

Résumé

Résumé

Les hétérocycles azotés attirent l'attention des chimistes depuis longtemps. Cette classe de produits hétérocycliques possède beaucoup d'intérêt biologique. Ils sont bien connus et utilisés dans l'industrie pharmaceutique.

Parmi les différentes classes de ces composés, l'hydrazone et ses dérivés jouent un rôle intéressant comme squelette de base pour la synthèse de beaucoup d'autres produits pharmacologiquement et biologiquement actifs on les trouve comme: antioxydant, antifongiques, antibactériens, antiviraux, anticancéreux.

Les hydrazones sont largement présentes dans la nature, elles sont généralement formées par l'action de l'hydrazine sur une cétone ou un aldéhyde.

Dans ce travail nous nous sommes proposé d'étudier théoriquement les propriétés physico-chimiques de quelques composés dérivés de l'hydrazones au moyen de la méthode DFT en utilisant la fonctionnelle b3lyp et la base d'orbitales atomiques 6-31G. Nos calculs sont effectués au moyen de la chaîne de programmes Gaussian09.

Nous avons étudié la stabilité de ces composés en considérant les différentes conformations géométriques possibles. Nous avons aussi considéré les différentes formes tautomères existantes et analysé l'influence du substituant sur la stabilité de ces isomères.

Nous avons corrélé l'activité antioxydante de ces composés avec l'énergie de l'orbitale moléculaire frontière HOMO.

Nous avons ensuite calculé les propriétés physico-chimiques de ces composés, telles que la polarisabilité, le coefficient de partage (log P), l'énergie d'hydratation, la réfraction molaire, le volume moléculaire, la surface et la masse moléculaires au moyen du module QSAR intégré dans le logiciel HyperChem 8.0.6.

Dédicace

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

*A ma mère **Sadia**, ma chandelle de nuit et soleil du jour
Que nulle dédicace ne puisse exprimer ce que je lui dois, pour son affection, son
soutien et ses sacrifices.*

*A mon père **Saïd** qui as toujours cru en moi, et qui s'est sacrifié pour me
permettre de poursuivre mes études jusqu'à ce jour.*

Je souhaite que dieu leur préserve une long vie.

*A mon très cher frère **Hacane** et ma chère sœur **Amina** pour leur
encouragement et leur soutien et leur présence quotidienne.*

A mes tantes adorables et à mes oncles et mes chers cousins.

*A tous mes amis : **Rachid, Hakim, Kociela, Yacine, Lamia, Rachida,**
moumouh, Fatima, Amira.*

*A mon fiancé **Cherif** pour son soutien,
Et a toute ma famille.*

*Tous mes professeurs qui m'ont appris avec cœur tout ce que j'ai acquis comme
savoir.*

A mon binôme

A tous ceux que j'aime et que je respecte.

Ouiza

Dédicace

Avec l'aide de Dieu tout puissant et tous les gens qui m'aiment et qui m'ont soutenu j'ai pu achever ce travail que je dédie à :

*Mes Parents **Djamila** et **Omar** : merci pour l'amour, la tendresse et le soutien qu'ils m'ont donnés pendant toutes ces années.*

*Grâce à eux je suis arrivé à devenir ce que je suis maintenant
A mon fiancé **Saïd** pour son soutien moral, son profond attachement qui m'ont permis de réussir.*

*A mes très chers frères **Kamel, Ghiles, M^{ed}** pour leur encouragement et leur soutien.*

*A mon adorable Nièce **Kahina**.*

Mes meilleurs amis qui ont partagés avec moi les bons et les mauvais moments durant mes études

Tous mes professeurs qui m'ont appris avec cœur tout ce que j'ai acquis comme savoir.

Et a toute ma famille.

A mon binôme

A tous ceux que j'aime et que je respecte.

Karima

Remerciements

Ce travail a été réalisé au sein du Laboratoire de chimie théorique du Département de Chimie, Faculté des Sciences de l'UMMTO.

*Nous voudrions remercier tout particulièrement **M^{me} Anissa AMAR**, Maître de conférences au Département de Chimie, Faculté des Sciences à l'UMMTO, de nous avoir encadrées, et a dirigé ce travail. Elle nous a incitées à entreprendre ce travail. Elle nous a ensuite suivies avec rigueur, apportant son aide, son soutien, sa disponibilité tout au long de ce mémoire.*

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

*On tient à remercier la Co-promotrice **M^{me} Karima IGHIL AHRIZ**, d'avoir proposé ce thème et pour son aide, son soutien, Merci pour vos explications, pour vos conseils et pour votre patience.*

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

*Notre reconnaissance va aussi à **M^{me} Nabila GUECHTOULI** pour avoir accepté d'examiner ce travail.*

*On exprime notre gratitude à **M^r Mohamed Ali Benmensour**, Maître de Conférences au Département de Chimie, Faculté des Sciences à l'UMMTO, pour son aide et d'avoir accepté de faire partie du jury.*

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

Un grand merci à tous

Ouiza et karima

Sommaire

Sommaire

Résumé

Dédicaces

Remerciements

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction générale 1

Bibliographie

CHAPITRE I : Etude bibliographique sur hydrazone

I.	Introduction	4
II.	Structure des hydrazones	5
III.	Localisation et distribution d'hydrazone	5
IV.	Propriétés physico-chimiques	6
V.	Principales activités biologiques des hydrazones	6
V.1.	Activité antiparasitaire	6
V.2.	Activité Anti-tumorale.....	8
V.3.	Activité antimicrobienne	8
V.4.	Activité anti-inflammatoire	9
V.5.	Activité antidiabétique.....	9
V.6.	Activité Anti-oxydante	9
V.7.	Activité Anti- dépression	10
V.8.	Activité anti-convulsant	10
VI.	Autres applications.....	11
VII.	Transformation des hydrazones.....	11

Sommaire

VII.1.	Dérivés carbonylés.....	11
VII.2.	Hydrazines	11
VII.3.	Amines	12
VII.4.	Nitriles	12

Bibliographie

CHAPITRE II : Méthodes de la chimie quantique

I.	Introduction	15
II.	Equation de Schrödinger pour un système poly électronique	15
III.	Méthodes de Hartree-Fock	17
IV.	Méthodes semi empiriques	18
V.	Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)	19
V.1.	Théorèmes de Hohenberg et Kohn (HK)	20
V.2.	Equations de Kohn-Sham (KS)	20
V.3.	Différents types de fonctionnelles	21

Bibliographie

CHAPITRE III : Résultats et discussions

I.	Introduction	25
II.	Méthodes de calculs.....	26
III.	Stabilité.....	26
III.1.	Recherche Conformationnelle	26
III.2.	Etude des différents formes tautomère.....	30
IV.	Relation structure-activité antioxydante	35
V.	Etude des propriétés QSAR des hydrazones	38
V.1.	Introduction	38
V.2.	Paramètres amphiphiliques	39
a.	Volume et surface moléculaire	39
b.	Energie d'hydratation	39

Sommaire

c. Polarisabilité	40
d. Réfractivité moléculaire.....	40
e. Coefficient de partition (Log P).....	41
V.3. Règle 5 (la règle de Lipinski).....	41
V.4. Application de QSAR sur les hydrazones.....	42
V.5. Etude des propriétés QSAR des hydrazones.....	43

Bibliographie

Conclusion général	48
---------------------------------	-----------

Liste des abréviations

LISTE DES ABREVIATIONS

AH: Accepteur de proton

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

DFT: Density Functional Theory

DH: Donneur de proton

EH: Hydration Energy (Energie d'hydratation)

EHOMO: Energy of the Highest Occupied Molecular Orbital (Energie de l'orbitale moléculaire la plus haute occupée)

ELUMO: Energy of the Lowest Occupied Molecular Orbital (Energie de l'orbitale moléculaire la plus basse vacante)

ΔE : Différence entre E HOMO et E LUMO (gap)

GGA: Generalized Gradient Approximation

HF: Hartree-Fock

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

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

HSAB: Hard Soft Acide and Base

INDO: Intermediate Neglect of Differential Overlap

IP: Ionisation Potential (potentiel d'ionisation)

LDA: Local Density Approximation

LDL: Low density lipoprotein (Lipoprotéines de basse densité)

LSDA: Local Spin Density Approximation

Log P : Lipophile.

MM: Masse moléculaire

MR: La réfractivité molaire

NDDO: Neglect of Diatomic Differential Overlap

OA: Orbitale Atomique

OM: Orbitale Moléculaire

PBE: Perdew-Burke-Ernzerhof

Pol: Polarisabilité

QSAR: Relation Structure-Activité Quantitative

Liste des abréviations

RDN: Recouvrement différentiel nul

RM : Réfractivité molaire

RSH : Range-Separated Hybrids,

SAA : Surface area (approx)

SAG : Surface grille

SCF : Self Consistent Field

u.m.a : unité de masse atomique

V : Volume moléculaire

Liste des figures

LISTE DES FIGURES

Chapitre I

Figure 1 : Synthèse de la molécule d'hydrazone.....	4
Figure 2 : Structure générale d'une hydrazone.....	5
Figure 3 : Exemples de sources naturelles d'hydrazones.....	5
Figure 4 : Principales formes de résonance.....	6
Figure 5 : 2-hydroxy-1-naphthylaldéhyde-4-méthyl-3-thiosemicarbazone	7
Figure 6 : Structures des stérolhydrazones II et III.....	7
Figure 7 : 2,6-Diméthyl-N'-(2-hydroxyphénylméthylidène) imidazo [2,1-b] [1, 3,4] thiadiazole-5-carbohydrazide.....	8
Figure 8 : Structure des dérivés hydrazinoquinoxalines	9
Figure 9 : N-((1H-Indol-3-yl) méthylène)-4-méthylbenzenesulfonohydrazide.....	9
Figure 10 : Structure des hydrazone antioxydant.....	10
Figure 11 : Structure des acétohydrazide I et II.....	10
Figure 12 : N-arylalkylidène-4-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)butanoyl hydrazides.....	10
Figure 13 : N'-(2-chlorobenzylidène) -2-phénylacétohydrazide.....	11

Chapitre III

Figure1 : Les composés étudiés.....	26
Figure2 : Les conformations 1 et 2 considérées.....	27
Figure 3 : Les conformations syn et anti.....	28
Figure 4 : Les six formes tautomères possibles des composés étudiés.....	31

Liste des figures

Figure 5 : La liaison hydrogène.....	39
---	----

Liste des tableaux

LISTE DES TABLEAUX

Chapitre III

Tableau 1 : Structures optimisées des deux conformations et leurs énergies correspondantes.....	27
Tableau 2 : Structures optimisées des conformations syn et anti et leurs énergies respectives.....	29
Tableau 3 : Géométries optimisées des six formes tautomères et leurs énergies respectives.....	32
Tableau 4 : L'énergie total des tautomères en fonction du substituant.....	33
Tableau 5 : l'énergie relative des formes tautomères en fonction du substituant.....	34
Tableau 6 : géométries optimisés avec la nature des substituants	36
Tableau 7 : les énergies totales, les énergies des orbitales moleculaire frontières (HOMO et LUMO) et le gap HOMO-LUMO calcule	37
Tableau 8 : Les paramètres physico-chimiques des composés étudiés	43
Tableau 9 : Les violations de règle de Lipinski.....	45

Introduction générale

Introduction générale

Le développement important des moyens informatiques (microprocesseur plus puissant, espace de stockage, calcul scientifique, infographie,.....) au cours de ces dernières années a permis à la chimie de s'enrichir d'outil permettant à tout chimiste de mieux appréhender les problèmes liés au domaine moléculaire. [1]

La modélisation moléculaire implique l'utilisation de méthodes de calcul théoriques (Mécanique moléculaire, dynamique moléculaire, mécanique quantique) permettant de déterminer la représentation géométrique ou de la configuration des atomes d'une molécule et d'évaluer les propriétés physico-chimiques associées.[2]

Toute recherche théorique est sous-tendue par deux motivations essentielles : la compréhension et la prévision, c'est-à-dire la compréhension de ce qui a déjà été fait et la prévision d'éventuelle réalisation. La prévision répond à des questions du type : "Que se passerait-il si... ?", ou "Est-ce qu'on pourrait faire... ?" ou encore "Quelle serait la valeur de... ?". La réponse traditionnelle serait de faire l'expérience. Mais à une époque où le cout de calculs par ordinateur baisse continuellement, tandis que celui des produits chimiques, des appareils, de la main-d'oeuvre qualifiée, etc... ne cesse de croître, il est de plus en plus intéressant d'exploiter les modèles théoriques de toutes sortes afin d'aider à la conception de nouvelles espèces chimiques [3-6].

