

N° d'ordre :

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

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

Faculté des Sciences  
Département de Chimie



*Domaine* : **Science de la matière**

*Filière* : **Chimie**

*Spécialité* : **Chimie pharmaceutique**

## Mémoire de Master

*Thème*

**Stabilité, réactivité et propriétés biologiques de composés  
hétérocycliques : Etude DFT**

Présenté par :

**SIDI MAMMAR Ghenima**

Soutenu publiquement, le 12 / 07 / 2023, devant le Jury composé de :

<b>OUKACHA Djamila</b>	<b>MCA</b>	<b>UMMTO</b>	<b>Présidente</b>
<b>AMAR Anissa</b>	<b>MCA</b>	<b>UMMTO</b>	<b>Promotrice</b>
<b>BENMENSOUR Mohamed Ali</b>	<b>MCA</b>	<b>UMMTO</b>	<b>Examineur</b>
<b>LAYEB Hatem</b>	<b>MCB</b>	<b>UMMTO</b>	<b>Examineur</b>

Session 2022 / 2023

# Remerciement

C'est avec un réel plaisir et un grand enthousiasme que je me livre à la rédaction de cette page.

Avant tout, je remercie Dieu, le tout puissant qui m'a donné le courage, la patience et la volonté et qui m'a éclairé le chemin pour réaliser ce travail.

Ma reconnaissance revient principalement à ma promotrice **Mme AMAR. A**, je tiens à vous exprimer mon profond respect et mes remerciements les plus sincères, d'une part pour m'avoir accueillie, et d'une autre part, pour votre présence constante, malgré vos nombreuses occupations et charges, ainsi pour votre soutien, conseils et plume scientifique que vous m'avez sans cesse prodigués. Ce fût un réel plaisir de travailler sous votre direction.

Aux membres de jury : (**OUKACHA. D, BENMENSOUR. M.A, LAYEB. H.**), vous me faites l'honneur de siéger dans ce jury, veuillez trouver en ces termes, l'expression de mes remerciements les plus sincères.

Enfin, tous ceux qui me connaissent de près ou de loin et qui m'ont soutenue, physiquement et moralement. Merci à tous.

## **Je dédie ce travail à :**

Ma chère maman pour son amour infini, son soutien, et sa compréhension qui n'as jamais d'équivalent, avec ses sentiments d'amour et de respect les plus chaleureux.

Mon cher père, il est un symbole de courage et de sacrifices, sa patience et son aide m'ont toujours encouragé et soutenu au cours de la période de mes études.

Ma sœur et mes frères ont toujours été mon exemple de persévérance, de courage et de générosité.

A tous mes coéquipiers de la promotion master 2 chimie pharmaceutique et à mes précieux amis avec qui j'ai vécu des moments inoubliables.

# Sommaire

**Introduction générale.**

## **CHAPITRE I : Recherche bibliographique**

<b>INTRODUCTION :</b> .....	<b>4</b>
<b>I. LES PYRAZOLES :</b> .....	<b>5</b>
<b>I.1. Définition :</b> .....	<b>5</b>
<b>I.2. Propriétés physico chimiques :</b> .....	<b>5</b>
<b>I.3. Dérivés du pyrazole :</b> .....	<b>6</b>
<b>I.4 Les propriétés biologiques :</b> .....	<b>6</b>
<b>II. LES THIAZOLES :</b> .....	<b>10</b>
<b>II.1 Définition :</b> .....	<b>10</b>
<b>II.2. Propriété physico chimiques :</b> .....	<b>11</b>
<b>II.3. Dérivés thiazoliques :</b> .....	<b>11</b>
<b>2.4 Les propriétés biologiques :</b> .....	<b>12</b>
<b>III LES PYRANES :</b> .....	<b>14</b>
<b>III.1. Définition :</b> .....	<b>14</b>
<b>III.2. Propriétés physico chimiques :</b> .....	<b>14</b>
<b>III.3. Dérivés pyranes :</b> .....	<b>15</b>
<b>III.4. Les propriétés biologiques :</b> .....	<b>16</b>
<b>Références bibliographiques :</b> .....	<b>18</b>

## **CHAPITRE II : Méthodes de la chimie quantique**

<b>I. Introduction.....</b>	<b>21</b>
<b>II. Equation de Schrödinger pour un système poly électronique .....</b>	<b>21</b>
<b>III. Méthodes de Hartree-Fock .....</b>	<b>23</b>
<b>IV. Méthodes semi empiriques .....</b>	<b>24</b>
<b>V. Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT).....</b>	<b>25</b>
<b>V.1. Théorèmes de Hohenberg et Kohn (HK).....</b>	<b>26</b>
<b>V.2. Equations de Kohn-Sham (KS) .....</b>	<b>26</b>
<b>V.3. Différents types de fonctionnelles.....</b>	<b>27</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>28</b>

## **CHPITRE III : Résultats et discussion**

<b>I. Introduction.....</b>	<b>30</b>
<b>II. Méthode de calcul.....</b>	<b>31</b>
<b>III. Structures optimisées .....</b>	<b>32</b>
<b>IV. Résultats et discussion .....</b>	<b>34</b>
<b>IV-1. Energies totales .....</b>	<b>34</b>
<b>IV.2. Analyse NBO.....</b>	<b>35</b>
<b>IV-2-Polarité.....</b>	<b>38</b>
<b>IV-3- Réactivité .....</b>	<b>39</b>
<b>IV-4- Descripteurs théoriques de l'activité antioxydante .....</b>	<b>44</b>
<b>V- Evaluation de la toxicité .....</b>	<b>49</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>51</b>
<b>Conclusion générale .....</b>	<b>52</b>

## LISTE DES ABREVIATIONS

**B3LYP** : Fonctionnelle hybride Becke à 3 paramètres, la corrélation Lee, Yang et Par (LYP).

**CLOA** : Combinaison Linéaire d'Orbitales Atomiques.

**CNDO** : Complete Neglect of Differential Overlap (négligence du chevauchement différentiel).

**DFT** : Density Functional Theory.

**DPPH** : 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl.

$\Delta E$  : Différence entre E HOMO et E LUMO (gap).

**EC50** : Concentration pour 50% de l'effet maximal.

**GGA** : Generalized Gradient Approximation (Approximation du gradient généralisé).

**HF** : Hartree-Fock.

**HOMO** : Highest Occupied Molecular Orbital (orbite moléculaire la plus haute occupée).

**I** : Energies d'ionisation.

**IC50** : Concentration inhibitrice médiane.

**INDO** : Intermediate Neglect of Differential Overlap (Négligence intermédiaire du chevauchement différentiel).

**IS** : Indice de Sélectivité.

**LCR** : Liquide Céphalo-Rachidien.

**LDA** : Local Density Approximation.

**LUMO** : Lowest Occupied Molecular Orbital (Orbite moléculaire la plus basse vacante).

**NBO** : Orbitale de liaison naturelle.

**NDDO** : Neglect of Diatomic Differential Overlap (Négligence du chevauchement différentiel diatomique).

**NTP** : Programme National de Toxicologie.

**OA** : Orbitale Atomique.

**OM** : Orbitale Moléculaire.

**RDN** : Recouvrement Différentiel Nul.

**TC50** : 50 % de la concentration toxique.

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure I.1:</b> Pyrazole.....	5
<b>Figure I. 2:</b> (Withasomnine).....	6
<b>Figure I.3:</b> Thiazole.....	10
<b>Figure I. 4:</b> Thiamine. ....	11
<b>Figure I. 5:</b> 2-pyrone. ....	14
<b>Figure I. 6:</b> (Gibepyrone A). ....	15
<b>Figure III. 1:</b> Géométries optimisées des composés <b>6a-h</b> . ....	32
<b>Figure III. 2:</b> Géométries optimisées des composés <b>7a-h</b> . ....	33
<b>Figure III. 3:</b> Composés <b>6</b> et <b>7</b> avec la numérotation des atomes.....	37
<b>Figure III. 4 :</b> Représentation graphique des Gap H-L des composés <b>6</b> et <b>7</b> .....	41
<b>Figure III. 5:</b> Représentation des orbitales moléculaires frontières des composés <b>6</b> .....	42
<b>Figure III. 6:</b> Représentation des orbitales moléculaires frontières des composés <b>7</b> .....	43
<b>Figure III. 7:</b> Représentation graphique des énergies d'ionisation des composés <b>6</b> et <b>7</b> .....	46

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau I. 1:</b> propriétés physico chimiques du pyrazole. ....	5
<b>Tableau I. 2:</b> propriétés physico chimiques du thiazole. ....	11
<b>Tableau I. 3:</b> propriétés physico chimiques des pyranes. ....	14
<b>Tableau III.1:</b> Energies totales calculées pour les composés au niveau B3LYP/6-31G*. ....	34
<b>Tableau III. 2:</b> Energies de stabilisation E (2) des principales interactions donneur-accepteur. .....	36
<b>Tableau III. 3:</b> Moments dipolaires calculés pour les composés considérés.....	38
<b>Tableau III. 4:</b> Résultats des énergies des orbitales moléculaires frontières et les Gap HOMO-LUMO ( $\Delta E$ ) calculés. ....	40
<b>Tableau III. 5:</b> Energies d'ionisation calculées pour les composés 6 et 7.....	45
<b>Tableau III. 6:</b> Descripteurs chimiques quantiques des composés. ....	47
<b>Tableau III. 7:</b> Résultats des tests de toxicité calculés par plateforme PreADMET. ....	50

## LISTE DES SCHEMAS

<b>Schéma 1.</b> Réaction de synthèse de <b>6a-h</b> .....	30
<b>Schéma 2.</b> Equilibre tautomère <b>6a-h</b> $\rightleftharpoons$ <b>7a-h</b> .....	31

# **Introduction générale**

# Introduction générale

---

## Introduction générale

La modélisation moléculaire regroupe les techniques de visualisation de manipulation, d'analyse et de calcul de la structure spatiale [1-3].

Ces techniques offrent également de nombreuses opportunités en biologie expérimentale. Ainsi, la modélisation moléculaire, permet d'obtenir par exemple la structure de l'état de transition d'une réaction chimique donnée, ce qui est difficile, voire impossible, pour la chimie expérimentale. Le nombre d'études théoriques utilisant ces techniques, pour guider ou expliciter des observations expérimentales [4].

Les méthodes théoriques qui permettent de calculer les données relatives à la structure et aux propriétés d'une molécule peuvent être subdivisées essentiellement à : la mécanique moléculaire et la mécanique quantique (semi-empirique, ab initio et DFT) [5].

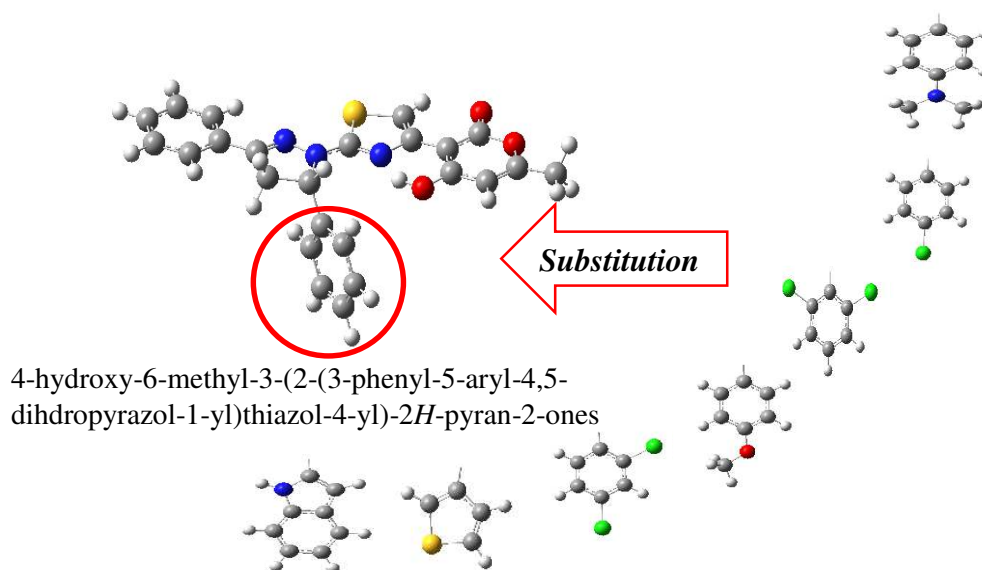
Dans ce travail, nous avons choisi la Théorie Fonctionnelle de la Densité (DFT) qui est qui donne un bon compromis entre précision et temps de calcul.

L'importance des produits biologiques en tant que sujet de recherche est évidente sur la base du grand nombre de publications consacrées à ce sujet au fil des ans. En effet, les composés hétérocycliques contenant des hétéroatomes comme l'azote, soufre et l'oxygène présente des d'activités biologiques [6] et pharmacologiques [7] très intéressantes. Par ailleurs, les travaux réalisés sur la synthèse et l'étude des propriétés des hétérocycles de type pyrazoles, thiazoles, pyrones ont donné jusque-là des résultats prometteurs et désirables.

L'objectif de notre travail est l'étude des propriétés moléculaires de nouveaux composés hétérocycliques hybrides, associant le thiol-pyrazoline avec la pyran-2-one, ces composés diffèrent par la nature des substituant.

# Introduction générale

---



Nous déterminerons les propriétés moléculaires de ces composés, à savoir, l'énergie électronique, le moment dipolaire et les énergies des orbitales moléculaires frontières, la réactivité et la propriété antioxydante, en utilisant les méthodes de la chimie quantique. Ces calculs seront effectués au moyen de la chaîne de programmes Gaussian 09 [8]. Nous nous intéresserons ensuite à la toxicité en utilisant le serveur PreADMET.

Le présent travail comporte trois chapitres :

- ✓ Le premier chapitre sera consacré à une recherche bibliographique sur les hétérocycles de type pyrazoles, thiazoles et pyrones.
- ✓ Dans le deuxième chapitre, nous allons décrire le formalisme de la méthodologie choisie dans la modélisation moléculaire qui comporte les différentes méthodes de calcul utilisées et engagées dans notre travail.
- ✓ Dans le troisième chapitre, nous présentons l'ensemble des résultats obtenus dans le cadre de ce travail ainsi que les discussions.
- ✓ Ce mémoire se terminera par une conclusion générale.

# Introduction générale

---

## Références bibliographiques

- [1] H. Chermette, Spectra, 15-22, 1993.
- [2] L. P. Graham, Chimie pharmaceutique, de boeck, 319-334, 2003.
- [3] I. Andricioaei, M. Karplus, Chem .Phys, 115, 6292, 2001.
- [4] S.Archer, E. Weir, M. Wilkins, Am. J. Physiol. Heart .Circ. Physiol, 294, 570, 2007.
- [5] P. Bultinck, Computational Medicinal Chemistry for Drug Discovery, Dekker, New York, 2004.
- [6] K.M. Ghoneim, S. El-Basil, A.N. Osaman, M.M. Said, S.A. Megahed, Rev. Roum. Chim. 36 1991 1355.
- [7] J.H. Musser, R.E. Brown, B. Love, K. Baily, H. Jones, R. Kahen, F. Haung, A. Khandwala, M. Leibowitz, J. Med. Chem. 27 1984 121.
- [8] 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**.

**Chapitre I**  
**Recherche bibliographique**

# Chapitre I : Recherche bibliographique

---

## INTRODUCTION

Les composés hétérocycliques sont rencontrés dans un grand nombre de produits naturels biologiquement actifs. Le développement de voies de synthèse de nouvelles familles de composés hétérocycliques représente actuellement un défi important en chimie médicinale et en biologie chimique.

