméabilité.

La « règle des 5 » a été mise au point à partir de composés administrables par voie orale ayant passé avec succès la phase II des tests cliniques. Ce n'est donc pas une méthode pour distinguer les composés étant potentiellement des médicaments de ceux n'en étant pas, mais plutôt une méthode pour identifier les composés ayant une faible absorption ou une faible perméabilité.

IV.4. Application de QSAR

Il existe un grand nombre d'applications des modèles QSAR en milieu industriel, dans le domaine de la recherche universitaire, en économie, en prévision météorologique... etc. [20].

Nous rapportons ci-dessous quelques applications possibles des modèles QSAR [21-22]:

- L'identification rationnelle de nouvelles pistes avec :
- L'optimisation de l'activité pharmacologique, biocide ou pesticide
- La conception rationnelle de nombreux produits tels que des agents tensioactifs, des parfums, des colorants et des produits chimiques fins.
- L'identification des composés dangereux aux premiers stades de développement.
- La prédiction de la toxicité et les effets secondaires de nouveaux composés.
- La sélection des composés ayant des propriétés pharmacocinétiques optimales, que ce soit la stabilité ou la disponibilité dans les systèmes biologiques.

IV.5. Etude des propriétés QSAR des coumarines

Dans cette deuxième partie de notre travail, nous nous intéressons aux propriétés physico-chimiques des composés coumarines sélectionnés. Nous calculerons la polarisabilité, le coefficient de partage ($\log P$), énergie d'hydratation, volume moléculaire, la surface et la masse moléculaires.

Toutes ces propriétés physico-chimiques sont calculées par le module «propriété QSAR» en utilisant le logiciel HyperChem 8.03 en utilisant les géométries déjà optimisées en PM6 avec la chaîne de programme Gaussian09.

Les résultats des paramètres physico-chimiques obtenus sont donnés dans le tableau 9.

Tableau 9. Les paramètres physico-chimiques des composés étudiés

Composé	SAA A° ₂	SAG A° ₂	V A° ₃	EH Kcal/mol	Log p	RM A° ₃	Pol A° ₃	MM u.m.a
<i>Série 1</i>								
1a (H)	420.77	548.56	947.92	12.13	8.41	32.12	38.27	360.37
1bCH₃	464.67	571.60	998.18	11.09	8.73	36.73	40.11	374.40
1c(NO₂)	488.48	576.02	1013.42	18.42	8.31	35.52	40.28	405.37
1d (Cl)	460.30	565.54	988.33	11.82	9.04	36.62	40.20	394.81
<i>Série 2</i>								
2a (H)	434.64	562.28	983.14	12.09	7.13	39.61	41.43	376.43
2bCH₃	478.34	584.52	1031.36	11.05	7.44	44.22	43.27	390.46
2c(NO₂)	473.93	584.32	1023.40	11.97	7.67	44.11	43.36	410.87
2d (Cl)	505.13	598.94	1046.26	17.84	7.16	45.61	43.15	421.43

SAG : Surface area (approx)

V : Volume moléculaire

EH : Énergie d'hydratation

Pol : Polarisabilité

SAG : Surface grille

LogP: Lipophile

RM : Réfractivité molaire

MM : Masse moléculaire

La lipophile est un facteur important dans les processus de solubilité, d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion, ainsi que, l'activité pharmacologique [23].

Les composés ayant un faible log P sont plus polaires et ont une meilleure perméabilité dans la bicouche lipidique. Les composés ayant un Log P supérieur sont plus non polaires et ont une faible solubilité aqueuse. [24-25]

Nos résultats montrent que tous les composés étudiés présentent un logarithme décimal du coefficient de partage (log P) supérieur à 3. Ces molécules sont donc très lipophile (très hydrophobe). Ces composés peuvent avoir un problème de biodisponibilité.

Ces résultats donnent l'ordre de solubilité suivant :

Série 1 : 1c < 1a < 1b < 1d

Série 2 : 2a < 2d < 2b < 2c

L'énergie d'hydratation en valeur absolue évolue dans l'ordre croissant suivant :

Série 1 : 1b < 1d < 1a < 1c

Série 2 : 2b < 2c < 2a < 2d

Toutefois nous remarquons que

L'énergie augmente avec l'augmentation du nombre de sites donneurs de protons. En effet dans les milieux biologiques les molécules polaires, s'entourent par les molécules d'eau. Il s'établit des liaisons hydrogènes entre les molécules d'eau et ces molécules. Les sites donneurs de protons interagissent avec l'atome d'oxygène de l'eau et les sites accepteurs de protons avec l'atome d'hydrogène.

Notons que nos composés étudiés présentent le même nombre de sites donneurs de protons.