L'ambition d'un chimiste théoricien est d'être capable de prédire, confirmer ou réinterpréter l'expérience à l'aide de la modélisation moléculaire. En effet, la persévérance des chercheurs, et surtout la puissance de leurs moyens informatiques sont en faveur de la chimie théorique, et son champ d'application [7-10].

Les études théoriques s'orientent actuellement vers la conception rationnelle qui signifie que la connaissance de la relation entre les propriétés physico-chimiques et la structure moléculaire des molécules connues permet aux scientifiques de développer des nouvelles molécules, avec une assez bonne anticipation. [11]

La chimie des composés azotés, entre autre les hydrazones, est la source privilégiée de nombreux sujets de travaux de recherche. Les hydrazones constituent une classe importante de composés qui a reçu beaucoup d'intérêts ces dernières années, à cause de leurs activités biologiques diverses [12].

Le travail présenté dans ce manuscrit sera consacré à l'étude théorique de quelques dérivés de l'hydrazone, dont nous étudierons la stabilité, la propriété antioxydante et quelques paramètres entrant dans l'activité biologique tels que le volume et la surface moléculaire, la lipophilie, l'énergie d'hydratation, la réfractivité molaire, la polarisabilité et la masse moléculaire.

Les chapitres de ce manuscrit seront organisés de la manière suivante :

Après cette introduction générale, Le premier chapitre de ce mémoire sera consacré à une recherche bibliographique sur les hydrazones.

Le deuxième chapitre sera dédié aux méthodes de la chimie quantique.

Le troisième chapitre comportera les résultats de calculs obtenus qui seront suivis d'une discussion.

Finalement, une conclusion, dans laquelle nous soulignerons les principaux résultats obtenus.

Bibliographie

- [1] E. Derety, J. Mol. Struct, *Theo chem*, 459, 1999, 273.
- [2] S. Belaidi, Thèse de Doctorat, Université de Batna, 2002
- [3] C. Larive, Ecole nationale des ponts et chaussees, 1997.
- [4] A. Hamdouch, M.H. Depret, 2008.
- [5] F. Lerbet-Sereni, Expériences de la modélisation, modélisation de l'expérience, *Editions L'Harmattan*, 2004.
- [6] E. Cancès, C. Le Bris.Y. Maday, Méthodes mathématiques en chimie quantique. Une introduction, *Springer Science & Business*, 2006.
- [7] A.R. Leach, Molecular Modelling: Principals and Applications, Addison Wesley Longman Ltd, Edimbourg, Essex, England, 1996.
- [8] A.D. Mighell, V.L. Himes, J.R. Rodgers, *Acta Cryst. A.* 39, 1983, 737.
- [9] R. Terreux, Thèse de doctorat : Cycle de vie du médicament : Conception rationnelle. Université de Lyon 1, France.
- [10] S. Belaidi, M. Omari, T. Lanez, A. Dibi. *J. Soc. Alger. Chim.* 14, 2004 ,27.
- [11]J. Acar, *La recherche*, 314, 1998, 50
- [12] y. Benmasour, thèse de doctorat : Synthèse, étude physico-chimique et activité biologique des complexes de Cuivre et/ou nickel dérivés d'Hydrazone et Thiadiazole. Université Abou Bekr Belkaid Tlemcen.2014

Chapitre I :
Etude Bibliographique

I. Introduction

La chimie et la biologie font partie de notre environnement quotidien, ces deux disciplines étant à la croisée de nombreuses industries et dans de nombreux secteurs. La chimie organique d'hier s'étend aujourd'hui aux molécules biologiques, aux molécules inorganiques (chimie de coordination) et aux macromolécules. Elle crée des édifices plus ou moins complexes jusqu'à l'élaboration d'une chimie supramoléculaire fondée sur des interactions diverses entre les molécules et explique leurs propriétés.

La chimie des composés azotés est la source privilégiée de nombreux sujets de recherche. L'atome d'azote est présent dans de nombreuses molécules naturelles et synthétiques d'intérêt pharmacologique. De nombreuses méthodes ont été mises au point pour accéder à cette famille de composés azotés, notamment hétérocycliques. Quelques-unes d'entre elle ont été explorées dans la littérature à travers la chimie des hydrazones [1].

Les hydrazones sont des composés très faciles d'accès et très utiles en synthèse organique. Elles permettent et peuvent participer à un grand nombre de réactions, telles que : les réactions d'addition radicalaire, nucléophile ou électrophile. Elles ont un rôle important en synthèse hétérocyclique comme précurseurs de multiples familles chimiques hétérocycles (exemple : la synthèse de Fischer-indole), mais elle sont également très utiles pour l'inter conversion de groupes fonctionnels, en particulier pour la conversion d'aldéhydes en hydrazines, amines, ou nitriles [2-3].

De plus, les hydrazones forment une classe importante dans les composés présentant des activités biologiques. Elles possèdent généralement des propriétés thérapeutiques et pharmacologiques telles que les activités antimicrobiennes, anti-inflammatoires, anti-cancéreux, etc.... [3]

La méthode la plus connue pour synthétiser une hydrazone est la condensation d'une hydrazine avec un composé carbonyle (aldéhyde ou cétone) [4].

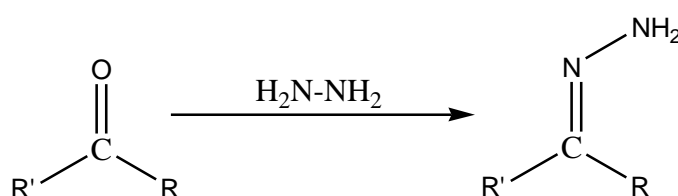


Figure 1 : Synthèse de la molécule d'hydrazone

Les dérivés d'hydrazone sont très largement utilisés comme des ligands. Reguig a synthétisé une série d'hydrazones (Benzènesulfonylhydrazine, Benzènesulfonylhydrazone de salicylaldehyde, benzènesulfonylhydrazone de l'hydroxy, naphthalaldéhyde (p-toluènesulfonylhydrazine,

benzènesulfonylhydrazone de salicyaldéhyde et p-toluènesulfonylhydrazone de l'hydroxy, naphtaldéhyde) [5].

II. Structure générale d'hydrazone

Les hydrazones représentent une famille de composés organiques comportant une structure du type : $R_1R_2C=NNH_2$ (Figure 2) [1].

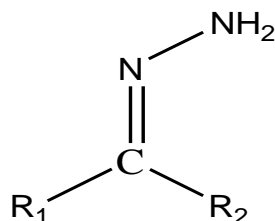


Figure2 : Structure générale d'une hydrazone

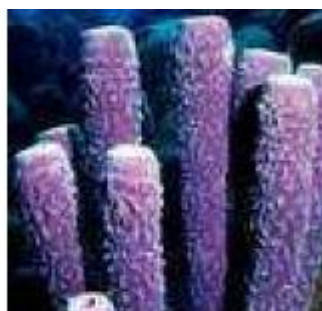
La structure des hydrazones confère au carbone de la liaison double C=N à la fois un caractère électrophile, dû à la polarisation de la liaison double, et un caractère nucléophile, dû à la participation à la conjugaison du doublet non liant de l'azote terminal [1].

III. Localisation et distribution d'hydrazone

Les hydrazones sont largement présentes dans la nature. Deux exemples sont présentés dans La toxine hémolytique, gyromitrine (acétaldéhyde méthyl formylhydrazone) est produite par la fausse morille [6]. Des alcaloïdes contenant une fonction hydrazone ont été isolés d'une éponge marine (figure 3). [7]



Fausse Morille



Eponge marine

Figure 3 : Exemples de sources naturelles d'hydrazones.

IV. Propriétés physico-chimiques

Les molécules possédant une double liaison carbone-azote sont d'une importance capitale tant dans un contexte purement chimique que biologique. Les fondations de nos connaissances sur la formation et l'hydrolyse des liaisons C=N se trouvent dans les travaux de Bartlett, Westheimer Rutherford entre autres. [8]

Les études et les analyses cinétiques approfondies de Jencks [9] ont également impacté la connaissance des mécanismes mis en jeu lors de la formation et de l'hydrolyse des composés qui possèdent la fonction imine (C=N).

Les hydrazones, tout comme les oximes possèdent une plus grande stabilité intrinsèque que les imines, qui pourrait être expliquée par une participation de X (O ou N-R₃) dans la délocalisation électronique

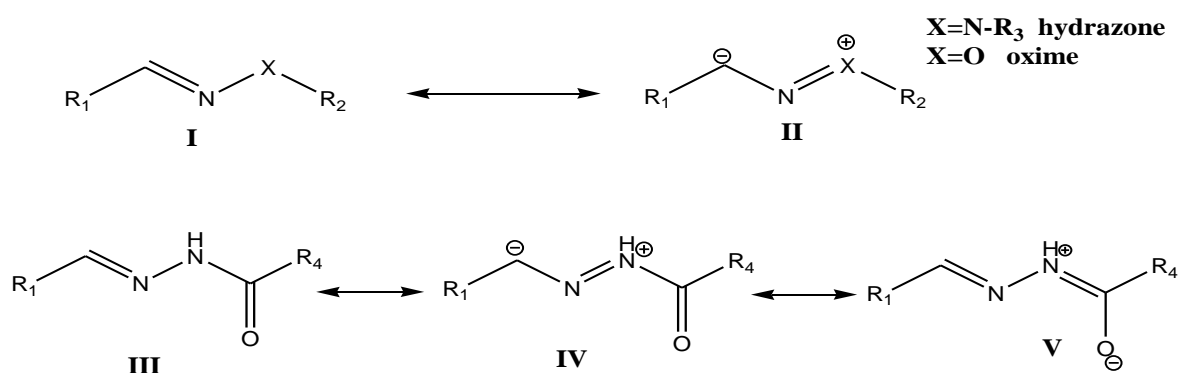


Figure 4: Principales formes de résonance

La contribution de la forme de résonance **II** pour les alkylhydrazones et de la forme **IV** pour les acylhydrazones augmente la densité de charge négative sur l'atome de carbone, réduisant ainsi son électrophilie, par conséquent sa sensibilité à l'hydrolyse. Les hydrazones sont ainsi plus stables en général que les imines.

V. Principales activités biologiques des hydrazones

De nombreux travaux ont été réalisés sur les molécules contenant la fonction hydrazone (HC=N-NH) ou hydrazine (NH-NH₂) pour leurs activités biologiques très diverses:

V.1. Activité antiparasitaire

Les parasites sont des petits êtres vivants appartenant au règne animal, végétal, bactérien ou mycosique (champignon), qui vivent ou se développent au sein d'un organisme hôte pour survivre : ils s'y nourrissent et s'y reproduisent, ce qui peut créer des troubles plus ou moins graves chez leur hôte.

Chez l'homme, il existe différents types de parasites. Certains appartiennent à la famille des arthropodes comme les poux, les cestodes ou des nématodes, comme les vers du type ténia qui colonisent le tube digestif. D'autres, comme les organismes unicellulaires du genre plasmodium, colonisent le foie et le sang et ils sont responsables du paludisme.

En 2004, Richardson et *All.* ont synthétisé des composés de la famille des hydrazones. Ces derniers s'avèrent être de puissants agents anti-plasmodiaux [10].