D'un point de vue chimique, ces composés reposent sur un ensemble de structure cyclique contenant au moins un hétéroatome (l'azote, l'oxygène, le soufre), et comportent un système conjugué ou aromatique qui est l'origine de leur stabilité.

On peut classer les hétérocycles par :

- La nature de l'hétéroatome : les hétérocycles oxygénés, soufrés et azotés sont les plus importants.
- Le type de chaînons : les hétérocycles à 5 et 6 chaînons sont les plus stables et les plus fréquents.
- Le degré d'insaturation (analogie avec les composés carboxyliques) : hétérocycles saturés, hétérocycles éthyléniques (partiellement saturés), hétérocycles aromatiques (insaturés).

Dans notre travail, on s'est intéressé aux composés hybrides avec trois cycles ; le pyrazole, le thiazole et la pyrane ; qui sont des composés hétérocycliques et constituent une plateforme importante en chimie, en particulier en chimie organique, chimie pharmaceutique, agrochimie et en biologies. Leur motif se trouve dans de nombreux médicaments et produits doués d'activités pharmacologiques très intéressantes.

## I. LES PYRAZOLES

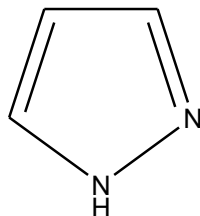
### I.1. Définition :

Le pyrazole réfère à la classe des composés organiques à cycle aromatique simple, caractérisés par un cycle à 5-membres dont trois atomes de carbone et deux atomes d'azote dans des positions adjacentes. Vu leur composition et ayant des effets pharmacologiques sur l'être humain, ils sont classés comme des alcaloïdes, même qu'ils sont rares dans la nature. En 1959,

# Chapitre I : Recherche bibliographique

---

le premier pyrrazole, 1-pyrazolyl-alanine, a été isolé à partir des grains de la pastèque [1]. La structure générale du pyrrazole est représentée dans la **figure I.1** :



**Figure I.1:** Pyrrazole.

## I.2. Propriétés physico chimiques :

Les propriétés physico chimiques du pyrrazole sont données dans le **tableau I.1**.

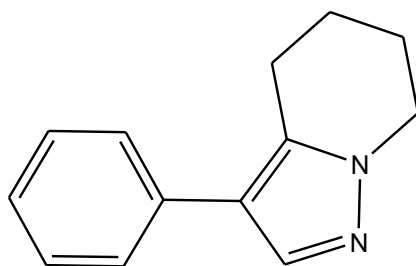
**Tableau I. 1:** Propriétés physico chimiques du pyrrazole.

La formule chimique	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> N <sub>2</sub>
Nom IUPAC	1 <i>H</i> -pyrrazole
Masse molaire	68,0779 g.mol <sup>-1</sup>
T d'ébullition	186_188 °C
T de fusion	67_70 °C
Solubilité	Moins soluble dans les solvants organique

## I.3.Dérivés du pyrrazole

Le motif pyrrazole est une structure hétérocyclique très importante et centrale dans de nombreux composés biologiquement actifs [2]. Cet hétérocycle est également très présent dans l'agrochimie, on le trouve dans de nombreux composés herbicides, fongicides et insecticides [3]. Par ailleurs, cette structure est particulièrement rare dans la nature. En effet, à notre connaissance seule la Withasomnine a été isolée à partir d'une plante withaniasomnifera utilisée dans la médecine traditionnelle indienne pour le traitement de troubles légers (effets analgésique antidépresseurs) [4].

La structure générale du Withasomnine est représentée dans la **figure I.2** :



**Figure I. 2:** (Withasomnine).

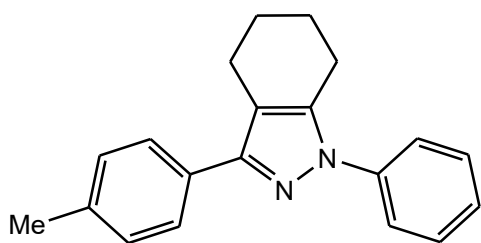
### I.4. Les propriétés biologiques

- **Effet antioxydant**

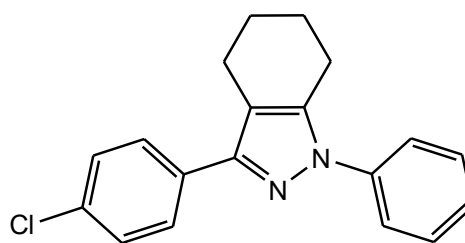
Les médicaments les plus vendus au monde sont des hétérocycles contenant de l'azote, [5] en raison de leurs nombreuses effets biologiques et produits pharmaceutiques. Par conséquent, il y a eu un intérêt croissant pour le développement des composés hétérocycliques azotés et l'étude de leurs activités biologiques.

De ce fait, les composés soumis à une évaluation de leur activité anti-oxydante en utilisant le test DPPH. Ont montré que :

- ✓ Les produits **(A et B)**, ont montré le meilleur résultat avec des valeurs  $IC_{50}$   $\mu\text{g/ml}$   $242.04 \pm 1.62 \mu\text{g/mL}$  et  $554.03 \pm 0.04 \mu\text{g/mL}$  respectivement.



**(A)**



**(B)**

- **Activité anticancéreuse**

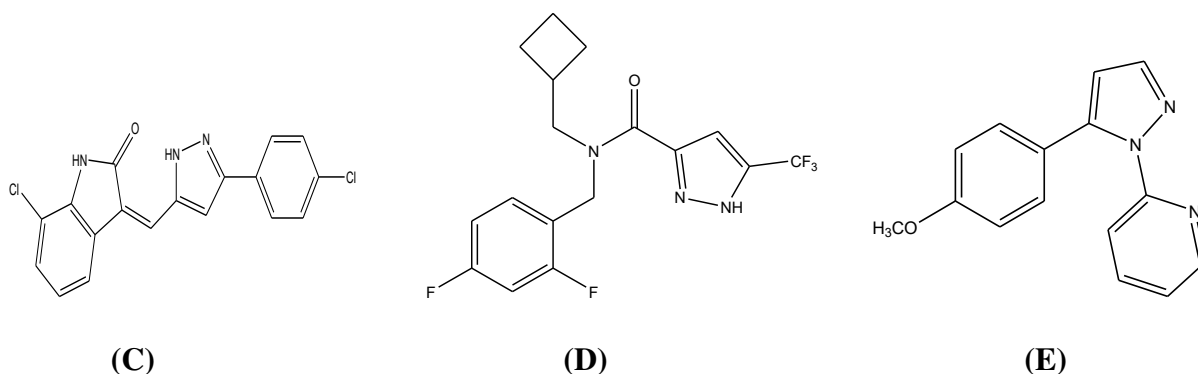
Kamel et al. [6] Ont synthétisé une nouvelle classe de pyrazole-oxindole, et étudié son activité antiproliférative sur différentes lignées de cellules cancéreuses humaines ; le composé **(C)** a révélé une cytotoxicité significative et il a inhibé l'assemblage de la tubuline avec une valeur de  $IC_{50} = 3 \mu\text{M}$ .

## Chapitre I : Recherche bibliographique

---

Xu et al. [7] Ont rapporté que le composé **(D)** est un agent anticancéreux potentiel, avec une IC<sub>50</sub> de 5,94 et 6,40  $\mu\text{M}$  contre les lignées cellulaires A549 et NCIH1299 respectivement.

Vial et al. [8] Ont investigué l'activité antiproliférative de certains pyrazoles synthétisés, et ils ont rapporté que le composé **(E)** peut être considéré comme un bon composé principal pour le développement ultérieur.



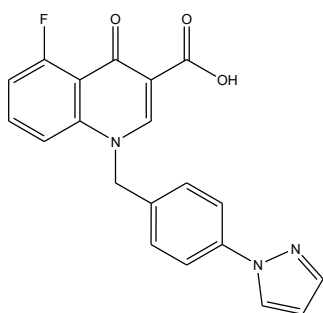
- **Activité anti-Alzheimer**

Kuduk et al. [9] Ont identifié le composé **(F)** comme un agoniste puissant et sélectif des modulateurs allostériques positifs M1. Ce dernier présentait également une puissance élevée, IP = 94  $\mu\text{M}$  et une fraction libre élevée (10%) dans le plasma de rat et humain.

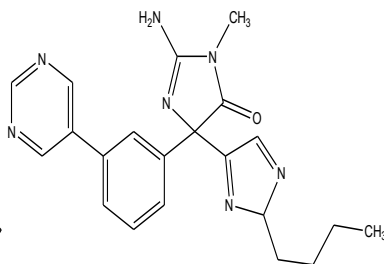
Malamas et al. [10] Ont mis au point de nouveaux pyrazolyl et thiényl aminohydantoïnes en tant qu'inhibiteurs puissants de  $\beta$ -sécrétase (BACE1). L'analogue de n-butyle **(G)** s'est montré le plus puissant, avec une valeur IC<sub>50</sub> de 8 Mm.

Brost et al. [11] Ont rapporté une série métaboliquement stable d'inhibiteurs de la  $\gamma$ -sécrétase, sélectifs pour l'inhibition de la production de l'amyloïde  $\beta$  sur encoche. Le composé **(H)** est entré dans des essais cliniques humains et a abaissé l'A $\beta$  dans le LCR de l'humain volontaire.

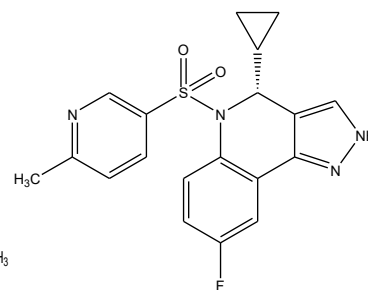
## Chapitre I : Recherche bibliographique



(F)



(G)



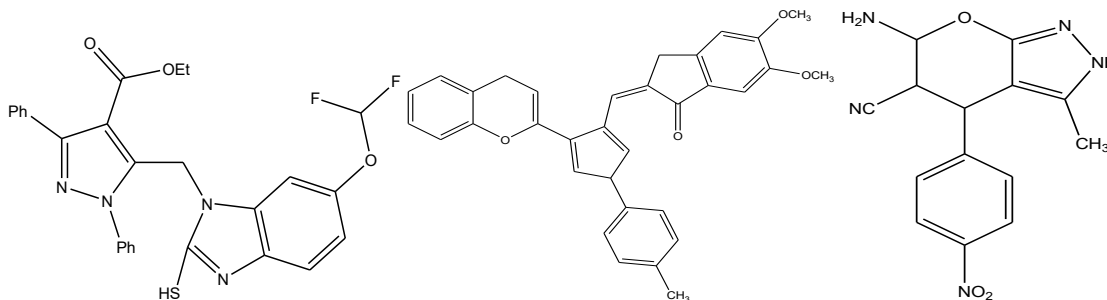
(H)

- **Activité antidiabétique**

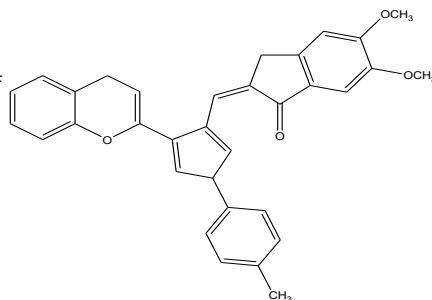
Doddaramappa et al. [12] ont évalué une série de dérivés de pyrazoles substitués pour son activité antidiabétique *in vitro*, en mesurant le potentiel inhibiteur de l' $\alpha$ amylase et de l' $\alpha$ -glucosidase. Parmi les composés évalués, le (I) s'est révélé être un excellent agent antidiabétique avec des valeurs de IC50 de 10 et 15  $\mu$ g/mL respectivement contre l' $\alpha$ -amylase et l' $\alpha$ -glucosidase.

Kenchappa et al. [13] ont mis en évidence des dérivés de la coumarine contenant des cycles pyrazole et indénone en tant qu'agents anti-hyperglycémiant puissants. Le composé (J) a montré une diminution significative de la concentration du glucose (115 et 138 mg/dL) avec une dose de 100 mg/kg.

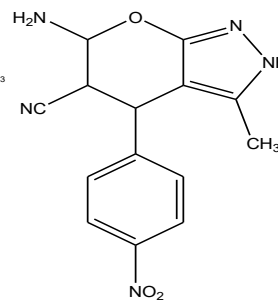
Kashtoh et al. [14] ont réalisé une série de dérivés de dihydropyrano[2,3-c] pyrazole, cette dernière s'est révélée avoir une activité inhibitrice de l' $\alpha$ -glucosidase. Le composé (k) était l'analogue le plus puissant (IC50 = 54,2  $\mu$ M), comparé au médicament standard, l'acarbose (IC50 = 937,0  $\mu$ M).



(I)



(J)



(K)

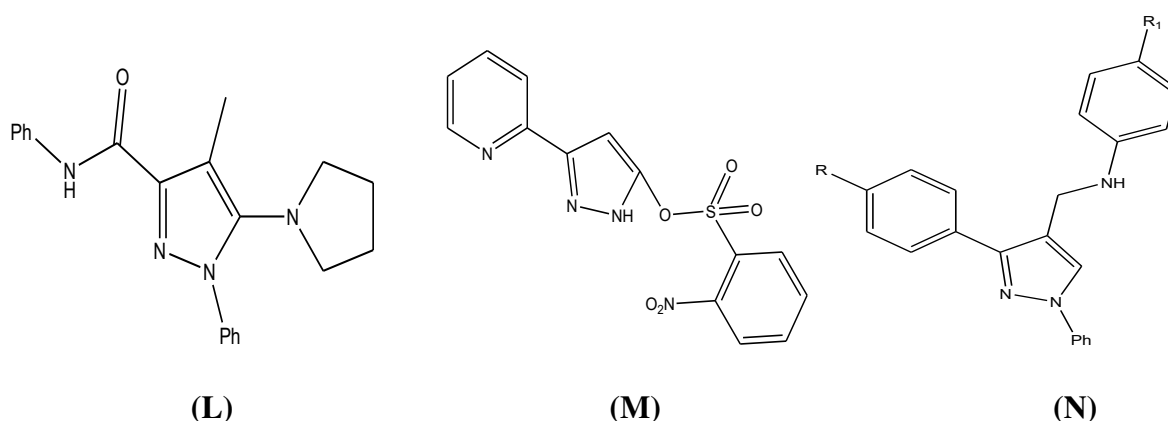
# Chapitre I : Recherche bibliographique

## • Activité antivirale

Manvar et al. [15] ont rapporté la synthèse et le mécanisme d'inhibition des dérivés de pyrazolecarboxamide (Figure 2.17) en tant que nouvelle classe d'inhibiteurs du VHC. Le composé **(L)** présentait une IC<sub>50</sub> de 6,7 µM et un indice de sélectivité de 23 contre VHC lb.

Chuang et al. [16] ont examiné une série de pyridine-pyrazole-sulfonates pour son activité anti-VHB et a établi la relation structure-activité dans les cellules HepG2. Parmi ces composés, le composé **(M)** montre l'activité inhibitrice la plus puissante avec une valeur de IC<sub>50</sub> de 9,19 µM et un indice de sélectivité élevé, IS (TC<sub>50</sub> / IC<sub>50</sub>) 35,46.

Fioravanti et al. [17] ont testé une série de N-((1,3-diphényl-1H-pyrazol-4-yl) méthyl) anilines in vitro pour la cytotoxicité et l'activité antivirale contre un large panel de virus. La plupart des composés testés **(N)**, ont interféré avec la réplication du RSV (Virus respiratoire syncytial) dans les concentrations micromolaires (CE<sub>50</sub> allant de 5 µM à 28 µM).



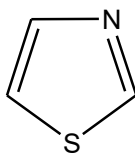
## II. LES THIAZOLES

### II.1 Définition

Les thiazoles sont une classe de composés organiques reliés aux azoles par le groupement fonctionnel thiazole, qui a une structure moléculaire cyclique à cinq chaînons C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>NS.

