

N° d'ordre

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

UNIVERSITE MOULOUD MAMMERI DE TIZI-OUZOU
FACULTEDES SCIENCES
DEPARTEMENT DE CHIMIE



MEMOIRE DE FIN D'ETUDES
En vue de l'obtention du diplôme de Master en Chimie
Spécialité : Chimie pharmaceutique

THEME

**Etude théorique d'un mécanisme réactionnel de
composés à intérêt pharmaceutique**

Réalisé par :

- M^{elle} CHIBANE Rima
- M^{elle} KAOUANE Rachida

Devant le jury:

M ^{me} A.AMAR	MCA-UMMTO	Présidente
M ^r M.A.BENMENSOUR	MCA-UMMTO	Encadreur
M ^{me} D.HIKEM	MCA-UMMTO	Co-encadreur
M ^{me} L.KRIM	MAA-UMMTO	Examinatrice

2021/2022

Remerciement

Au terme de ce modeste travail, nous tenons à remercier en premier lieu Allah qui nous a donné la force d'achever ce mémoire.

*Nous remercions nos très chers parents pour leurs soutiens et leurs patiences. Nous tenons à remercier notre encadreur **MR BENMENSOUR MOHAMED ALI** qui nous a guidées durant cette période du travail, sans oublier d'exprimer nos vifs remerciements à notre co-encadreur **MME DJAMILA HIKEM**, Maitre de conférences au Département de chimie de la faculté des sciences à l'UMMTO.*

*Nous remercions **MME ANISSA AMAR**, Maitre de conférences au Département de chimie, Faculté des Sciences à l'UMMTO, qui nous a fait l'honneur d'accepter de juger et d'être présidente de jury de ce mémoire.*

*Nous exprimons nos sincères remerciements à **MME LAMIA KRIM**, Maitre assistante au Département de chimie, faculté des sciences à l'UMMTO, pour avoir accepté d'examiner ce travail.*

Sans oublier de remercier tous nos enseignants le long de notre cursus d'étude, nos amies de nous avoir aidé, le personnel de la bibliothèque de la faculté des sciences et de la salle informatique et à toute personne ayant contribué de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.

DEDICACE

Je dédie ce modeste travail

À mes très chers parents,

Ma mère Nadia et mon père Saïd,

Pour leur soutien et leur encouragement durant tout mon parcours d'études.

À ma très chère sœur unique Nawel

À mes très chers frères

À toutes mes amies adorables

À toute ma grande famille

À ma chère binôme Rachida

RIMA

DEDICACE

Je dédie ce modeste travail

À mes très chers parents

Ma mère Aldjia et mon père Mehdi

Ma belle-mère et beau père

Je vous dois ce que je suis aujourd'hui grâce à votre amour

Que ce modeste travail soit pour vous une petite compensation et reconnaissance envers ce que vous avez fait d'incroyable pour moi.

À mon très cher fiancé : Jugurtha

À mes très chères sœurs : Katia, Djidji, Ouiza, Kahina, Nawal, Nina

A mes très cher Imane yeddou et Imane Guessas

À mes très chers frères et beau frères

À mes nièces et mes neveux

À ma copine et binôme Rima

RACHIDA

Résumé

Les hétérocycles essentiellement le thiazole, le pyrazole et le pyran-2-one sont impliqués dans la structure de base de plusieurs composés à intérêt pharmaceutique (anti-inflammatoire, anticancéreuse, antibactérienne ...). Parmi ces derniers on a les deux nouveaux composés **A** (3-{3-[5,3-diphenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl]-1,3-thiazol-4-yl}-6-methyl-2H pyran-2,4(3H)-dione) et le composé **B** (3-{2-[5,3-diphenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl]-1,3-thiazol-4-yl}-6-methyl-2H-pyran-2,4(3H)-dione) qui sont des isomères synthétisés à partir de deux réactifs le composé **C** ((3, 5-diphenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carbothiamide) et le composé **DHABr** (3-bromoacetyl-4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-one) par différents mécanismes réactionnels.

Dans ce travail nous proposons d'étudier théoriquement des réactions de synthèses de deux composés A et B à partir de deux réactifs le composé C et le composé DHABr . Une étude est réalisée à l'aide des moyens informatique, en utilisant le programme Gaussian09 et Gauss View. Nous avons étudié les propriétés énergétiques, structurales ...etc., tous nos calculs ont été effectués au moyen de deux méthodes, la première est la méthode semi-empirique (PM6) qui n'est qu'une étape préliminaire. Par la suite nous avons utilisé une méthode plus sophistiquée qui est la méthode(DFT) avec la fonctionnelle hybride B3LYP et la base standard 6-31G*.

L'objectif principal de notre étude consiste à une comparaison entre les réactions de synthèses de produit A et B et la comparaison entre les résultats expérimentaux et théoriques.

Liste des abréviations :

MM : Mécanique Moléculaire.

MQ : Mécanique Quantique.

DFT : Théorie de la fonctionnelle de la densité.

B3LYP: Becke-3-Lee-Yang-Parr.

SE : Méthodes Semi-Empiriques.

HF : Hartree-Fock.

BO : Born-Oppenheimer.

OA : orbitales atomiques. **OM**: orbitales moléculaire.

LCAO: Combinaison Linear des Orbitals Atomiques (Linear Combination of Atomic Orbitals).

MNDO: Modified Neglect of Diatomic Differential Overlap (Négligence modifiée du chevauchement différentiel diatomique).

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

AM1 : Austin Model 1 (Modèle Austin 1).

PM3 : Paramétrique Méthode 3(Méthode paramétrique 3).

PM6 : Paramétrique Méthode 6 (Méthode paramétrique 6).

CI : Interaction de configuration.

MRCI : Interaction de configuration multi référence.

MCSCF : la méthode du champ auto cohérent multi-configurationnelle.

LCAO-MO: Combinaison Linear des Orbitals Atomiques-Orbitales moléculaire (Linear Combination of Atomic Orbitals-Molecular Orbitals).

STO : Orbitales de type Slater.

GTO : Orbitales de type gaussien.

SEP : Surface d'énergie potentiel.

NBO : Natural Bond Occupency (Occupation d'obligation naturelle).

TS : Etat de transition.

DHABr: 3-bromoacetyl-4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-one.

A : 3-{3-[5,3-diphenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl]-1,3-thiazol-4-yl}-6-methyl-2H pyran-2,4(3H)-dione.

B : 3- {2- [5, 3-diphenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl]-1,3-thiazol-4-yl}-6-methyl-2H-pyran-2,4(3H)-dione.

C: 3, 5-diphenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carbothiamide.

E_a : Energie d'activation.

La liste des figures

Figure 1 : Structure de thiazole.....	3
Figure 2 :Dérivé thiazole à activité anti-Alzheimer.....	3
Figure 3 : Exemples de thiazoles anticonvulsivants.....	4
Figure4 : Exemples des composés antimicrobiens contenant le thiazole.....	4
Figure5 : des antifongiques contenant le thiazole.....	5
Figure6 :activités antibactérienne contre les Gram positif.....	5
Figure7 : des anti-inflammatoires contenant le thiazole.....	5
Figure8 : Exemple d'un composé antiviral.....	6
Figure 9 :Thiazoloquinone.....	6
Figure10 : Composés présentant une activité anticancéreuse.....	7
Figure11 : Composés thiazoles à activité anticancéreuse.....	7
Figure12 : Composés thiazoles à activité anticancéreuse.....	7
Figure13 : Les trois classes de pyrazole.....	8
Figure14 : Dérivés pyrazolique à activité antibactérienne et antifongique.....	8
Figure 15 :Dérivés pyrazolique à activité antibactérienne et antifongique.....	9
Figure 16 :Dérivés pyrazolique à activité anticancéreuse.....	10
Figure 17 : Dérivés pyrazoliques à activité antiparkinsonnienne.....	11
Figure 18 :Dérivés pyrazolique à activité anti-inflammatoire.....	11
Figure 19 : Dérivés pyrazoliques à activité analgésique.....	12
Figure 20 : Dérivés pyrazolique à activité antibiotique.....	12
Figure 21 : structure de pyran-2-one.....	13

Figure 22 :FordianineA et FordianineB.....	13
Figure 23 : dérivés de la dihydrocoumarine.....	14
Figure 24 :Composés présentant une activité antivirale.....	14
Figure 25 : Composés présentant une activité anticoagulante et anti-inflammatoires.....	14
Figure 26 : structure générale de la coumarine.....	15
Figure 27 : Mécanisme réactionnel de la formation des deux composés A et B.....	33
Figure 28 : Structure géométrique optimisée de la molécule A	34
Figure 29 : La structure géométrique optimisée de la molécule C	34
Figure 30 : La géométrie optimisée de la molécule DHBr.....	34
Figure 31 : La géométrie optimisée de la molécule B.....	35
Figure 32 : La géométrie optimisée et les charges NBO de la molécule C.....	36
Figure 33 : La géométrie optimisée et les charges NBO de DHABr.....	36
Figure 34 : Mécanisme réactionnel de l'attaque du soufre sur le carbone de la fonction carbonyle.....	37
Figure 35 : Etat de transition de l'attaque de soufre sur carbone de la fonction carbonyle et les distances entre atomes (A°).....	37
Figure 36 : Mécanisme réactionnel de la deuxième étape (la cyclisation).....	38
Figure 37 : Etat de transition de l'attaque de l'azote sur le carbone porteur du groupement partant Br.....	38
Figure 38 : Chemin réactionnel et barrière énergétique de la synthèse de composé A à partir de DHABr et le composé C.....	39
Figure 39 : variation de l'énergie totale en fonction des coordonnées de la réaction de le composé C et le composé DHABr.....	41

Figure 40 : Mécanisme réactionnel de l'attaque de l'azote sur le carbone de carbonyle.....	42
Figure 41 : Mécanisme réactionnel de l'attaque du soufre sur le carbone porteur de groupement Br.....	42
Figure 42 : Structure géométrique optimisée représentant l'état de transition Ts1 en indiquant les distances entre les atomes.....	43
Figure 43 : Structure géométrique optimisée représentant l'état de transition Ts2 en indiquant les distances entre les atomes.....	43
Figure 44 :Chemin réactionnel et barrière énergétique de la synthèse de composé B à partir de DHABr et le composé C.....	45
Figure 45 : Surface d'énergie potentielle de l'attaque de l'azote sur le carbone de carbonyle.....	46
Figure 46 :Surface d'énergie potentielle de la cyclisation résulté par l'attaque de soufre sur le carbone porteur l'halogène Br.....	47

La liste des tableaux

Tableau 1 : Les énergies des molécules étudiées pour la réaction de synthèse de deux composés A et B au moyen des méthodes B3LYP et PM6	35
Tableau 2 : Les valeurs des énergies totales des différentes structures impliquées dans le chemin réactionnel.....	40
Tableau 3 : Les énergies obtenu au moyen de deus méthodes PM6 et B3LYP/ 6-31G*.....	44
Tableau4 : Les énergies d'activation des deux étapes.....	46
Tableau 5 :les énergies d'activation des deux produits au niveau PM6 et B3LYP/6-31G*...	47

Sommaire

Introduction générale	1
CHAPITRE I : Recherches bibliographique I.	
I.1. lesthiazoles.....	3
I.1.1.Intérêts biologiques des thiazoles.....	3
I.1.1.1. L'activité antiAzheimer.....	3
I.1.1.2. L'activité anticonvulsivant	4
I.1.1.3.L'activité antibactérienne, anti microbienne et anti fongiques.....	4
I.1.1.4. L'activité anti-inflammatoire	5
I.1.1.5.L'activité antivirales	6
I.1.1.6. L'activité anticancéreuse.....	6
I.2. Pyrazole	7
I.2.1. Intérêts biologiques des pyrazoles	8
I.2.1.1.Activité anti-Alzheimer	8
I.2.1.2.Activité bactérienne et anti fongiques.....	8
I.2.1.3Activitéanticancéreuse	9
I.2.1.4. Activité antiparkinosienne	10
I.2.1.5. Activité anti-inflammatoires.....	11
I.2.1.6. Activité analgésiques.....	12
I.2.1.7. Activité antibiotiques.....	12
I.3.Pyrones.....	13
I.3.1. Intérêts biologiques des pyranes	13
I.3.1.1.Anticancéreuse.....	13
I.3.1.2. Activité oxydant	13
I.3.1.3.Activité anti virale.....	14
I.3.1.4.Anti-inflammatoire et anti coagulation	14
Références	

Chapitre II : Les méthodes de la chimie quantique

II.1. Equations et principes fondateurs	16
II.1.1. Equation de Schrödinger	16
II.1.2 .Les approximations	17
II.2. Méthodes semi-empiriques.....	18
II.3. Méthode ab-initio.....	19
II.3.1. Méthode de Hartree-Fock.....	19
II.3.2. Les méthodes post Hartree-Fock	20
II.4. Déterminant de Slater	21
II.4.1. Spin de l'électron : postulat d'exclusion de Pauli	21
II.4.2. La théorie des orbitales moléculaires (OM).....	22
II.4.3. Les bases d'orbitales atomiques.....	22
II.5. Théorie de la fonctionnelle de la densité	24
II.5.1. Théorèmes et Equations de Hohenberg-Kohn.....	25
II.5.2. Approximation utilisées en DFT	26
II.5.2.1. Approximation de la densité locale (LDA).....	26
II.5.2.2. Approximation du gradient généralisé (GGA).....	27
II.5.3. Les fonctionnelles d'échange.....	27
II.5.4. Les fonctionnelles de corrélation.....	28
II.5.5. Les fonctionnels hybrides.....	29

Références

Chapitre III : Résultats et discussions

III.1 Introduction	32
III.2. Présentation des composés étudiés.....	33
III.2.1. Optimisation géométriques des produits et des réactifs au niveau B3LYP/6-31g* et PM6	33
III.2.2. L'étude des charges naturelles (NBO) sur les sites réactifs.....	35

III.3. Partie1.....	36
III.3.1. Première étape : Attaque de soufre sur le carbone de la fonction carbonylé	36
III.3.1.1. L'état de transition	37
III.3.2. Deuxième étape :Attaque de L'azote sur le carbone de porteur de groupement Br....	37
III.3.2.1. Etat de transition.....	38
III.3.3. Chemin réactionnel.....	38
III.3.4. Détermination d'énergie d'activation.....	40
III.3.5. L'approche des réactifs.....	40
III.4. Partie 2	41
III.4.1. Première étape : L'attaque de l'azote sur le carbone de la fonction carbonylé.....	41
III.4.2. La deuxième étape : L'attaque de soufre sur le ca carbone de porteur de groupement Br	42
III.4.3. Les états de transition	42
III.4.4. Chemin réactionnel	43
III.4.5. Détermination de l'énergie d'activation E_a	46
III.4.6. La surface d'énergie potentielle SEP	46
III.5. La comparaison entre le produit A et B.....	47
Conclusion général	49

Introduction générale

L'évolution des maladies pousse les chercheurs à trouver des nouvelles molécules d'intérêts biologiques. Notre étude s'intéresse à deux composés isomères qui sont biologiquement actifs : la molécules **A**: **3-[2-(3,5-diphenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)-1,3-thiazol-5-yl]-4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-one** et la molécule **B**: **3-[2-(3,5-diphenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)-1,3-thiazol-4-yl]-4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-one** . Ces deux molécules sont synthétisées à partir des deux réactifs : le **DHABr** (**3-bromoacetyl-4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-one**) et le composé **C**: (**3, 5-diphenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carbothiamide**) par une simple réaction organique. Les composés **A** et **B** sont constitués de trois hétérocycles : le pyrane, le thiazole et le pyrazole. Nous avons étudié théoriquement les réactions de synthèse des molécules A et B par des méthodes de la chimie quantique. Cette discipline de la chimie permet de prévoir la structure et la réactivité des molécules aux moyens de programmes informatiques, son but est la résolution des problèmes rencontrés en chimie expérimentale et de compléter les résultats. La chimie quantique permet de donner les structures géométriques des molécules, l'interprétation des résultats expérimentaux et la prédiction des propriétés pour lesquelles aucune expérience n'a pas pu encore fournir d'informations.

L'objectif de notre travail est l'étude du mécanisme réactionnel de la synthèse des deux composés **A** et **B**. C'est-à-dire la description de toutes les étapes élémentaires ayant lieu au cours de la réaction et obtenir des informations sur les espèces intervenant dans la réaction (les intermédiaires réactionnel et les états de transition). La combinaison des résultats expérimentaux et théoriques nous permet d'obtenir des informations à l'échelle moléculaires sur la géométrie des états de transition et les barrières énergétiques des différentes étapes afin de déterminer la conformation la plus stable.

Ce mémoire est composé de trois chapitres :

Le premier chapitre est consacré à une recherche bibliographique portant sur les dérivés de pyrazole, de pyrane et de thiazole qui sont impliqués dans la structure de plusieurs principes actifs.

Le deuxième chapitre décrit l'ensemble des méthodes de la chimie quantique : méthode de Hartree Fock-Roothan, méthode post SCF, théorie de la fonctionnel de la densité DFT et semi-empirique.

Le dernier chapitre comporte les résultats de calculs et de leur discussions en utilisant la méthode **DFT** (la fonctionnelle hybride **B3LYP** et la base standard **6-31g***) ainsi la méthode semi-empirique **PM6** en utilisant le programme **GAUSSIAN 09** et **GAUSS-VIEW**). Ce mémoire se termine par une conclusion récapitulative de l'ensemble de nos résultats.