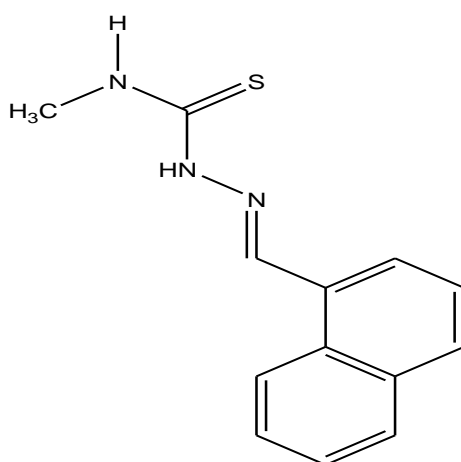


Figure 5 : 2-hydroxy-1-naphthylaldéhyde-4-méthyl-3-thiosemicarbazone

Bien après, Navarro et *Coll.* ont rapporté la synthèse et la complexation des stérols hydrazones. Ces derniers présentent une bonne activité contre *Leishmania mexicana* un parasite le plus meurtrier de la maladie leishmaniose [11].

L'approche développée par les chercheurs consistait à examiner l'effet synergique d'une drogue de ce parasite, type stérol hydrazone qui est un inhibiteur spécifique de stérol méthyle transférase, enzyme essentielle du parasite, et un métal le Pt(II). Les auteurs ont synthétisé deux ligands II et III et caractérisés les complexes. Le complexe ligand II-Pt(II) présente la meilleure activité qui est bien supérieure à celle du ligand II seul. [12]

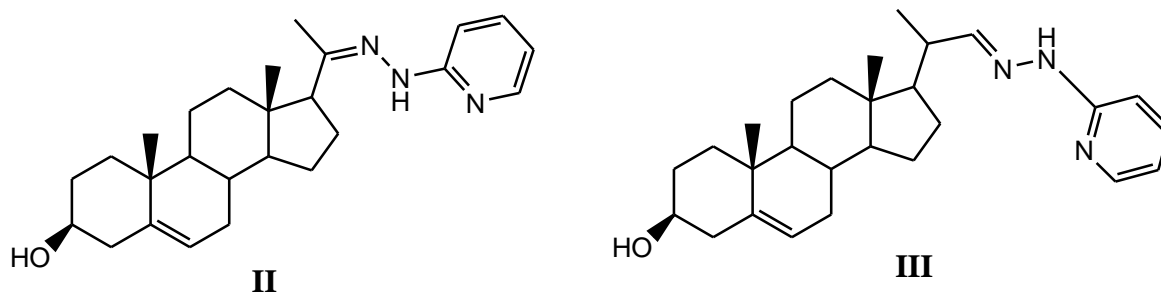


Figure 6 : Structures des stérolhydrazones II et III.

V.2. Activité Anti-tumorale

Le mot « tumeur » est un terme générique correspondant au développement d'un tissu nouvellement formé au sein d'un tissu normal. Elle est provoquée par le dysfonctionnement du développement cellulaire.

En 2003, Terzioglu et Gürsoy ont synthétisé une série de la 2,6-diméthylimidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole-5-carbohydrazide présentant un potentiel thérapeutique comme agent contre lignées cellulaires [13].

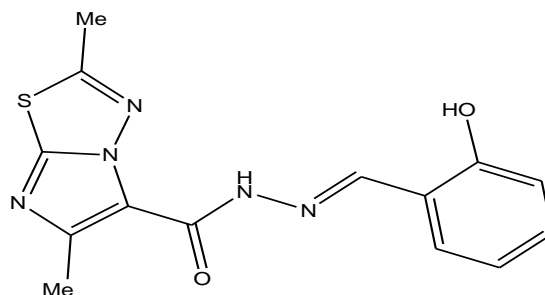


Figure 7 : 2,6-Diméthyl-N'-(2-hydroxyphenylmethylidene)imidazo [2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole-5-carbohydrazide.

Les cellules tumorales ont un besoin accru en fer de par leur prolifération rapide.

Des familles d'hydrazones ont été conçues, synthétisées et évaluées par différents groupes, le plus important étant celui de Kalinowski et Richardson[14] Ces auteurs ont rapporté en 2008 [15] la synthèse et l'évaluation des analogues de méthylpyrazinyl hydrazones (HMPIH) dont le dérivé isonicotinoylé présente une bonne séquestration du fer des cellules tout en montrant une activité antiproliférative [16].

V.3. Activité antimicrobienne

L'augmentation du taux de mortalité associé à des maladies infectieuses est directement liée à plusieurs bactéries présentant une résistance aux antibiotiques. Le manque de traitements efficaces est la principale cause de ce problème [17]. Le développement de nouveaux agents antibactériens avec des mécanismes d'action plus efficaces est sans aucun doute un besoin médical urgent [18]. Les hydrazones ont été présentées comme agents antibactériens.

Metwally et coll. On synthétise une nouvelle série d'hydrazonoquinolines présentant une activité antimicrobienne (Gram positif, Gram négatif) et antifongique. [19]

Les dérivés d'isonicotinohydrazide sont des inhibiteurs de *Mycobacterium tuberculosis* (*H37Rv*), ces composés diminuent la charge bactérienne dans les tissus pulmonaire. [20]

De nouveaux dérivés hydrazinoquinoxalines ont été synthétisés et évalués *in vitro* pour leurs activités antibactériennes contre *Escherichia coli*. [21].

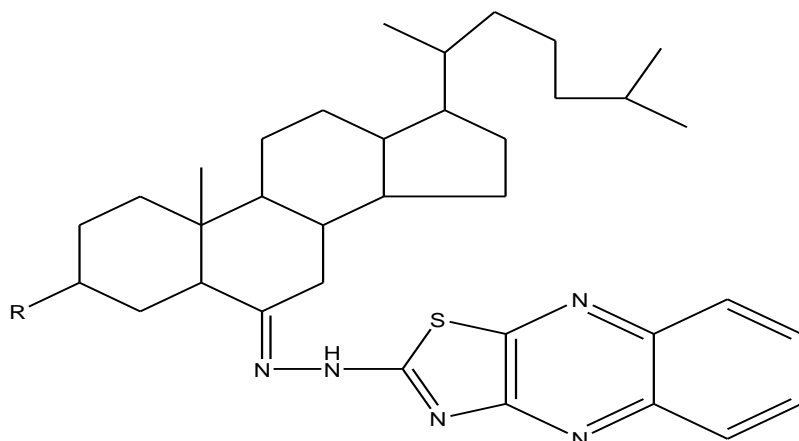


Figure 8 : Structure des dérivés hydrazinoquinoxalines

V.4. Activité anti-inflammatoire

Les réactions inflammatoires sont déclenchées dans le seul but de défendre l'organisme. Lorsqu'elles sont visibles, elles se manifestent classiquement par 4 signes cliniques: une rougeur, une douleur, une tuméfaction et une augmentation de la température à leur niveau.

Sham et coll. ont décrit le *N*-((1*H*-Indol-3-yl) méthylène)-4-méthylbenzenesulfonohydrazide comme étant un agent anti-inflammatoire [22].

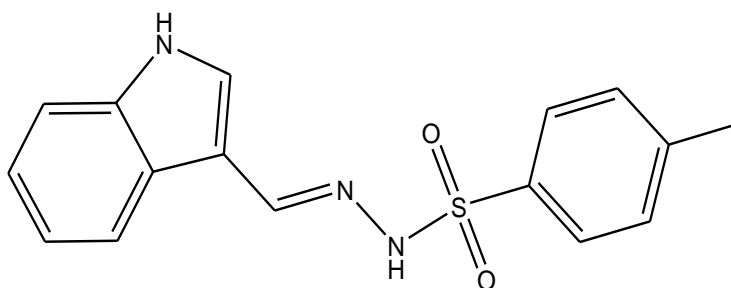


Figure 9 : *N*-((1*H*-Indol-3-yl) méthylène)-4-méthylbenzenesulfonohydrazide

V.5. Activité antidiabétique

Le comportement redox des hydrazones a attiré une grande attention des chercheurs, en raison de leur importance en tant que précurseurs d'antidiabétique et d'antinéoplasiques. [23]

V.6. Activité Anti-oxydante

Un antioxydant est une substance qui inhibe ou retarde significativement l'oxydation d'un substrat, alors qu'elle présente une concentration très faible dans le milieu où elle intervient. Sandra Constantin et *coll.* ont synthétisé une série d'hydrazones présentant un pouvoir antioxydant [24].

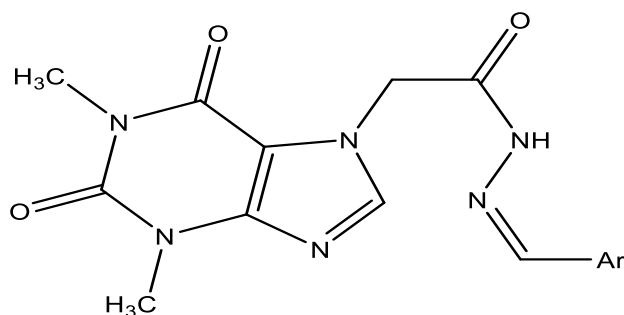


Figure 10 : structure des hydrazone antioxydant

V.7. Activité Anti- dépression

Dans certains travaux, il a été cité que le 2-cyano-*N*-(2-cyano-1-(4-méthoxyphényl)éthylidène) acétohydrazide **I** et le 2-cyano-*N*-(1-(4-méthoxyphényl)-2-thiocyanatoéthylidène) acétohydrazide **II** ont une bonne activité anti-dépression [25].

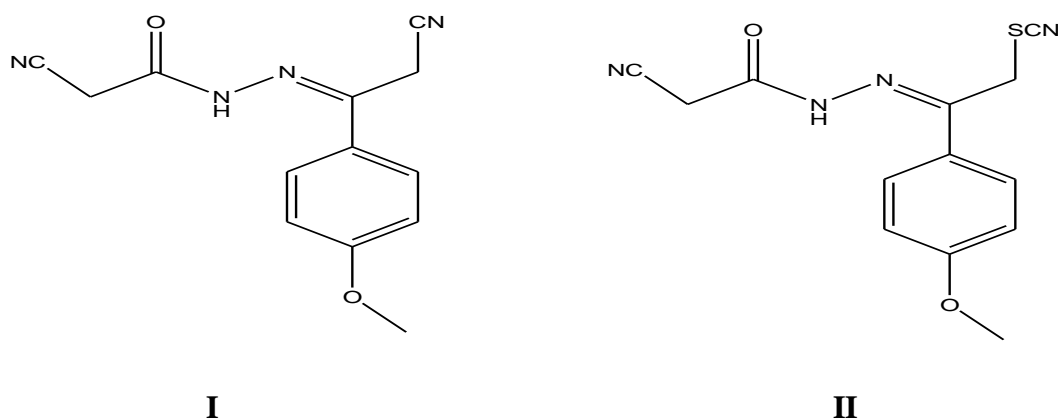


Figure 11 : structure des acétohydrazide I et II

V.8. Activité anti-convulsant

Un groupe de chercheurs a développé toute une série sur *N*-aryl/alkylidene-4-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl) butanoyl hydrazides qui présente une bonne activité anti-convulsant [26].

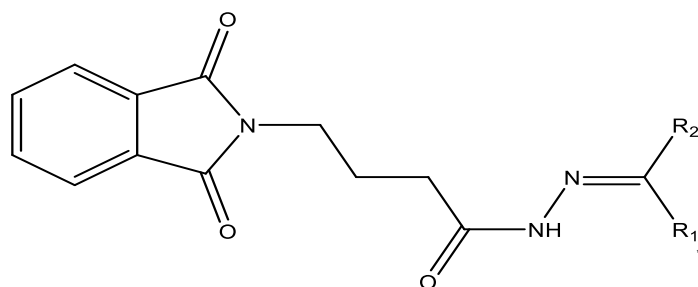


Figure 12 : *N*-aryl/alkylidene-4-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl) butanoyl hydrazides

Bien après, Jadon gunjan, et coll. ont montré que les dérivés de benzylidene-2-phénylacéthohydrasides possèdent également une excellente activité anti-convulsant telle que *N'*-(2-chlorobenzylidene) -2-phénylacéthohydraside [27].