La structure générale du thiazole est représentée dans la **figure I.3** :

# Chapitre I : Recherche bibliographique



**Figure I.3:** Thiazole.

## II.2. Propriété physico chimiques

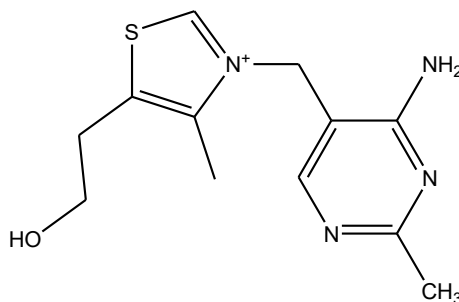
Les propriétés physico chimiques du thiazole sont données dans le **tableau I.2**.

**Tableau I. 2:** propriétés physico chimiques du thiazole.

La formule chimique	C <sub>3</sub> H <sub>3</sub> NS
Nom IUPAC	1,3-thiazole
Masse molaire	85,13 g/mol
T d'ébullition	117 °C
T de fusion	93,0 °C
Solubilité	Très peu soluble dans l'eau, soluble dans les alcools et les éthers

## II.3. Dérivés thiazoliques

Le thiazole et ses dérivés sont des composés très utiles dans divers domaines et compris la médecine et l'agriculture. L'anneau thiazole est présent dans de nombreux produits naturels et synthétiques avec un large éventail d'activités biologiques, Par exemple, la vitamine B1 (thiamine) (figure I.4), contenant le groupement thiazolique aide au fonctionnement normal du système nerveux par son rôle dans la synthèse de l'acétylcholine [18].



**Figure I. 4:** Thiamine.

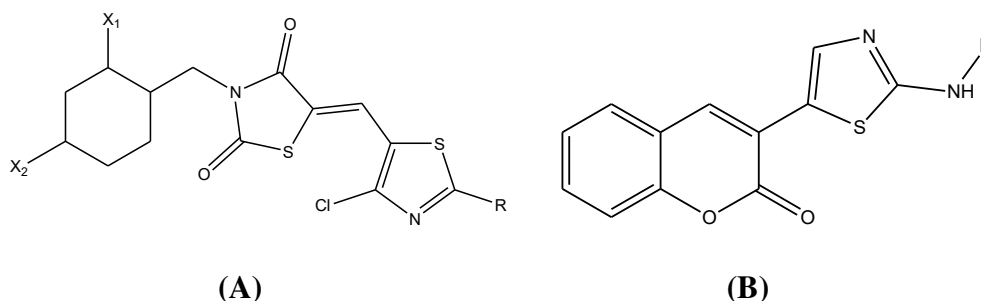
# Chapitre I : Recherche bibliographique

## 2.4 Les propriétés biologiques

- **Effet antioxydant :**

Bozdag-Du'ndar et al [19] ont étudié une série de 2,4- dichlorothiazolylthiazolidine-2,4- dione et 4- chloro-2-benzylsulfanylthiazolyl-thiazolidine-2,4- dione et ils sont testés pour leurs propriétés antioxydantes en déterminant leurs effets sur les super oxydes, et le 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl (DPPH). Le composé **(A)** a montré le meilleur effet antioxydant.

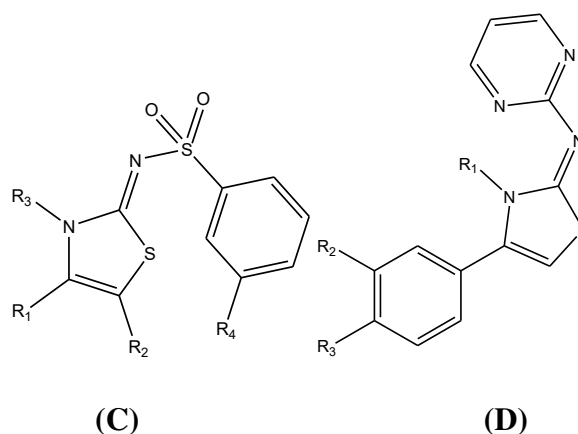
L'activité antioxydante des dérivés de 2-amino thiazole a été évaluée par Gouda et al [20], ils ont rapporté que le composé **(B)** donne un puissant effet antioxydant.



- **Effet anti-VIH**

Masuda et al [21] ont synthétisé divers composés N-3-alkylés thiazolidène sulfonamide. Le composé **(C)** a montré le plus puissant effet antirétroviral.

Turan-Zitouni et al [22] ont synthétisé des dérivés de 3,4-diaryl-3H-thiazol-2-ylidène) pyrimidin-2-yl amine et ont évalués leurs activité anti-VIH. Parmi les composés testés le composé **(D)** a montré une bonne activité.

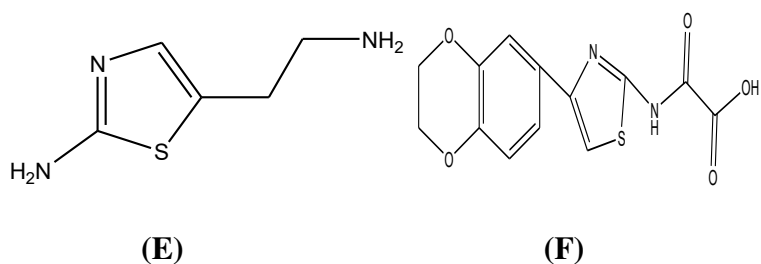


# Chapitre I : Recherche bibliographique

- **Effet antihistaminique**

Les dérivés du 5-(2-aminoéthyl)-thiazole ont déclenché l'agoniste du récepteur H<sub>2</sub> de l'histamine. On a émis l'hypothèse que l'acceptation d'un proton par un noyau thiazole stimule le récepteur H<sub>2</sub> de l'histamine. L'amthamine (**E**) est le plus puissant de ces séries [23].

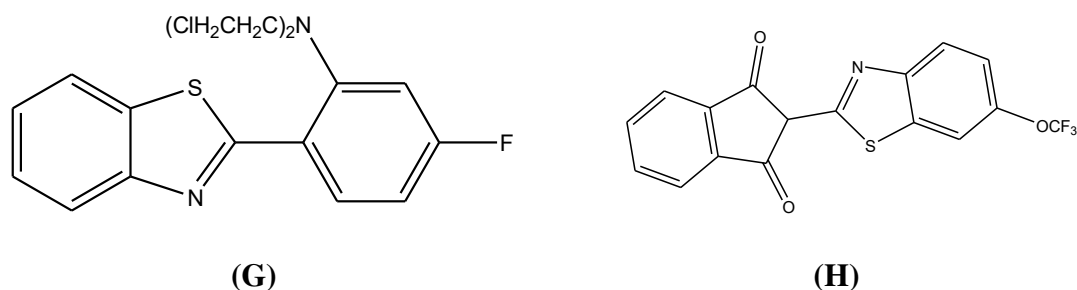
Hargrave et al ont rapporté que les dérivés de l'acide N-(thiazolyl-4 substitué) oxamique (**F**) sont des puissants agents antiallergiques [24].



- **Effet anticancéreux**

Kini S et al [25] ont soumis les o-aminophénols avec de l'acide benzoïque substitué en présence de polyphosphorique à une température plus élevée pour obtenir des benzothiazoles substitués par des aryles. Ces composés ont testé contre le cancer du col de l'utérus humain et le composé (**G**) donne un bon effet anti-cancer.

Stanton et al [26] ont synthétisé le benzothiazole contenant du phtalimide pour son activité anticancéreuse sur des lignées cellulaires de carcinomes humains (**H**).



# Chapitre I : Recherche bibliographique

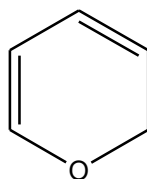
---

## III. LES PYRANES

### III.1. Définition :

En chimie, un noyau pyrane est un anneau hétérocycle à six éléments constitué de cinq atomes de carbone et un d'oxygène, et contenant deux doubles liaisons. La formule brute est  $C_5H_6O$ .

La structure générale de la pyrane est représentée dans la **figure I.5** :



**Figure I. 5:** Pyrane.

Les composés, renfermant le motif à système pyran-2-one, sont connus depuis plus d'un siècle, mais leur polyvalence, en synthèse organique pour générer de la diversité moléculaire, n'a été mise en évidence qu'après 1960. Ils ont été utilisés comme des intermédiaires et précurseurs clés dans la synthèse de divers hétérocycles [27] et carbocycles.

### III.2. Propriétés physico chimiques

Les propriétés physico chimiques du pyrazole sont données dans le **tableau I.3**.

**Tableau I. 3:** Propriétés physico chimiques des pyranes.

La formule chimique	$C_5H_6O$
Nom IUPAC	Pyrane
Masse molaire	82,1 g/mol
T d'ébullition	404 °C
T de fusion	151 °C

### III.3. Dérivés pyranes

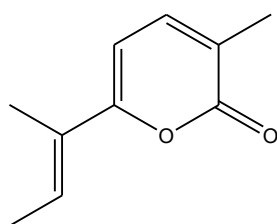
La nature est une source phénoménale de molécules simples et complexes biologiquement intéressantes et transformées de manière combinatoire par diverses réactions enzymatiques.

# Chapitre I : Recherche bibliographique

Les hétérocycles pyraniques ont largement inspiré la recherche de molécules spécifiquement bioactives. Les 2-pyrones manifestent des propriétés thérapeutiques ou servent d'intermédiaires pour la préparation de principes actifs dans un large éventail d'applications [28-29].

Parmi les plus importantes molécules naturelles constituent des noyaux intrinsèques à de grandes variétés d'intérêt biologique, nous citons les dérivés de la pyran-2-one qui sont également présentes comme sous-unités dans de nombreux produits naturels. Elles se trouvent abondamment dans les bactéries, les plantes, les animaux, les organismes marins et les insectes [30].

La structure générale du Gibepyrone A (Produit naturel contenant un noyau pyran-2-one) est représentée dans la **figure I.6** :

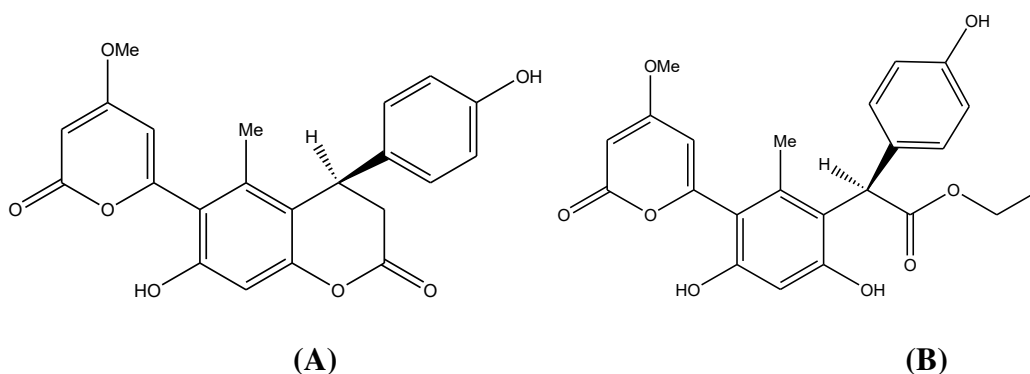


**Figure I. 6:** (Gibepyrone A).

## III.4. Les propriétés biologiques

- **Effet antioxydant**

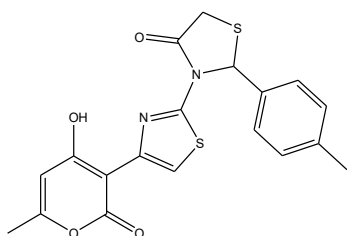
Deux dérivés de la dihydrocoumarine à base de pyran-2-one, **(A)** et **(B)**, isolés de l'Aloevera, ont démontré une activité antioxydante contre les radicaux superoxydes et hydroxyle [31].



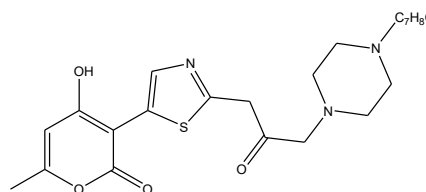
# Chapitre I : Recherche bibliographique

## • Effet Anti-cancéreux

Les composés (C) et (D) présentaient l'activité anticancéreuse la plus élevée contre les cellules de carcinome d'Ehrlich Ascites [32].



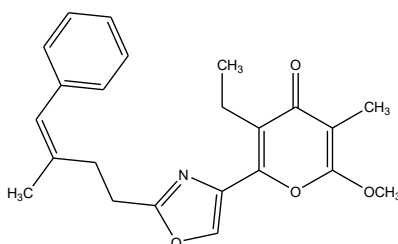
(C)



(D)

## • Effet Anti VIH

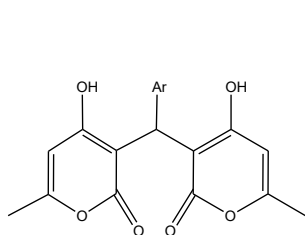
Le phénoxane (E) est un puissant inhibiteur de cellules lymphocytaires humaines infectées par le VIH [33].



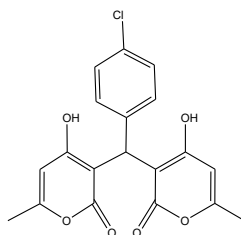
(E)

## • Effet Anticoagulant et Anti-inflammatoire

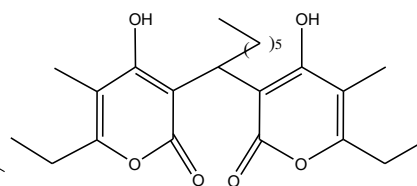
Les dérivés arylbis- (4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl) méthane (F) se sont révélés avoir une activité anticoagulante [34]. Les 3,3' - (Aryl / alkyl méthylène) bis (4-hydroxy-2H-pyran-2-ones) (G) et (H) sont dotées d'importantes activités biologiques avec un large éventail de propriétés médicales, notamment anti-inflammatoires [35] et anticoagulantes [36].