Les hétérocycles sont une classe de composés chimiques dans lesquels un atome ou plus d'un carbone est remplacé par un hétéroatome tel l'oxygène, l'azote, le phosphore, le soufre etc.... Les hétérocycles les plus courants contiennent l'azote, l'oxygène et le soufre [1]. Ces derniers représentent la majorité des molécules utilisées dans l'industrie et font l'objet d'une recherche très active dans le monde [2]. Leur rôle est devenu de plus en plus important ces dernières années particulièrement dans la conception de nouvelles classes de composés à activité démontrée aussi bien dans le domaine médical et/ou thérapeutique (vitamines, hormones, antibiotiques, anti-tumoraux...), que technique et technologie (inhibiteurs de corrosion, colorants, agents stabilisants...) [3].

I.1. Les thiazoles

Le thiazole est un liquide clair de couleur jaune pâle, inflammable. Il est composé de 5 atomes dans le cycle, dans lequel deux des sommets de l'anneau sont l'azote et de soufre et les trois autres sont des carbones [4].

En effet, ce squelette est connu pour être associé à plusieurs activités biologiques telles que : activités antivirales, antibactériennes, antifongiques, antihistaminiques, hypoglycémiques, anti-inflammatoires, etc....

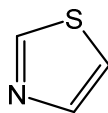


Figure 01 : Structure de thiazole

I.1.1. Intérêt biologique des thiazoles

I.1.1.1. Activité anti Alzheimer :

Des dérivés de thiazole ont été largement étudiés et évalués comme antagoniste dans le traitement de la maladie d'Alzheimer. Le composé portant le groupe alkylamino a montré une activité inhibitrice prometteuse.

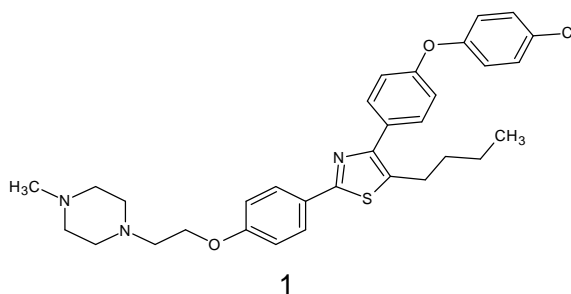


Figure 02: Dérivé thiazole à activité anti-Alzheimer

I.1.1.2. L'activité anticonvulsivante

Deux séries, une de N-(naphta [1,2-d] thiazol-2-yl) semicarbazides (**2**) et l'autre d'acides 5-[N-substitué benzylidenylimino) amino]-2-oxo/ thiobarbituriques montrent des effets anticonvulsivants (**figure 03**). Les composés (**3a**) et (**3b**) se sont avérés plus puissants.

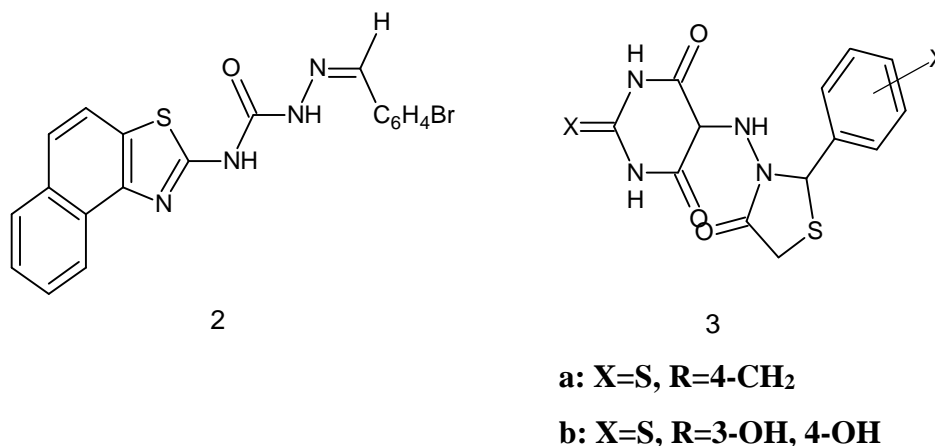


Figure 03:Exemples de thiazoles anticonvulsivants

I.1.1.2. L'activité antimicrobienne, antibactérienne et antifongique :

Le composé (**5**) a montré une activité antibactérienne. Les composés nouvellement synthétisés ont montré des effets antibactériens et antifongiques. Les résultats préliminaires révèlent que les dérivés du composé (**4**) montrent une bonne activité antimicrobienne (**figure 04**)[5].

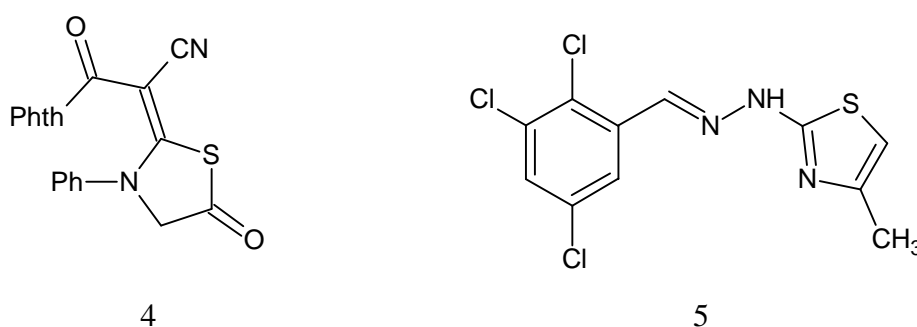


Figure 04 : Exemples des composés antimicrobiens contenant le thiazole

Les composés suivants ont été testés pour évaluer l'activité antifongique (**figure 05**)

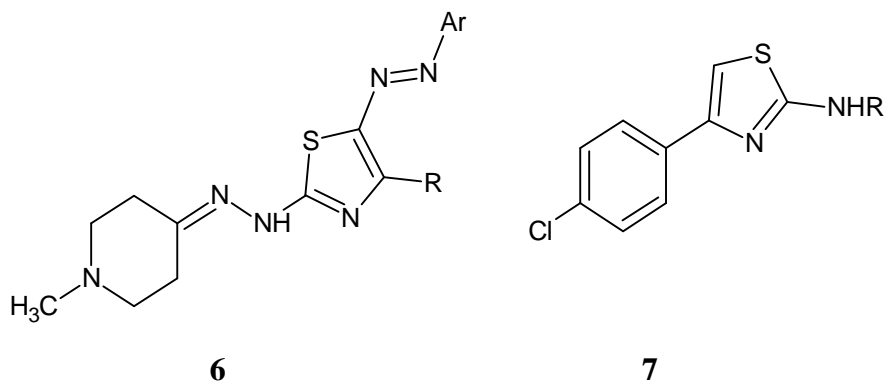


Figure 05 : des antifongiques contenant le thiazole

Les dérivés du 2-amino thiazoles (2-amino-4- (4-chlorophényl) thiazole) ont montré de légères activités antibactérienne contre les Gram positif, bien que n'ayant pas démontré activités antibactérienne contre les Gram-négatif [6].

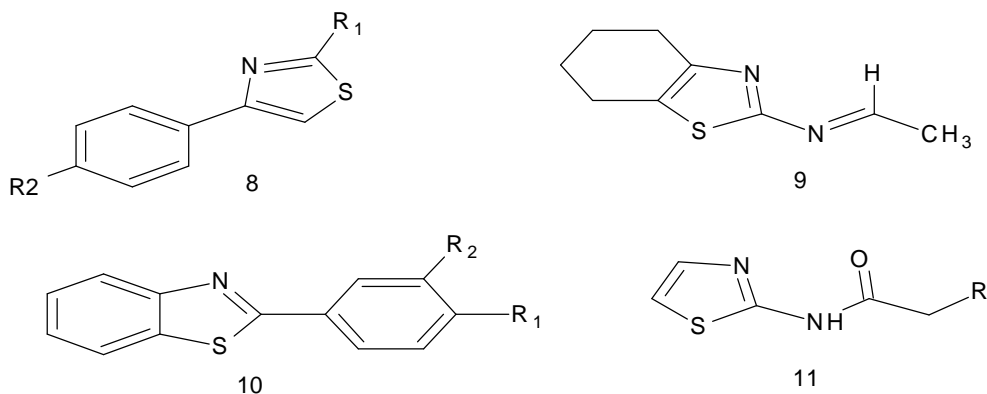


Figure 06: activités antibactérienne contre les Gram positif

I.1.1.3. Activité anti-inflammatoire :

Une nouvelle série de dérivés de 4-phényl-1, 3-thiazole substitué ont montré une activité anti-inflammatoire (**Figure 07**)[7].

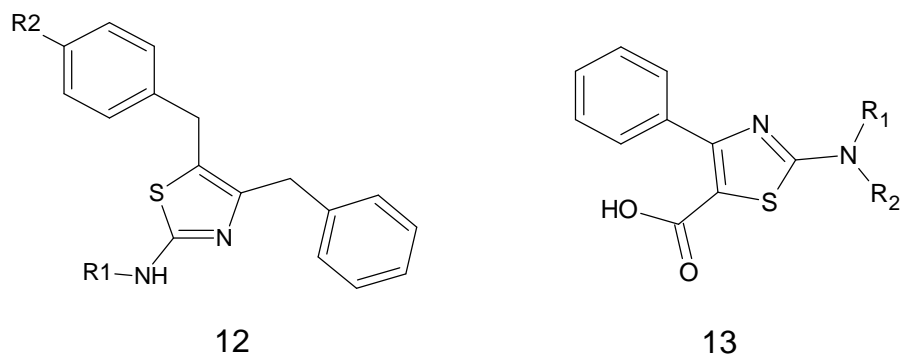


Figure 07 : des anti-inflammatoires contenant le thiazole

I.1.1.4. activité Antivirale:

Un nouveau 6-aryl-7-arylo-4-phenyl-2H-thiazolo-(3.2-a)-1.2.5-triazine-2-thiones ont été synthétisés et étudiés pour leur activité antivirale contre le virus de la maladie de Ranikhet [8].

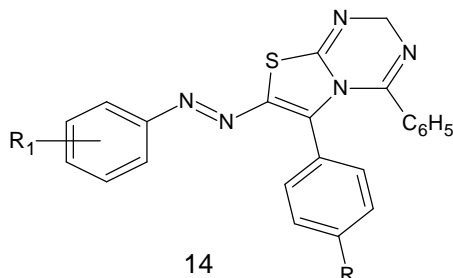


Figure 08: Exemple d'un composé antiviral

I.1.1.5. activité Anticancéreuse :

Thiazoloquinone : C'est un thiazole accolé à une structure paraquinone. Il inhibe les phosphatases CDC25 et il est actif sur les tumeurs de souris xéno greffées. La combinaison de ce composé avec le paclitaxel en faible concentration, inhibe la prolifération des cellules de cancer colorectal [9].

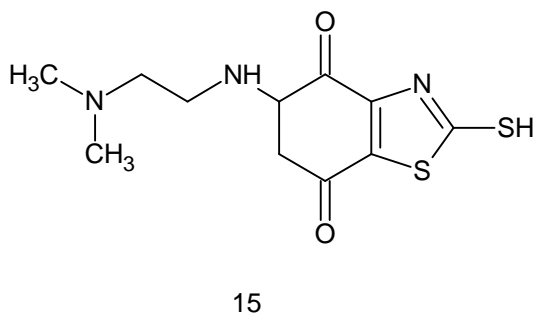


Figure 09:Thiazoloquinone

Les composés ci-dessus présentent une activité anticancéreuse la plus élevée contre les cellules de carcinoome d'Ehrlichacites [10].

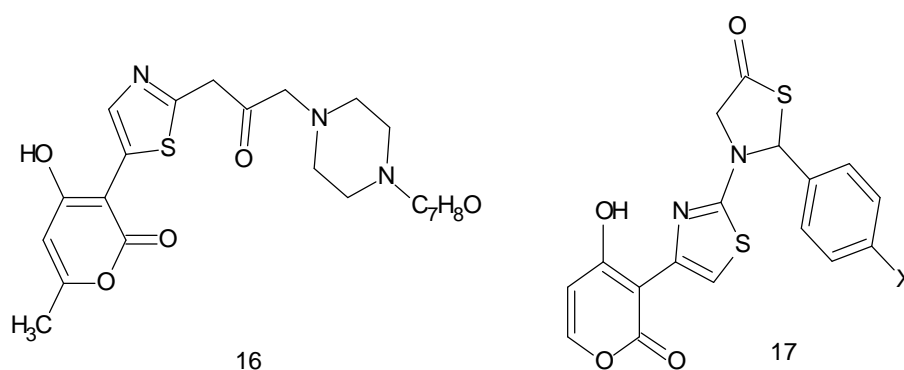


Figure 10 : Composés présentant une activité anticancéreuse

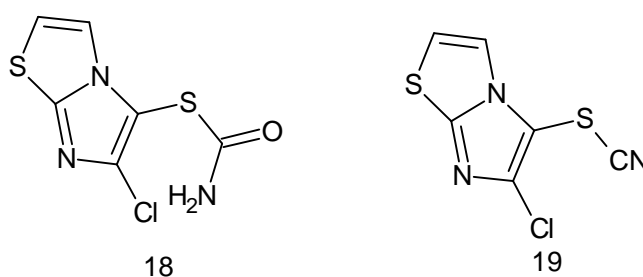


Figure 11 : Composés thiazoles à activité anticancéreuse

Les thiazoles bicycliques jouent un rôle vital contre le cancer [11].

I.2. Pyrazole :

Les pyrazoles sont des hétérocycles aromatiques à 5 chaînons possédant deux atomes d'azotes en position relative 1,2. Ils appartiennent à la famille des azoles (cycles à 5 chaînons azotés contenant au moins un autre atome d'azote, d'oxygène ou de soufre) [12]. Le noyau pyrazole est un isomère structural de l'imidazole, le nom pyrazole provient du noyau pyrrole auquel on a ajouté un atome d'azote. En nomenclature officielle, le motif pyrazole se nomme 1,2-diazole [13].

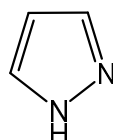


Figure12 : Structure de pyrazole

Le terme "pyrazole" peut désigner trois classes de composés : les 1*H*-pyrazoles, les 3*H*-pyrazoles et les 4*H*-pyrazoles [12].

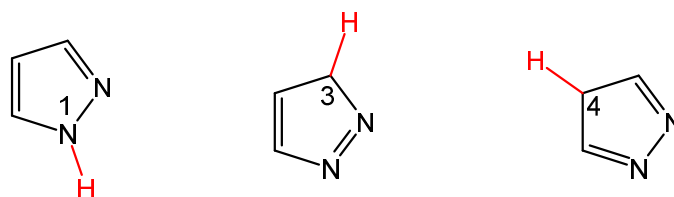


Figure 13 : Les trois classes de pyrazole

Les pyrazoles sont présents dans un grand nombre de produits non naturels biologiquement actifs, avec des applications en chimie médicinale [12].

I.2.1. Intérêts biologiques des pyrazoles :

I.2.1.1. Activité anti-Alzheimer :

Plusieurs agents anti-Alzheimer à base de pyrazole ont été synthétisés comme les composés 20 et 21 [14].

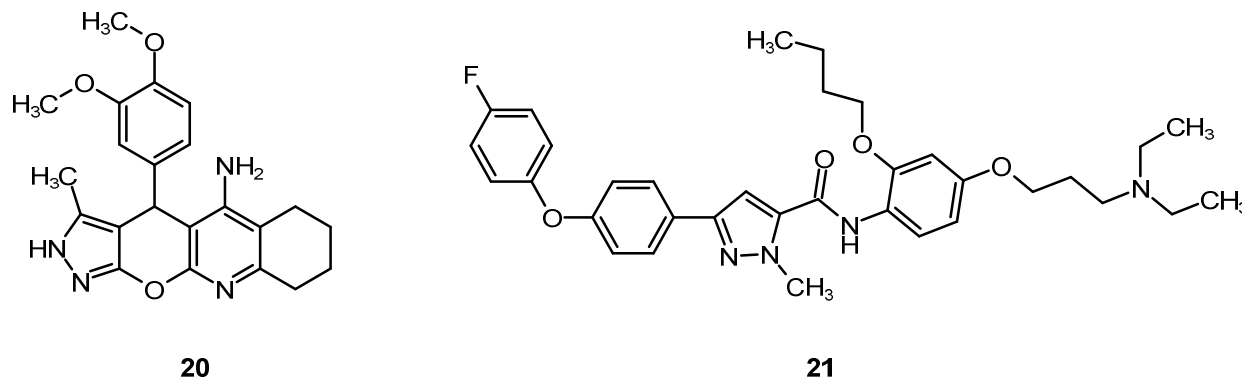


Figure 14: Dérivés pyrazoliques à activité anti-alzheimer

I.2.1.2. Activité antibactérienne et antifongique [14]:

Pour l'activité antifongique et antibactérienne nous avons les trois molécules suivantes :

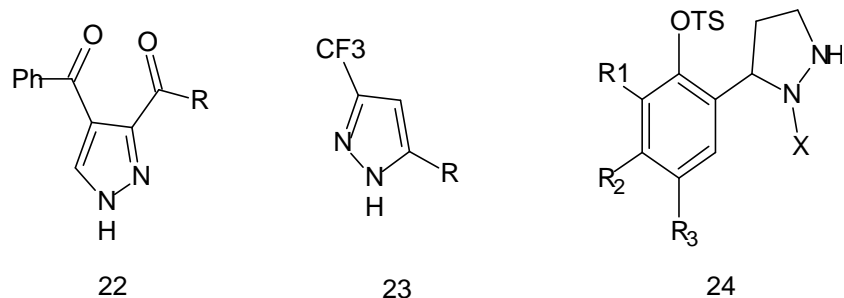


Figure 15: Dérivés pyrazolique à activité antibactérienne et antifongique

I.2.1.3. Activité anticancéreuse:

De nombreux agents antiprolifératifs à base de pyrazole ont été développés :

- le composé (25) qui présente un potentiel cytotoxique important
- le composé (26) qui a été identifié comme un agent anticancéreux puissant
- Une nouvelle série d'analogues d'ainoéthanol chiraux contenant du ferrocénylpyrazole ont été synthétisés par Shen et coll. le composé (27) a été identifié comme le plus actif parmi tous les produits testés
- le Composé (28) a démontré une bonne activité anticancéreuse avec moins de toxicité et un excellent profil de sécurité
- le composé (29) exprime une activité antiproliférative significative[14].
- Le composé (30) : le 6-amino-1-(4-fluorophényle)-4-phényle-3-(trifluorométhyle)-1,4-dihydropyrano[2,3- c]pyrazole-5-carbonitrile (I) a été testé dans le traitement anticancéreux [15].