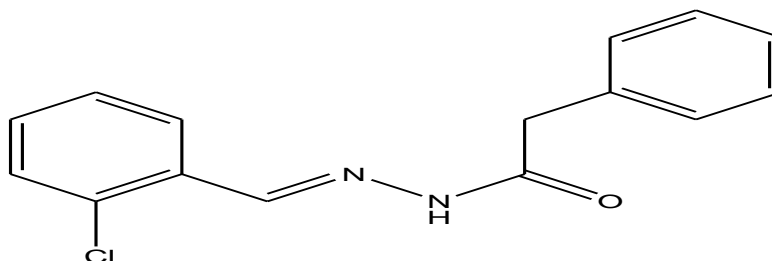


Figure 13 : *N'*-(2-chlorobenzylidene) -2-phénylacéthohydraside

VI. Autres applications

Certains hydrazones sont utilisés comme herbicides, insecticides, nematocides, rodenticides et régulateurs de croissance végétale. L'hydraméthylon est un amidinohydrazone utilisé comme insecticide sous le nom Amdro contre les fourmis rouges et les cafards [28]. Les hydrazones du 2-méthylphtalazone sont des stérilisants pour les mouches communes. Plusieurs hydrazones sont également des inhibiteurs de la corrosion du métal, par exemple *Fouda* et *coll* ont montré une forte diminution de la corrosion de cuivre en présence de dérivés de la 2-hydroxyacétophénone-aroyle hydrazone. [29]

VII. Transformation des hydrazones

La fonction hydrazone peut être convertie en plusieurs groupes fonctionnels [30]. Il s'agit tout simplement de restaurer la fonction carbonyle lorsque l'hydrazone est utilisée comme équivalent synthétique des aldéhydes ou des cétones. Les hydrazones constituent les matières premières pour de nombreux composés azotés tels que les hydrazines, les amines et les nitriles [31].

VII.1. Les dérivés carbonylés

Sont obtenus par ozonolyse ou hydrolyse acide des hydrazones d'aldéhydes ou de cétones. Notons que des sources de cuivre (II) sont également capables de promouvoir cette transformation.

VII.2. Les hydrazines

Comme nous l'avons déjà signalé, les hydrazines sont obtenues à partir d'une réaction d'addition (nucléophile ou radicalaire) sur les hydrazones et par une réaction de réduction de la fonction imine C=N en présence des hydrures ou d'une hydrogénation catalytique.

VII.3. Les amines

Proviennent du clivage réductif de la liaison N-N des hydrazines précédentes par hydrogénation catalytique ou par l'emploi du complexe $\text{BH}_3\text{-THF}$. Ce dernier est capable à lui seul de réduire entièrement l'hydrazone en amine correspondante.

VII.4. Les nitriles

Résultent de l'oxydation du carbone azométhines d'hydrazones d'aldéhydes en présence de peroxyde.

Bibliographie

- [1] y. Benmasour. Thèse de Doctorat Synthèse, étude physico-chimique et activité biologique des complexes de Cuivre et/ou nickel dérivés d'Hydrazone et Thiadiazole. Université Abou Bekr Belkaid Tlemcen. 2014.
- [2] R. Brehme, D. Enders, R. Fernandez, J. M. Lassaletta, *Eur. J. Org. Chem.* 2007, 5629.
- [3] G. Verma, A. Marella, M. Shaquiquzzaman, M. Akhtar, M. R. Ali, M. M. Alam, *J. Pharm. Bioallied Sci.* 6, 2014, 69. b) V. J. Negi, A. K. Sharma, J. S. Negi, V. Ram, *Int. J. Pharm. Chem.* 4. 2012. 100.
- [4] W.R. Bamford, T.S. Stevens *J. Chem. Soc.*, 1952, 4735.
- [5] D. Berrekia. A. Bessafi. Mémoire de Licence: Etude comparative électrochimique et computationnelle de dérivés d'hydrazone. Université Dr Moulay Tahar de Saida. 2013.
- [6] D. Michelot, *J. Toxicol. Clin. Exp.* 1989
- [7] H. Shimogawa, S. Kuribayashi, T. Teruya, K. Suenaga, H. Kigoshi, *Tetrahedron Lett.* 47, 2006, 1409.
- [8] a) J. B. Conant, P.D. Bartlett, *J. Am. Chem. Soc.* 54. 1932. 2881. b) H. Westheimer, *J. Am. Chem. Soc.*, 56, 1962, 1934, (c) E.G.R. Ardagh, F.C. Rutherford, *J. Am. Chem. Soc.* 57, 1935, 1085.
- [9] E.H. Cordes, W.P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.*, 85, 1963, 2843.
- [10] A. Walcourt, M. Loyevsky, D.B. Lovejoy, V.R. Gordeuk, D.R. Richardson, *Int. J. Biochem. Cell. Bio.* 36, 2004, 401.
- [11] A. Metwally, L. M. Abdel-Aziz, S. M. Lashine, M. I. Husseiny, R. H. Badawya, *Bio. Med. Chem.* 14, 2006, 8675
- [12] D. Specklin. Thèse de Doctorat : Propriétés magnétiques et structurales de complexes moléculaires supportés par des ligands de type acyle-hydrazone. L'université de Strasbourg. 2014.
- [13] N. Terzioglu, A. GURSOY, *Eur. J. Med. Chem.*, 38, 2003, 781.
- [14] F. Baquero, *Antimicrob. Chem. other*, 1, 1997, 39.
- [15] L.B. Rice. Unmet medical needs in antibacterial therapy. *Biochem. Pharmacol.* 71, 2006.
- [16] N. Belkheiri. Thèse de Doctorat. Dérivés phénoliques à activités Antiatherogènes. L'Université Toulouse III - Paul Sabatier. 2010.
- [17] S. A. Khan, K. Saleem; Z. Khan, *Eur. J. Med. Chem.* 42, 2007, 103.
- [18] M. sham, M. Dinodia, A. Kumai, *Bioorganic & Medicinal chemistry.* 14, 2006, 4657.

- [19] K. A. Metwally, L. M. Abdel-Aziz, S. M. Lashine, M. I. Husseiny, R. H. Badawya, *Bio. Med. Chem.*, 14, 2006, 8675
- [20] D. Sriram, P. Yogeeswari, K. Madhu, *Bio. Med. Chem. Lett.*, 15, 2005, 4502.
- [21] a) D.R., Richardson, E.H. Tran, P.Ponka, *Blood*, 86, 1995, 4295. b) D.R., Richardson, P.C. Sharpe, D. B. Lovejoy, D. Senaratne, D.S. Kalinowski, M. Islam, P.V. Bernhardt, *J. Med. Chem.*, 49, 2006, 6510. c) D.S. Kalinowski, P.C. Sharpe, P.V. Bernhardt, D.R. Richardson, *J. Med. Chem.* 50, 2007, 6212. d) P.V. Bernhardt, G.J. Wilson, P.C. Sharpe, D.S. Kalinowski, D.R., Richardson, *J. Biol. Inorg. Chem.* 13, 2008, 107
- [22] D.S. Kalinowski, P.C. Sharpe, P.V. Bernhardt, D.R. Richardson, *J. Med. Chem.*, 51, 2008, 331.
- [23] T. Simune, I. Klimtova, J. Kaplanova, M. Sterba, Y. Mazurova, M. Adamcova, R. Hrdina, V. Gersl, P.Ponka, *Pharm. Res*, 51, 2005, 223
- [24] S. Constantin, A. Panzariu, I. Vasincu, M. Apotrosoaei, L. Confederat, F. Buron, S. Routier, L. Profire, *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat, Iasi*, 3, 2015, 119.
- [25] R. M. Mohareb, K.A. El-Sharawy, M. M. Hussein, H.M El-Sehrawi, *J. Pharm. Sci. res*, 24, 2010, 185.
- [26] J. V. Ragavendran, D. Sriram, S. K. Patel, I.V.Reddy, N. Bharathwajan, J.Stables, P.Yogeeswari, *Eur. J. Med. Chem.* 42, 2007, 146.
- [27] J. diwakerawadh, *Inter. J. pharm.* 2, 2011, 110.
- [28] J. G. Hollingshaus, *Pestic. Biochem. Phys.* 27, 1987, 61.
- [29] A. S. Fouda, M. M. Gouda, S. I. B. Abd El-Rahman, *Kor. Chem. Soc.* 21, 2000, 1085.
- [30] A. Prieto. Thèse de Doctorat Fluoroalkylation métallo-catalysée des hydrazones. Chimie organique. Université de Lyon, Français. 2016.

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.

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

I. Equation de Schrödinger pour un système poly électronique

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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 $\Psi_N(R)$:

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

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

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

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

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

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

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

II. Méthodes de Hartree-Fock

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

De manière abrégée :

$$\Phi = \left| \phi_1 \bar{\phi}_1 \dots \phi_m \bar{\phi}_{m1} \right| \quad (6)$$

L'énergie HF s'exprimera par la relation :

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

H_{el} représente l'hamiltonien du système.

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

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

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

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

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

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

Dans le modèle à particules indépendantes de Hartree-Fock, la fonction d'onde exprimée sur la base d'un déterminant de Slater assure le principe d'exclusion de Pauli uniquement pour les électrons de même spin, mais il n'en est pas de même pour les électrons de spin antiparallèle. La probabilité de présence de deux électrons de même spin au même point de l'espace est nulle, mais rien n'empêche à deux électrons de spin contraires de se trouver au même point de l'espace. Cette lacune qui constitue le plus grand handicap de la méthode Hartree-Fock introduit une erreur dans l'énergie électronique totale de Hartree-Fock (E_{HF}) appelée énergie de corrélation électronique [7] ; donné par :

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

La corrélation électronique peut être évaluée au moyen de méthodes appelées post-HF avec interaction de configuration (CI) [8] et les méthodes de perturbation de Moller Plesset (MP2, MP4, ...) [9].

III. Méthodes semi empiriques

En chimie, les calculs portent généralement sur des grosses molécules, qui ne peuvent être traitées rigoureusement par les méthodes ab-initio. Les méthodes semi empiriques ne prennent en compte que les électrons de valence, diminuant ainsi le nombre n d'OA (Orbitales Atomiques) et négligent la plus part des intégrales de répulsion électroniques [10]. Les intégrales restantes ne sont pas calculées analytiquement mais ajustées au moyen des paramètres de façon à reproduire des calculs ab initio ou à reproduire des grandeurs mesurables. Les méthodes semi empiriques ont été proposées afin de réduire le coût des calculs ab-initio, qui demeurent élevés malgré la performance de l'outil informatique [11].

Les méthodes semi empiriques sont fondées sur les approximations suivantes :

- La base d'orbitales utilisée est constituée par les orbitales de Slater de la couche de valence.

- Toutes les intégrales bi électroniques à trois ou quatre centres sont soit négligées, soit paramétrées, afin de réduire le nombre d'intégrales à calculer.

- L'application de l'approximation RDN (recouvrement différentiel nul) [12], qui consiste à annuler toutes les intégrales de recouvrement entre deux orbitales atomiques différentes φ_r et φ_s de façon que:

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

δ_{rs} est le symbole de Kronecker.

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

- L'approximation CNDO (Complete Neglect of Differential Overlap) [13].

- L'approximation INDO (Intermediate Neglect of Differential Overlap) [14].

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

IV. 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].

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].

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 α et une contribution des électrons de spin β .

- Pour décrire le caractère non-uniforme de la densité électronique, les méthodes GGA (Generalized Gradient Approximation) ont été introduites afin d'insérer une correction utilisant le gradient de la densité. Nous citerons les fonctionnelles d'échange PW86 [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 conventionnelles ne parviennent pas à traiter correctement les propriétés moléculaires. Cette nouvelle famille de fonctionnelles hybrides inclut ainsi un pourcentage d'échange exact qui n'est plus constant sur la distance inter-électronique.