(F)



(G)



(H)

## Chapitre I : Recherche bibliographique

---

### Références bibliographiques

- [1] T.Eicher, S. Hauptmann, (2003), Edition II nd, 'The Chemistry of Heterocycles: Structure, Reactions, Syntheses, and Applications', Wiley-VCH, ISBN 3527307206.
- [2] (a) N. T. Ha-Duong, S. Dijols, C. Marques-Soares, C. Minoletti, P. M. Dansette, D. Mansuy, *J. Med. Chem.*, 2001, 44, 3622. (b) T. de Paulis, K. Hemstapat, Y. Chen, Y. Zang, S. Saleh, D. Alagille, R. M. Baldwin, G. D. Tamagnan, *P.J. Conn. J. Med. Chem.*, 2006, 49, 3332.
- [3] C. Lamberth, *Heterocycles*, 2007, 71, 1467.
- [4] H. B. Schroter, D. Neumann, A. R. Katritzky, R. J. Swinbourne, *Tetrahedron*, 1966, 22, 2895.
- [5] A.D. Mills, M.Z. Nazer, M.J. haddadin, M.J. J. Kurth, *Org. Chem.* 2006, 71, 2687-2689.
- [6] A. Kamal, A.B. Shaik, N. Jain, C. Kishor, A. Nagabhushana, B. Supriya, G.B. Kumar, S.S. Chourasiya, Y. Suresh, R.K. Mishra, *J. Eur. Med. Chem.*, 2015, 92, 501.
- [7] Y. Xu, X.-H Liu, M. Saunders, S. Pearce, J.M. Foulks, K.M. Parnell, A. Clifford, R.N. Nix, J. Bullough, T.F. Hendrickson, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2014, 24, 515.
- [8] M. Viale, M. Anzaldi, C. Aiello, C. Fenoglio, F. Albicini, L. Emionite, R. Gangemi, A. Balbi, *Pharmacol. Rep.* 2013, 65, 717.
- [9] S.D. Kuduk, C.N. Di Marco, V. Cofre, D.R. Pitts, W.J. Ray, L. Ma, M. Wittmann, L. Veng, M.A. Seager, K. Koeplinger, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010, 20, 1334.
- [10] M.S. Malamas, J. Erdei, I. Gunawan, K. Barnes, Y. Hui, M. Johnson, A. Robichaud, P. Zhou, Y. Yan, W. Solvibile, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2011, 21, 5164.
- [11] G. Probst, D.L. Aubele, S. Bowers, D. Dressen, A.W. Garofalo, R.K. Hom, A.W. Konradi, J.L. Marugg, M.N. Mattson, M.L. J. Neitzel, *Med. Chem.*, 2013, 56, 5261.
- [12] S.D. Doddaramappa, K.M. Lokanatha Rai, N. Srikantamurthy, Chethan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2015, 25, 3671.
- [13] R. Kenchappa, Y.D. Bodke, A. Chandrashekar, M.A. Sindhe, S. Peethambar, *J. Arab. Chem.* 2017, 10, S3895.
- [14] H. Kashtoh, M.T. Muhammad, J.J.A. Khan, S. Rasheed, A. Khan, S. Perveen, K. Javaid, W. Atia tul, K.M. Khan, M.I. Choudhary, *Bioorg. Chem.* 2016, 65, 61
- [15] D. Manvar, S. Pelliccia, G. La Regina, V. Famigliani, A. Coluccia, A. Ruggieri, S. Anticoli, J.-C. Lee, A. Basu, O. Cevik, *J. Eur. Med. Chem.* 2015, 90, 497.
- [15] H. Chuang, L.-C.S. Huang, M. Kapoor, Y.-J. Liao, C.-L. Yang, C.-C. Chang, C.-Y. Wu, J.R. Hwu, T.-J. Huang, M.-H. Hsu, *Med Chem Comm* 2016, 7, 832.

## Chapitre I : Recherche bibliographique

---

- [16] H.Chuang, L.-C.S.Huang, M. Kapoor, Y.-J. Liao, C.-L.Yang, C.-C.Chang, C.-Y.Wu, J.R.Hwu, T.-J. Huang, M.-H. Hsu, *Med Chem Comm* 2016, 7, 832.
- [17] R. Fioravanti, N.Desideri, M. Biava, P.; Droghini, E.M.; Atzori, C.; Ibba, G.; Collu, G.; Sanna, I.; Delogu, R.Loddo, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2015, 25, 2401.
- [18] N., Siddiqui, M. F., Arshad, W. Ahsan, & Alam, M. S. Thiazoles: a valuable insight into the recent advances and biological activities. *Int J Pharm Sci Drug Res*, 2009, 1(3), 136-143.
- [19] O,Bozdag-Dundar, T.Coban, M. Ceylan-Unlusoy, R. Ertan, Radical scavenging capacities of some thiazolylthiazolidine-2,4-dione derivatives. *Med Chem Res* 2009; 18, 1–7.
- [20] M.A Gouda MA,Berghot, E.A Baz, W.S Hamama. Synthesis, antitumor and antioxidant evaluation of some new thiazole and thiophenederivatives.
- [21] N., Masuda, O., Yamamoto, M., Fujii, T., Ohgami, A., Moritomo, T., Kontani,... & M. Ohta, Regioselective Alkylation of Thiazolylsulfonamides: Direct and Efficient Synthesis of 3-Alkylthiazolidene Derivatives. *Synthetic communications*, 2005, 35(17), 2305-2316.
- [22] G. Turan-Zitouni, A .Ozdemir, Z.A Kaplancikli. Synthesis and antiviral activity of some (3,4-diaryl-3H-thiazole-2-ylidene) pyrimidin-2-yl amine derivatives. *PhosphorusSulphurSilicon*2011 ;186 : 233–239.
- [23] G. E .Wiegand,, V. J., Bauer, S. R., Safir, D. A.Blickens, & S. J .Riggi,. Quaternary 4-(and 5-) azolypyridaziniumsalts. New class of oral hypoglycemic agents. *Journal of medicinalchemistry*, 1972, 15(12), 1326-1328.
- [24] K. D.Hargrave, F. K. Hess, & J. T Oliver. N-(4-Substituted-thiazolyl) oxamicacidderivatives, new series of potent, orally active antiallergy agents. *Journal of medicinalchemistry*, 1983, 26(8), 1158-1163.
- [25] S .Kini, S .Swain, A .Gandhi. Synthesis and Evaluation of novel benzothiazoleDerivates against Human Cervical Cancer cell lines.*Ind J Pharm Sci.* 2007; Jan-Feb: 46-50.
- [26] R. Stanton HLK, H.C. Gambari, C.O.T Chung, Johny, C. Filly, S.C.C Albert. Synthesis and anti-cancer activity of benzothiazole containing phthalimide on human carcinoma cell lines. *Bioorg Med Chem*, 2008; 16: 3626- 3631.
- [27] Pratap, Ramendra, and Vishnu Ji Ram. "2H-Pyran-2-ones and their annelated analogs as multifaceted building blocks for the fabrication of diverse heterocycles." *Tetrahedron* 73.18 (2017): 2529-2590
- [28] Barrero, Alejandro, et al. "Gibepyrone:  $\alpha$ -pyrones from *Gibberellafujikuroi*." *Tetrahedron* 49.1 (1993): 141-150.

## Chapitre I : Recherche bibliographique

---

- [29] Schlingmann, Gerhard, Lisa Milne, and Guy T. Carter. "New  $\alpha$ -pyrones produced by fungal culture LL-11G219 function as androgen receptor ligands." *Tetrahedron* 54.43 (1998): 13013-13022.
- [30] M., Moreno-Manas, & R. Pleixats, (1992). *Naturally Occurring Oxygen Ring Systems*.p 21.
- [31] Zhang, Xiu-feng, et al. "Isolation, structure elucidation, antioxidative and immunomodulatory properties of two novel dihydrocoumarins from Aloe vera." *Bioorganic & medicinal chemistry letters* 16.4 (2006): 949-953.
- [32] Swamy, PM Gurubasavaraja, et al. "Synthesis, anticancer, and molecular docking studies of pyranone derivatives." *Medicinal Chemistry Research* 22.10 (2013): 4909-4919.
- [33] Jansen, Rolf, et al. "Antibiotics from Gliding Bacteria, XLVII.Thiangazole: A Novel Inhibitor of HIV-1 from *Polyangium spec.*" *LiebigsAnnalen der Chemie* 1992.4 (1992): 357-359.
- [34] Rehse, Klaus, and Wilhelm Schinkel."Anticoagulante 3-Aralkyl-4-hydroxy-2-pyrone." *Archiv der Pharmazie* 316.12 (1983): 988-994.
- [35] Minassi, Alberto, et al. "A Multicomponent Carba-Betti Strategy to Alkylidene Heterodimers–Total Synthesis and Structure–Activity Relationships of Arzanol." *European Journal of Organic Chemistry* 2012.4 (2012): 772-779.
- [36] Rehse, Klaus, and Wilhelm Schinkel."Anticoagulante 3-Aralkyl-4-hydroxy-2-pyrone." *Archiv der Pharmazie* 316.12 (1983): 988-994.

**Chapitre II**  
**Méthodes de la chimie**  
**quantique**

## Chapitre II: Les méthodes de la chimie quantique

---

### 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.

### 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 :

$$\hat{H} \Psi = E \Psi \quad (1)$$

$E$  est l'énergie totale du système et  $\hat{H}$  l'opérateur hamiltonien.

$\Psi$  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 :

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

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

## Chapitre II: Les méthodes de la chimie quantique

---

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

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

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

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

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

$Z_K, Z_L$  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 Oppenheimer suivantes 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  $\Psi_N(R)$  :

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

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

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

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

## Chapitre II: Les méthodes de la chimie quantique

---

$E_{el}$  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 hydrogénoïdes.

### III. 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  $\Psi$  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  $\alpha$  et  $\beta$ ).

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 :

## Chapitre II: Les méthodes de la chimie quantique

---

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

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

La résolution du système séculaire (9), aboutit aux énergies  $e_k$  et aux coefficients  $C_{tk}$  des OM  $\Phi_k$ .

Dans le modèle à particules indépendantes de Hartree-Fock, la fonction d'onde exprimée sur la base d'un déterminant de Slater assure le principe d'exclusion de Pauli uniquement pour les électrons de même spin, mais il n'en est pas de même pour les électrons de spin antiparallèle. La probabilité de présence de deux électrons de même spin au même point de l'espace est nulle, mais rien n'empêche à deux électrons de spin contraires de se trouver au même point de l'espace. Cette lacune qui constitue le plus grand handicap de la méthode 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. 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.

## Chapitre II: Les méthodes de la chimie quantique

---

- 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  $\varphi_r$  et  $\varphi_s$  de façon que:

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

$\delta_{rs}$  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.

### V. 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) [16, 17] 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 [18].

## Chapitre II: Les méthodes de la chimie quantique

---

### V.1. 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. Equations 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) [19] 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 :

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

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 [20].

## Chapitre II: Les méthodes de la chimie quantique

---

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 [21] :

- Les fonctionnelles LDA (Local Density Approximation) [22] 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  $\alpha$  et une contribution des électrons de spin  $\beta$ .
- 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 [23] (Perdew et Wang), ainsi que celle de Becke [24] (B88) ou bien encore PBE(Perdew-Burke-Ernzerhof) [25]. Nous citerons aussi la fonctionnelle de corrélation PW91[26] et LYP [27] (Lee, Yang et Parr) donnant naissance à la fonctionnelle BLYP [24] par combinaison avec la fonctionnelle d'échange de Becke. Il existe aussi les fonctionnelles méta-GGA utilisant la densité d'énergie cinétique pour correction [28].
- Les fonctionnelles de type hybride combinant une partie de l'énergie d'échange HF et des fonctionnelles de la densité. Nous citerons ici les fonctionnelles très connues comme B3LYP [26] avec 20 % d'échange Hartree-Fock, et PBE0 [27] avec 25 % d'échange Hartree-Fock. Récemment, une nouvelle sous-classe de fonctionnelles hybrides a été développée par différents groupes ; elles sont dites à séparation de portée (Range-Separated Hybrids, RSH) [28]. En effet, dans certains cas spécifiques (transfert de charge à longue distance) les hybrides conventionnels ne parviennent pas à traiter correctement les propriétés moléculaires. Cette nouvelle famille de fonctionnelles hybrides inclut ainsi un pourcentage d'échange exact qui n'est plus constant sur la distance inter-électronique.

## Chapitre II: Les méthodes de la chimie quantique

---

### 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 and 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 et 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] a) L.H. Thomas, *Proc. Cambridge Phil. Soc.* 23, **1927**, 452. b) Fermi, E. *Rend. Accad.*, **1927**, 6, 602.
- [17] a) E. Z. Fermi, *Phys.*, 48, **1928**, 73 ; b) E. Z. Fermi, *Rend. Accad.* 7, **1928**, 342.
- [18] P. Hohenberg, W. Kohn, *Phys. Rev.* 136, 1964, 864.
- [19] W. Kohn, L. J. Sham, *Phys. Rev. A*, 140, 1965, 1133.
- [20] W. Kutzelnigg, W. Klopper, *J. Chem. Phys.* 94, 1985, 1991.
- [21] S. F. Sousa, A. Fernandes, M. J. Ramos, *J. Phys. Chem.* 111, 2007, 10439.
- [22] a) S. H. Vosko, L. Wilk, M. Nusair, *Can. J. Phys.* 58, 1980, 1200. b) T. Ziegler, *Chem. Rev.* 91, 1991, 651.

## Chapitre II: Les méthodes de la chimie quantique

---

- [23] J. P. Perdew, Y. Wang, Phys. Rev. B. 33, 1986, 8800.
- [24] A. D. Becke, Phys. Rev. A. 38, 1988, 3098.
- [25] a) 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.
- [26] 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.
- [27] C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, Phys. Rev. B. 37, 1988, 785.
- [28] J. Tao, J. P. Perdew, V. N. Staroverov, G. E. Scuseria, Phys. Rev. Lett. 91, 2003, 146401.

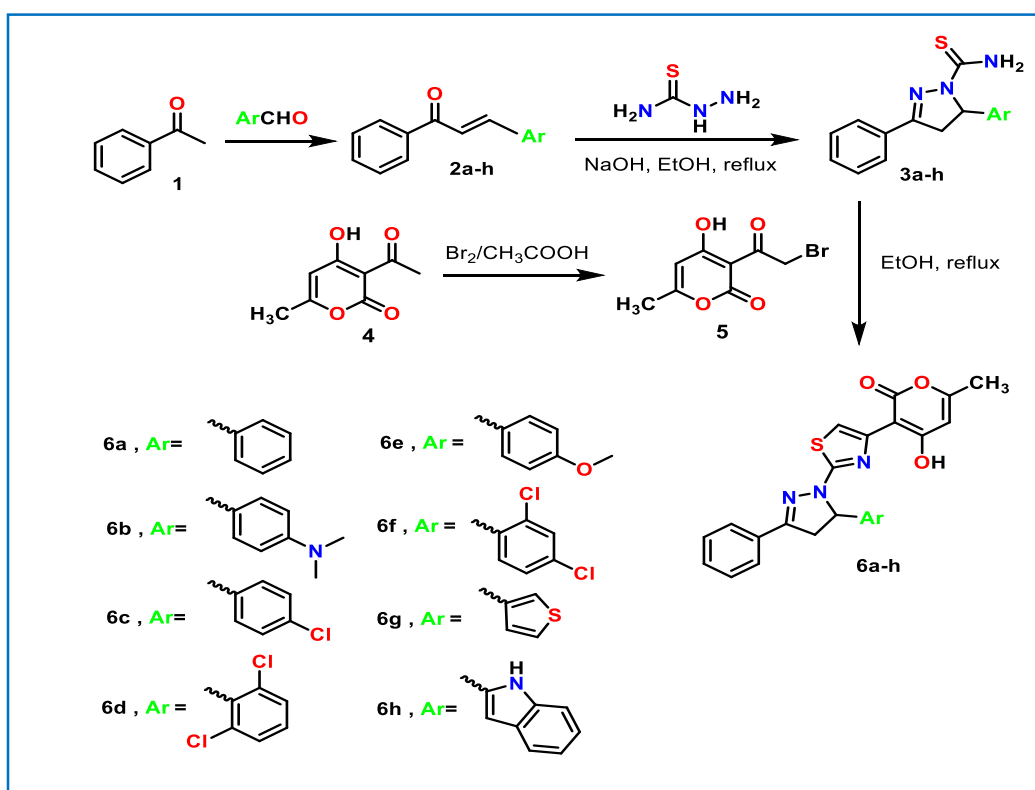
**Chapitre III**  
**Résultats et discussions**

## I. Introduction

Le présent travail, porte sur l'étude théorique de nouveaux composés hétérocycliques hybrides, associant le thiol-pyrazoline avec la pyran-2-one.

Expérimentalement, la réaction du dérivé thioamide **3a-h** avec **5** donne les composés 4-hydroxy-6-méthyl-3-(2-(3-phenyl-5-aryl-4,5-dihydropyrazol-1-yl) thiazol-4-yl) -2H-pyran-2-ones **6a-h**, respectivement (voir schéma 1).