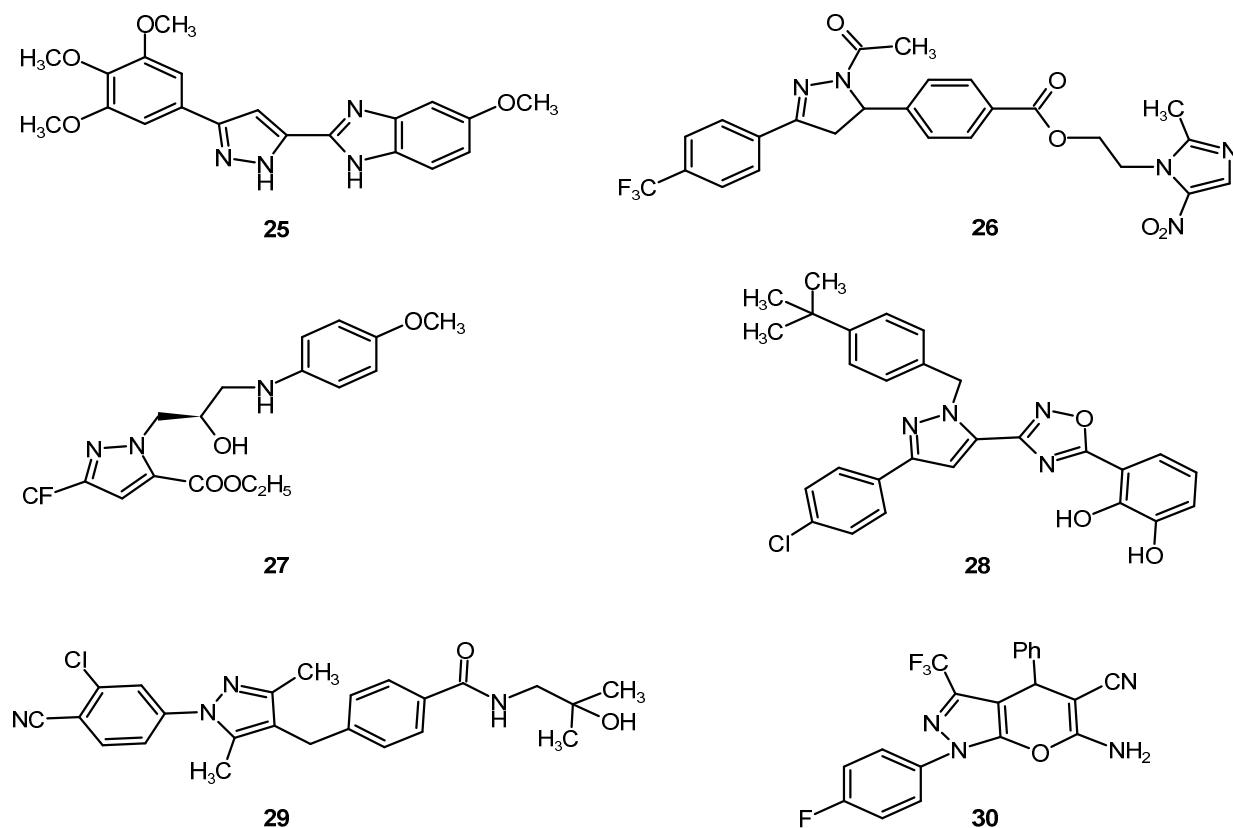


Figure 16:Dérivés pyrazolique à activité anticancéreuse

I.2.1.4. Activité antiparkinsonienne:

Les dérivés pyrazoliques sont aussi doués d'une activité antiparkinsonienne :

- Les composés (31a) et (31b) possèdent une activité très puissante au niveau du système nerveux central
- L'aminopyrazole comme inhibiteur très puissant du LRRK2 (molécule 32)
- Le pénétrant 4-(1-phényl-1H-pyrazol-4-yl) quinolone a été identifié par Jimenez et coll caractérisé par une excellente activité antiparkinsonienne (molécule 33)
- Un autre pyrazole analogue de la curcumine appelé CNB-001 a été synthétisé par Maher et coll. a également une activité antiparkinsonienne remarquable (molécule 34)

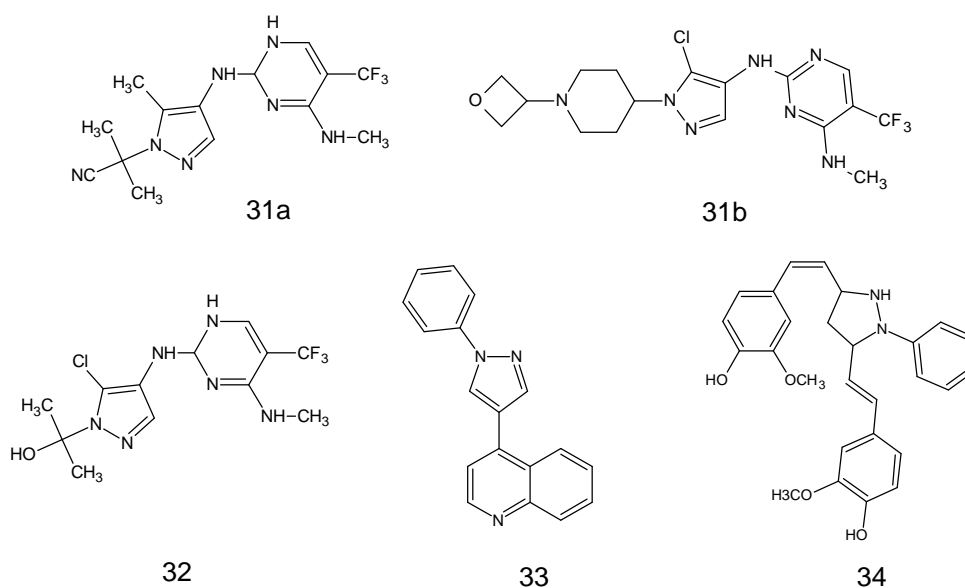


Figure 17: Dérivés pyrazoliques à activité antiparkinsonnienne

I.2.1.5. Activité anti-inflammatoire:

Des dérivés de pyrazole montrent une activité anti-inflammatoire, le composé (35) présente un maximum d'activité par rapport à la référence ibuprofène et l'indométacine, et aussi le composé (36) possèdent une activité anti-inflammatoire importante.

Parmi les nombreux dérivés du pyrazole développés par Chavan et coll. le composé (37) a montré la plus forte activité anti-inflammatoire contre l'enzyme COX-2.

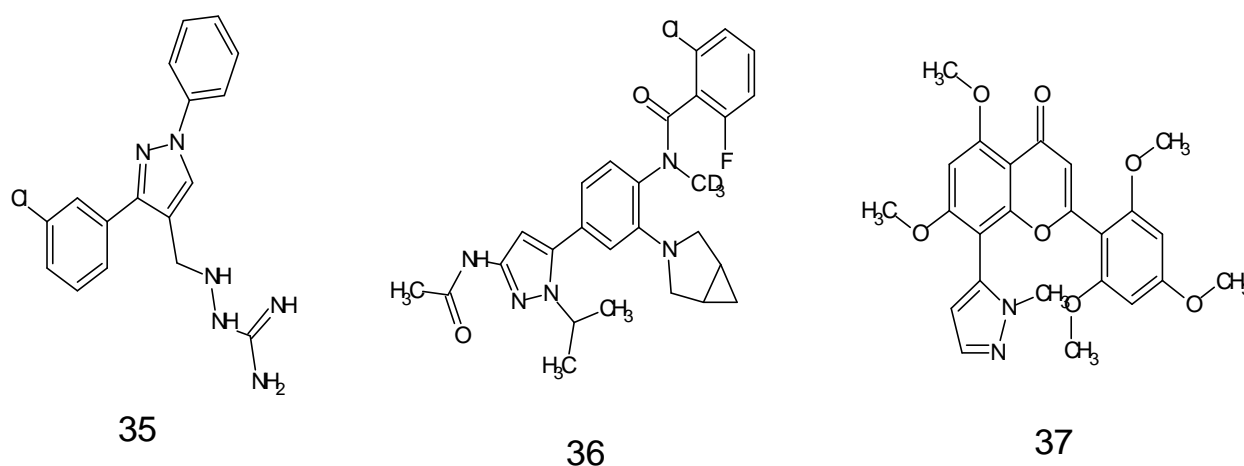


Figure 18: Dérivés pyrazolique à activité anti-inflammatoire

I.2.1.6. Activité analgésique:

Une série de dérivés pyrazoliques ont montré une activité analgésique comme les molécules (38) et (39) [14].

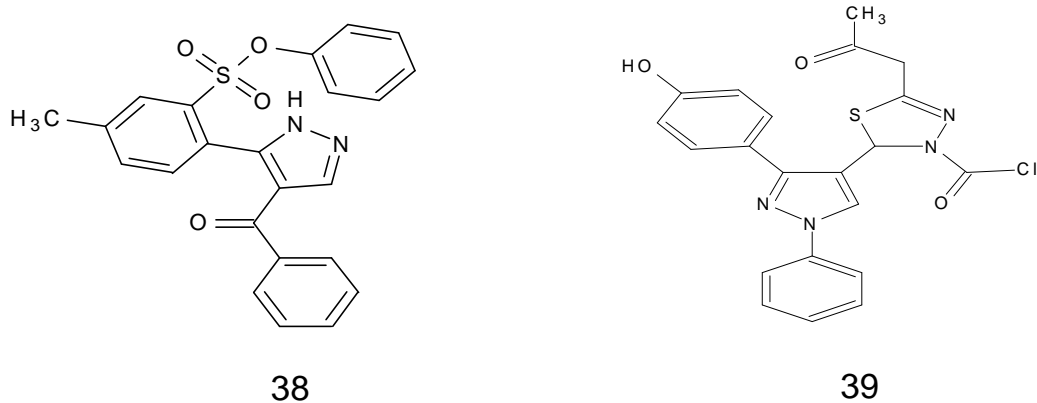


Figure 19: Dérivés pyrazoliques à activité analgésique

I.2.1.7. Activité antibiotique:

Les fluviols de 40 à 44 représentent un effet antibiotique [15].

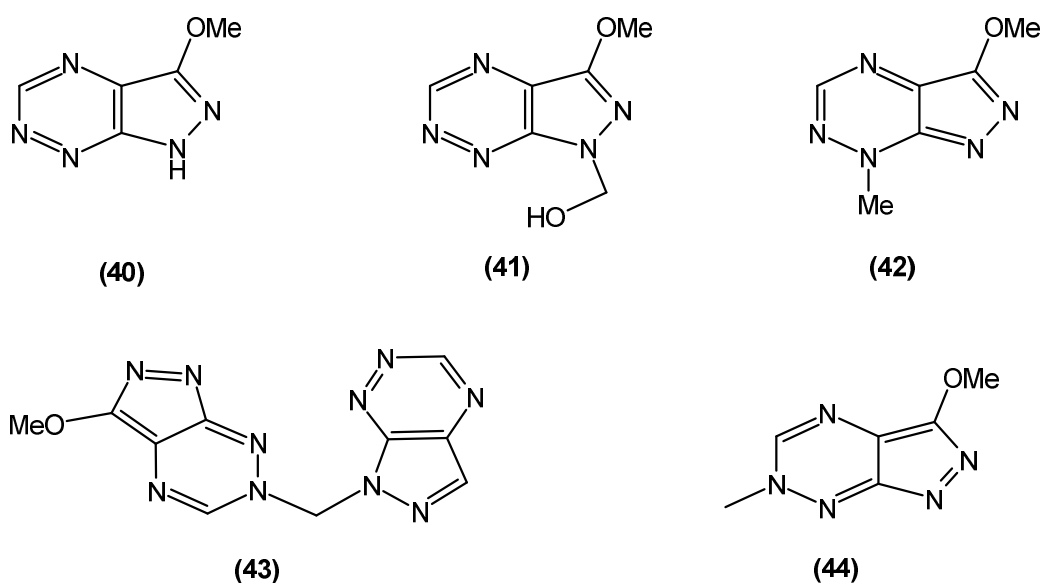


Figure 20: Dérivés pyrazolique à activité antibiotique

I.3. Les 2- pyrones :

Les 2- pyrones ou pyrane-2-one sont une classe de composés cycliques, hétérocycle à six atomes contenant de l'oxygène (pyrane) et possédant un groupe fonctionnel cétone est

adjacent à l'oxygène. La sous-unité pyrane-2-one est une source fertile de molécules importante possédant un large spectre d'activités biologiques et pharmacologiques se retrouve dans la nature dans la structure des coumarines [16]

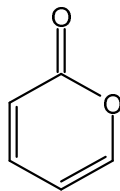


Figure.21 : structure de pyran-2-one

I.3.1. Intérêts biologiques des pyran-2-one :

I.3.1.1. L'activité anticancéreuse:

La fordianine (45) et la fordianine (46) ont une cytotoxicité contre le cancer du poumon humain et le carcinome cervical humain (figure 10).

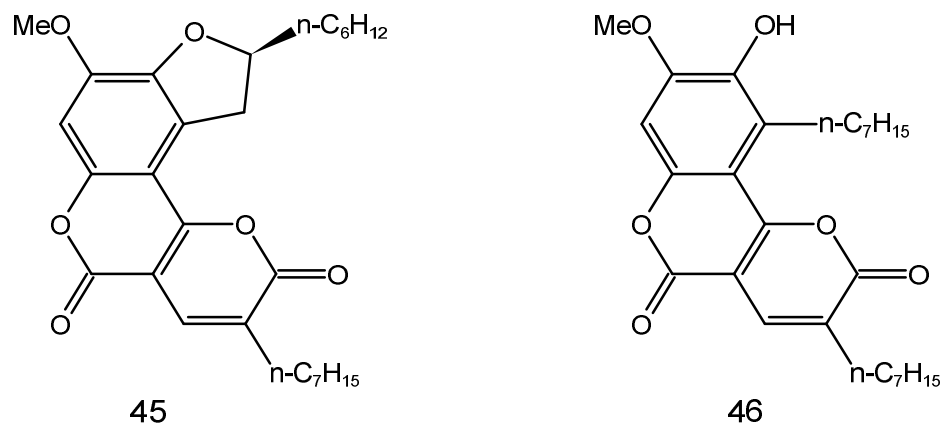


Figure 22: exemple de pyrone à activité anticancéreuse

I.3.1.2. activitéantioxydante:

Deux dérivés de la dihydrocoumarine à base de pyran-2-one, isolés de l'Alovera, ont démontré une activité antioxydant contre les radicaux superoxydes et hydroxyle.

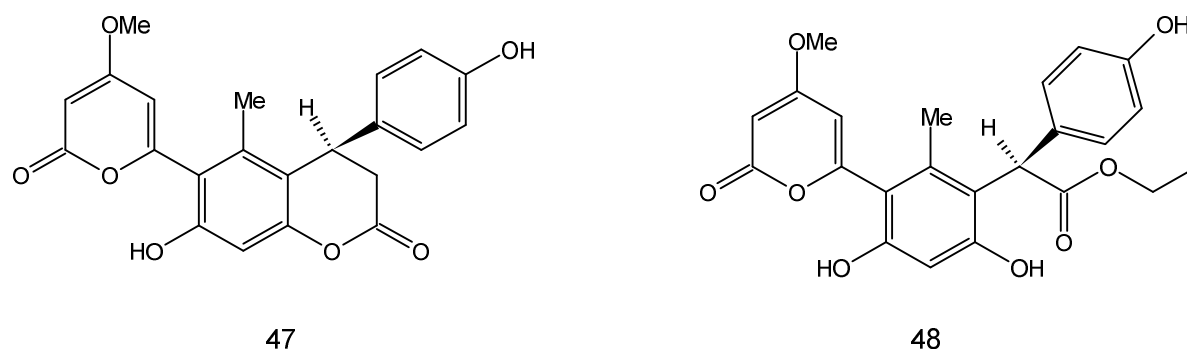


Figure 23: dérivés de la dihydrocoumarine

I.3.1.3. activité antivirale

D'autres composés ont été testés pour leur activité antivirale.