Bibliographie

- [1] E. Schrödinger, *Ann. Physik*, 79, 1926, 361.
- [2] M. Born, J. R. Oppenheimer, *Ann. Physik*, 84, 1927, 457.
- [3] D. R. Hartree, *Proc. Cambridge Phil. Soc.* 24, 1928, 89.
- [4] V. Fock, *Z. Physik*, 61, 1930, 126.
- [5] J. C. Slater, *Phys. Rev.* 35, 1930, 509, *ibid*, 34, 1959, 1293.
- [6] C. C. J. Roothaan: *Rev. Mod. Phys.* 23, 1951, 69.
- [7] A. Sinanoglu, K. A. Brueckner. *Tree Approaches to Electron Correlation in Atoms*, New Haven, Conn, Yale-University Press, 1970.
- [8] I. Shavitt, *Methods of electronic structure theory*, H. F. Shaefer, Ed. Plenum press, New York, 1977.
- [9] C. Möller, M. S. Plesset, *Phys. Rev.* 46, 1934, 618.
- [10] J. L. Rivail, thèse de Doctorat : *Éléments de Chimie Quantique à l'usage des Chimistes*, Inter Editions, Paris, 1989.
- [11] C. J. Cramer, thèse de Doctorat: *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, G. A. Segal, *J. Chem. Phys.*, 43, 1965, S129. J. A. Pople, G. A. Segal, *J. Chem. Phys.* 43, 1965, S136.
- [14] J. A. Pople, D. L. Beveridge, D. A. Dobosh, *J. Chem. Phys.* 47, 1967, 2026.
- [15] M. J. S. Dewar, W. Thiel, *J. Am. Chem. Soc.* 99, 1977, 4899.
- [16] a) L.H. Thomas, *Proc. Cambridge Phil. Soc.* 23, 1927, 452. b) E. Fermi, *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.

- [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.
- [29] J. G. Kirkwood, *J. Chem. Phys.* 2, 1934, 767.
- [30] J. G. Kirkwood, *J. Chem. Phys.* 7, 1939, 911.
- [31] L. Onsager, *J. Am. Chem. Soc.* 58, 1936, 1486.
- [32] S. Miertus, E. Scrocco, J. Tomasi, *J. Chem. Phys.* 55, 1981, 117.
- [33] R. Cammi, J. Tomasi, *J. Comput. Chem.* 16, 1995, 1449.
- [34] J. Tomasi, M. Persico, *Chem. Rev.* 94, 1994, 2027.

Chapitre III :
Résultats et discussions

I. Introduction

Les hydrazones sont une famille de composés organiques comportant une structure de type $R_1R_2C=NNH_2$

Les hydrazones font l'objet d'une grande attention en raison de la facilité de leurs synthèses et de leurs grandes variétés d'applications, et ils se répartissent en plusieurs familles selon la nature de l'hydrazine choisis : les hydrazones simples, les bis-hydrazones et les phosphonates-hydrazones [1].

Les hydrazones sont caractérisés par :

- La présence de groupement $-C=O$ ce qui permet l'augmentation de la délocalisation des électrons et de la densité de l'hydrazone [2]
- le fait que l'atome d'azote du groupe $C=N$ est lié à un autre azote et non pas à un carbone. Les sites donneurs d'électrons sont l'oxygène du carbonyle et l'azote [3].
- Certaines libertés de mouvements permettent aux hydrazones de présenter différents isomères (SYN ou ANTI) [4]
- Une des propriétés importantes des hydrazones est l'existence des formes tautomères issues de l'équilibre amide-iminol [5]
- la structure des hydrazones est stabilisée par la présence ou non d'une liaison hydrogène intramoléculaire [4].

Ce travail concerne une étude théorique d'une série de composés d'hydrazone. Nous nous intéressons dans un premier temps à la structure de ces composés, dans le but de déterminer la conformation géométrique la plus stable.

Les composés, qui font l'objet de notre intérêt dans ce mémoire, présentent le phénomène de tautomérie, théoriquement ils peuvent exister sous six formes tautomères en équilibre. Nous étudierons donc les différentes formes tautomères existantes, afin de déterminer la forme prédominante.

Nous porterons notre attention ensuite aux propriétés de ces composés notamment à l'activité antioxydante. En se basant sur le calcul du $gap_{HOMO-LUMO}$, nous comparons l'évolution de cette activité en fonction du substituant.

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

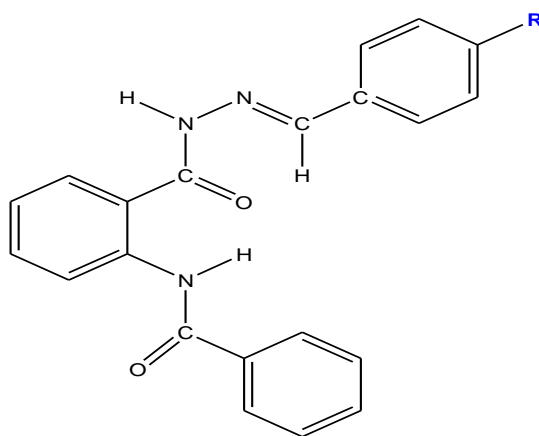
II. Méthodes de calculs

Les résultats de calculs présentés dans ce mémoire sont effectués au moyen de la méthode DFT (de l'anglais : Density Fonctionnal Theory, pour la théorie de la fonctionnelle de la densité en français) en utilisant la chaîne de programme Gaussian 09[6]. Une optimisation complète de géométrie est effectuée sur toutes les molécules considérées en utilisant la fonctionnelle B3LYP [7] et la base d'orbitale atomique 6-31G. Ces calculs d'optimisation de géométrie sont suivis d'un calcul de fréquence des modes normaux de vibration. En outre, nous avons utilisé le logiciel GausView [8] pour visualiser les résultats obtenus, pour dessiner les structures en trois dimensions. Les propriétés QSAR ont été calculées par le module « propriété QSAR » au moyen du logiciel HyperChem8.0.6, en utilisant les géométries déjà optimisées au niveau B3LYP/6-31G au moyen du logiciel Gaussian09.

III. Stabilité

III.1. Recherche Conformationnelle

Les molécules étudiées dans ce mémoire possèdent le même squelette de base et diffèrent par la nature du substituant en position 4 du phényle (Figure1).



R=H, Br, Cl, F, CH₃, NH₂, NO₂, OH et OCH₃.

Figure1 : Les composés étudiés

Dans un premier temps, nous avons fait un calcul pour déterminer l'orientation de l'oxygène O₈ (voir numérotation dans la figure 2). Cette orientation est déterminée par la valeur de l'angle dièdre O₈-C₇-C₁-C₂ ; pour la conformation 1 (O₈-C₇-C₁-C₂ = 0°) et pour la conformation 2 (O₈-C₇-C₁-C₂ = 180°) (figure 2). Notons que dans ce cas nous avons considéré une molécule réduite pour des raisons de temps de calculs.

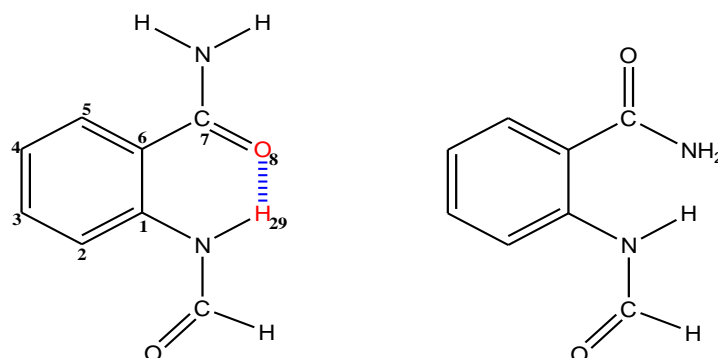


Figure2 : Les conformations 1 et 2 considérées

Nous donnons dans le tableau 1, les deux conformations optimisées ainsi que les énergies correspondantes.

Nos résultats indiquent la stabilité de la conformation 1. En effet l'énergie de la conformation 1 est plus basse par rapport à celle de la conformation 2 de 9 Kcal/mol. Ce résultat s'explique par la présence d'une liaison hydrogène intramoléculaire stabilisante, dans la conformation 1, entre l'oxygène (O₈) et l'hydrogène (H₂₉).

Tableau 1: Structures optimisées des deux conformations et leurs énergies correspondantes.

	Géométries optimisées	E _T (Kcal/mol)
Conformation 1		-357364,40
Conformation 2		-357355,60
	Carbone Oxygène Azote Hydrogène	

En considérant la conformation 1 (la plus stable), nous avons étudié les deux conformations possibles (syn et anti) autour de la double liaison N₁₀-C₁₁. Notons que pour cette étude conformationnelle nous avons considéré uniquement le composé avec R=H.

Ces deux conformations syn et anti correspondent respectivement à C₁₂-C₁₁-N₁₀-N₉=0° et C₁₂-C₁₁-N₁₀-N₉=180° (figure 3).

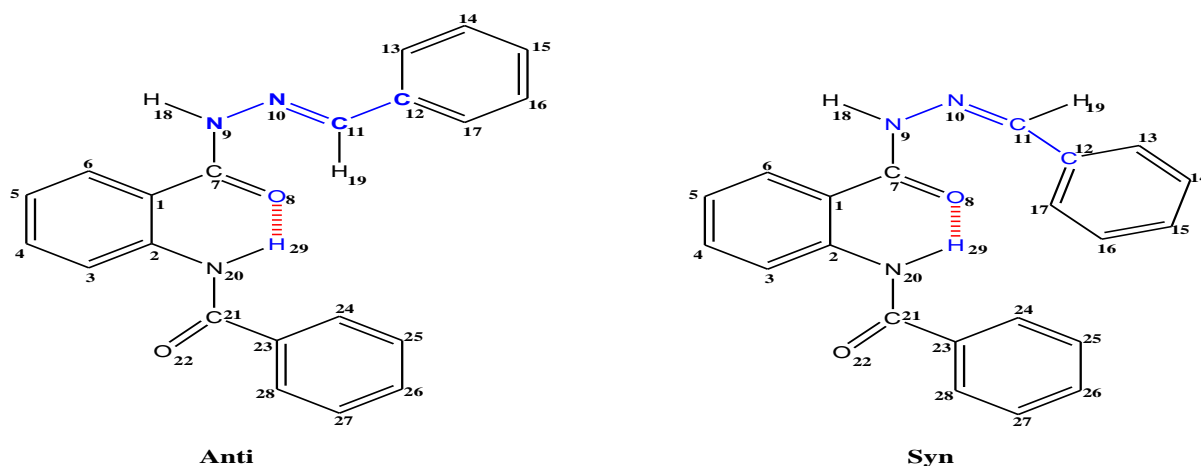
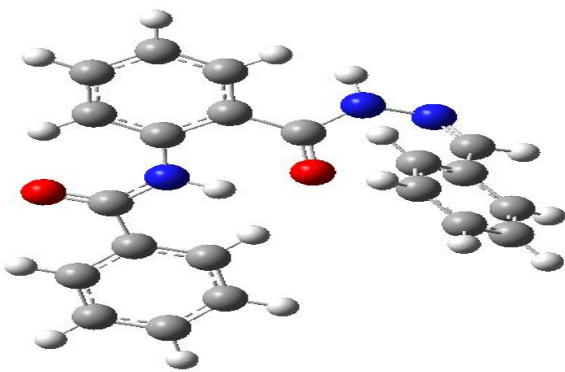
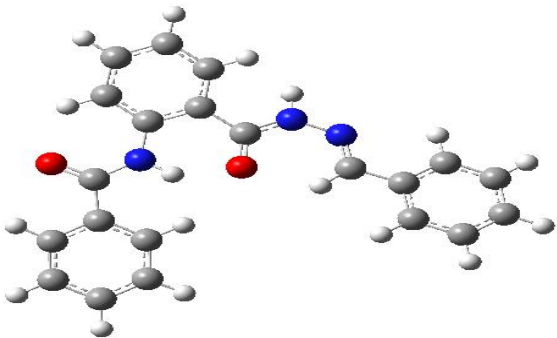


Figure 3 : Les conformations syn et anti

Nous donnons dans le tableau 2, les deux géométries optimisées et leurs énergies respectives.