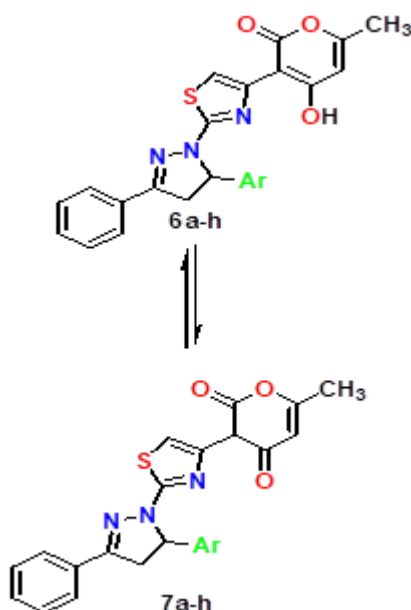
**Schéma 1.** Réaction de synthèse de 4-hydroxy-6-méthyl-3-(2-(3-phenyl-5-aryl-4,5-dihydropyrazol-1-yl) thiazol-4-yl) -2H-pyran-2-ones **6a-h**.



Ces composés peuvent exister sous deux formes tautomères, la forme **tautomère 1** (**6 a-h**), qui est la forme observée expérimentalement et la forme **tautomère 2** (**7 a-h**) (voir schéma 2).

## Chapitre III : Résultats et discussion

Schéma 2. Equilibre tautomère **6a-h**  $\rightleftharpoons$  **7a-h**.



Nous avons considéré dans notre étude les deux formes tautomères, avec les différents substituants (**a-h**) afin de déterminer la forme prédominante dans un premier temps et ensuite comparer leur propriété antioxydant ainsi que leur réactivité. Nous noterons donc, les composés avec la forme **tautomère 1** (série **6**) et les composés avec la forme **tautomère 2** (série **7**).

Notons que nous avons aussi considéré un autre composé fictif au début de nos calculs, en remplaçant l'aryle par un méthyle, dans ses deux formes tautomères ; notés **6** et **7**.

## II. Méthode de calcul

Dans notre étude, nous avons d'abord effectué une optimisation de géométrie de tous les composés en utilisant la méthode DFT (Density functional theory : théorie de la fonctionnelle de la densité) et la fonctionnelle B3LYP [1] avec la base d'orbitales atomiques 6-31G\*. Ces calculs d'optimisation de géométrie sont suivis d'un calcul de fréquence des modes normaux de vibration.

Tous nos calculs ont été réalisés au moyen de la chaîne de programmes Gaussian 09 [2]. Par la suite, nous avons utilisé le logiciel GausView [3] pour visualiser les résultats obtenus et pour les structures en trois dimensions et les orbitales moléculaires frontières.

Pour évaluer la toxicité des composés synthétisés, nous avons utilisé la plateforme PreADMET.

### III. Structures optimisées

Les composés étudiés dans ce travail ont été complètement optimisés au niveau B3LYP/6-31G\* en phase gazeuse. Cette étape est très importante car elle nous permet d'avoir la géométrie la plus stable qui correspondent aux minimums dans la surface d'énergie potentielle.

Les structures optimisées en 3 dimensions des composés **6a-h** (**Tautomère 1**) sont données dans la figure III.1, et celles des composés **7 a-h** (**Tautomère 2**) sont regroupées dans la figure III.2.

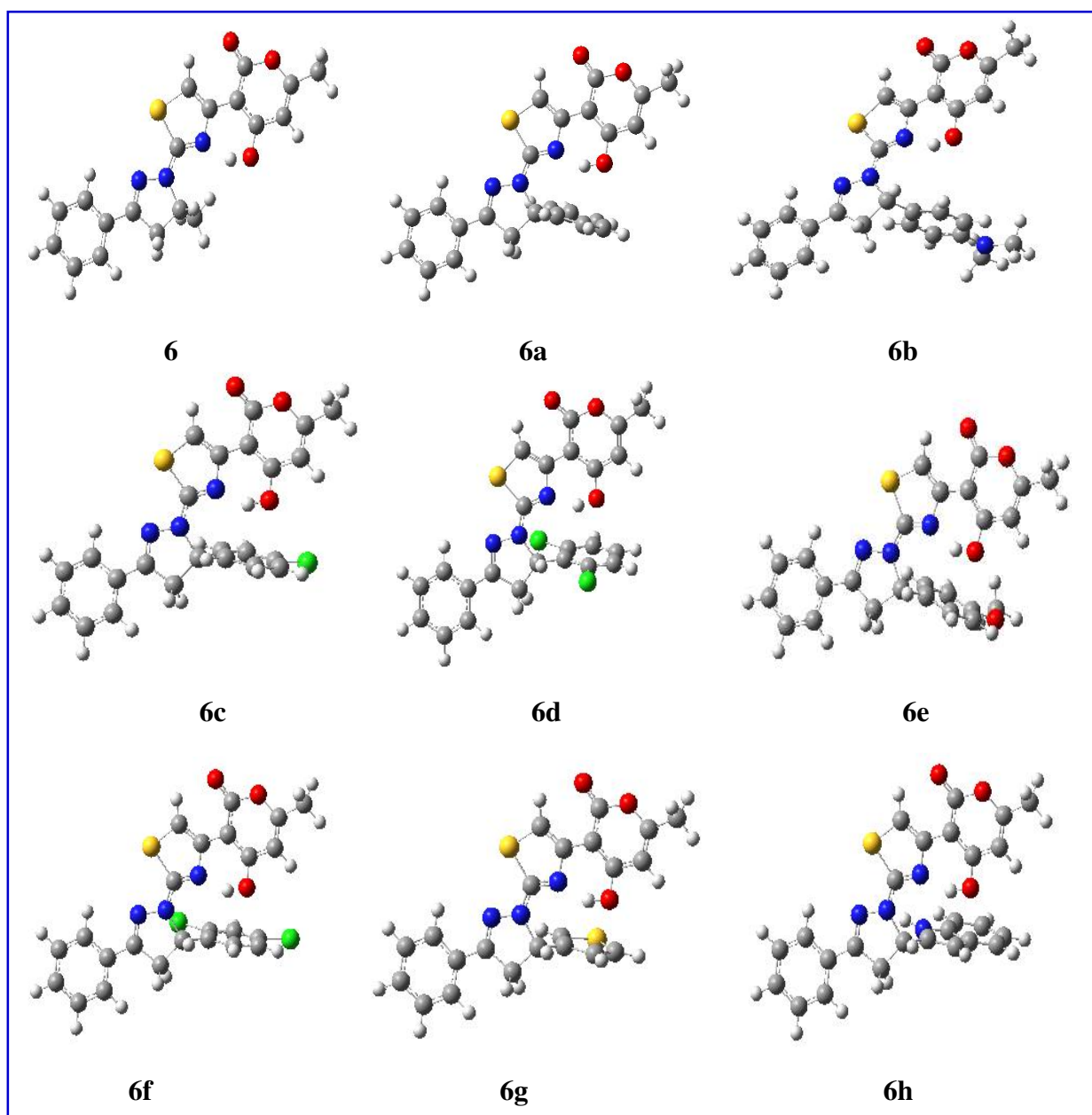


Figure III. 1: Géométries optimisées des composés **6a-h**.

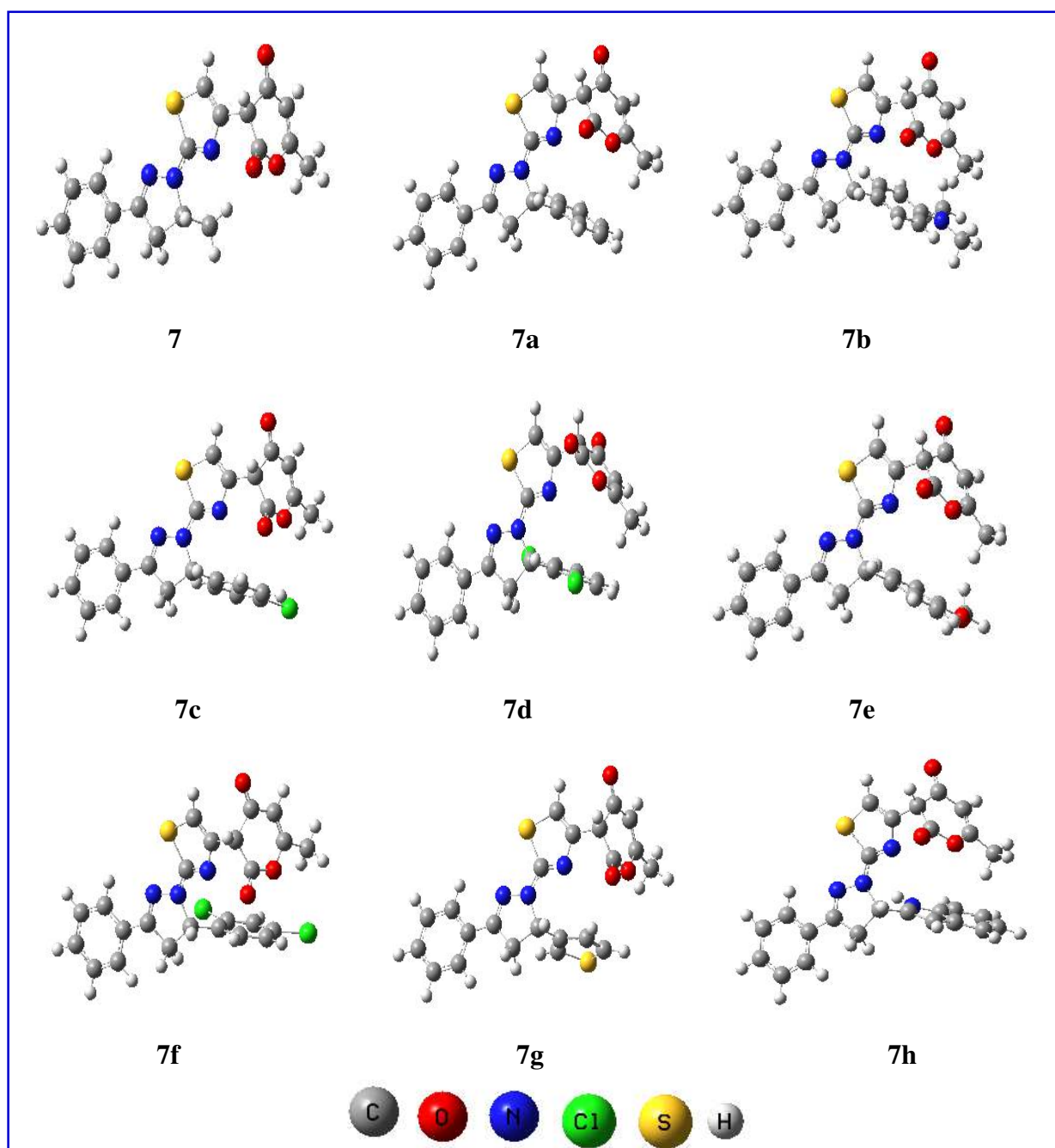


Figure III. 2: Géométries optimisées des composés 7a-h.

Avec : (R= 6 :CH<sub>3</sub>, a : Ph, b : Ph-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, c : Ph-Cl, d : Ph-Cl<sub>2</sub>, e : Ph-OMe, f : Ph-Cl<sub>2</sub>, g : C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>S, h : C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>N ).

## Chapitre III : Résultats et discussion

### IV. Résultats et discussion

#### IV-1. Energies totales

Les Energies totales calculées au niveau B3LYP/6-31G\* en phase gazeuse pour les composés étudiés sont données dans le tableau III.1.

**Tableau III.1:** Energies totales calculées pour les composés au niveau B3LYP/6-31G\*.

		E (Kcal/mol)		
Composés 6		Composés 7		$ \Delta E ^*$
<b>6</b>	-955078,59	<b>7</b>	-955056,21	22,38
<b>6a</b>	-1075366,96	<b>7a</b>	-1075344,50	22,46
<b>6b</b>	-1159408,75	<b>7b</b>	-1159385,85	22,90
<b>6c</b>	-1363754,66	<b>7c</b>	-1363733,10	21,56
<b>6d</b>	-1652135,79	<b>7d</b>	-1652113,31	22,48
<b>6e</b>	-1147206,49	<b>7e</b>	-1147184,13	22,36
<b>6f</b>	-1652138,31	<b>7f</b>	-1652117,21	21,10
<b>6g</b>	-1276629,27	<b>7g</b>	-1276607,21	22,06
<b>6h</b>	-1157905,94	<b>7h</b>	-1157883,95	21,99

$$|\Delta E|^* = E_{\text{Composé 6}} - E_{\text{Composé 7}}$$

Les résultats de nos calculs montrent que les énergies des composés sous la forme **tautomère 1** (composés **6**) sont plus basses que celle du **tautomère 2** (composés **7**) pour tous les substituants considérés. La forme énolique est donc géométriquement plus stable que la forme cétonique. Ce résultat est en bon accord avec les observations expérimentales.

Nous notons aussi que la différence d'énergie entre les deux tautomères ( $\Delta E$ ) est presque la même dans tous les cas considérés. Cette différence d'énergie est légèrement plus basse pour les composés **c**, **f** et **h**, montrant que la forme cétonique est légèrement plus stable avec les substituants **Ph-Cl** et **l'indole**.

## Chapitre III : Résultats et discussion

---

Nous concluons que le changement du substituant n'a pas d'influence sur le déplacement de l'équilibre tautomère **6a-h** – **7a-h**.

### IV.2. Analyse NBO

L'analyse NBO (Natural Bond Orbital) est une méthode efficace pour étudier la liaison intra- et intermoléculaire et pour étudier le transfert de charge dans les systèmes moléculaires [4].

Il peut également être utilisée pour estimer la délocalisation de la densité électronique entre les orbitales de type Lewis occupées et les NBO non-Lewis inoccupés, ce qui correspond à une interaction donneur-accepteur stabilisante [5]. L'analyse NBO implique le calcul de l'énergie de stabilisation ou de perturbation du second ordre, notée  $E^{(2)}$ . Cette énergie quantifie le degré auquel les systèmes moléculaires sont stabilisés par le transfert de charge des groupes donneurs aux groupes accepteurs. Une valeur  $E^{(2)}$  élevée indique une forte interaction entre les donneurs et les accepteurs d'électrons, ainsi qu'un niveau significatif de conjugaison dans l'ensemble du système. [6].

Nous donnons dans tableau III.2, les principales interactions intramoléculaires pour les composés **6** et **7** avec les énergies correspondantes. La numérotation des atomes est donnée dans la figure III.3.