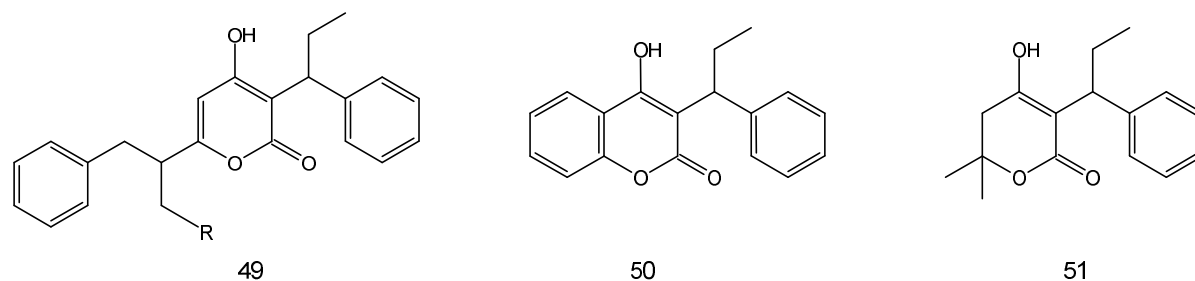


Figure 24: pyrones présentant une activité antivirale

I.3.1.4. L'activité anti-inflammatoire et anti coagulation :

Les dérivés arylbis-(4-hydroxy-6-m éthyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl) méthane se sont révélés avoir une activité anticoagulante. Les 3,3 – (Aryl/alkyl méthylène) biologiques avec un large éventail de propriétés médicales, notamment anti-inflammatoires et anti coagulantes [17].

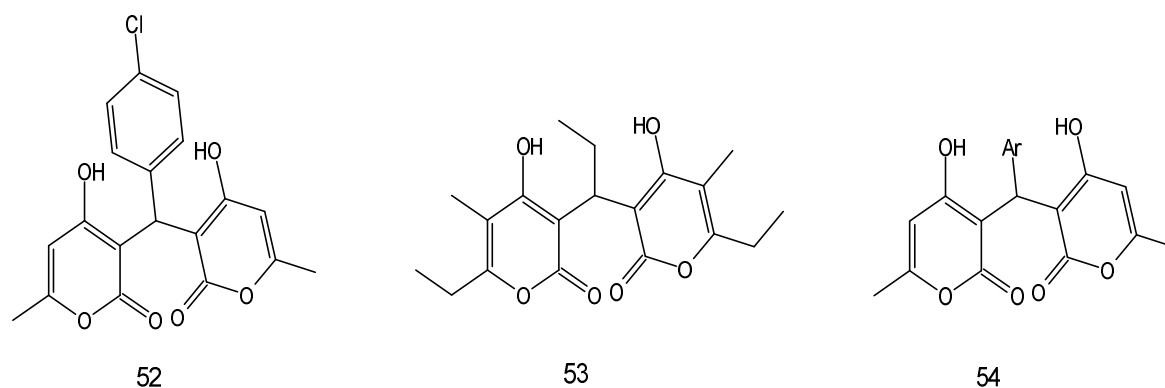
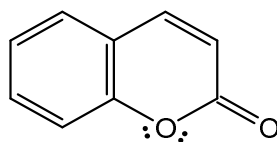


Figure 25: pyrones présentant une activité anticoagulante et anti-inflammatoire

Le squelette de la coumarine se trouve dans certains anticoagulants [18].



(55)

Figure 26: structure générale de la coumarine

La simulation numérique est un outil informatique à très haute efficacité. Son utilisation est devenue de plus en plus courante, voire nécessaire dans divers domaines de la science. En chimie, le développement des programmes informatiques a permis de mettre au point des techniques de calcul de plus en plus poussées permettant de rendre possible une étude rigoureuse de systèmes très complexes. Il existe deux grandes familles de méthodes

- **La Mécanique Moléculaire (MM)** basée sur les calculs de mécanique classique permettant de calculer l'énergie stérique d'un système. L'outil de base pour cette approche est le "**champ de force**"

- **La Mécanique Quantique (MQ)** basée sur la résolution de l'équation dite équation de Schrödinger [1]. La résolution de cette équation permet d'obtenir des informations précises sur les propriétés géométriques et électroniques de la molécule. Les calculs peuvent être de type ab-initio ou semi-empirique (CNDO, PM3). Les calculs semi-empiriques traitent seulement les électrons de valence et utilisent un Hamiltonien simplifié faisant appel à des facteurs de correction basés sur des données expérimentales. Il y a une autre façon de résoudre l'équation de Schrödinger qui est la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), utilisant la densité électronique du système étudié. Cette méthode tient compte de la corrélation électronique, actuellement, elle est très utilisée.

II-1. Equations et principes fondateurs :

II-2-1. Equation de Schrödinger

La chimie quantique est basée sur la résolution de l'équation de Schrödinger [2] afin de déterminer l'énergie et la fonction d'onde d'une molécule. L'équation de Schrödinger indépendante du temps pour une molécule s'écrit :

$$\hat{H}_{TOT}\Psi_{TOT}(r,R) = E_{TOT}\Psi_{TOT}(r,R)(1)$$

\hat{H} est l'opérateur Hamiltonien

E est l'énergie totale de la molécule

Ψ est la fonction d'onde

r et R définissent les coordonnées des électrons et des noyaux, respectivement.

L'opérateur hamiltonien total de la molécule, \hat{H} s'écrit comme la somme des énergies cinétiques et potentielles des noyaux et des électrons

$$\hat{H}_{TOT} = \hat{T}_N + T_e + \hat{V}_{Ne} + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{NN} \quad (2)$$

Soit en unité atomique :

$$\hat{H}_{TOT} = -\sum_A^N \frac{\nabla_A^2}{2M_A} - \sum_i^n \frac{\nabla_i^2}{2} - \sum_i^N \sum_A^n \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_i^n \sum_{i<j}^n \frac{1}{r_{ij}} + \sum_A^N \sum_{A<B}^N \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (3)$$

$$\hat{T}_N = \sum_A^N \frac{\nabla_A^2}{2M_A} \quad \text{Energie cinétique des N noyaux de masse } M_A$$

$$\hat{T}_{Ne} = \sum_i^n \frac{\nabla_i^2}{2} \quad \text{Energie cinétique des n électrons}$$

$$\hat{V}_{Ne} = -\sum_i^N \sum_A^n \frac{Z_A}{r_{iA}} \quad \text{Energie potentielle attractive noyaux-électrons}$$

$$\hat{V}_{ee} = -\sum_i^n \sum_{i<j}^n \frac{1}{r_{ij}} \quad \text{Energie potentielle répulsive électrons-électrons}$$

$$\hat{V}_{NN} = \sum_A^N \sum_{A<B}^N \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad \text{Energie potentielle répulsive noyaux-noyaux}$$

Avec N, le nombre total d'électrons, i et j, les indices des électrons, M le nombre total de noyaux, A et B les indices des noyaux.

La résolution exacte de l'équation de Schrödinger n'est possible que pour les systèmes hydrogénoïde. Dans tous les autres cas, il faut avoir recours à des approximations [3].

II-1-2. Les approximations :

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

- **L'approximation non relativiste** : 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 (BO) [4]:** Il s'agit de la première approximation de la chimie quantique. Les noyaux sont beaucoup plus lourds que les électrons, et se déplacent beaucoup plus lentement que les électrons ; dans ces conditions, pour une position donnée de l'ensemble des noyaux, les électrons ajustent leurs positions. Ainsi, le terme d'énergie cinétique des noyaux peut être négligé. Donc : $\hat{T}_N = 0$

Ce qui conduit à la résolution de l'équation de Schrödinger électronique ;

avec : H électronique = $T_E + T_{EN} + V_{EE}$, appelé Hamiltonien électronique .

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

$$H_{\text{élec}} \Psi_{\text{élec}} = E_{\text{élec}} \Psi_{\text{élec}} \quad (5)$$

II-2. Méthodes semi-empiriques :

Les méthodes semi-empiriques [5] sont des méthodes de résolution de l'équation de Schrödinger de systèmes à plusieurs électrons. Contrairement aux méthodes ab-initio, les méthodes semi-empiriques négligent une grande partie des intégrales, en les corrélant à des données expérimentales [6](c'est à dire une partie des calculs nécessaires aux calculs Hartree-Fock est remplacé par des paramètres ajustés sur des valeurs expérimentales (l'hamiltonien est toujours paramétré)). Ces méthodes ne considèrent que les électrons de valence, on trouve un grand nombre de méthodes :

Les méthodes semi empiriques les plus utilisées sont MNDO (Modified Neglect of Diatomic Differential Overlap), AM1 (Austin Model 1): et PM3 (Parametric Method 3) [7]

- **La méthode MNDO (Modified Neglect of Diatomic Overlap):**

Proposée par Dewar et Thiel en 1977 est basée sur l'approximation NDDO (Neglect of Diatomic Differential Overlap) qui consiste à négliger le recouvrement différentiel entre orbitales atomiques sur des atomes différents. Cette méthode ne traite pas les métaux de transition et présente des difficultés pour les systèmes conjugués

- **La méthode (AM1) :** La méthode AM1, développée par Dewar en 1985, est la plus utilisée et donne souvent de très bons résultats pour un temps de calcul très réduit par rapport aux méthodes ab initio.

- **La Méthode (PM3) :** PM3 développée par Stewart, qui est une paramétrisation de la méthode AM1; PM3 a été paramétrée pour plusieurs éléments principaux et quelques métaux de transition, dernièrement, ces méthodes commencent à introduire un traitement des électrons d : méthodes AM1/d, PM3/d... La méthode PM3 se diffère de AM1 seulement par

les valeurs des paramètres, La méthode **PM6** est une version améliorée de la méthode PM3 introduite par Stewart en 2005.

II-3. Méthode ab-initio :

Les calculs sont généralement plus complexes, nécessitant de gros moyens informatiques. Les calculs ab initio proviennent, soit des méthodes de Hartree Fock (et post-Hartree Fock) utilisant la fonction d'onde pour décrire le système quantique, soit de celles de la théorie de l'afonctionnelle de la densité(DFT) qui utilise la densité électronique. Le principal avantage de la DFT est l'économie du temps de calcul et la qualité des résultats obtenus.

II-3-1. Méthode de Hartree-Fock (méthode basée sur la fonction d'onde) :

La méthode de Hartree-Fock [8] est une méthode plus élaborée, donc plus complexe pour résoudre les équations qui en découlent, par rapport à la méthode de Hückel ou les méthodes semi-empiriques. On sait que le déterminant de Slater représente correctement la fonction d'onde d'un système composé de N électrons, dans l'approximation orbitalaire où les spin-orbitales sont mono-électroniques :

$$\Phi_e(\vec{x}_1, \vec{x}_2, \dots, \vec{x}_i, \vec{x}_j, \dots, \vec{x}_N) = \frac{1}{\sqrt{M!}} \begin{vmatrix} \phi_1(\vec{x}_1) & \phi_1(\vec{x}_2) & \dots & \phi_1(\vec{x}_M) \\ \phi_2(\vec{x}_1) & \phi_2(\vec{x}_2) & \dots & \phi_2(\vec{x}_M) \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ \phi_N(\vec{x}_1) & \phi_N(\vec{x}_2) & \dots & \phi_N(\vec{x}_M) \end{vmatrix} \quad (6)$$

avec $\vec{x}_k = (\vec{r}_k, \sigma_k)$

L'énergie totale s'écrit :

$$E = \sum_k \langle \chi_k(1) | H_{el}(1) | \chi_k(1) \rangle + \sum_k \sum_{l>k} \left[\left\langle \chi_k(1) \chi_l(2) \left| \frac{1}{r_{12}} \right| \chi_k(1) \chi_l(2) \right\rangle - \left\langle \chi_k(1) \chi_l(2) \left| \frac{1}{r_{12}} \right| \chi_k(2) \chi_l(1) \right\rangle \right] \quad (7)$$

La minimisation de cette énergie totale conduit aux équations de Hartree-Fock. Ces équations définissent un opérateur F, appelé Hamiltonien de Hartree-Fock, qui vérifie la relation:

$$F(1) = H_{el}(1) + \sum_i [J_i(1) - K_i(1)] \quad (8)$$

où l'on définit : - $J_i(1)$: opérateur coulombien tel que : $J_i(1) = \int_{(2)} \chi_i^*(2) \frac{1}{r_{12}} \chi_i(2) d\tau_2$

Les intégrales J_{ij} appelées intégrales coulombiennes qui représentent les termes classiques (électrostatiques) de répulsion électronique entre les électrons i et j

- $K_i(1)$: opérateur d'échange tel que : $K_i(1)\chi_k(1) = \chi_i(1)\int_{(2)} \chi_i^*(2) \frac{1}{r_{12}} \chi_k(2) d\tau_2$ (9)

les intégrales K_{ij} dites d'échange sont la conséquence directe de l'antisymétrie de la fonction d'onde Ψ qui correspond à l'échange des deux électrons contenus dans les deux orbitales, et qui n'a pas d'interprétation en mécanique classique.

On obtient finalement : $E = \sum_k e_k - \sum_{l>k} \sum_l [\langle \chi_k | J_l | \chi_k \rangle - \langle \chi_k | K_l | \chi_k \rangle]$ (10)

En appliquant le principe vibrationnel, la meilleure fonction d'onde décrivant le système doit être celle qui correspond à un minimum de l'énergie. L'écriture de cette condition d'extremum de l'énergie par rapport à chaque spin-orbitale conduit à un ensemble d'équations appelées équations de Hartree-Fock, comme indiqué ci-dessus, de la forme:

$\hat{F}\chi_k = e_k \chi_k$ (11) et qui définissent un ensemble de fonctions parmi lesquelles se

trouvent des spin-orbitales permettant de construire un déterminant de Slater qui approche le mieux la fonction d'onde multiélectronique du système étudié. Dans le cas d'un système multiélectronique à couche fermées, c'est-à-dire comportant des orbitales occupées par 2 électrons, les équations de Hartree-Fock peuvent alors se simplifier en équation de Roothaan [8] :

$$\sum_t C_{it} [F_{tk} - e_i S_{tk}] = 0 \quad (12)$$

avec :

$$\Phi_i = \sum_t^N C_{it} \phi_t \quad (13)$$

$$S_{tk} = \langle \phi_t | \phi_k \rangle \quad (14)$$

Ces équations de Roothaan peuvent se simplifier sous forme matricielle :

$$F.C = S.C.e \quad (15)$$

II-3-2. Les méthodes post Hartree-Fock :

Dans la théorie Hartree-Fock, l'énergie la plus basse pouvant être obtenue est E_{HF} , c'est la limite Hartree-Fock. Or, cette théorie est approximative où l'énergie de corrélation des électrons n'est pas prise en compte. Les électrons de spin opposés (particulièrement ceux

situés dans des orbitales ayant des parties spatiales similaires) exercent, en effet, les uns sur les autres des forces répulsives dépendant de leurs positions instantanées. Or, dans le modèle des particules indépendantes de Hartree-Fock, cet effet est en partie négligé puisque l'on suppose que chaque électron se trouve dans le champ moyen créé par tous les autres. La contribution à l'énergie totale de cette interaction inter électronique d'origine quantique est faible, mais elle devient importante lorsque de petites différences d'énergie doivent être calculées. L'approximation de Hartree-Fock donne la meilleure représentation d'une fonction d'onde décrite par un seul déterminant de Slater. Cependant étant donné que les électrons interagissent relativement à un champ moyen alors l'énergie calculée n'est pas très précise, elle ne représente qu'environ 99% de l'énergie totale. La différence c'est-à-dire environ 1% restant, porte le nom de l'énergie de corrélation.

$$E_{corr} = E_{exact} - E_{HF}$$

Cette énergie est toujours négative puisque le principe vibrationnel assure que l'énergie E_{HF} est toujours supérieure à E_{exact} . Pour récupérer cette énergie de corrélation, on a recours aux méthodes dites de post-HF.

Il existe deux types de méthodes de corrélation électronique :

- Les méthodes vibrationnelles telles que l'interaction de configuration (CI), l'interaction de configuration multi référence (MRCI) et la méthode du champ auto cohérent multi-configurationnelle (MCSCF).

- Les méthodes de perturbation telles que la méthode de Møller Plesset (MBPT) et la méthode de clusters couplés (CC).

II-4. Déterminant de Slater[9]

II-4-1. Spin de l'électron : postulat d'exclusion de Pauli [10]

Le fait, qu'il existe un quatrième nombre quantique m_s dû à l'existence du spin de l'électron, où m_s ne peut prendre que 2 valeurs: $+1/2$ et $-1/2$. Donc tout électron dans le cas d'un atome hydrogénoïde est caractérisé par l'ensemble de ses quatre nombres quantiques n, l, m, m_s . La propriété fondamentale est que deux électrons ne peuvent avoir les mêmes valeurs des quatre nombres quantiques : c'est le principe d'exclusion de Pauli (deux électrons peuvent occuper une même orbitale atomique si et seulement si ils ont des spins opposés). Toute orbitale atomique est repérée par les trois nombres quantiques n, l, m , avec la prise en compte du postulat de Pauli, elle ne peut décrire plus de deux électrons (une orbitale ne peut être occupée que par deux électrons au maximum) : ces deux électrons auront une valeur de spin différente. L'un des électrons aura un spin $+1/2$ et l'autre électron un spin $-1/2$. D'où la représentation

habituelle : spins « up and down » pour deux électrons dans une OM (flèches vers le haut/bas pour les électrons). Compte tenu de l'indiscernabilité des électrons, le principe de Pauli impose que la fonction d'onde électronique d'un système composé de plusieurs électrons doit être antisymétriques on permute les numéros de deux électrons, soit :

$$\Phi_e = (\vec{x}_1, \vec{x}_2, \dots, \vec{x}_i, \vec{x}_j, \dots, \vec{x}_n) = -\Phi_e = (\vec{x}_1, \vec{x}_2, \dots, \vec{x}_j, \vec{x}_i, \dots, \vec{x}_n)$$

où $\vec{x}_k = (\vec{r}_k, \sigma_k)$, par convention la notation $\vec{x}_k = (\vec{r}_k, \sigma_k)$ est le vecteur qui contient la position \vec{r}_k de l'électron k dans l'espace et la valeur de son spin σ_k .