Tableau 2 : Structures optimisées des conformations syn et anti et leurs énergies respectives.

	Géométries optimisées	E_T (Kcal/mol)
Syn		-705871,81
Anti		-705880,76

Les résultats consignés dans le tableau 2, montrent que les structures optimisées sont stabilisées par la formation de la liaison hydrogène intramoléculaire entre le doublet de l'oxygène O_8 et l'hydrogène porté par l'azote N_{20} , et varie selon la valeur de l'angle dièdre entre $N_9-N_{10}=C_{11}-C_{12}$.

En effet, l'énergie calculée est plus basse pour la conformation anti, par rapport à celle de la conformation syn. La différence d'énergie entre ces deux conformations vaut 9 Kcal/mol. Cela s'explique par l'encombrement stérique entre le phényle lié au carbone C_{11} et le reste de la molécule qui déstabilise la conformation syn.

III.2. Etude des différentes formes tautomères

Les composés étudiés présentent le phénomène de tautomérie, qui apparaît dans le cas où un atome d'hydrogène peut occuper des positions différentes sur un squelette donné. La migration de cet atome d'hydrogène crée différentes structures en équilibre, dont la composition du mélange tautomérique est souvent difficile à déterminer [4]. La connaissance des stabilités relatives des formes tautomères, aussi bien que la conversion d'une forme à une autre, est important du point de vue de la chimie structurale [5]. Les structures géométriques et électroniques aussi bien que la stabilité des formes tautomères fournissent une base pour la compréhension de leurs activités biologiques et aboutissent à la détermination de leurs propriétés pharmacologiques [6].

Ces composés peuvent exister sous six formes tautomères (figure 4). Nous nous proposons dans la suite de ce travail d'étudier les différentes formes tautomères existantes et déterminer la plus stable. Notons que nos calculs sont effectués en phase gazeuse.

Nous donnons dans le tableau 3, les géométries optimisées des six formes tautomères et leurs énergies respectives pour le composé R=H.

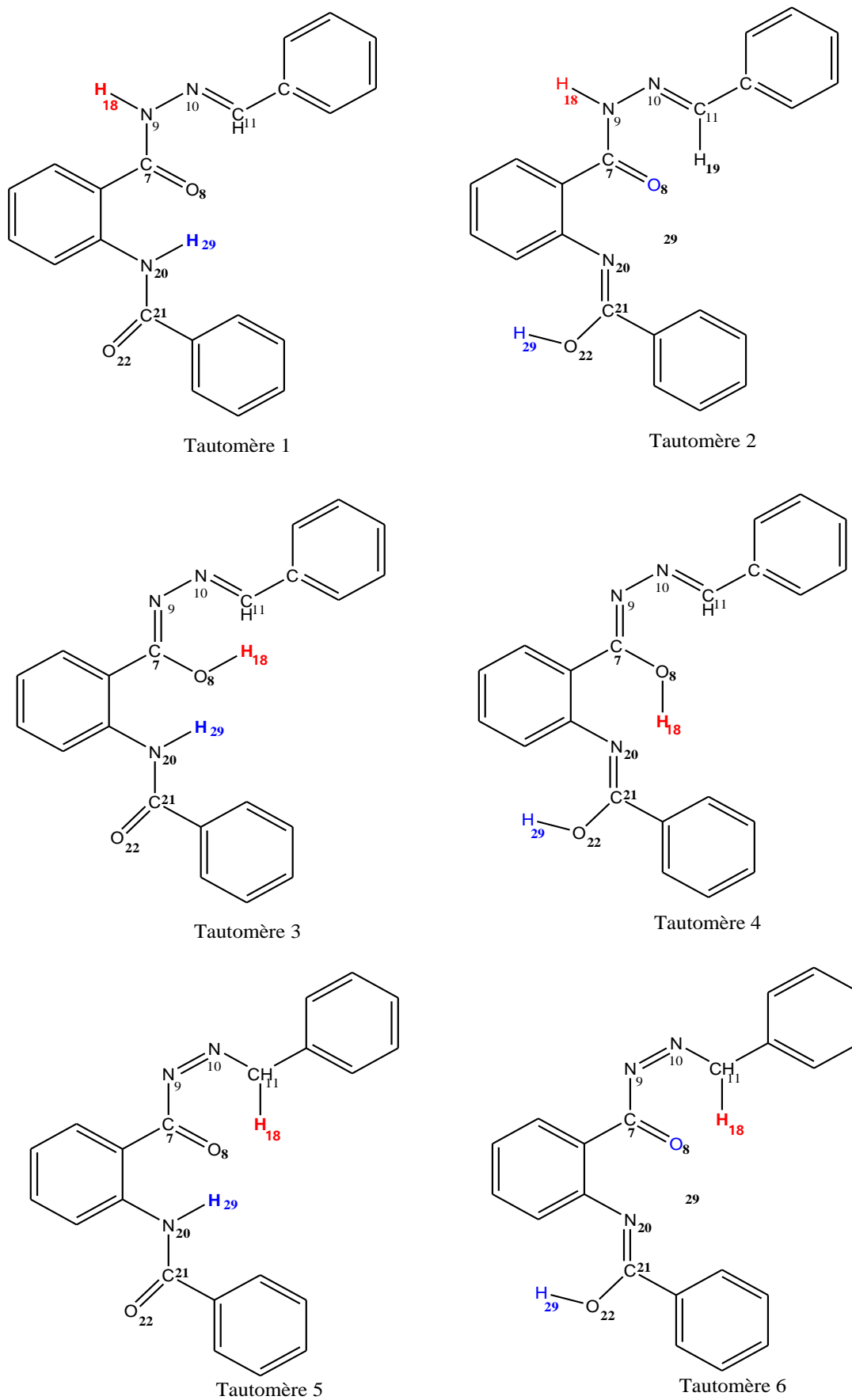
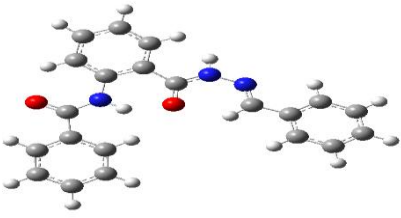
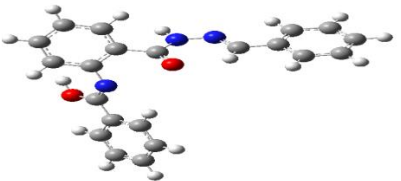
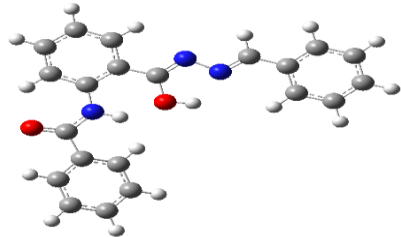
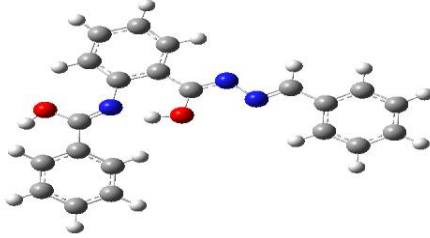
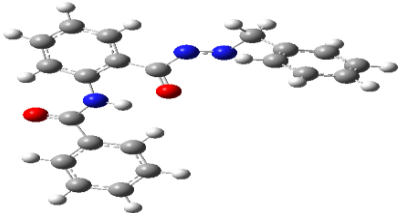
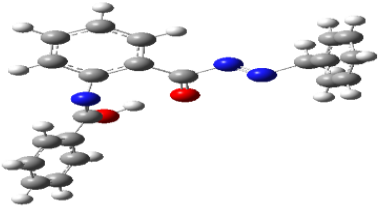


Figure 4: Les six formes tautomères possibles des composés étudiés.

Tableau 3 : Géométries optimisées des six formes tautomères et leurs énergies respectives.

Tautomère	Géométries optimisées	E_T (Kcal/mol)
Tautomère 1		-705880,76
Tautomère 2		-705853,35
Tautomère 3		-705870,96
Tautomère 4		-705843,98
Tautomère 5		-705854,21
Tautomère 6		-705831,52

Les résultats consignés dans le tableau3, donne l'ordre de stabilité décroissant suivant :

Tautomère 1 > Tautomère 3 > Tautomère 5 > Tautomère 2 > Tautomère 4 > Tautomère 6

Les énergies calculées indiquent la stabilité de la forme tautomère 1 par rapport aux autres tautomères possibles, ce qu'est en accord avec les résultats spectroscopique. Remarquons que le tautomère 6 est le moins stable.

La plus grande différence d'énergie est calculée entre le tautomère 1 et le tautomère 6. Cette énergie vaut 49 Kcal/mol. Au contraire la plus faible différence d'énergie est trouvée entre le tautomère 1 et le tautomère 3 et elle vaut 10 Kcal/mol.

Notons aussi que les formes tautomères comportant une fonction cétone ($C_{21}=O_{22}$) sont plus stables que leurs analogues avec une fonction énoï ($N_{20}=C_{21}-O_{22}-H_{29}$). En effet le tautomère 1 est plus stable que le tautomère 2 de 27 Kcal/mol, le tautomère 3 est plus stable que le 4 de 27 Kcal/mol et le tautomère 5 est plus stable que le 6 de 23 Kcal/mol.

Nous avons aussi étudiés la stabilité des différents tautomères en fonction des substituants considérés. Nous donnons dans le tableau 4 l'énergie total des tautomères optimisés au niveau b3lyp/6-31g. Nous avons aussi regroupé dans le tableau 5 les énergies relatives de ces formes tautomères.

Tableau 4 : L'énergie total des tautomères en fonction du substituant.

R	$(E_T = \text{Kcal/mol})$					
	Tautomère 1	Tautomère 2	Tautomère 3	Tautomère 4	Tautomère 5	Tautomère 6
H	-705880,76	-705853,35	-705870,96	-705843,98	-705854,21	-705831,52
Br	-2319191,30	-2319163,38	-2319180,95	-2319148,32	-2319164,00	-2319141,41
CH ₃	-730547,44	-730519,53	-730538,35	-730510,11	-730520,15	-730486,90
NH ₂	-740608,53	-740579,77	-740599,22	-740561,57	-740581,02	-740557,80
NO ₂	-834155,77	-834128,33	-834144,65	-834120,80	-834128,33	-834105,74
OCH ₃	-777714,15	-777690,08	-777711,42	-777683,81	-777693,85	-777670,63
OH	-753063,55	-753035,21	-753053,41	-753026,43	-753036,47	-752999,44

Tableau 5 : Energie relative des tautomères en fonction du substituant.

R	Energie relative=Kcal/mol					
	Tautomère 1	Tautomère 2	Tautomère 3	Tautomère 4	Tautomère 5	Tautomère 6
H	0	27.41	9.8	36.78	26.55	49.24
Br	0	27.92	10.35	42.98	27.3	49.89
CH ₃	0	27.91	9.09	37.33	27.29	60.54
NH ₂	0	28.76	9.31	46.96	27.51	50.73
NO ₂	0	27.44	11.12	34.97	27.44	50.03
OCH ₃	0	24.07	2.73	30.34	20.3	43.52
OH	0	28.34	10.14	37.12	27.08	64.11

A la lumière de ces résultats nous notons que le tautomère 1 est le plus stable et ce quel que soit le substituant considéré, en bon accord avec les observations expérimentales. En effet Les résultats consignés dans le tableau 4, donne l'ordre de stabilité décroissant suivant :

Tautomère 1 > Tautomère 3 > Tautomère 5 > Tautomère 2 > Tautomère 4 > Tautomère 6

Toutefois les énergies de ces formes tautomères sont sensible à la nature du substituant. La stabilité du tautomère 1 diminue avec le substituant OCH₃ en faveur des autres formes tautomères.

La migration du proton H₂₉ (de l'azote N₂₀ à l'oxygène O₂₂) donne les trois équilibres : Tautomère 1 ↔ tautomère 2, Tautomère 3 ↔ tautomère 4, Tautomère 5 ↔ tautomère 6. Nos calculs montrent la stabilité de la forme cétone (tautomères 1, 3 et 5) par rapport à la forme énol ((tautomères 2, 4 et 6 respectivement).