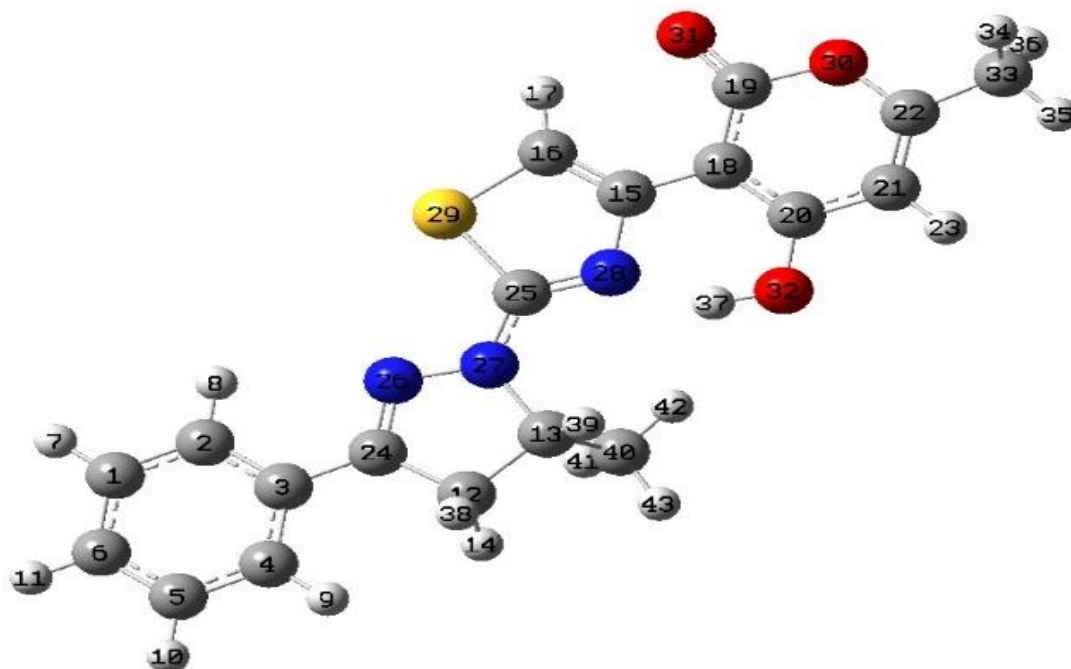
## Chapitre III : Résultats et discussion

**Tableau III. 2:** Energies de stabilisation E (2) des principales interactions donneur-accepteur.

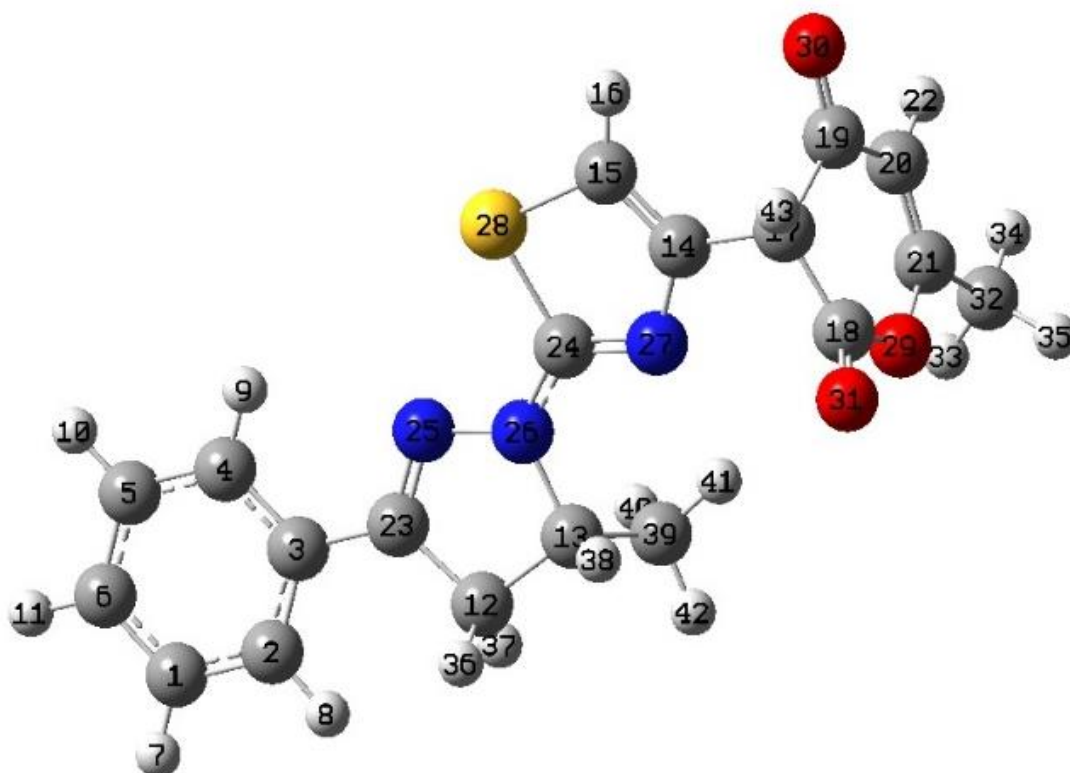
Composé 6			Composé7		
Donneur	Accepteur	E <sup>(2)</sup> (kJ/mol)	Donneur	Accepteur	E <sup>(2)</sup> (kJ/mol)
$\pi$ (C1=C2)	$\pi^*$ (C3=C4)	19,79	$\pi$ (C1=C6)	$\pi^*$ (C2=C3)	20,79
	$\pi^*$ (C5=C6)	20,81		$\pi^*$ (C4=C5)	18,78
$\pi$ (C3=C4)	$\pi^*$ (C1=C2)	18,60	$\pi$ (C2=C3)	$\pi^*$ (C1=C6)	19,82
	$\pi^*$ (C5=C6)	19,63		$\pi^*$ (C4=C5)	18,63
	$\pi^*$ (C24=N26)	22,15		$\pi^*$ (C23=N25)	21,95
$\pi$ (C5=C6)	$\pi^*$ (C1=C2)	18,70	$\pi$ (C4=C5)	$\pi^*$ (C1=C6)	20,77
	$\pi^*$ (C3=C4)	20,98		$\pi^*$ (C2=C3)	19,73
$\pi$ (C18=C20)	$\pi^*$ (C15=C16)	22,17	$\pi$ (C20=C21)	$\pi^*$ (C19=O30)	25,79
	$\pi^*$ (C19=O31)	35,07			
$\pi$ (C21=C22)	$\pi^*$ (C18=C20)	20,40	$\pi$ (C24=N27)	$\pi^*$ (C14=C15)	19,62
$\pi$ (C25=N28)	$\pi^*$ (C15=C16)	16,12	LP (1) (N26)	$\pi^*$ (C23=N25)	25,12
				$\pi^*$ (C24=N27)	59,86
$\pi$ (C 15 - C 16)	$\pi^*$ ( C 18 - C 20)	10,41	LP (1) (N27)	$\sigma^*$ (C24-S28)	18,82
LP (1) (N27)	$\pi^*$ (C24=N26)	24,26	LP (2) (S28)	$\pi^*$ (C14=C15)	15,87
	$\pi^*$ (C25=N28)	64,24		$\pi^*$ (C24=N27)	22,87
LP (2) (S29)	$\pi^*$ (C15=C16)	15,20	LP (2) (O29)	$\pi^*$ (C18=O31)	31,21
	$\pi^*$ (C25=N28)	26,16		$\pi^*$ (C20=C21)	29,89
LP (1) (N28)	$\sigma^*$ (C25-S29)	16,16	LP (2) (O30)	$\sigma^*$ (C17-C19)	20,82
				$\sigma^*$ (C19-C20)	16,36
LP (2) (O30)	$\pi^*$ (C19=O31)	32,47	LP (2) (O31)	$\sigma^*$ (C17-C18)	17,08
	$\pi^*$ (C21=C22)	34,13		$\sigma^*$ (C18-O29)	41,11
LP (2) (O31)	$\sigma^*$ (C18-C19)	13,71			
	$\sigma^*$ (C19-O30)	41,47			
LP (2) (O32)	$\pi^*$ (C18=C20)	42,81			
LP ( 1) N 28	LP*( 1) H 37	74,95			

**BD (1) est  $\sigma$** : l'orbitale liant; **BD (1)\* est  $\sigma^*$** : orbitale anti-liant; **LP(1) et LP(2)** : sont le 1er et le 2 e doublet libre, respectivement.

## Chapitre III : Résultats et discussion



Composé 6



Composé 7

Figure III. 3: Composés 6 et 7 avec la numérotation des atomes.

## Chapitre III : Résultats et discussion

---

Les résultats NBO montre une délocalisation entre les différents cycles constituant les composés **6** et **7**.

La forme énolique (composé **6**) est particulièrement stabilisée par l'interaction entre le doublet de l'azote **N<sub>27</sub>** avec l'orbitales antiliante  $\pi^*$  (**C<sub>25</sub>=N<sub>28</sub>**). Cette interaction stabilise la forme énolique de **64,24 kJ/mol**. L'énergie de la même interaction vaut **59,86 kJ/mol** dans le cas de la forme cétonique.

La forme énolique est aussi stabilisée par l'interaction entre  $\pi$  (**C<sub>18</sub>=C<sub>20</sub>**) et  $\pi^*$  (**C<sub>19</sub>=O<sub>31</sub>**), entre le doublet non liant de **O<sub>31</sub>** avec  $\sigma^*$  (**C<sub>19</sub>-O<sub>30</sub>**) et entre le doublet non liant de **O<sub>32</sub>** et  $\pi^*$  (**C<sub>18</sub>=C<sub>20</sub>**), ces interactions stabilise le composé **6** avec **35,07 kJ/mol**, **41,47 kJ/mol** et **42,81 kJ/mol** respectivement.

Nous remarquons une stabilisation due à l'interaction entre le doublet de **N<sub>28</sub>** et l'hydrogène **H<sub>37</sub>**, ce qui indique une présence d'une liaison hydrogène intramoléculaire stabilisante avec une énergie de **74.95 kJ/mol**.

Nous notons aussi une conjugaison entre la double liaison **C<sub>15</sub> - C<sub>16</sub>** du cycle thiazole et la double liaison **C<sub>18</sub> - C<sub>20</sub>** du cycle pyranone. Ceci montre une conjugaison entre tout le squelette moléculaire de la forme énolique et qui explique la stabilité de cette dernière comparée à la forme cétonique.

## Chapitre III : Résultats et discussion

### IV-2-Polarité

Les moments dipolaires calculés au niveau B3LYP/6-31G\* pour les composés **6** et **7** sont donnés dans le tableau III.3.

**Tableau III. 3:** Moments dipolaires calculés pour les composés considérés.

$\mu$ (Debye)			
Composés 6		Composés 7	
<b>6</b>	7,36	<b>7</b>	5,81
<b>6a</b>	7,44	<b>7a</b>	6,31
<b>6b</b>	8,49	<b>7b</b>	8,16
<b>6c</b>	7,18	<b>7c</b>	4,75
<b>6d</b>	7,63	<b>7d</b>	6,27
<b>6e</b>	7,47	<b>7e</b>	6,83
<b>6f</b>	7,29	<b>7f</b>	3,72
<b>6g</b>	7,22	<b>7g</b>	4,59
<b>6h</b>	7,00	<b>7h</b>	5,92

Le moment dipolaire mesure la polarité de la molécule, Cette polarité est due à la différence d'électronégativité entre les atomes qui la composent,

Les valeurs des moments dipolaires calculés pour nos systèmes sont consignées dans le tableau III.3, L'ordre de polarité croissant est donné ci-dessous :

**Composés 6 :** **6h** < **6c** < **6g** < **6f** < **6** < **6e** < **6a** < **6d** < **6b** ,

**Composés 7 :** **7f** < **7g** < **7c** < **7** < **7h** < **7d** < **7a** < **7e** < **7b** ,

## Chapitre III : Résultats et discussion

---

D'après nos résultats, les composés étudiés sont plus polaires dans leurs formes énolique ; en effet les moments dipolaires calculés pour les composés **6** sont plus élevés que ceux des composés **7**,

Le moment dipolaire des composés **7** sont influencés par la nature des substituants, par contre dans le cas des composés **6**, le moment dipolaire varie légèrement avec le changement du substituant,

Les composés **6** et **7** sont plus polaires avec le substituant **Ph-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>**, en effet les composés **6b** et **7b** sont les plus polaires par rapport aux autres composés des séries **6** et **7** respectivement, Ceci est peut-être dû à l'effet mésomère donneur élevé pour **N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>** comparé aux autres substituants,

Le composé **6h** substitué par l'**indole** est le moins polaire des composés de la série **6**, en revanche dans le cas de la série **7** c'est le composé **7f** avec le substituant **Ph-Cl<sub>2</sub>** qui présente le moment dipolaire le plus faible,

### IV-3- Réactivité

Les énergies des orbitales moléculaires frontières HOMO et LUMO sont des paramètres très importants pour la réaction chimique, La HOMO est l'orbitale qui agit principalement comme un donneur d'électrons et la LUMO est l'orbitale qui agit en grande partie comme accepteur d'électrons. L'énergie de la HOMO est directement liée au potentiel d'ionisation, l'énergie de la LUMO est directement liée à l'affinité électronique, La différence d'énergie entre les orbitales HOMO et LUMO est appelée gap énergétique qui renseigne sur la stabilité et la réactivité des molécules [7].

Les énergies des orbitales moléculaires frontières HOMO-LUMO et les Gap HOMO-LUMO ( $\Delta E$ ) calculés sont consignés dans le tableau III.4.

## Chapitre III : Résultats et discussion

**Tableau III. 4:** Résultats des énergies des orbitales moléculaires frontières et les Gap HOMO-LUMO ( $\Delta E$ ) calculés,

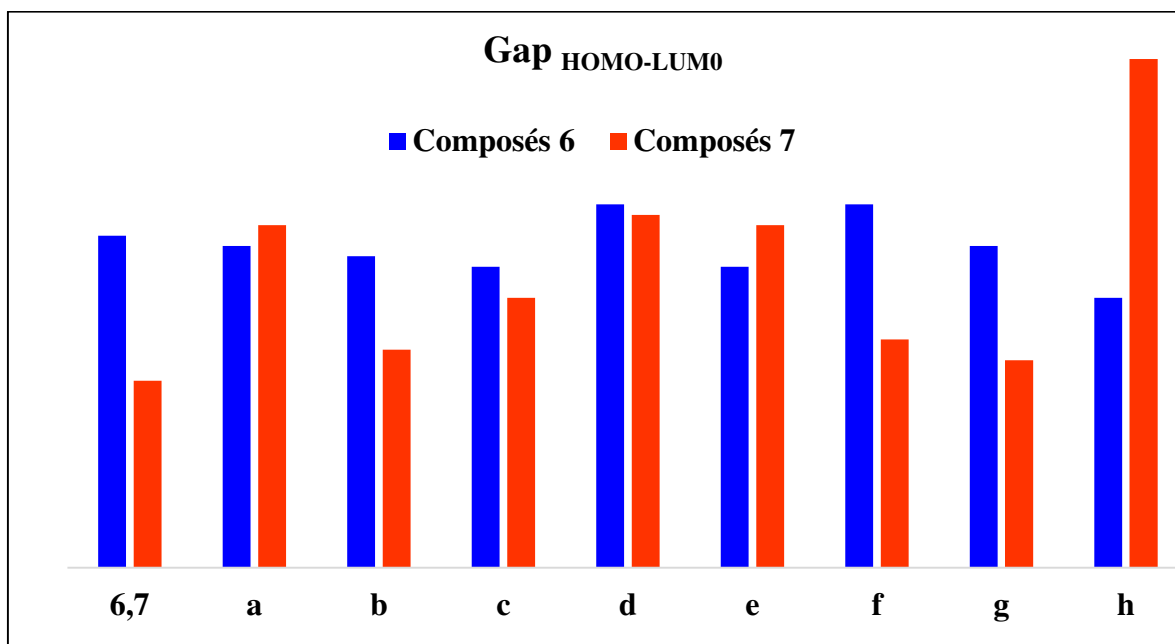
	E (eV)						
	$E_{\text{HOMO}}$	$E_{\text{LUMO}}$	$\Delta E$	$E_{\text{HOMO}}$	$E_{\text{LUMO}}$	$\Delta E$	
<b>6</b>	-5,28	-1,75	3,52	<b>7</b>	-5,42	-2,04	3,38
<b>6a</b>	-5,24	-1,74	3,51	<b>7a</b>	-5,46	-1,93	3,53
<b>6b</b>	-5,11	-1,60	3,50	<b>7b</b>	-5,26	-1,84	3,41
<b>6c</b>	-5,37	-1,86	3,49	<b>7c</b>	-5,55	-2,09	3,46
<b>6d</b>	-5,26	-1,70	3,55	<b>7d</b>	-5,48	-1,94	3,54
<b>6e</b>	-5,21	-1,71	3,49	<b>7e</b>	-5,43	-1,90	3,53
<b>6f</b>	-5,26	-1,70	3,55	<b>7f</b>	-5,56	-2,14	3,42
<b>6g</b>	-5,29	-1,78	3,51	<b>7g</b>	-5,48	-2,08	3,40
<b>6h</b>	-5,32	-1,86	3,46	<b>7h</b>	-5,62	-1,93	3,69

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

Notons que lorsque la différence d'énergie entre les orbitales moléculaires HOMO et LUMO est élevée, l'écoulement des électrons est difficile, ce qui rend la molécule dur et moins réactif, D'autre part, lorsque le gap énergétique HOMO-LUMO est plus faible, rend l'écoulement facile des électrons, ce qui rend la molécule molle, ceci gouverné par le principe de la théorie des orbitales moléculaires frontières (FMO),

Les différences d'énergies entre les orbitales HOMOs et LUMOs (**Gaps**) calculées et la représentation des orbitales moléculaires frontières des composés sont regroupées dans les figure (III.4, III.5, III. 6) respectivement.