II-4-2. La théorie des orbitales moléculaires (OM)

La fonction d'onde est écrite sous la forme d'un déterminant de Slater construit à partir de spin-orbitales. Pour les molécules, la fonction d'onde moléculaire est construite comme un déterminant de Slater basé sur des fonctions moléculaires. C'est ce que l'on appelle : LCAO-MO Linear Combination of Atomic Orbitals – Molecular Orbitals. La méthode LCAO-MO peut être employée efficacement pour déterminer la structure électronique (fonction d'onde et énergie). On identifie les orbitales atomiques de chaque atome de la molécule qui peuvent contribuer aux formations d'orbitales moléculaires (ce choix est basé principalement sur les symétries des orbitales et leurs énergies, qui toutes deux doivent être compatibles), et on écrit la fonction d'onde moléculaire comme une combinaison linéaire de ces orbitales atomiques. On applique le principe variationnel pour déterminer les coefficients de la combinaison linéaire. On obtient alors les orbitales moléculaires (OM) du système et leurs énergies. Il s'agit alors de remplir les OM par les électrons (occupations possibles, 0, 1 et 2 électrons au maximum), et la fonction d'onde totale du système est connue par ce remplissage d'OM. L'énergie est la somme des énergies des OM remplies, somme pondérée par les taux d'occupation des OM (0, 1 ou 2).

Pour des molécules poly-atomiques quelconques et de taille importante, cela devient impossible à réaliser, et l'on passe aux calculs de Chimie Quantique dans la représentation Hartree-Fock ou Fonctionnelle de la densité (DFT), pour les méthodes élaborées. Des méthodes simplifiées comme Hückel ou semi-empiriques sont également employées. Les calculs sont réalisés numériquement.

II-4-3. Les bases d'orbitales atomiques[11]

Orbitales de type Slater (STO) [12]

La base initialement employée dans les calculs de Chimie Quantique est la base des orbitales de Slater, appelée Slater Type Orbital (STO).

On devrait optimiser les coefficients de l'expansion ainsi que les valeurs de l'exposant ζ . Mais ça est un énorme travail. Dans la pratique, les exposants ζ ont été optimisés pour les différents atomes individuellement et restent fixés à ces valeurs.

Par la suite les différentes intégrales à calculer avec ce type d'orbitales sont difficiles à évaluer. C'est pourquoi ces orbitales ont été substituées par d'autres types de bases, notamment la base des fonctions gaussiennes, qui permettent de simplifier les expressions mathématiques à évaluer, telles que les intégrales etc...

Orbitales de type gaussiennes (GTO) [13]

On note les orbitales gaussiennes avec GTO pour Gaussian Type Orbital :

Les GTO sont très différentes des STO pour les petites distances r . C'est le défaut lié à ce type d'orbitales pour décrire correctement les liaisons chimiques à l'aide de ces fonctions gaussiennes. Une fonction de Slater peut s'écrire comme une combinaison linéaire de fonctions gaussiennes. On dit que l'on ajuste une fonction de Slater par une combinaison de fonctions gaussiennes, suivant diverses combinaisons. On parle alors de STO-1G, STO-2G, STO-3G, STO-6G, où l'on a respectivement $N = 1$, $N = 2$, $N = 3$ et $N = 6$ pour l'ajustement. On sait que $N = 3$ donne de bons résultats et $N = 6$ d'excellents résultats.

Bases STO-NG (N=1, 3, 6) [14]

Ces bases d'orbitales ont été très populaires dans les années 80. Un problème de ces bases est que l'exposant ζ des gaussiennes est fixé quelle que soit la valeur de n . Pour régler ce problème, il faut permettre d'ajuster la forme des orbitales atomiques. Pour cela, l'orbitale atomique est sous forme d'une somme de deux fonctions STO qui diffèrent l'une de l'autre par leur exposant ζ . Les bases générées de cette façon sont notées double-Zeta. En général, on représente seulement les orbitales de valence de cette manière, alors que les orbitales de cœur conservent une représentation à une seule fonction STO. On parle alors de base split-valence.

Notation employée : N-MPG :

- N est le nombre de fonctions gaussiennes utilisées pour décrire les orbitales de cœur.
- - signifie split-valence c'est à dire traitement différent des orbitales de cœur et de valence
- M et P désignent le nombre de fonctions gaussiennes utilisées pour ajuster les STO.

- G désigne une gaussienne

Par exemple : la base 6-31G est très populaire Pour un Carbone ($1s^2 2s^2 2p^2$) :

- 6 gaussiennes sont utilisées pour décrire l'orbitale de cœur 1s

- (-) signifie split-valence : les orbitales de valence 2s et 2p sont représentées par une paire $\phi_{\text{STO}}(r, \zeta_1)$ et $\phi_{\text{STO}}(r, \zeta_2)$

- 3 gaussiennes sont employées pour ajuster $\phi_{\text{STO}}(r, \zeta_1)$

- 1 gaussienne est employée pour ajuster $\phi_{\text{STO}}(r, \zeta_2)$

Si l'on ajoute un astérisque à la fin de la notation (Ex : 6-31G*) : on ajoute des termes de polarisation, qui vont permettre de tenir compte des distortions des orbitales lorsque les atomes s'approchent les uns des autres.

On ajoute ainsi des orbitales 2p à des orbitales 2s afin d'éliminer le caractère isotrope sphérique de l'orbitale 2s, ou bien on ajoute des orbitales 3d aux orbitales 2p pour donner des formes asymétriques, etc. ..., quand on utilise un seul astérisque cela signifie que les orbitales de polarisation concernent tous les atomes à l'exception de l'hydrogène, pour l'inclure il faut rajouter un deuxième astérisque. On définit une base double-Zeta (triple ou quadruple Zeta) où chaque orbitale atomique est représentée par deux (trois, quatre) fonctions gaussiennes contractées.

II-5. Théorie de la fonctionnelle de la densité (Density Fonctionnelle Theory, DFT) :

Dans le formalisme de la théorie de la fonctionnelle de la densité, on exprime l'énergie en fonction de la densité électronique. Les premiers à avoir exprimé l'énergie en fonction de la densité furent L.H. Thomas (1927), E. Fermi (1927, 1928) et P.A. Dirac (1930) sur le modèle du gaz d'électrons non interagissant. Le but des méthodes DFT, est de déterminer des fonctionnelles qui permettent de donner une relation entre la densité électronique et l'énergie [16]. La DFT a véritablement été relancé avec les théorèmes fondamentaux de Hohenberg et Kohn en 1964 [17], qui établissent une relation fonctionnelle entre l'énergie de l'état fondamental et sa densité électronique. Les deux théorèmes montrent l'existence d'une fonctionnelle de la densité qui permet de calculer l'énergie de l'état fondamental d'un système.

II-5-1. Théorèmes et Equations de Hohenberg-Kohn :

Le formalisme de base de la DFT est basé sur le théorème de Hohenberg-Kohn (1964) [1]. Cette approche s'applique pour tout système à plusieurs particules en interaction évoluant dans un potentiel externe. Elle repose sur deux théorèmes :

Théorème 1: La densité électronique $\rho(r)$ est la seule fonction nécessaire pour obtenir toutes les propriétés électroniques d'un système quelconque. En d'autres termes, il existe une correspondance biunivoque entre la densité électronique de l'état fondamental $\rho_0(r)$ et le potentiel externe $V_{ext}(r)$ et donc entre $\rho_{fond}(r)$ et la fonction d'onde de l'état fondamental Ψ_{fond}

$$E = E_{\rho_{fond}} = F_{HF\rho_{fond}} + \int V_{en}(r)\rho(r)dr \quad (16)$$

$$\text{Avec : } F_{HK}[\rho_{fond}] + T[\rho] + V[\rho] \quad (17)$$

$F_{HK}[\rho_{fond}]$: La fonctionnelle de Hohenberg et Kohn.

$T[\rho]$: L'énergie cinétique

$V[\rho]$: L'interaction électron-électron

Nous savons que la densité électronique de l'état fondamental est suffisante pour obtenir toutes les propriétés de cet état mais comment savoir si une densité quelconque est celle de l'état fondamental ? Ceci est l'objet du deuxième théorème de Hohenberg et Kohn.

Théorème 2 : Ce second théorème stipule que la fonctionnelle de la densité qui permet d'accéder à l'énergie de l'état fondamental donne la plus basse énergie si la densité est celle de l'état fondamental. Ce théorème se base sur le principe variationnel analogue à celui proposé dans l'approche de Hartree-Fock pour une fonctionnelle de la fonction d'onde, mais appliqué cette fois à une fonctionnelle de la densité électronique :

$$\frac{\partial E[\rho(r)]}{\partial \rho(r)} = 0 \quad (18)$$

Ce deuxième théorème peut être énoncé de la façon suivante :

L'énergie associée à toute densité d'essai satisfaisant aux conditions aux limites, et à un potentiel $V_{ext}(r)$ est supérieure ou égale à l'énergie associée à la densité électronique de

L'état fondamental. En résumé : toutes les propriétés d'un système défini par un potentiel externe V_{ext} peuvent être déterminées à partir de la densité électronique de l'état fondamental. L'énergie du système $E(r)$ atteint sa valeur minimale si et seulement si la densité électronique est celle de l'état fondamental. Comme décrit plus haut, la théorie DFT est au stade des équations de Kohn-Sham, une théorie parfaitement exacte (mise à part l'approximation de Born-Oppenheimer et les approches numériques discutées précédemment) dans la mesure où la densité électronique qui minimise l'énergie totale est exactement la densité du système de N électrons en interaction. Cependant, la DFT reste inapplicable car le potentiel d'échange-corrélation (contenant également la correction à l'énergie cinétique) reste inconnu. Il est donc nécessaire d'approximer le potentiel d'échange-corrélation.

II-5-2. Approximation utilisées en DFT :

II-5-2-1. Approximation de la densité locale (LDA) :

Dans un seul cas modèle, celui du gaz uniforme d'électrons (correspondant assez bien aux électrons de la bande de conduction d'un métal). Dans cette approximation LDA (Local Density Approximation), la densité électronique est supposée localement uniforme et la fonctionnelle d'échange-corrélation est de la forme :

$$E_{XC}^{LDA}[\rho] = \int \rho(\vec{r}) \varepsilon_{XC}(\rho(r)) dv \quad (19)$$

Son extension aux systèmes sans contrainte de spin (unrestricted) prend le nom de LSD

(Local Spin Density). La fonctionnelle d'échange-corrélation distingue les densités α et β sous la forme :

$$E_{XC}^{LSD} = [\rho_\alpha, \rho_\beta] = \int \rho(\vec{r}) \varepsilon_{XC}(\rho_\alpha(\vec{r}), \rho_\beta(\vec{r})) dv \quad (20)$$

Ces approximations fournissent souvent d'assez bonnes propriétés moléculaires (géométrie, fréquences), mais conduisent généralement à de très mauvaises données énergétiques telles que l'énergies de liaison etc.

II-5-2-2. Approximation du gradient généralisé (GGA) :

Pour pallier les défauts des méthodes LDA et LSDA, l'approximation du gradient généralisé considère des fonctions d'échange-corrélation dépendant non seulement de la densité en chaque point, mais aussi de son gradient, de la forme générale :

$$E_{XC}^{GGA}[\rho_\alpha, \rho_\beta] = \int f(\rho_\alpha, \rho_\beta, \nabla\rho_\alpha, \nabla\rho_\beta) d\nu \quad (21)$$

La partie d'échange est en général la fonctionnelle de Becke (B), la partie de corrélation celle de Lee, Yang et Parr (LYP) ou celle de Perdew-Wang (PW) avec les variantes 86 et 91, d'où finalement les mots-clés BLYP, BPW86 et BPW91. Enfin, il s'est avéré que dans les méthodes LDA, il y avait du bon à prendre, que d'autre part, comme on l'a vu, la méthode HF peut traiter correctement l'énergie d'échange, d'où des méthodes hybrides, basées sur une combinaison empirique de ces énergies ; avec l'énergie GGA. La plus répandue est la méthode de « Becke à trois paramètres » (B3) qui conduit à la fonctionnelle B3LYP, utilisant la fonctionnelle LYP pour la partie GGA. Les paramètres ont été ajustés pour reproduire les valeurs des énergies. La partie GGA peut être également les fonctionnelles PW91 et PW86.

II-5-3. Les fonctionnelles d'échange:

Parmi les plus connues et les plus utilisées on peut citer les fonctionnelles d'échange de Becke (B88) [18] et de Perdew et Wang (PW86, PW91) [19]. Ces derniers auteurs développent la densité d'énergie d'échange à partir de la densité d'énergie d'échange LSDA pondérée par une fonction $F(\rho, \nabla\rho)$ telle que:

$$\epsilon_x^{PW86} = \epsilon_x^{LSDA} F(x) \quad (22)$$

avec
$$F(x) = (1 + \alpha x^2 + bx^4 + cx^6)^{\frac{1}{5}} \quad (23)$$

et
$$x = \frac{|\nabla\rho|}{\rho^{4/3}} \quad (24)$$

a, b, c sont des constantes ajustées.

La fonctionnelle d'échange de Becke (B88) est quant à elle, l'énergie d'échange LSDA corrigée par un terme qui permet de rendre compte d'un bon comportement asymptotique de la densité selon

$$\varepsilon_x^{B88} = \varepsilon_x^{LSDA} - b\rho^{1/3} \frac{x^2}{1 + 6\beta x \sinh^{-1} x} \quad (25)$$

β est un paramètre qui est déterminé par fitting à partir de données atomiques.

D'autres fonctionnelles d'échange tel que celle de Perdew et Wang (PW91) et de Becke et Roussel (BR) ont été également développées.

II-5-4. Les fonctionnelles de corrélation

Pour la corrélation, on dispose, entre autres, des fonctionnelles de Perdew (BP86)[20], de Lee, Yang et Parr (LYP)[21] et de Perdew et Wang (PW91)[22]. La plus populaire est celle de Lee, Yang et Parr (LYP) qui a pour forme:

$$E_c^{LYP} = -a \int \frac{\rho}{1 + d\rho^{-1/3}} dr - ab \int \omega \rho^2 \left[C_F \rho^{8/3} + |\nabla \rho|^2 \left(\frac{5}{12} - \delta \frac{7}{12} \right) \right] - \frac{11}{24} \rho^2 |\nabla \rho|^2 dr \quad (26)$$

$$\text{où} \quad \omega = \frac{\exp(-c\rho^{-1/3})}{1 + d\rho^{-1/3}} \rho^{-1/3} \quad (27)$$

$$\delta = c\rho^{1/3} + \frac{d\rho^{-1/3}}{1 + d\rho^{-1/3}} \quad (28)$$

$$C_F = \frac{3}{10} (3\pi^2)^{2/3} \quad (29)$$

et $a=0.04918$, $b=0.132$, $c=0.2533$, $d=0.349$.

Perdew et Wang ont aussi proposé une autre fonctionnelle de corrélation sous le nom PW91 à partir de la fonctionnelle VWN :

$$E_c^{PW91} = \int \rho [\varepsilon_c(r_s) + H_1(t, r_s) + H_0(t, r_s)] \quad (30)$$

où r_s est définie dans l'expression suivante :

$$\frac{1}{\rho} = \frac{4}{3} \pi r_s^3 \quad (31)$$

t : gradient réduit définie dans :

$$S = \frac{\Delta\rho}{2K_f\rho} \quad (32)$$

avec
$$t = \frac{|\nabla\rho|}{2g\rho K_s} \quad (33)$$

$$g = \frac{(1+\xi)^{2/3} + (1-\xi)}{2} \quad (34)$$

$$K_s = \left(\frac{4K_F}{\pi}\right)^{1/2} \quad (35)$$

$$H_0 = g^3 \frac{\beta^2}{2\alpha} \text{Ln} \left[1 + \frac{2\alpha}{\beta} \frac{t^2 + At^4}{1 + At^2 + A^2t^4} \right] \quad (36)$$

$$H_1 = \nu g^3 t^2 [C_c(r_s) - C_c(0) - 3C_x/7] \exp \left[100 g^4 \frac{K_s^2}{K_F^2} t^2 \right] \quad (37)$$

$$A = \frac{2\alpha}{\beta} \frac{1}{\exp(-2\alpha\varepsilon_c(r_s)/g^3\beta^2 - 1)} \beta \quad (38)$$

avec: $\alpha = 0.09$, $\beta = \nu C_c(0)$, $\nu = (16/\pi)(3\pi^2)^{1/3}$, $C_c(0) = 0.00423$, $C_x = -0.00166$

Toutes ces fonctionnelles permettent une amélioration de l'estimation des énergies de liaison dans les molécules, ainsi que des barrières énergétique par rapport à l'approximation locale LDA. Les approximations LDA et GGA ont été développées essentiellement dans les années 1960-1980. Depuis, de nouvelles fonctionnelles ont été proposé, dans le but de dépasser les limites des approximations énoncées ci-dessus. Il y'a ensuite introduction des méthodes hybrides qui ont comme but de corriger les défauts des approximations LDA et GGA. Ce sont les fonctionnelles qui ont le plus de succès auprès des utilisateurs, les plus utilisées étant les fonctionnelles B3LYP et PBE.

II-5-5. Les fonctionnels hybrides [23-24]

Les fonctionnelles dites «hybrides »sont basées sur le formalisme de la connections adiabatique [23], dont le principe est d'utiliser l'énergie d'échange de Hartree-Fock dans le formalisme de Kohn-Sham. La formule de la connections adiabatique justifie théoriquement la détermination de l'énergie d'échange HF à partir de l'énergie des orbitales Kohn-Sham:

$$E_{xc} = \langle \Psi_\lambda | V_{xc}(\lambda) \Psi_\lambda \rangle \quad (39)$$

λ appelé paramètre de couplage qui prend:

- la valeur 0 pour un système d'électrons non interagissant entre eux (l'énergie de corrélation est nulle et le terme d'échange est celui de Hartree Fock).
- la valeur 1 pour un système complètement interagissant.