L'équilibre Tautomère 1- tautomère 2 est légèrement déplacé en faveur du tautomère 2 en présence du substituant OCH₃.

Le substituant NO₂ fait déplacer l'équilibre tautomère 3- tautomère 4 en faveur du tautomère 4.

La forme tautomère 6 est plus stable avec les substituants H, Br et NO₂ comparé aux autres substituants considérés.

La migration du proton H₁₈ donne les tautomères 1, 3 et 5 (forme cétone) et les tautomères 2, 4 et 6 (forme éno). La comparaison entre les formes 1 et 3 indique que les tautomères 3 et 5 sont favorisés par le substituant OCH₃. Ce substituant favorise aussi les formes 4 et 6 par rapport à la forme tautomère 2.

IV. Relation structure-activité anti-oxydante

Dans cette partie nous nous intéressons à la relation entre la structure et la propriété antioxydante des composés étudiés.

Un antioxydant peut jouer son rôle soit par un mécanisme de transfert de proton, soit par un mécanisme de transfert mono-électronique [9]

Les composés considérés différents par la nature du substituant en position 4 de phényle porté par le carbone C₁₁ : R= Br, Cl, F, CH₃, NH₂, NO₂, OH et OCH₃.

Nous avons effectué une optimisation complète de la géométrie de tous les composés au niveau b3lyp/6-31g en phase gazeuse, en considérant la conformation la plus stable et aussi la forme tautomère la plus stable.

Nous donnons dans le tableau 6, les géométries optimisées avec la nature du substituant, et dans le tableau 7, les énergies totales, les énergies des orbitales moléculaires frontières (HOMO et LUMO) et les $gap_{HOMO-LUMO}$ calculés.

Tableau 6 : Les géométries optimisées avec la nature des substituants

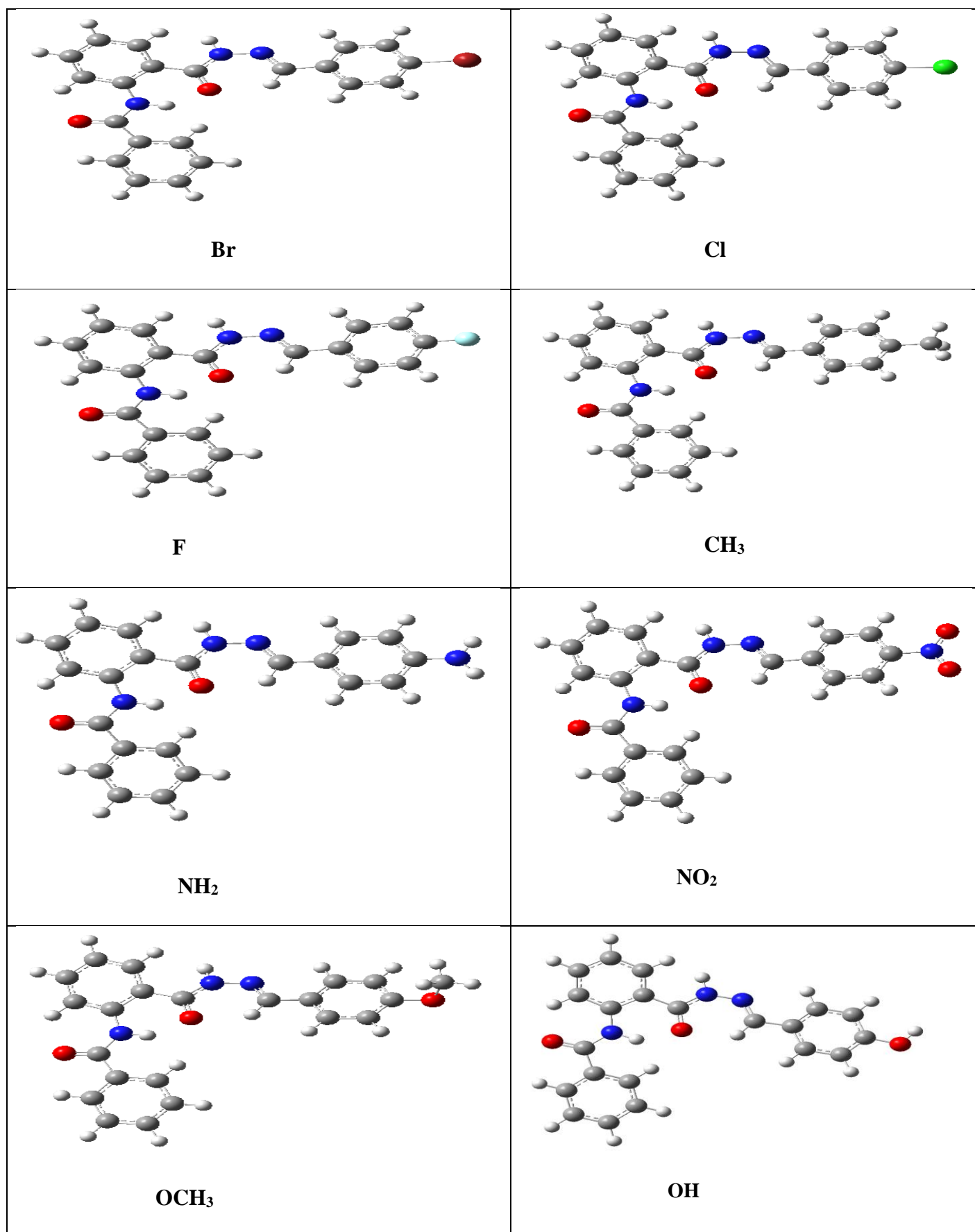


Tableau 7: Energies totales, énergies des orbitales moléculaires frontières et le gap HOMO-LUMO (ΔE).

Composé	Substituant (R)	LUMO (eV)	HOMO (eV)	* ΔE (eV)	E_T (Kcal/mol)
Composé 1	H	-1,97	-6,12	4,15	-705880,76
Composé 2	Br	-2,13	-6,21	4,08	-2319191,304
Composé 3	Cl	-2,16	-6,15	3,99	-994268,824
Composé 4	F	-2,08	-6,20	4,12	-768138,082
Composé 5	CH ₃	-1,91	-6,01	4,1	-730547,445
Composé 6	NH ₂	-1,69	-5,27	3,58	-740608,531
Composé 7	NO ₂	-3,12	-6,45	3,33	-834155,772
Composé 8	OCH ₃	-1,86	-5,77	4,11	-777714,152
Composé 9	OH	-1,90	-5,87	3,97	-753063,55

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

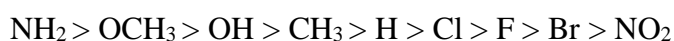
Rappelons que l'énergie de la HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital : l'orbitale moléculaire la plus haute occupée) représente la capacité de donner un électron; son énergie est directement liée au potentiel d'ionisation et caractérise la susceptibilité de la molécule à l'attaque nucléophile.

L'énergie d'ionisation est l'énergie nécessaire à fournir pour arracher un électron à un atome ou à une molécule. Selon le théorème de Koopmans [11], le potentiel d'ionisation (IP) est défini comme $I = -E_{\text{HOMO}}$.

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

Les résultats regroupés dans le tableau 7 montrent qu'il y a pas une grande variation dans l'énergie de la HOMO lorsqu'on change de substituant.

Nos calculs en phase gazeuse donnent le classement du pouvoir donneur d'électron (pouvoir antioxydant) décroissant suivant :



Le composé avec R=NH₂ est caractérisé par l'énergie de la HOMO la plus élevée (le potentiel d'ionisation le plus faible) et donc possède le plus grand pouvoir antioxydant de la série.

Au contraire le composé avec le substituant NO₂ possède la plus faible énergie de la HOMO et par conséquent le plus faible pouvoir antioxydant.

En considérant le composé 1 (R=H) comme origine, nous remarquons que les composés avec des substituants à effet mésomère donneur (NH₂, OCH₃, OH) sont caractérisés par le pouvoir antioxydant le plus élevé. Au contraire le substituant NO₂ à effet mésomère attracteur fait diminuer cette activité.

Notons aussi que l'énergie de la HOMO est pratiquement la même pour les composés substitués avec les halogènes (F, Cl et Br).

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

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

V.1. Introduction

Bien que l'étude des relations structure-activité ait commencé à la fin du 19^{ème} siècle, ce n'est qu'au début des années 60 que les travaux de CorwinHansch[12] ont proposé un modèle mathématique pour corréler l'activité biologique et la structure chimique. Pendant ces quarante dernières années, ce domaine a largement été étudié et les données bibliographiques disponibles sur cette approche sont maintenant importantes [13].

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

Les informations extraites à partir des résultats d'étude de QSAR peuvent être utilisées pour obtenir une meilleure connaissance des structures moléculaires et probablement le mode d'action au niveau moléculaire. Ces informations peuvent alors être utilisées pour prévoir les propriétés physicochimiques et les activités biologiques de nouveaux composés ainsi que pour concevoir de nouvelles structures [14].

Les équations QSAR prennent la forme générale suivante :

Activité biologique = fonction {paramètre(s)} [15]

L'intérêt essentiel de cette équation est qu'elle doit permettre de déterminer les valeurs des paramètres qui correspondent à une activité maximale et ainsi de prédire l'activité des molécules qui n'ont pas encore été synthétisées [16].

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

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

V.2. Paramètres amphiphiliques

a. Volume et surface moléculaire

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

Le volume est défini par la relation [17]:

$$V = MM/d$$

Où: MM: est la masse moléculaire.

d : est la densité.

b. Energie d'hydratation

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

La liaison hydrogène joue un rôle primordial dans solubilité des molécules médicamenteuse et leurs interactions avec les récepteurs biologiques [18].

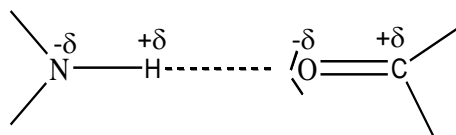


Figure 5 : La liaison hydrogène

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

L'union de deux molécules par une liaison hydrogène constitue un cas particulier de ce que l'on nomme les complexes donneurs-accepteurs qui sont établis par attraction électrostatique entre une molécule riche en électrons et une molécule accepteuse des électrons [19]

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

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

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

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

c. Polarisabilité

La polarisabilité d'une molécule est définie par la capacité de son système électronique de se déformer par un champ électrique externe, il joue un rôle important dans la modélisation de nombreuses propriétés moléculaires et des activités biologiques [20].

Une molécule très polarisée peut donner des attractions fortes avec d'autres molécules. La polarisabilité d'une molécule peut également améliorer sa solubilité aqueuse [21].

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

P : Coefficient de polarisabilité

α : Moment électrique dipolaire induit.

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

d. réfractivité moléculaire

La réfractivité molaire (MR) est un critère important dans la mesure des facteurs stériques. Elle est généralement désignée comme une simple mesure du volume occupé soit par un atome individuel ou par un groupe d'atomes [22]

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

La réfractivité molaire est donnée par la relation suivante:

$$RM = \frac{MM}{d} \frac{n^2 - 1}{n^2 + 1} \quad (4)$$

MM : la masse moléculaire ; n: l'indice de réfraction ; d : la densité ; MM/ d : le volume ;
(n²-1)/ (n²+1): Facteur de correction

e. Coefficient de partage (Log P)

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

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

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

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

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

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

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

- $0 < \text{Log P} < 3$: Activité biologique optimale (perméabilité, solubilité).
- $\text{Log P} < 0$: Composés trop hydrophiles (mauvaise perméabilité de bicouche lipidique).
- $\text{Log P} > 3$: Composés trop lipophiles (mauvaise solubilité aqueuse) [23].

V.3. règle Lipinski

Bien que les chimistes médicaux et pharmaceutiques scientifiques aient utilisé les propriétés structurelles de diverses manières depuis de nombreuses années, les règles sont devenues plus importants et définies dans le domaine du rapport par Lipinski et Cll. [24] de la «règle des 5», ou ce qui est devenu connu sous le nom des «règles de Lipinski».