## Chapitre III : Résultats et discussion



**Figure III. 4 :** Représentation graphique des Gap<sub>H-L</sub> des composés **6** et **7**.

Dans le cas de la série **6**, le composé **6h** (substitué par l'**indole**) est le plus réactif car il présente le Gap<sub>H-L</sub> le moins élevé de la série. Nous notons que les deux composés **6d** et **6f** sont les moins réactifs, dans le cas de la forme énolique.

Dans le cas de la série **7**, le contraire est observé, avec le substituant **indole** la forme cétonique est moins réactive, Nous notons que le gap énergétique augmente en passant de la forme énolique à la forme cétonique.

Remarquons que dans ce cas, le composé **7** présente le gap énergétique le plus bas et donc c'est le plus réactif de la série.

En passant de la forme énolique à la forme cétonique, nous notons que le gap énergétique augmente dans le cas des substituants **phényle**, **Ph-OMe** et l'**indole**, pour les autres substituants, le gap diminue, indiquant que la forme cétonique est plus réactive et donc moins stable.

Les orbitales moléculaires frontières HOMO et LUMO sont représentées dans les figures III.5 et III.6.

## Chapitre III : Résultats et discussion

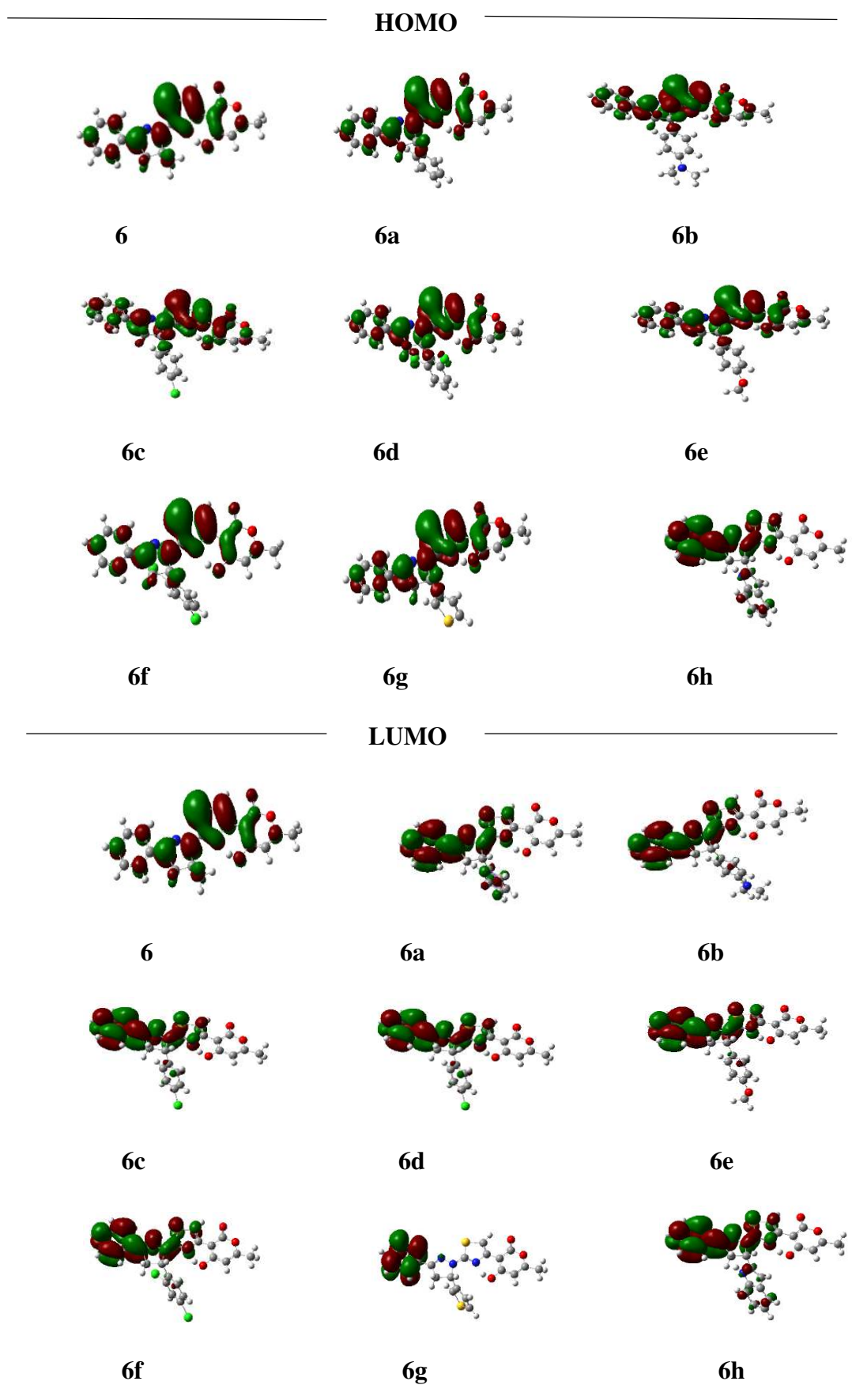
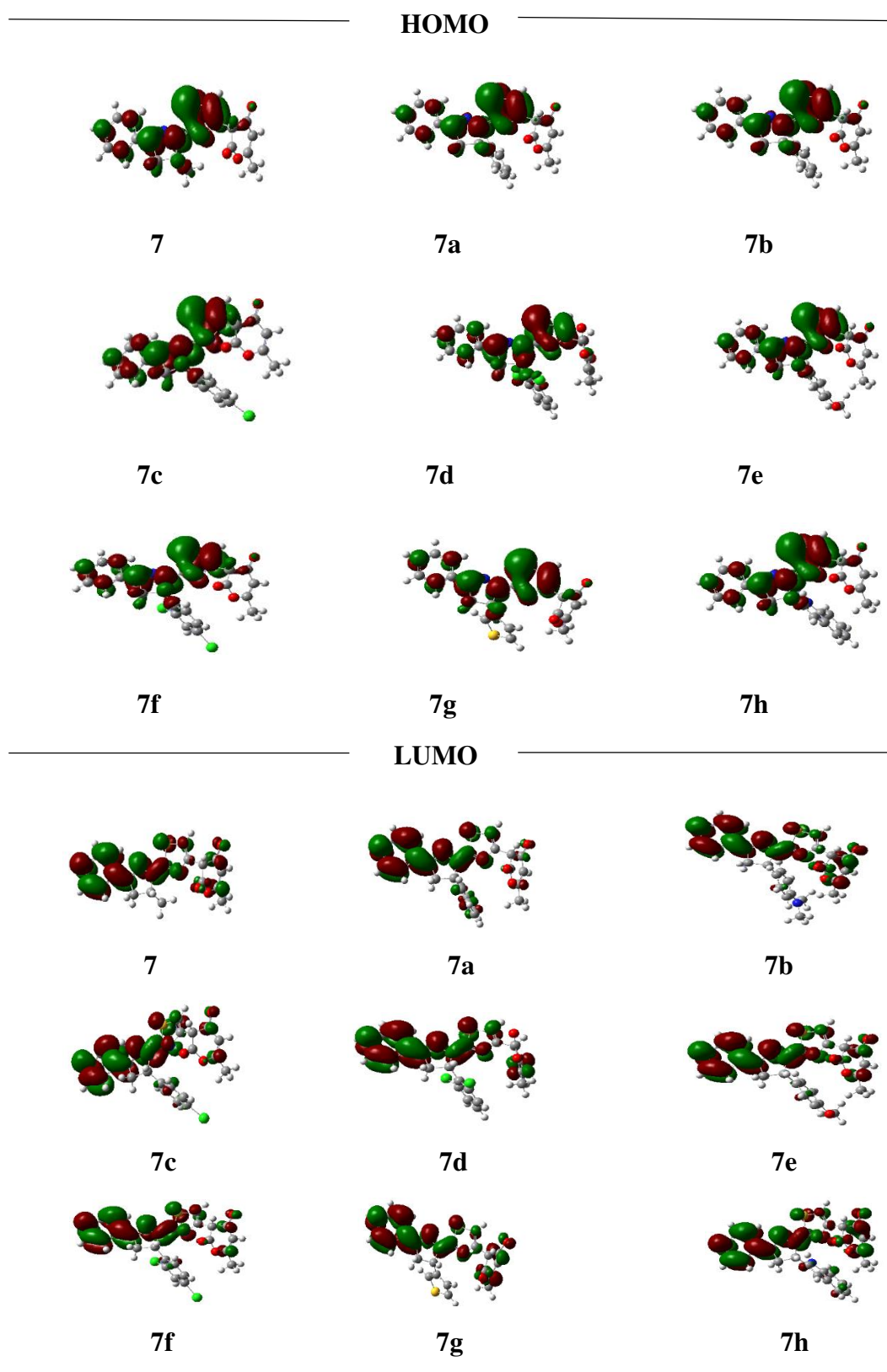


Figure III. 5: Représentation des orbitales moléculaires frontières des composés 6.



**Figure III. 6:** Représentation des orbitales moléculaires frontières des composés **7**.

## Chapitre III : Résultats et discussion

---

Les résultats montrent que la HOMO est délocalisée sur l'ensemble du squelette moléculaire pour le composé **6** avec la participation des différents cycles constituant ce composé. Pour les composés **6a-h**, nous remarquons que l'aryle avec les différents substituants ne participe pas à cette orbitale moléculaire (HOMO), en effet il ya aucune densité sur ce groupement et ce quel que soit le substituant.

La LUMO des composés **6a-h** est localisée sur les cycles pyrazoline et thiazole avec une grande densité sur le phenyl du cycle pyrazoline, Nous notons que le cycle pyranone et l'aryle (avec les différents substituants) du cycle thiazole ne participent pas à la LUMO.

Pour les composés **7**, la HOMO est délocalisée sur les deux cycles pyrazoline et thiazole, nous ne notons aucune densité sur le cycle pyranone. Nous remarquons que l'aryle du cycle thiazole ne participe pas à la HOMO.

La LUMO des composés **7** est localisée sur les deux cycles pyrazoline et thiazole avec une faible densité sur la pyranone, Remarquons que l'aryle avec les différents substituants ne participe pas à la LUMO des composés **7**.

Ces résultats nous permettent de conclure que l'aryle avec les différents substituants n'a pas une grande influence sur la nucléophilie de ces composés.

### IV-4- Descripteurs théoriques de l'activité antioxydante

Les antioxydants sont des molécules naturellement présentes dans de nombreux aliments et qui ont pour fonction de capter les radicaux libres, Ces derniers endommagent nos cellules, y compris l'ADN, et sont responsables notamment du vieillissement des cellules,

Les principaux oxydants dans les milieux biologiques sont les radicaux libres et les métaux de transition, Il existe trois mécanismes importants [8],

- ✓ **Transfert d'atome d'hydrogène (HAT)** : L'antioxydant agit avec le radical libre par transfert d'un atome d'hydrogène via la rupture homolytique de la liaison N-H dans l'amine ou la liaison O-H dans les composés phénoliques,
- ✓ **Transfert d'un électron suivi de celui d'un proton (SET-PT)** : Deux réactions montrent une dissociation inhomogène de l'hydrogène, réaction est mesurée par une IP et réaction par une PDE, Le potentiel d'ionisation (PI) d'une molécule est l'énergie minimale qu'il faut lui

## Chapitre III : Résultats et discussion

fournir pour arracher un électron, Plus un composé aromatique est substitué par des groupements donneurs d'électrons, plus son PI est faible et plus son caractère réducteur est grand.

✓ **Transfert d'un proton suivi du départ d'un électron (SPLET)** : L'affinité protonique (PA) et l'enthalpie de transfert de l'électron (ETE) sont des paramètres Thermodynamiques qui caractérisent le mécanisme SPLET.

Nous intéressons dans ce qui suit à l'activité antioxydante des composés étudiés du point de vue théorique, en comparant uniquement leur pouvoir donneur d'électrons.

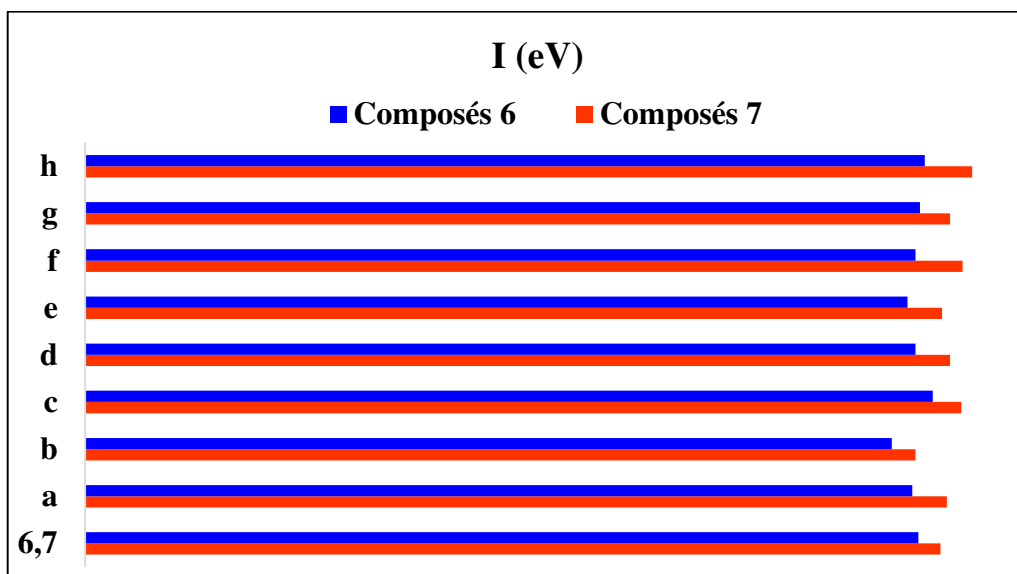
Nous donnons dans le tableau III,5 et dans la figure III,7, les valeurs des énergies d'ionisation et la représentation graphique des énergies d'ionisation des composés des composés **6** et **7** (Respectivement).

**Tableau III. 5:** Energies d'ionisation calculées pour les composés 6 et 7.

		I (eV)	
<b>6</b>	5,28	<b>7</b>	5,42
<b>6a</b>	5,24	<b>7a</b>	5,46
<b>6b</b>	5,11	<b>7b</b>	5,26
<b>6c</b>	5,37	<b>7c</b>	5,55
<b>6d</b>	5,26	<b>7d</b>	5,48
<b>6e</b>	5,21	<b>7e</b>	5,43
<b>6f</b>	5,26	<b>7f</b>	5,56
<b>6g</b>	5,29	<b>7g</b>	5,48
<b>6h</b>	5,32	<b>7h</b>	5,62

**I = - E<sub>HOMO</sub>**

## Chapitre III : Résultats et discussion



**Figure III.7:** Représentation graphique des énergies d'ionisation des composés 6 et 7.

Dans cette partie nous nous intéressons à la relation entre la structure et la propriété anti-oxydante des composés étudiés, Nous allons corréler le pouvoir donneur d'électrons de nos composés à leur pouvoir antioxydant.