Et E_{xc} est prise comme une moyenne des deux valeurs extrêmes:

$$E_{xc} = \frac{1}{2} \langle \Psi_0 | V_{xc}(\lambda) \Psi_0 \rangle + \frac{1}{2} \langle \Psi_1 | V_{xc}(\lambda) \Psi_1 \rangle \quad (40)$$

La première fonctionnelle de ce type qui a été proposé par Becke contient à 50% d'échange HF; et c'est la fonctionnelle "half and half" [25]; le deuxième terme est l'énergie d'échange-corrélation donné par l'approximation LSDA:

$$E_{xc} = \frac{1}{2} E_x^{exactHF} + \frac{1}{2} (E_x^{LSDA} + E_c^{LSDA}) \quad (41)$$

Ces fonctionnelles qui présentaient l'inconvénient de contenir une trop forte proportion d'échange HF ont été améliorées par l'utilisation des fonctionnelles GGA associées à l'énergie d'échange HF, ont donné naissance à la fonctionnelle connue sous le nom B3LYP. Celle-ci est une fonctionnelle à trois paramètres combinant les fonctionnelles d'échange local, d'échange de Becke et d'échange HF, avec les fonctionnelles de corrélation locale (VWN) et corrigée du gradient de Lee, Yang et Par selon :

$$E_{xc}^{B3LYP} = aE_x^{exactHF} + (1-a)E_x^{LSDA} + b\Delta E_x^{B88} + E_c^{VWN} + c\Delta E_x^{LYP} \quad (42)$$

a, b, c sont les trois paramètres ajustés sur l'expérience. Cette fonctionnelle est très populaire, et qui donne des résultats très appréciables comparables à l'expérience.

Une autre fonctionnelle de même type, élaborée par Perdew, Burke et Ernzerhof (PBE) [24] qui est très efficace pour les calculs de géométries, de fréquences et d'énergies d'excitations électroniques. Peu coûteuses en temps calcul et donnant des résultats de même qualité ou de qualité meilleure que les méthodes HF, utilisée pour traiter des systèmes contenant des métaux de transitions [26].

$$E_x^{PBE} = \int \rho(r) \varepsilon_x^{unif}(\rho) F_x^{PBE}(s) dr \quad (43)$$

où $\varepsilon_x^{unif}(\rho)$ est la densité d'énergie d'échange du gaz uniforme d'électron, et $F_x^{PBE}(s)$ est le facteur d'échange de la **PBE**

$$F_x^{PBE}(s) = 1 + k - \frac{k}{1 + \frac{\mu s^2}{k}} \quad (44)$$

L'énergie de corrélation PBE est donnée par:

$$E_c^{PBE} = \int \rho(r) [\varepsilon_c^{unif}(r_s, \xi) + H(r_s, \xi, t)] dr \quad (45)$$

où $\varepsilon_c^{unif}(r_s, \xi)$ est la densité d'énergie de corrélation du gaz uniforme d'électron

$H(r_s, \xi, t)$ est la fonction qui prend en compte la contribution du gradient de l'énergie de corrélation.

$$r_s = (3/4\pi\rho(r))^{1/3} \quad (46)$$

$$\xi = (\rho_\uparrow(r) - \rho_\downarrow(r)) / \rho(r) \quad (47)$$

$$t = \frac{|\nabla\rho(r)|}{2\phi k_s \rho(r)} \quad (48)$$

avec
$$\phi(\xi) = \left[(1+\xi)^{2/3} + (1-\xi)^{2/3} \right] / 2 \quad (49)$$

$$k_s = \sqrt{4k_F/\pi} \quad (50)$$

ρ_\uparrow et ρ_\downarrow sont les nombres de densité de spin haut et spin bas.

Lors de la réaction de la molécule **DHABr**(3-bromoacetyl-4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-one)) et le composé **C**:(3, 5-diphenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carbothiamide). Nous avons pris en considération deux approches différentes des réactifs conduisant à la formation de deux produits différents où chaque possibilité d'attaque correspond à un chemin réactionnel constitué de plusieurs étapes. Pour obtenir le produit final il y a un passage à travers différents états de transition. Selon les réactifs, il y a plusieurs mécanismes possibles. Nous proposons d'étudier deux possibilités d'attaque qui ne conduisent pas à la formation des mêmes produits.

La première possibilité correspond à l'attaque du soufre (S) sur le carbone de la fonction carbonyle (C=O) suivie d'une deuxième attaque de l'azote (N) sur le carbone porteur d'un groupement halogène(Br). Cette dernière étape permet la formation d'un cycle thiazole et le départ d'une molécule de bromure d'hydrogène (HBr) suivie d'une déshydratation. L'ensemble conduit à la formation du produit **A** 3-[2-(3,5-diphenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)-1,3-thiazol-5-yl]-4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-one La deuxième possibilité correspond à une première attaque de l'azote (N) sur le carbone de la fonction carbonyle suivie d'une deuxième attaque du soufre (S) sur le carbone porteur du groupement halogène (Br) et le départ d'une molécule de bromure d'hydrogène (HBr). La dernière attaque correspond à la formation d'un cycle thiazole suivie d'une déshydratation. Ce mécanisme proposé conduit à la formation du composé **B** 3-[2-(3,5-diphenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)-1,3-thiazol-4-yl]-4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-one

Une étude théorique de ce mécanisme a été effectuée au moyen du logiciel Gaussian09 et Gauss-View. L'approche des réactifs est réalisée en utilisant la méthode semi-empirique PM6. Cette méthode peu coûteuse nous a permis de donner le profil énergétique des attaques proposées afin de localiser la région des états de transitions de chaque étape. Nous avons effectué un calcul scan selon une coordonnée de réaction ou deux coordonnées. L'utilisation de la méthode semi empirique PM6 est préliminaire afin d'avoir des informations sur le mécanisme proposé.

Pour avoir des résultats plus précis, nous avons utilisé la méthode DFT : la fonctionnelle B3LYP et la base d'orbitales atomique 6-31G*.

Les structures géométriques de toutes les molécules intervenant dans les chemins réactionnels considérées ont été optimisées au niveau B3LYP/6-31G* et PM6. Un calcul de fréquences est effectué après chaque optimisation afin de vérifier la nature de la structure géométrique obtenue.

La détermination des structures géométriques des états de transition au moyen de l'une des méthodes QST2 et QST3.

III.2-Représentation des composés étudiés :

Le composé **A** et le composé **B** sont des nouveaux composés qui sont synthétisés par plusieurs possibilité d'attaque à partir des deux réactifs : la molécule **C** et la molécule **DHABr**.

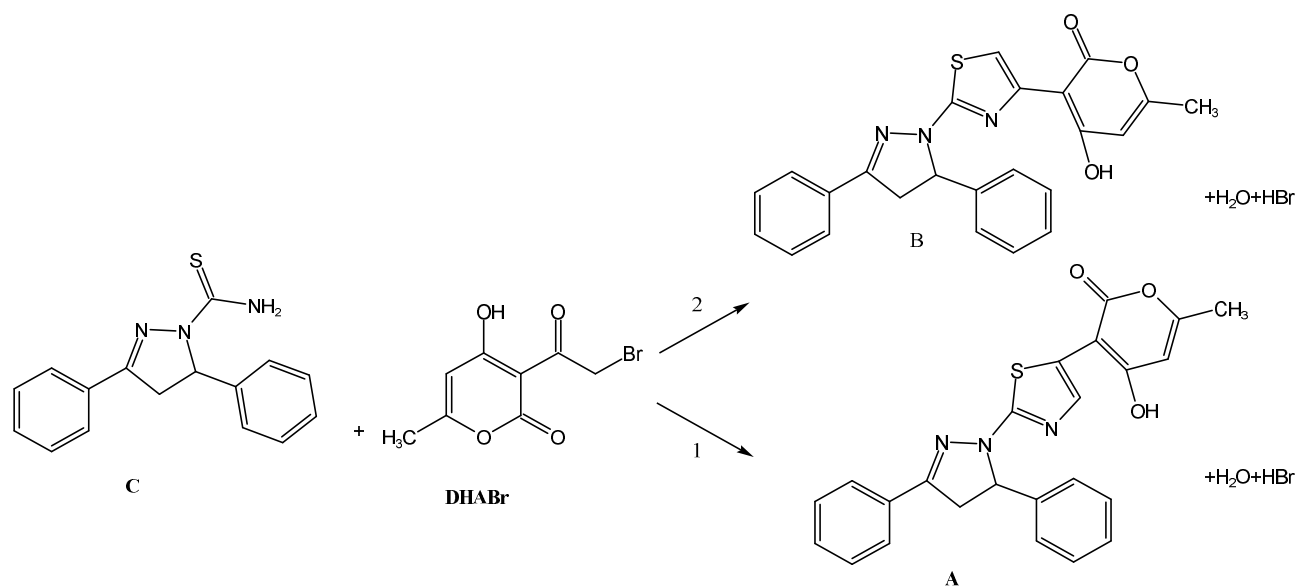


Figure 27: Mécanisme réactionnel de la formation des deux composés A et B

III.2.1.Optimisation géométrique des composés étudiés au niveau B3LYP/6-31g* et PM6 :

Nous avons utilisés la méthode semi-empirique **PM6** et la fonctionnelle hybride **B3LYP/6-31g***. En premier lieu nous avons commencés par la méthode semi-empirique, en l'occurrence **PM6**. Cette étape est importante puisqu'elle nous a permis d'obtenir des résultats qualitatifs et d'avoir une idée globale de la méthode de travail choisie et mener convenablement cette étude.

En second lieu, nous avons utilisés une méthode plus précise DFT (**B3LYP/6-31g***), largement utilisée en modélisation moléculaire, à cause du bon compromis entre la rapidité et la fiabilité des résultats obtenus. Une optimisation complète de la géométrie au niveau **B3LYP/6-31g*** et **PM6** de toutes les structures mises en jeu dans le mécanisme réactionnel a été effectué, suivie d'un calcul de fréquence pour vérifier la nature de la structure géométrique recherchée.

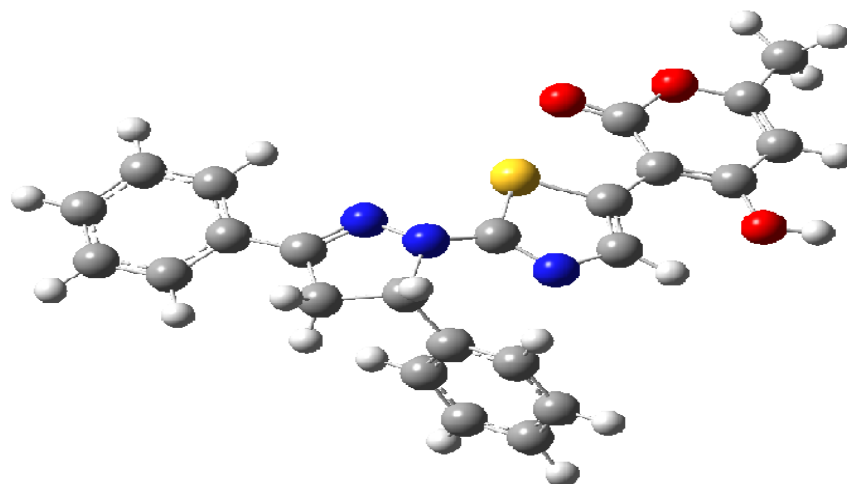


Figure 28 : Structure géométrique optimisée de la molécule A.

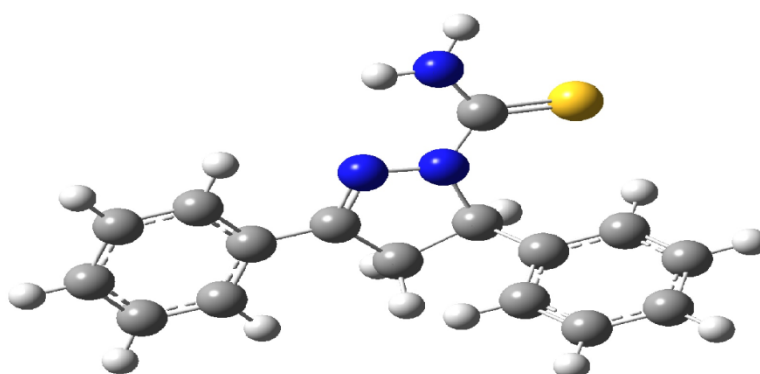


Figure 29 : La structure géométrique optimisée de la molécule C.

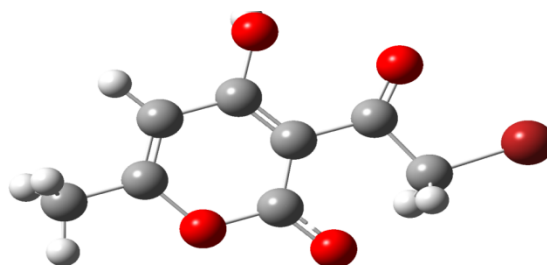


Figure 30 : La géométrie optimisée de la molécule DHABr.

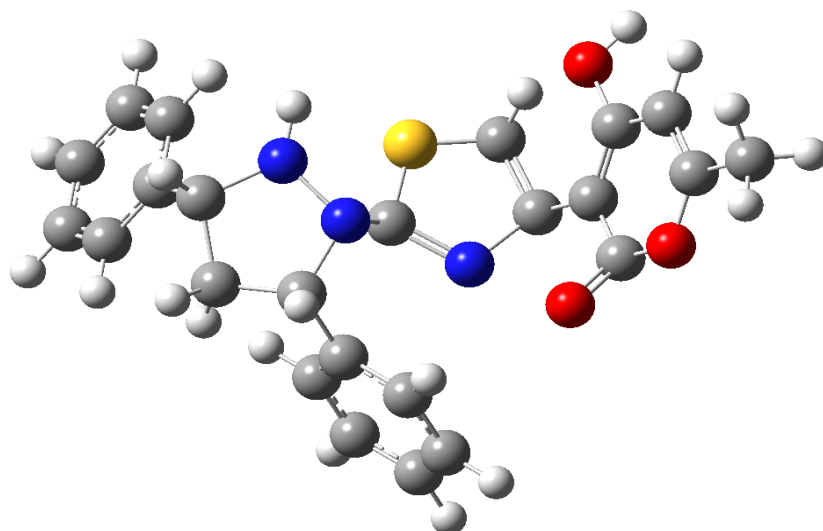


Figure 31 : La géométrie optimisée de la molécule B.

Tableau 1: Les énergies des molécules étudiées pour la réaction de synthèse de deux composés A et B au moyen des méthodes **B3LYP** et **PM6** :

Molécules étudiées	Energie (B3LYP/6-31g*)	Energie (PM6)
	Kcal/mol	Kcal/mol
C	-741211,01	91,28
DHABr	-1996365 ,97	-102,46
A	-1075622,49	7,73
B	-1075619 ,24	13,57

Remarque : Toutes les fréquences de vibration pour ces molécules optimisées au moyen des deux niveaux (**B3LYP/6-31G*** et **PM6**) sont positives (réelles), ce qui confirme que la structure est au minimum d'énergie sur la surface d'énergie potentielle.

III.2.2.L'étude des charges naturelles (NBO) sur les sites réactifs:

Nous avons effectué une analyse de charges au moyen de la méthode **NBO** (Natural Bond Occupancy). Nous avons calculé les charges naturelles pour les deux groupements qui conduisent à la formation d'un cycle à cinq (le thiazole).

Analyse des charges pour la molécule **C** montre que l'atome d'azote(**N**) est le plus chargé négativement (**-0,81**) c'est un site d'attaque nucléophile. L'atome de soufre(**S**) porte une charge négative (**-0,25**) c'est aussi un site d'attaque nucléophile.

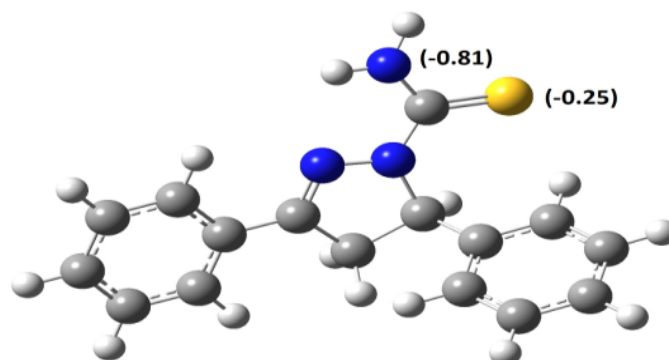


Figure 32 : La géométrie optimisée et les charges NBO de la molécule **C**

La distribution des charges naturelles de la pyranne montre que le carbone de la fonction carbonyle c'est le plus chargé positivement (**+0,54**), c'est le site d'attaque électrophile et le carbone lié à l'atome de brome (**Br**) est chargé négativement (**-0,56**) c'est un site d'attaque nucléophile.

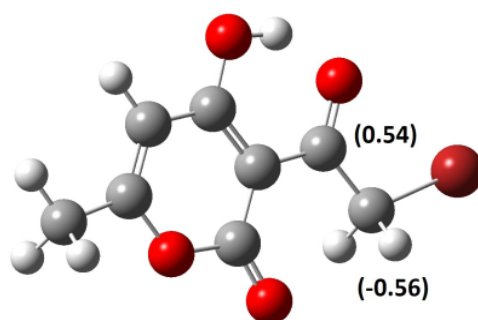


Figure 33 : La géométrie optimisée et les charges NBO de DHABr.