Ces règles sont un ensemble de valeurs de propriété qui ont été tirés de la classification des propriétés physico-chimiques des composés clés de la drogue, etc. La règle de Lipinski [24] est la plus utilisée pour caractériser les composés « drug-like ».

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

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

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

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

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

V.4. Application de QSAR sur les hydrazones

Il existe un grand nombre d'applications des modèles QSAR en milieu industriel, dans le domaine de la recherche universitaire, en économie, en prévision météorologique... etc. [25].

Nous rapportons ci-dessous quelques applications possibles des modèles QSAR [26-27]:

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

V.5. Etude des propriétés QSAR des hydrazones

Un objectif important de cette étude était d'évaluer le domaine physico-chimique des hydrazones étudiés à une activité biologique. Une caractérisation basée sur des profils de propriétés physico-chimiques tels que le calcul de la polarisabilité, le coefficient de partage (log P), énergie d'hydratation, volume moléculaire, surface et masse moléculaires

Toutes les propriétés physico-chimiques des hydrazones considérées sont calculées par le module «propriété QSAR» au moyen du logiciel HyperChem 8.03 en utilisant les géométries déjà optimisées en b3lyp/6-31g avec la chaîne de programme Gaussian09.

Les résultats des paramètres physico-chimiques obtenus sont donnés dans le tableau 8.

Tableau 8 : Les paramètres physico-chimiques des composés étudiés

Composé	R	SAA A ^{o2}	SAG A ^{o2}	V A ^{o3}	Log p	EH Kcal/mol	RM A ^{o3}	Pol A ^{o3}	MM u.m.a
1	H	812,70	563,59	933,53	5,28	4,05	67,79	31,59	326,25
2	OH	518,75	617,42	1031,80	7,43	19,10	25,22	39,70	359,38
3	OCH ₃	563,91	650,98	1085,87	7,36	13,88	30,26	41,54	373,41
4	NO ₂	560,19	639,80	1067,77	7,64	17,95	29,83	40,78	388,38
5	NH ₂	510,47	624,38	1045,29	6,73	17,46	27,16	40,42	358,40
6	CH ₃	547,20	635,00	1062,07	7,92	10,97	28,44	40,90	357,41
7	F	516,27	610,73	1018,76	7,85	11,87	23,74	38,98	361,38
8	Br	549,51	642,12	1071,18	8,50	11,81	31,15	41,69	422,28
9	Cl	541,22	632,00	1053,79	8,23	11,82	28,33	41,00	377,83

SAA : Surface area (approx)

SAG : Surface grille

V : Volume moléculaire

LogP: Lipophile

EH : Énergie d'hydratation

RM : Réfractivité molaire

Pol : Polarisabilité

MM : Masse moléculaire

La lipophile est un facteur important dans les processus de solubilité, d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion, ainsi que, l'activité pharmacologique [28].

Les composés ayant un faible log P sont plus polaires et ont une mauvaise perméabilité dans la bicouche lipidique. Les composés ayant un Log P supérieur sont moins polaires et ont une faible solubilité aqueuse. [29-30]

Nos résultats montrant que tous les composés étudiés présentent un logarithme décimal du coefficient de partage (log P) supérieur à 0. Ces molécules sont donc très lipophile (très hydrophobe). Ces composés peuvent avoir un problème de biodisponibilité.

L'énergie d'hydratation la plus faible est calculée pour le composé 1 (4,05 Kcal/mol) avec R=H.

La substitution avec un groupement OH (le composé 2) fait augmenter cette énergie de 15,05 Kcal/mol. En effet la substitution avec un groupement OH fait augmenter le nombre de sites donneurs de protons et donc l'énergie d'hydratation de ce composé.

Notons que les composés 4 et 5 présentent aussi des valeurs importantes d'énergie d'hydratation.

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

$$1 < 7 < 2 < 4 < 6 < 9 < 3 < 8$$

Tous les composés étudiés ont une masse moléculaire inférieure à 500 u.m.a, donc ils peuvent facilement passer à travers la membrane cellulaire.

La « règle des 5 » a été mise au point à partir de composés administrables par voie orale ayant passé avec succès la phase II des tests cliniques. Les molécules qui violent plusieurs de ces règles peuvent avoir des problèmes avec la biodisponibilité. Par conséquent, cette règle établit certains paramètres structurels pertinents pour la prédiction théorique du profil de biodisponibilité orale, et est largement utilisé dans la conception de nouveaux médicaments [31]

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

Tableau 9 : Les violations de règle de Lipinski

Composés	*AH	*DH	N° de violation
1	3	2	1
2	3	3	1
3	3	3	1
4	4	2	1
5	3	3	1
6	3	3	1
7	4	2	1
8	4	2	1
9	4	2	1

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

Les résultats du tableau 8 montrent que tous les composés étudiés satisfont quatre paramètres de la règle de Lipinski :

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

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

Bibliographies

- [1] a) M. V. Angelusiu, G. L. Almajan, T. Rosu, M. Negoiu, E. R. Almajan, J. Roy, *J. Eur. Med. Chem*, 44, 2009, 3323. b) M. V. Angelusiu, S. F. Barbuceanu, C. Draghici, G. L. Almajan, *J. Eur. Med. Chem*, 2010, 45, 2055. c) A. Duhme-Klair, A. K. Vemuri, K. Sritharan, M. Dandawate, P. Padhye, *S. Dalton T*, 41, 2012, 9192.
- [2] A. Loyevsky, M. Lovejoy, D.B. Gordeuk, V.R. Richardson, D.R. *Int. J. Biochem, Cell, Bio*, 36, 2004, 401.
- [3] a) M. V. Angelusiu, G. L. Almajan, T. Rosu, M. Negoiu, E. R. Almajan, J. Roy, *J. Eur. Med. Chem*, 44, 2009, 3323. b) M. V. Angelusiu, S. F. Barbuceanu, C. Draghici, G. L. Almajan, *J. Eur. Med. Chem*, 45, 2010, 2055.
- [4] M. N. Chaur, D. Collado, J. M. Lehn, *J. Chem. Eur.* 17, 2011, 248.
b) N. Zhao, Y. H. Wu, J. Luo, L. X. Shi, Z. N. Chen, *Analyst*, 138, 2013, 894.
- [5] F. Blanco, B. Egan, L. Caboni, J. Elguero, J. O'Brien, T. McCabe, D. Fayne, M. J. Meegan, D. G. J. Lloyd, *Chem, Inf, Model*, 52, 2012, 2387.
- [6] A. Jamadar, A. K. Duhme-Klair, K. Vemuri, M. Sritharan, P. Dandawate, S. Padhye, T. Dalton, 41, 2012, 9192.
- [7] 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.
- [8] a) A.D. Becke, *Phys. A .Rev*, 38, 1988, 3098. b) C. Lee, W. Yang, R.G. Parr, *Phys. Rev. B*, 37, 1988, 785. c) P.J. Stephens, F.J. Devlin, C.F. Chabalowski, M.J. Frisch, *J. Phys. Chem.* 98, 1994, 11623.
- [9] J. S. J., E. R. Wright, G. A. DiLabio, Predicting the Activity of Phenolic Antioxidants: Theoretical Method, Analysis of Substituent Effects, and Application to Major Families of Antioxidants. *J. Am. Chem. Soc.* 123, 2001, 1173.
- [10] R. Dennington, T. Keith, J. Millam, K. Eppinnett, W. L. Hovell, R. Gilliland, *GaussView, Version 3.09*, Semichem, Inc.: Shawnee Mission, KS, 2003.
- [11] T. A. Koopmans, *Physica*, 1, 1933, 104.
- [12] A. K. Debnath, *Mini Reviews in Medical Chemistry*, 2001. 187.
- [13] A. K. Debnath, Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) Paradigm-Hansch Era to New Millennium. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 2001. 187.
- [14]. H. Waterbeemd, S. Rose, Thèse de Doctorat: Quantitative approaches to structure-activity relationships, in Book: Quantitative approaches to structure-activity relationships. 2003, 351.

- [15] Huynh thi ngocphuong, Thèse de Doctorat : synthèse et étude des relations structure/ activité quantitatives (qsar/2d) d'analogues benzo [c] phenanthridiniques. Université d'Angers. 2007, 108.
- [16] V. N. Viswanadhan, A. K. Ghose, J. N. Weinstein, *Biochimica. Biophysica Acta*, 1039, 1990, 356.
- [17] Y. Cohen, "Pharmacologie moléculaire", Masson, paris, 1978.
- [18] L. Autin, Paris 5, 2005.
- [19] Y.Cohen, "Pharmacologie moleculaire", Masson, paris, 1978.
- [20] J. Wang; X. Xie; T. Hou, *J. Phys. Chem. A*. 111. 2007. 4443.
- [21] Z. Qaneinasab, *J. Chem. Pharm. Res.* 3. 2011. 561.
- [22] H. Patrick; W. Langenacker; J. Tollenaere, *Computational Medicinal Chemistry for Drug Discovery*, marcel dekker, new york, 1995.
- [23] F. Louafi, thèse de Doctorat : Etude de la relation structure-activité dans la molécule du furane et ses dérivés ; mémoire de Master ; Université Med Khider Biskra ; 2013, 63.
- [24] C. Lipinski; F. Lombardo; B. Dominy; P. Feeney, *Advanced Drug Delivery Reviews*.64, 2012, 4.
- [25] T. Puzyn, J. Leszczynski, M. T. D. Cronin, « Recent advances in QSAR studies-Methods and applications » Springer Dordrecht Heidelberg London New York, 2010.
- [26]M. Tichý, *Science.Tot. Env.* 109, 1991, 407.
- [27] O. M. Bautista-Aguilera, G. Esteban, I. Bolea, K. Nikolic, D. Agbaba, I. Moraleda, I.Iriepa, A. Samadi, E. Soriano, M. Unzeta, J. Marco-Contelles, *Europ. J. Med. Chem.* 75, 2014, 82.
- [28] N. Wendpagnagdé, P. Rachel, Thèse Doctorat, université de Bamako, 2005, 37.
- [29] S.Righetti, le pharmacien face aux infections bactériennes buccales, université Henri Poincaré.nancy 1, 2007.
- [30] K. Linb, Academic Press, New York, NY, USA. 1981.
- [31] Mohamed Saoula, Thèse de Doctorat : étude de la relation structure-activité dans des pyrroles antituberculeux, mémoire de Master; Université Med Khider Biskra; 2013, 77.

Conclusion

Conclusion

Le travail présenté dans ce mémoire concerne l'étude théorique de la stabilité et des propriétés physico-chimiques de quelques composés dérivés de l'hydrazone. Notre simulation est effectuée au moyen de la théorie de la fonctionnelle de la densité, en utilisant la fonctionnelle B3LYP et la base d'orbitale atomique 6-31G avec le logiciel Gaussian09. Pour calculer les propriétés QSAR, nous avons fait appel au logiciel HyperChem 8.0.6.

Les résultats indiquent la stabilité de la conformation anti par rapport à la conformation syn, elle est stabilisée par la formation de la liaison hydrogène intramoléculaire entre le doublet de l'oxygène O8 et l'hydrogène porté par l'azote N20.

Nos résultats montrent que les structures optimisées sont stabilisées par la formation de la liaison hydrogène intramoléculaire et la conformation anti est plus stable que la conformation syn.

Les composés étudiés peuvent exister sous six formes tautomères en équilibre, les énergies calculées indiquent la stabilité de la forme tautomère 1 par rapport aux autres tautomères possibles. Les énergies des formes tautomères sont sensibles à la nature du substituant.

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

Nos résultats montrent que le composé avec $R=NH_2$ est caractérisé par l'énergie de la HOMO la plus élevée et possède donc le plus grand pouvoir antioxydant.

Notre analyse basée sur les propriétés QSAR montre que les composés présentent un logarithme décimal du coefficient de partage $\log P > 5$, Ces composés peuvent donc avoir des problèmes avec la biodisponibilité. Les composés considérés respectent quatre paramètres de la règle de Lipinski.