Les valeurs de la polarisabilité sont généralement proportionnelles aux valeurs de la surface et du volume, l'ordre croissant de la polarisabilité pour les composés étudiés est :

Série 1 : $1a < 1b < 1d < 1c$

Série 2 : $2a < 2d < 2b < 2c$

Nous calculs montrent qu'il ya pas une grande différence dans les valeurs des polarisabilités calculées pour les composés des deux séries.

Nos résultats indiquent que les composés étudié ont une masse moléculaire inférieure à 500 u.m.a, donc ils peuvent facilement passer à travers la membrane cellulaire.

La « règle des 5 » a été mise au point à partir de composés administrables par voie orale ayant passé avec succès la phase II des tests cliniques. Les molécules qui violent plusieurs de ces règles peuvent avoir des problèmes avec la biodisponibilité. Par conséquent, cette règle établit certains paramètres structurels pertinents pour la prédiction théorique du profil de biodisponibilité orale, et est largement utilisé dans la conception de nouveaux médicaments [26]

Nous donnons dans le tableau suivant les violations de la règle de Lipinski pour les composés étudiés.

Tableau 10. Les violations de règle de Lipinski

Composés	*AH	*DH	N° de violation
<i>Série 1</i>			
1a (H)	3	2	1
1bCH3	3	2	1
1c(NO2)	5	2	1
1d (Cl)	4	2	1
<i>Série 2</i>			
2a (H)	3	2	1
2bCH3	3	2	1
2c(NO2)	5	2	1
2d (Cl)	4	2	1

*AH : Accepteur de proton, DH : Donneur de proton.

Les résultats du tableau 10 montrent que tous les composés étudiés satisfont quatre paramètres de la règle de Lipinski :

- $MM \leq 500$ u.m.a;
- nombre de donneurs d'hydrogène < 5 ;
- nombre de d'accepteurs d'hydrogène < 10 ;
- pas plus de 5 cycles fusionnés.

Tous les composés présentent un logarithme décimal du coefficient de partage $\log P \leq 5$, Ces composés peuvent donc avoir des problèmes avec la biodisponibilité.

Références bibliographiques

- [1] T. O, Makhloufi-chebli M, c. g. a. pinto D, hamdi M, m. s. silva A .2013.
hydroxylated polyfunctionalized benzo[*c*]coumarins by an organocatalyzed
tandem 1,4-conjugate addition, decarboxylation and aromatization reaction .synlett . 24,
3,2559–2562.
- [2] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J.R. Cheeseman,
G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, et al, Gaussian09, Revision D. 01.
Gaussian Inc.: Pittsburgh, PA. 2009.
- [3] R. Dennington, T. Keith, J. Millam, K. Eppinnett, W. L. Hovell, R. Gilliland, GaussView,
Version 3.09, Semichem, Inc.: Shawnee Mission, KS, 2003.
- [4] J. S. J., E. R. Wright, G. A. DiLabio, Predicting the Activity of Phenolic Antioxidants:
Theoretical Method, Analysis of Substituent Effects, and Application to Major Families of
Antioxidants. *J. Am. Chem. Soc.* 123. 2001.1173.
- [5] <https://fr.m.wikipedia.org/wiki/Tautom%C3%A8re>
- [6] T. A. Koopmans, *Physica*. 1. 1933. 104.
- [7] A. K. Debnath, Mini Reviews in Medical Chemistry, 2001. 187.
- [8] A. K. Debnath, Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) Paradigm-Hansch
Era to New Millenium. Mini Reviews in Medicinal Chemistry, 2001. 187. Chapitre III 47
:Résultats et discussions
- [9] H. Waterbeemd, S. Rose, Thèse de Doctorat: Quantitative approaches to structure-activity
relationships, in Book: Quantitative approaches to structure-activity relationships. 2003, 351.
- [10] Huynh thingocphuong ; thèse de Doctorat : synthèse et étude des relations structure/
activité quantitatives (qsar/2d) d’analogues benzo [c] phenanthridiniques. Université d’Angers.
2007, 108.
- [11] V. N. Viswanadhan, A. K. Ghose, J. N. Weinstein, *Biochimica. BiophysicaActa*, 1039,
1990, 356.
- [12] Y. Cohen, “Pharmacologie moléculaire”, Masson, paris, 1978.
- [13] L. Autin, Paris 5, 2005.
- [14] Y.Cohen, "Pharmacologie moleculaire", Masson, paris, 1978.
- [15] J. Wang; X. Xie; T. Hou, *J. Phys. Chem. A*. 111. 2007. 4443.
- [16] Z. Qaneinasab, *J. Chem. Pharm. Res.* 3. 2011. 561.
- [17] H. Patrick; W. Langenacker; J. Tollenaere, *Computational Medicinal Chemistry for Drug
Discovery*, marcel dekker, new york, 1995.