III. 3. Partie 1 :

On a étudié le premier mécanisme réactionnel conduisant à la formation du composé nommé **A**. Ce mécanisme est composé de deux étapes :

III.3.1- Attaque de soufre sur le carbone de la fonction carbonyle

Dans la première étape on a étudié l'attaque du soufre sur le carbone de la fonction carbonyle et le déplacement de la double liaison vers l'oxygène qui va se lier à l'hydrogène de la fonction amine (NH₂) suivie de la réduction de la fonction cétone en alcool et on obtient la formation de produit 1 (**figure 34**).

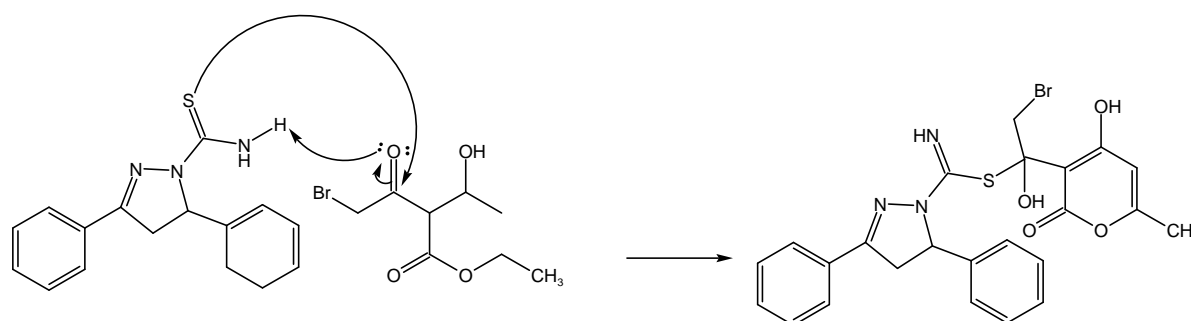


Figure34: Mécanisme réactionnel de l'attaque du soufre sur le carbone de la fonction carbonyle

III.3.1.1.Etat de transition :

Plusieurs moyens existent pour localiser les états de transition, à savoir : **Qst2** et **Qst3**. Quand l'état de transition est localisé et pour s'assurer de sa nature, un calcul de fréquences sera lancé.

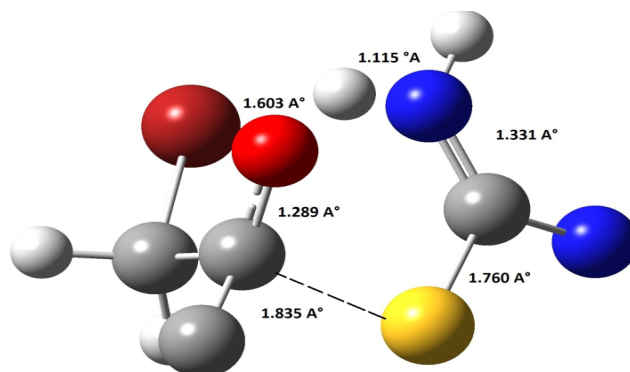


Figure 35: Etat de transition de l'attaque de soufre sur carbone de la fonction carbonyle et les distances entre atomes (Å)

Remarque:

Nous avons obtenu une seule fréquence imaginaire (négative) (**-953 cm⁻¹**) qui correspond à un état de transition.

III.3.3- Deuxième étape (la cyclisation)

Dans cette étape, nous avons étudié l'attaque de l'azote (N) sur le carbone lié à l'atome de brome (Br) et la formation d'un cycle à cinq (thiazole) suivis de départ d'un H-Br et une déshydratation. On aura le produit final de la première proposition (**figure 36**).

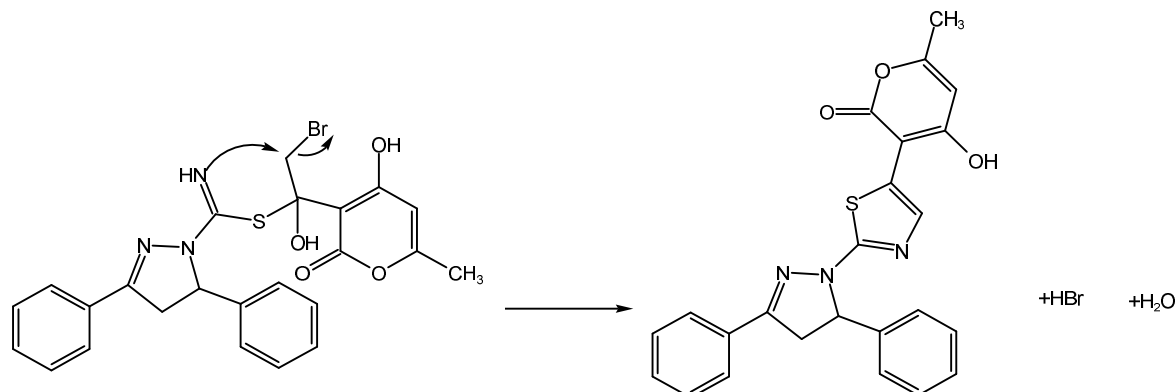


Figure 36 : Mécanisme réactionnel de la deuxième étape (la cyclisation)

III.3.3.1. Etat de transition :

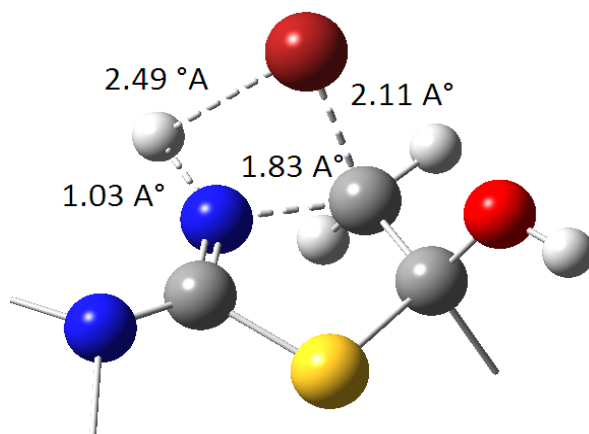


Figure 37 : Etat de transition de l'attaque de l'azote sur le carbone porteur du groupement halogène Br.

Remarque : nous avons obtenu une seule fréquence imaginaire (négative) (-527 cm^{-1}) qui correspond à un maximum d'énergie

III.3.4- Chemin réactionnel :

Nous avons considéré un chemin réactionnel qui s'effectue en deux étapes où chacune contient un état de transition avec présence d'une structure stable d'un intermédiaire

réactionnel et une barrière énergétique qui est franchit. Un diagramme énergétique a été tracé et donner dans la (figure 38)

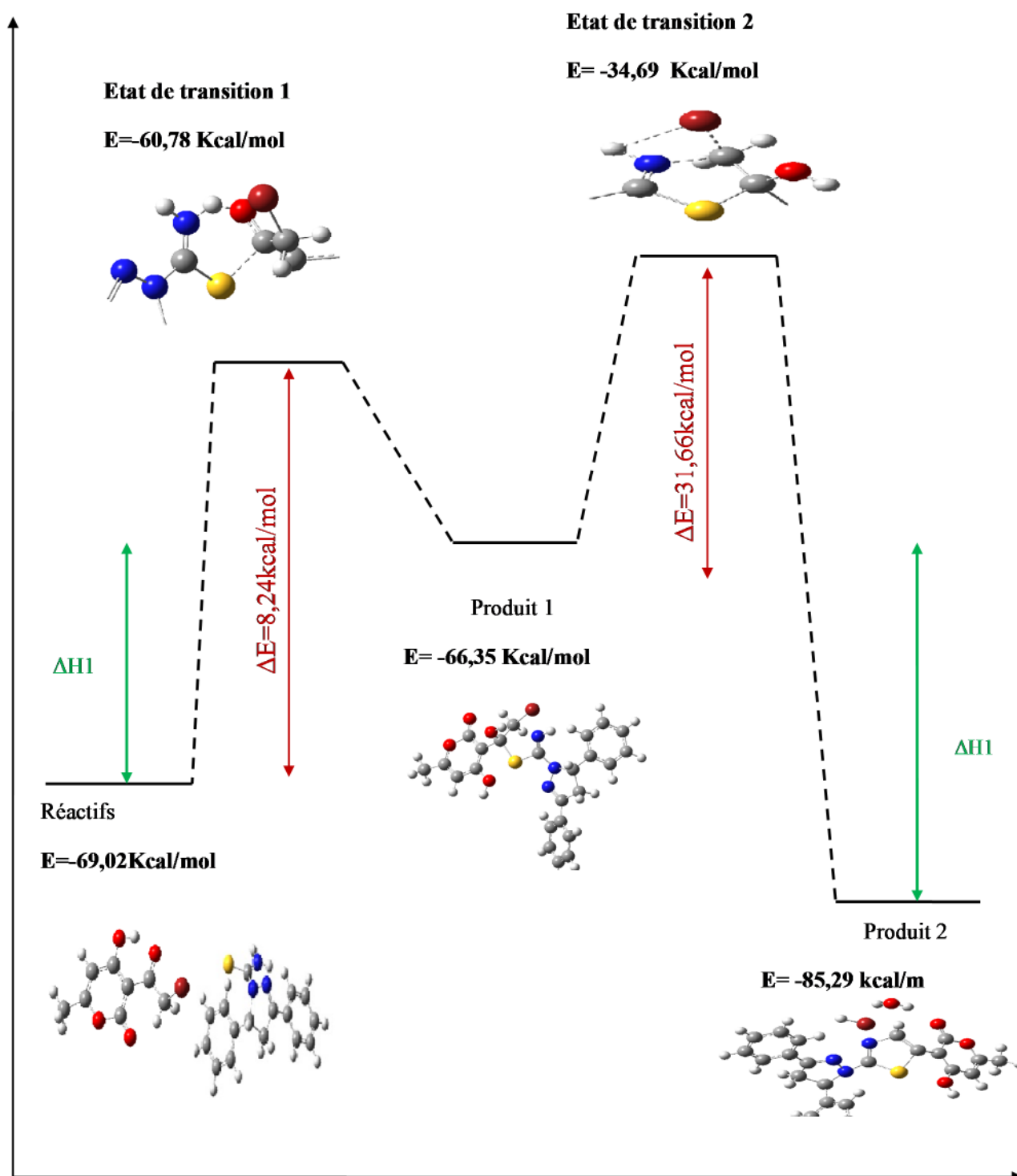


Figure 38: Chemin réactionnel et barrière énergétique de la synthèse de composé A

Les valeurs des énergies totales des différentes structures impliquées dans le chemin réactionnel sont reportées dans le tableau suivant :

Tableau 2: Les valeurs des énergies des différentes structures impliquées dans le chemin réactionnel.

	B3LYP/6-31g*(Kcal/mol)	PM6 (Kcal/mol)
Réactifs	-2737717 ,09	-69,03
Ts1	-2737683 ,91	-60,80
Ts2	-2737651,49	-26,33
Produit 1	-2737738 ,97	-66,35
Produit 2	-2737760 ,81	-85,30

Les résultats montre que :

Chaque état de transition (TS) correspond à un maximum d'énergie et confirmer avec un calcul de fréquence.

Dans la première étape l'énergie des réactifs est inférieure à celle des produits, donc c'est une réaction endothermique.

Dans la deuxième étape l'énergie des produits est inférieure de celle des réactifs, donc c'est une réaction exothermique.

III.3.5.Détermination des l'énergie d'activation

Pour qu'une réaction chimique se produise, il faut que les réactifs reçoivent suffisamment d'énergie pour parvenir à former le complexe activé. Ce niveau d'énergie minimal nécessaire pour atteindre l'état de transition se nomme énergie d'activation symbolisé par E_a , sa valeur correspond à la différence d'énergie entre le complexe activé et les réactifs $E_a = E_{(TS)} - E_{(réactifs)}$.

En faisant la comparaison des énergies d'activation des deux étapes de réaction de synthèse du 3-{3-[5,3-diphenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl] -1,3-thiazol-4-yl}-6- methyl-2H-pyran-2,4(3H)-dione), nous avons trouvé que l'énergie d'activation de la deuxième étape

est plus élevée que la première étape. Une énergie d'activation faible correspond à une réaction rapide et une énergie d'activation élevée indique que la réaction est lente.

III.3.6.L'approche des réactifs:

Cette approche correspond à la courbe obtenue à l'aide d'un calcul scan du **DHABr** et de composé **C**, nous avons remarqué que cette réaction est divisée en deux étapes. Chaque étape passe par un état de transition (**TS1** ensuite **TS2** pour lesquels nous avons trouvé une fréquence négative.

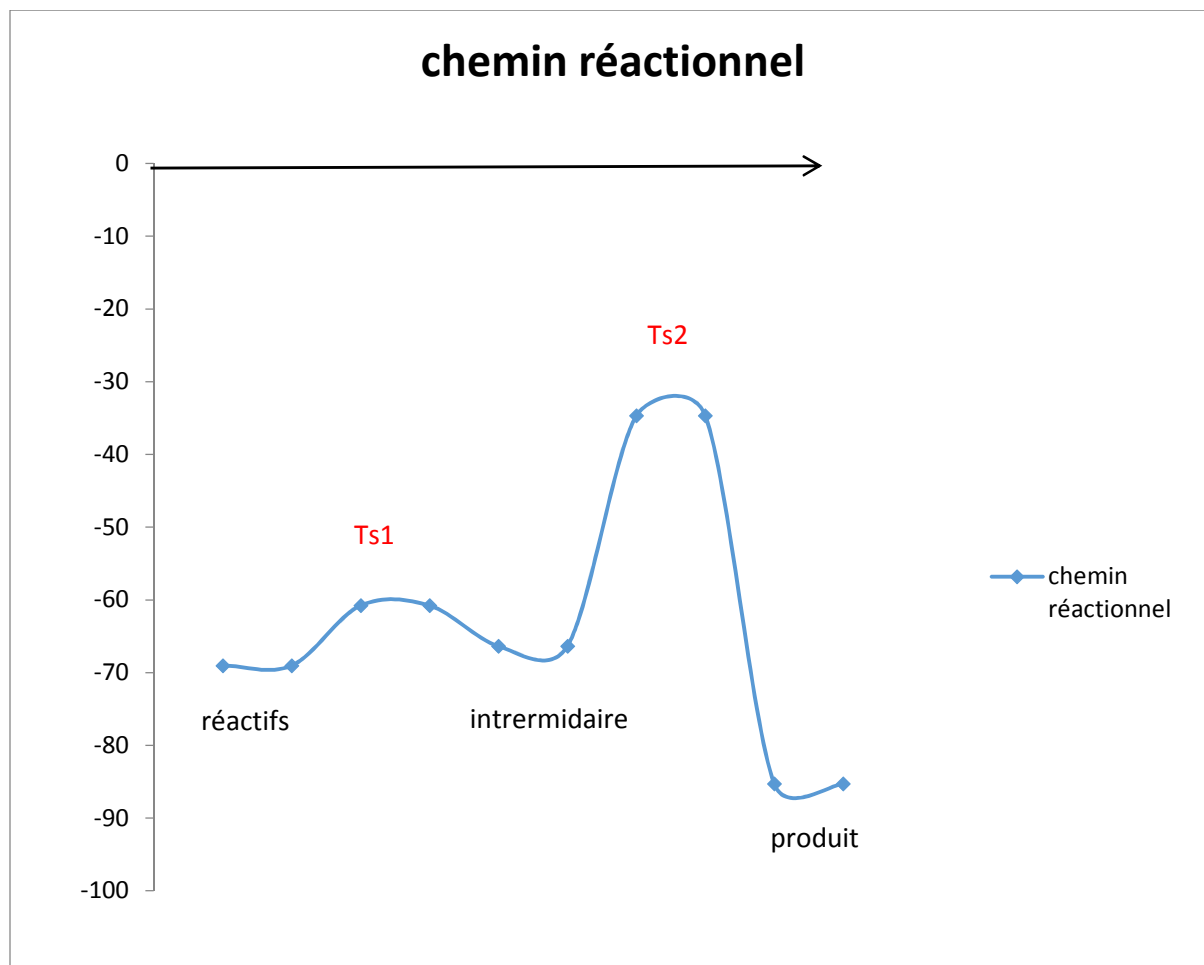


Figure 39: variation de l'énergie totale en fonction des coordonnées de la réaction de le composé C et le composé DHABr

III.4- Partie 2 :

Cette partie est composée de deux étapes :

III.4.1- L'attaque de l'azote sur le carbone de carbonyle :

Cette réaction commence par l'attaque de l'azote (N) sur le carbone de la fonction carbonyle du composé DHABr et le déplacement de la double liaison vers l'oxygène qui va se lier à

l'hydrogène de la fonction amine (NH₂) et la réduction de la fonction cétone en alcool, nous aurons la formation de produit 1 de la première étape.