D'après les résultats trouvés, l'énergie d'ionisation calculée pour la forme cétonique est plus élevée par rapport à celle de la forme énolique, quel que soit le substituant, Le pouvoir donneur d'électrons (pouvoir antioxydant) est donc plus élevé pour les composés 6.

Le composé **6b** (**Ph-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>**) est caractérisé par l'énergie d'ionisation la plus faible et donc possède le plus grand pouvoir antioxydant, suivie du composé **6e** (**Ph-OMe**).

Nous notons aussi que le composé **6h** avec l'**indole**, possède le plus faible pouvoir antioxydant.

Un résultat cohérent est trouvé pour la forme cétone, le **7b** présente la plus grande activité antioxydante et le composé **7h** la plus faible activité antioxydante.

Expérimentalement, c'est le composé **6g** qui présente la meilleure activité antioxydante ; et les composés **6f** et **6d** sont les moins réactifs, Nos résultats ne sont donc pas en accord avec les observations expérimentales.

Il nous a semblé intéressant de calculer les indices de réactivité issue de la DFT [9,13] pour comparer la réactivité des composés étudiés ainsi que leur propriété antioxydante, ces indices sont calculés comme suit :

## Chapitre III : Résultats et discussion

Le potentiel chimique est décrit : ( $\mu = -\chi = E_{\text{HOMO}} + E_{\text{LUMO}} / 2$ ),

L'électronégativité absolue ( $\chi$ ) est donnée par la relation : ( $\chi = (\text{IP} + \text{EA}) / 2$ ),

La dureté globale ( $\eta$ ) : ( $\eta = (E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}) / 2$ ),

La douceur globale ( $S$ ) : ( $S = 1/2\eta$ ),

Les résultats sont consignés dans le tableau III.6.

**Tableau III.6:** Descripteurs chimiques quantiques des composés.

Composé 6			Composé 7				
	$\mu$ (eV)	$\eta$ (eV)	S (eV)		$\mu$ (eV)	$\eta$ (eV)	S (eV)
<b>6</b>	-3,52	1,76	0,28	<b>7</b>	-3,73	1,69	0,30
<b>6a</b>	-3,49	1,76	0,28	<b>7a</b>	-3,70	1,77	0,28
<b>6b</b>	-3,36	1,75	0,29	<b>7b</b>	-3,55	1,71	0,29
<b>6c</b>	-3,61	1,75	0,29	<b>7c</b>	-3,82	1,73	0,29
<b>6d</b>	-3,49	1,78	0,28	<b>7d</b>	-3,71	1,77	0,28
<b>6e</b>	-3,46	1,75	0,29	<b>7e</b>	-3,67	1,77	0,28
<b>6f</b>	-3,49	1,78	0,28	<b>7f</b>	-3,85	1,71	0,29
<b>6g</b>	-3,54	1,76	0,28	<b>7g</b>	-3,78	1,70	0,29
<b>6h</b>	-3,59	1,73	0,29	<b>7h</b>	-3,78	1,85	0,27

## Chapitre III : Résultats et discussion

---

- **Potentiel chimique :**

Le potentiel chimique  $\mu$  caractérise la tendance des électrons à s'échapper d'un système en équilibre.

Un bon nucléophile est associé à un potentiel chimique très haut (électronégativité basse) et à une grande dureté chimique.

Nos résultats montrent que le potentiel chimique calculé pour la forme énolique est plus élevé par rapport à la forme cétonique, par conséquent la forme énolique est meilleur nucléophile.

Notons qu'un bon nucléophile est un indice de bonne activité antioxydante, La comparaison des résultats donne le composé **6b** le plus nucléophile (le plus antioxydant) de la série et le composé **6g** est le moins nucléophile (le moins antioxydant), Ceci est cohérent avec le calcul de l'énergie d'ionisation, Notons que nous obtenons le même ordre en comparant l'énergie d'ionisation et le potentiel chimique.

- **Dureté et douceur chimique :**

La dureté ( $\eta$ ) et la douceur (**S**) sont un concept utile pour comprendre le comportement des systèmes.

La dureté donne une idée sur la durée relative d'une molécule à conserver les électrons dans son environnement, en effet : soient deux molécules **A** et **B**, si la dureté de la molécule **A** est inférieure à celle de la molécule **B**, alors ceci signifie que la molécule **A** conservé peu les électrons dans son environnement par rapport à la molécule **B** [14].

Les résultats montrent que la dureté chimique du composé **6h** est la plus basse de la série. Ce composé conserve moins ses électrons et donc c'est le plus réactif. Pour la forme cétonique, un résultat équivalent est observé, le composé **7h** est le moins dur de la série.

Nous notons aussi qu'il n'y a pas un grand changement dans le calcul de la dureté chimique avec le changement du substituant.

## Chapitre III : Résultats et discussion

---

### V- Evaluation de la toxicité

Un médicament doit présenter un profil de sécurité acceptable dans toutes les études toxicologiques requises, La toxicité varie selon la dose, la fréquence, la durée d'exposition, et le temps d'apparition des signes clinique.

Le serveur PreADMET utilise des descripteurs permettent non seulement de déterminer le profil de sécurité mais aussi de simuler les degrés des effets toxiques potentiels d'un composé envers plusieurs tests qui sont :

➤ **Test d'Ames** : est un test biologique permettant de déterminer le potentiel mutagène d'un composé chimique suggéré par le Dr Bruce Ames [15].

➤ **La cancérogénicité** : est une toxicité qui provoque le cancer dans le corps,

PreADMET prédit le résultat à partir de son modèle, qui est construit à partir des données du NTP (National Toxicology Program), qui sont les résultats des tests de cancérogénicité in vivo sur souris et rats pendant 2 ans.

Dans cette dernière partie de notre travail, nous nous sommes intéressés à la toxicité des composés synthétisés, Le profil de la toxicité des composés **6** (composés synthétisés et plus stable théoriquement) à partir du serveur PreADMET est présenté dans **le tableau III.7**.

## Chapitre III : Résultats et discussion

**Tableau III .7:** Résultats des tests de toxicité calculés par plateforme PreADMET.

Composés 6			
	Ames_test	Carcino_Mouse	Carcino_Rat
<b>6</b>	Mutagène	Positive	Négative
<b>6a</b>	Mutagène	Négative	Négative
<b>6b</b>	Mutagène	Positive	Négative
<b>6c</b>	Mutagène	Positive	Négative
<b>6d</b>	Mutagène	Positive	Négative
<b>6e</b>	Mutagène	Positive	Négative
<b>6f</b>	Mutagène	Positive	Négative
<b>6g</b>	Mutagène	Positive	Négative
<b>6h</b>	Mutagène	Négative	Négative

Pour les paramètres liés à la toxicité, le test d'Ames a été vérifié, il se fait par l'utilisation de souches bactériennes, mesurant la mutagénicité des molécules.

En se basant sur les résultats PreAdmet mis en évidence par **le tableau III.7**, toutes les molécules se sont révélées mutagènes en relation avec le Test d'Ames et elles sont capables d'induire des mutations spécifiques chez la bactérie *Salmonella typhimurium* pour donner une bactérie autotrophe vis-à-vis de l'histidine.

Pour ce qui est du test de cancérogénicité, le pouvoir cancérigène n'a pas été observé pour les molécules **6a et 6h** chez les souris, en revanche dans le cas des composés **6, 6b, 6c, 6d, 6e, 6f et 6g**, le test est positif, ce qui signifie que ces molécules possèdent un effet cancérigène. Par ailleurs, le pouvoir cancérigène n'a pas été observé (négatif) chez les rats dans le cas de tous les composés.

## Chapitre III : Résultats et discussion

---

### Références bibliographiques

- [1] M, J, Frisch, G, W, Trucks, H, B, Schlegel, G, E, Scuseria, M, A, Robb, J, R, Cheeseman, G, Sca  
Imani, V, Barone, B, Mennucci, G, A, Petersson, et al., Gaussian09, Revision D, 01 ; Gaussian Inc:  
Pittsburgh, PA, 2009,
- [2] A, Jamadar, A, K, Duhme-Klair, K, Vemuri, M, Sritharan, P, Dandawate, S, Padhye,  
T, Dalton, (42), 9192, 2012,
- [3] A, D, Becke, Phys, A, Rev, 38, 1988, 3098, b) C, Lee, W, Yang, R, G, Parr, Phys, Rev,  
B, 1988, (37), 785, c) P, J, Stephens, F, J, Devlin, C, F, Chabalowski, M, J, Frisch, J, Phys,  
Chem, (98), 11623, 1994 ,
- [4] K, Fukui, J, World, Scientific, 150-170 (1997) (1981- 1990),
- [5] F, De Proft, J, M, Martin, P, Geerlings, J, Chem, Phys, Lett., 256, 400 (1996),
- [6] R, R, Contreras, P, Fuentealba, M, Galván, P, Pérez, J, Chem, Phys, Lett., 304, 405 (1999),
- [7] K, Fukui, Theory of Orientation and Stereoselection, Springer-Verlag, New York, 1975,
- [8] T, A, Koopmans, Physica, (1) , 104, 1933,
- [9] L, A, Flippin, D, W, Gallagher and K, Jalali-Araghi, J, Org, Chem., 54, 1430 (1989),
- [10] R, G, Parr, L, V, Szentpály and S, Liu, J, Am, Chem, Soc., 121, 1922 (1999),
- [11] P, K, Chattaraj and S, Giri, J, Phys, Chem, A., 111, 11116 (2007),
- [12] J, Padmanabhan, R, Parthasarathi, V, Subramanian and P, K, Chattaraj, J, Phys, Chem,  
A., 111, 1358 (2007),
- [13] P, W, Ayers and R, G, Parr, J, Am, Chem, Soc., 122, 2010 (2000),
- [14] N, O, Obi-Egbedi, I, B, Obot, M, I, El-Khaiary, S, A, Umoren and E, E, Ebenso, Int, J,  
Electro Chem, Sci., 6, 5649 (2011),
- [15] B, N, Ames, et al, PNAS, (69), 3128, 1972,

## **Conclusion générale**

## Conclusion générale

---

### Conclusion générale

L'objectif de notre travail est l'étude des effets des substituants sur les propriétés moléculaires et la réactivité chimique de la 4-hydroxy-6-méthyl-3-(2-(3-phenyl-5-aryl-4,5-dihydropyrazol-1-yl)thiazol-4-yl)-2*H*-pyran-2-ones, à l'aide de descripteurs quantiques. Ces propriétés moléculaires ont été calculées au moyen de la chaîne de programmes Gaussian 09. Nous avons étudié 09 composés ayant la même structure et qui diffèrent par le substituant sur l'aryle du cycle thiazole.

Ces composés peuvent exister sous deux formes tautomères, la forme énolique et la forme cétonique.

Nos résultats donnent la forme énolique plus stable que la forme cétonique, ce résultat est en bon accord avec les observations expérimentales. Nous avons noté que le changement du substituant n'a pas d'influence sur le déplacement de l'équilibre tautomère 6a-h –7a-h.

L'analyse NBO a montré une stabilisation due à la présence d'une liaison hydrogène intramoléculaire pour la forme énolique. Cette analyse a montré aussi une conjugaison entre tout le squelette moléculaire de la forme énolique ce qui explique la stabilité de cette dernière comparée à la forme cétonique.

Les composés **6b** et **7b** sont plus polaires par rapport aux autres composés des séries **6** et **7** respectivement.

Nous avons trouvé que le composé **6h** est le plus réactif et les deux composés **6d** et **6f** sont les moins réactifs, dans le cas de la forme énolique.

Nous avons noté que l'aryle avec les différents substituants ne participe pas à l'orbitale moléculaire (HOMO), indiquant que l'aryle n'a pas une grande influence sur la nucléophilie de ces composés.

En se basant sur le calcul de l'énergie d'ionisation et le potentiel chimique, nous avons trouvé que le pouvoir donneur d'électrons (pouvoir antioxydant) est plus élevé pour les composés **6** (forme énolique). Ces indices donnent le composé **6b** le plus antioxydant série et le composé **6g** est le moins nucléophile (le moins antioxydant).

En se basant sur les résultats PreAdmet, le pouvoir cancérigène n'a pas été observé pour les molécules **6a** et **6h** chez les souris. Par ailleurs, le pouvoir cancérigène n'a pas été observé (négatif) chez les rats dans le cas de tous les composés.

## Résumé

Le but de ce travail est d'étudier théoriquement les effets des substituants sur les propriétés moléculaires et la réactivité chimique de la 4-hydroxy-6-méthyl-3-(2-(3-phenyl-5-aryl-4,5-dihydropyrazol-1-yl)thiazol-4-yl)-2*H*-pyran-2-ones, à l'aide de descripteurs quantiques: (énergie, moment dipolaire et énergies des orbitales moléculaires frontières). Les calculs sont effectués au niveau DFT/B3LYP/6-31G\* en utilisant le logiciel Gaussian09. Notre étude a montré que les composés synthétisés sont plus stables dans leur forme énolique, quel que soit le substituant ; ce qui est en bon accord avec les observations expérimentales. L'analyse NBO a montré une conjugaison le long de tout le squelette moléculaire de la forme énolique et qui explique la stabilité de cette dernière comparée à la forme cétonique. En se basant sur le calcul des énergies des orbitales moléculaires frontières et sur les indices de réactivité issus de DFT, nous avons trouvé que le composé 6b est caractérisé par le plus grand pouvoir antioxydant. Pour ce qui est du test de cancérogénicité effectué sur la plateforme PreAdmet, le pouvoir cancérigène n'a pas été observé pour les molécules 6a et 6h chez les souris, en revanche dans le cas des composés 6, 6b, 6c, 6d, 6e, 6f et 6g, le test est positif, ce qui signifie que ces molécules possèdent un effet cancérigène . Par ailleurs, le pouvoir cancérigène n'a pas été observé (négatif) chez les rats dans le cas de tous les composés.

**Mots-clés : DFT, activité antioxydante, hétérocycles, descripteurs chimique.**

## Summary

The aim of this work is to theoretically study the effects of substituents on the molecular properties and chemical reactivity of 4-hydroxy-6-methyl-3-(2-(3-phenyl-5-aryl-4,5-dihydropyrazol-1-yl)thiazol-4-yl)-2H-pyran-2-ones, using quantum descriptors: (energy, dipole moment and frontier molecular orbital energies). The calculations are carried out at the DFT/B3LYP/6-31G\* level using the Gaussian09 software. Our study showed that the synthesized compounds are more stable in their enol form, regardless of the substituent; which is in good agreement with the experimental observations. The NBO analysis showed a conjugation along the entire molecular skeleton of the enol form and which explains the stability of the latter compared to the ketone form. Based on the calculation of frontier molecular orbital energies and reactivity indices from DFT, we found that compound 6b is characterized by the greatest antioxidant potency. As regards the carcinogenicity test carried out on the PreAdmet platform, the carcinogenic potential was not observed for molecules 6a and 6h in mice, on the other hand in the case of compounds 6, 6b, 6c, 6d, 6e, 6f and 6g, the test is positive, which means that these molecules have a carcinogenic effect. Furthermore, carcinogenicity was not observed (negative) in rats for all compounds.

**Keywords: DFT, antioxidant activity, heterocycles, chemical descriptors.**