Références bibliographiques

- [18] F. Louafi, thèse de Doctorat : Etude de la relation structure-activité dans la molécule du furane et ses dérivés ; mémoire de Master ; Université Med Khider Biskra ; 2013, 63.
- [19] C. Lipinski; F. Lombardo; B. Dominy; P. Feeney, *Advanced Drug Delivery Reviews*.64, 2012, 4.
- [20] T. Puzyn, J. Leszczynski, M. T. D. Cronin, « Recent advances in QSAR studies-Methods and applications » Springer Dordrecht Heidelberg London New York, 2010.
- [21]M. Tichý, *Science.Tot. Env.* 109, 1991, 407.
- [22] O. M. Bautista-Aguilera, G. Esteban, I. Bolea, K. Nikolic, D. Agbaba, I. Moraleda, I.Iriepa, A. Samadi, E. Soriano, M. Unzeta, J. Marco-Contelles, *Europ. J. Med. Chem.* 75, 2014, 82.
- [23] N. Wendpagnagdé, P. Rachel, thèse Doctorat, université de Bamako, 2005, 37.
- [24] S.Righetti, le pharmacien face aux infections bactériennes buccales, université Henri Poincaré.nancy 1, 2007.
- [25] K. Linb, Academic Press, New York, NY, USA. 1981.
- [26] Mohamed Saoula, Thèse de Doctorat : étude de la relation structure-activité dans des pyrroles antituberculeux, mémoire de Master; Université Med Khider Biskra; 2013, 77.

Conclusion générale

Conclusion

Le travail effectué dans ce manuscrit porte sur l'étude théorique des propriétés physico-chimiques de quelques composés dérivés de la coumarine.

Nos calculs ont été effectués au moyen de la méthode semi empirique PM6 avec le logiciel Gaussian09. Pour calculer les propriétés QSAR, nous avons fait appel au logiciel HyperChem 8.0.6.

Nous avons considéré deux séries de composés dérivés de la coumarine, et chaque série comporte quatre composés qui diffèrent par la nature du substituant.

Nos résultats ont montré que la polarité des composés étudiés dépend de l'effet attracteur ou donneur des Substituants sur le phényle du squelette pyrimidine et que l'ordre de polarité en fonction du substituant reste inchangé en passant de la *série 1* à la *série 2*.

Le calcul des énergies des orbitales moléculaires frontières a montré que la propriété antioxydante est reliée au pouvoir donneur d'électron des composés étudiés.

En effet, nous avons trouvé que le composé avec le substituant méthyle (1b) possède le plus grand pouvoir antioxydant de la *série 1* et la *série 2* et le composé 1c avec le substituant NO₂ est le moins antioxydant pour les deux séries.

Nous avons noté que pour le même substituant, les composés de la *série 2* possède un pouvoir antioxydant plus élevé que ceux de la *série 1*.

Notre analyse basée sur les propriétés QSAR indique que les composés présentent un logarithme décimal du coefficient de partage $\log P \leq 5$, Ces composés peuvent donc avoir des problèmes avec la biodisponibilité. De plus, les molécules sélectionnées ont une masse moléculaire inférieure à 500 u.m.a, donc ils peuvent facilement passer à travers la membrane cellulaire.

Les résultats montrent que tous les composés étudiés satisfait quatre paramètres de la règle de Lipinski .

Résumé

L'objectif de notre travail est d'étudier quelques composés hétérocyclique coumarine-dihydropyrimidine, au moyen de la méthode semi empirique PM6 avec le logiciel Gaussian09 et Pour calculer les propriétés QSAR, nous avons fait appel au logiciel HyperChem 8.0.6 afin de l'optimisation des paramètres opérationnels tel que :la polarisabilité ,le coefficient de partage , l'énergie d'hydratation ,la réfractivité molaire , le volume molaire ,la surface et la masse molécule a effectué .Les résultats montrent que tout les composés étudié satisfait 4 paramètres de la règle de lipinski .

Mots clés : Gaussian09, QSAR, coumarine-dihydropyrimidine , absorption ,perméabilité.

Abstract

The objective of our work is to study some heterocyclic coumarin-dihydropyrimidine compounds, using the semi-empirical PM6 method with Gaussian09 software and to calculate the QSAR properties, we used HyperChem 8.0.6 software. In order to optimise the operational parameters such as polarisability, partition coefficient, hydration energy, molar refractivity, molar volume, surface area and molecular weight, the results show that all the compounds studied satisfy 4 parameters of the lipinski rule .

Key words: Gaussian09, QSAR, coumarin-dihydropyrimidine, absorption, permeability.