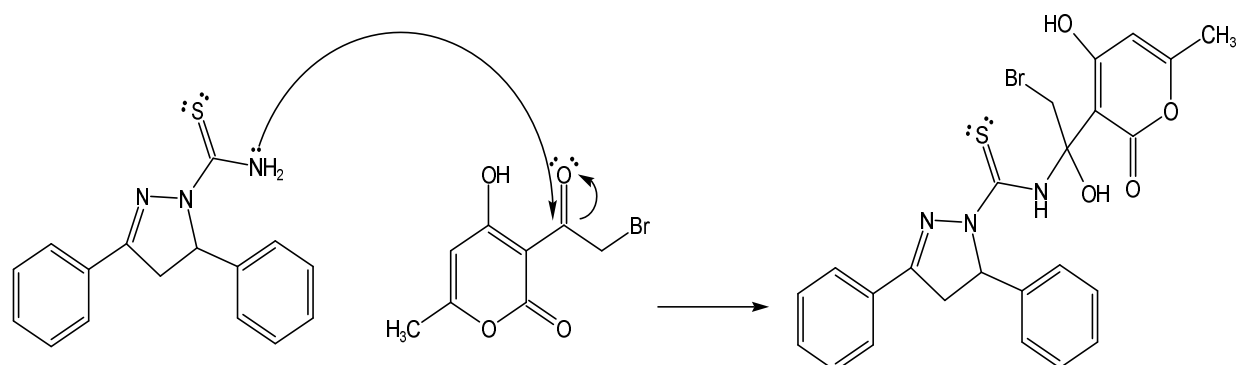


Figure 40: mécanisme représentant l'attaque de l'azote sur le carbone de carbonyle

III.4.2. Attaque du soufre sur le carbone porteur de groupement Br :

Cette étape correspond à l'attaque du nucléophile (l'atome de soufre) du dérivé pyrazolique sur le Carbone du groupement bromoacétyl de **DHABr** suivi de départ de bromure d'hydrogène (H-Br) et une déshydratation.

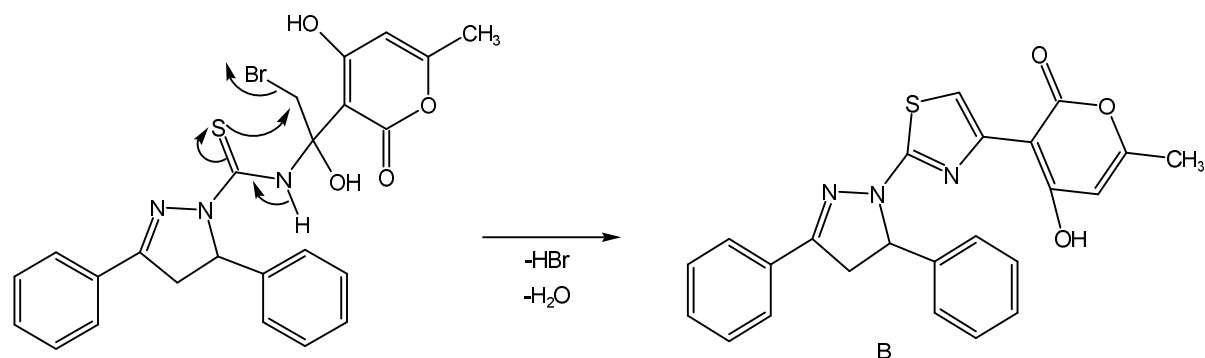


Figure 41: mécanisme représentant l'attaque de soufre sur le carbone de groupement bromoacétyl

III.4.3. Les états de transition

Le mécanisme se déroule en deux étapes à travers deux états de transition (**Ts1'** et **TS2'**)

La première étape conduit à la formation de produit 1', ce dernier poursuit la réaction (la deuxième étape) qui correspond à la cyclisation et la formation de thiazole. Ce mécanisme contient deux états de transition où chacun possède une seule fréquence imaginaire (négative) lors d'un calcul de fréquences. Les structures du (**Ts1'** et **TS2'**) sont représentées sur les figures 42 et 43.

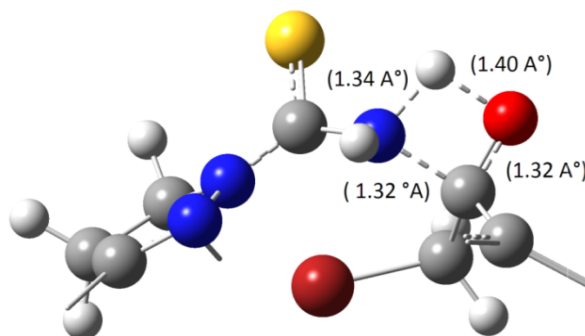


Figure 42: Structure géométrique optimisée représentant l'état de transition TS1' en indiquant les distances entre les atomes

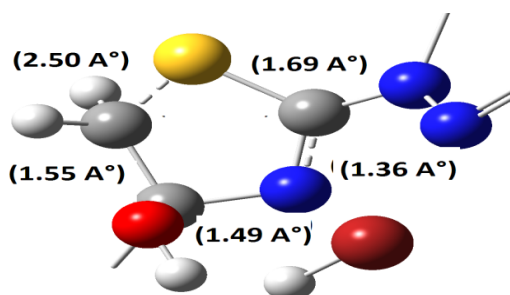


Figure 43: Structure géométrique optimisée représentant l'état de transition TS2' en indiquant les distances entre les atomes

Remarque : Nous avons trouvé une seule fréquence négative pour chacun de états de transition TS1' : -1372 cm^{-1} et TS2' : -835 cm^{-1} .

III.4.4- Chemin réactionnel et profil énergétique:

Cette représentation nous permet d'illustrer d'une manière simple des mécanismes réactionnels composés de plusieurs intermédiaires et états de transition. Nous avons représenté un profil énergétique pour le mécanisme de synthèse du composé **B** à partir des deux réactifs (le composé **C** et le **DHABr**) qui se fait en deux étapes.

Sur ce diagramme d'énergie potentiel apparaissent trois vallées (le composé **C** + le **DHABr**, l'intermédiaire réactionnel et les produits), chaque deux vallées sont séparées par un col appelé état de transition.

Les énergies obtenues au moyen des deux méthodes PM6 et B3LYP/ 6-31G* sont reportées dans le tableau suivant :

Tableau 3 : Les valeurs des énergies totales de différentes structures impliquées dans le chemin réactionnel :

Les structures	PM6 (Kcal/mol)	B3LYP/6-31G*(Kcal/mol)
Les réactifs	-69,03	--2737717 ,09
TS1	-49.91	-2737648,09
Produit 1	-89.81	-2737743 ,22
TS2	2.91	-2737560,22
Produits final 2	-102.61	-2737765,12

Ces résultats montrent que pour la première et la deuxième étape, l'énergie des réactifs est supérieure à celle des produits ce qui indique que chaque étape de cette réaction est exothermique.

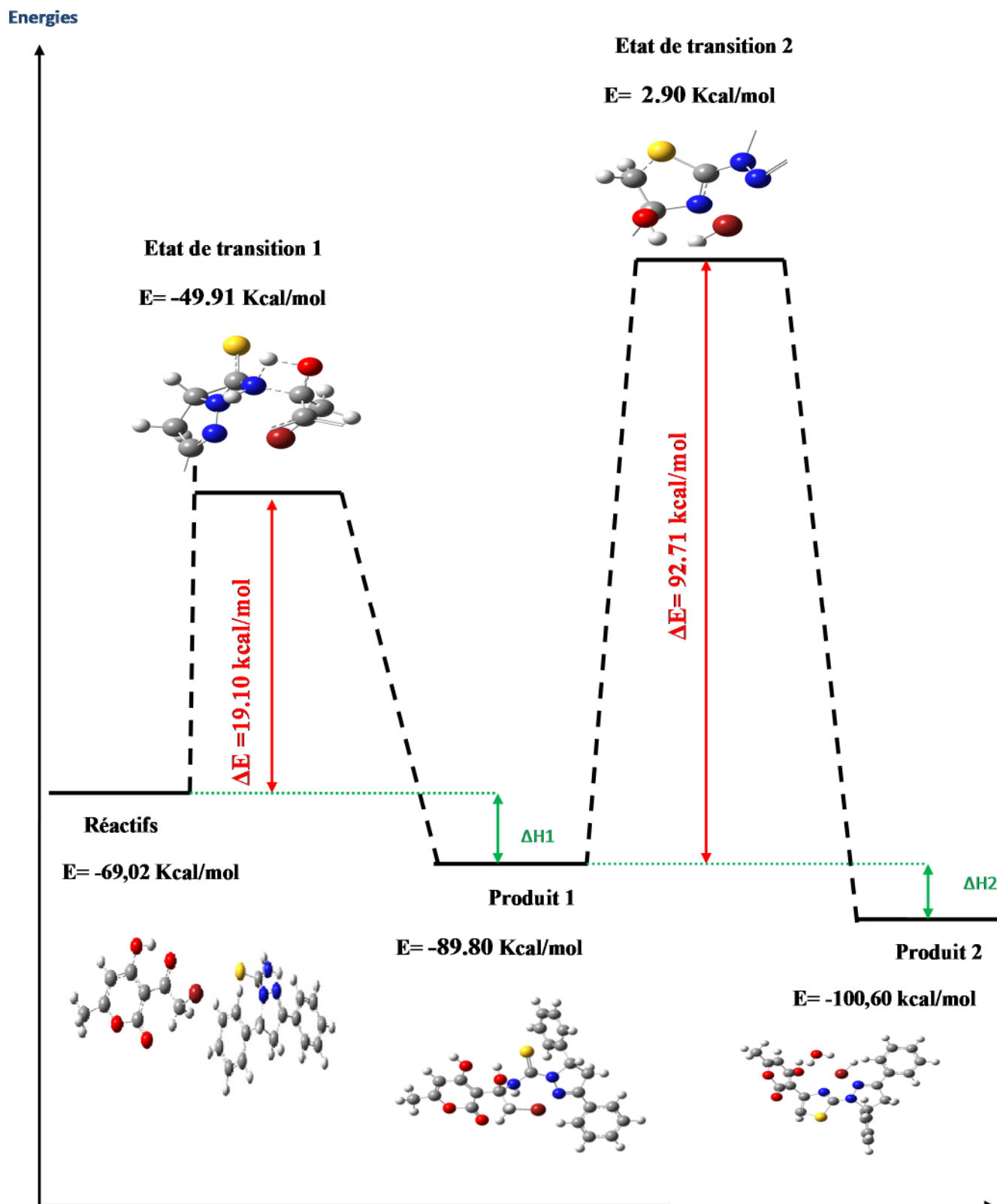


Figure 44: Chemin réactionnel et barrière énergétique de la synthèse de composé B

III.4.5- Détermination de l'énergie d'activation E_a :

La différence d'énergie entre les réactifs et l'état de transition correspond à l'énergie d'activation de la réaction ($E_a = E_{TS} - E_{réactifs}$). L'une des deux étapes du mécanisme réactionnel possède la plus grande énergie d'activation ($E_{a2} = 92.71 \text{ Kcal/mol}$), elle correspond à la cyclisation donc c'est l'étape la plus lente.

L'étape qui possède l'énergie la plus faible ($E_{a1} = 19.11 \text{ Kcal/mol}$) correspond à la première étape, c'est la plus rapide. Les énergies d'activation sont reportées dans le tableau suivant :

Tableau 4 : Les énergies d'activation des deux étapes

	Les énergies d'activation	
	PM6 (Kcal/mol)	B3LYP/6-31g*(Kcal/mol)
Etape 1	19.11	113.95
Etape 2	92.71	182.99

III.4.6- La surface d'énergie potentielle SEP :

Le rapprochement des réactifs (entre la molécule **Cle DHABr**) se fait au moyen d'un calcul scan au niveau **PM6**. Sur cette surface d'énergie potentielle correspondant à ce mécanisme, on distingue différents points stationnaires.

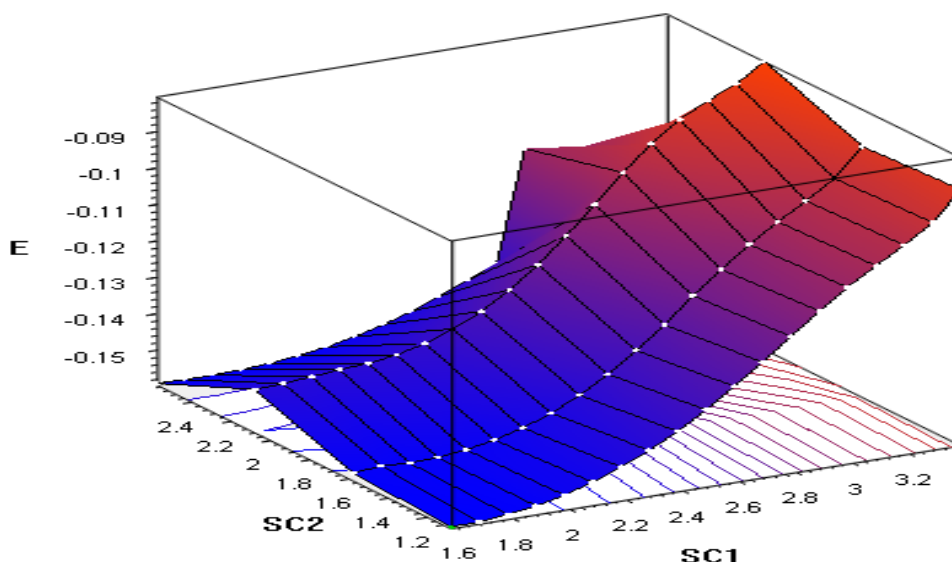


Figure 45: Surface d'énergie potentielle de l'attaque de l'azote sur le carbone de carbonyle

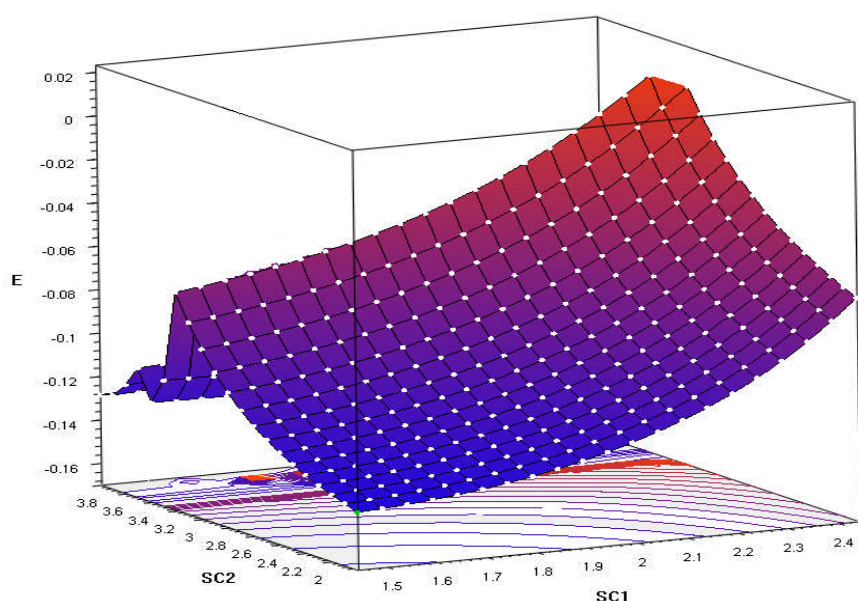


Figure 46: Surface d'énergie potentielle de la cyclisation résultée par l'attaque de soufre sur le carbone porteur l'halogène Br.

III.5- La comparaison entre les composés A et B :

Tableau 5: les énergies d'activation des deux produits au niveau PM6 et B3LYP/6-31G*

	PM6 (kcal/mol)		B3LYP/6-31G (kcal/mol)	
	Etape 1	Etape 2	Etape 1	Etape 2
A	8.24	31.66	33,17	87,47
B	19.11	92.71	113 ,95	182,99

Après l'optimisation géométrique des deux composés **A** et **B**, nous avons trouvé que le composé **A** possède l'énergie la plus faible ($E=7.73$ kcal/mol) au niveau **PM6** et ($E=-1075622.49$ kcal/mol) au niveau **B3LYP/6-31G*** et le composé **B** possède l'énergie la plus élevée au moyen de deux méthodes ($E=13.57$ kcal/mol) en **PM6** et ($E= -1075619.24$ kcal/mol) en **B3LYP/631G***.Ce qui confirme que le composé **A** est plus favorable que le **B**.

En effectuant une comparaison des énergies d'activation des réactions de synthèse des composés **A** et **B**, nous remarquons que les énergies d'activation dans le cas du composé **B** sont plus élevées que celles du composé **A**. Ces résultats montrent que la réaction de synthèse

du produit **A** est plus favorable que celle du produit **B**, ce qui est en accord avec les résultats expérimentaux.

Conclusion générale :

Nous avons réalisé une simulation théorique des réactions de synthèse de composés **A** et **B** dont les réactifs sont la molécule **DHABr** et la molécule **C**.

Chaque réaction suit un chemin réactionnel, que nous l'avons obtenu à partir d'un calcul scan. Nous avons déterminé les structures géométriques des états de transition ainsi leurs énergies.

Comme annoncé dans l'intitulé de ce travail l'objet que nous sommes assigné est l'étude théorique de la synthèse de deux composé à partir de deux réactifs par des méthodes de la chimie quantique en utilisant les deux logiciel **Gaussian 09** et **Gauss View**.

Après avoir réalisé une mise au point bibliographique sur les molécules de base des composés synthétisés qui sont le pyrazole, le thiazole et le pyran-2-one et leurs diverses activités biologiques.

Nous avons réalisé une optimisation géométrique de tous les composés au moyen de la méthode semi-empirique **PM6** et la **DFT**.

Nous avons effectué une comparaison des énergies d'activation des réactions des deux composés A et B. Nous avons remarqué que l'énergie d'activation dans le cas du composé B pour les deux étapes du mécanisme réactionnel sont plus élevées que celles de composé A. Ces résultats montre que la réaction étudiée est en faveur à la formation du composé A car il nécessite moins d'énergie contrairement au composé **B**. Expérimentalement, la réaction étudiée conduit à la formation du composé A.

Avec cette étude théorique nous avons bien expliqué et interpréter ces résultats obtenus.