

N° d'ordre :

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

-----  
UNIVERSITE MOULOU D MAMMERRI DE TIZI-OUZOU

Faculté des Sciences  
Département de Chimie



*Domaine* : **Science de la matière**  
*Filière* : **Chimie**  
*Spécialité* : **Chimie pharmaceutique**

## Mémoire de Master

*Thème*

**Propriété antioxydante et profil ADMET de séries  
d'hétérocycles hybrides : Etude DFT**

*Présenté par :*  
**HADJAZ Salim**

*Soutenu publiquement, le* 30/06/2024, *devant le Jury composé de :*

<b>M<sup>me</sup> HIKEM</b>	<b>Djamila</b>	<b>PROFESSEUR</b>	<b>UMMTO</b>	<b>PRESIDENTE</b>
<b>M<sup>me</sup> AMAR</b>	<b>Anissa</b>	<b>MCA</b>	<b>UMMTO</b>	<b>ENCADREUR</b>
<b>M<sup>r</sup> BENMENSOUR</b>	<b>Mohamed Ali</b>	<b>MCA</b>	<b>UMMTO</b>	<b>EXAMINATEUR</b>

Session 2023 / 2024

## REMERCIEMENTS

Tout d'abord je tiens à remercier le dieu tout puissant de m'avoir donné le courage, la force et la santé pour accomplir ce travail.

Je tiens à remercier vivement ma promotrice Madame **AMAR Anissa**, Maître de conférences classe A à l'université de Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou de m'avoir accepté de m'encadrer, de m'avoir orienté et conseillé, qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance et gratitude.

Je tiens à remercier Madame HIKEM Djamila, Professeure à l'université de Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou d'avoir accepté de présider la soutenance et qu'elle trouve ici notre reconnaissance et mes profonds respects.

Je tiens à remercier Monsieur BENMENSOUR Mohamed Ali, Maître de conférences classe A à l'université de Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou d'avoir accepté d'examiner mon travail.

A la fin je tiens à remercier tous ceux et toutes celles qui m'ont soutenu et encouragé de près et de loin dans l'élaboration et la réalisation de ce mémoire.

## **Dédicaces**

**Je dédie ce travail :**

**A mes chers parents,**

**Deux personnes exceptionnelles qui, par tous leurs sacrifices, leur amour, leur dévouement, leur patience et leur soutien inconditionnel m'ont permis d'arriver là où je suis.**

**Et à toute ma Famille et mes amis (e).**

## Résumé

L'objectif de ce travail est de mener une étude théorique sur la propriété antioxydante de séries d'hétérocycles hybrides, associant le motif thiazolyl- pyrazoline à la pyran-2-one permettra la modélisation de nouveaux composés à propriétés intéressantes. Cette étude a été effectuée à l'aide de logiciel Gaussian 09 en utilisant la méthode de calcul DFT (la théorie de la fonctionnelle de la densité), avec la base standard de calcul 6-31G\* et la fonctionnelle B3LYP. Ensuite on à étudier le profil ADMET des composés, nous avons utilisé la plateforme ADMETlab.

Nos résultats ont montré que la substitution de l'aryle sur le cycle pyranol présente un meilleur choix pour améliorer l'activité antioxydant de ces composés. Les composés étudiés montrent une excellente absorption intestinale sur l'administration par voie orale, une pénétration medium de la barrière hémato-encéphalique, le métabolisme et l'élimination de ces composés par l'organisme est facile.

Les composés ne présentent pas un pouvoir cancérigène, et ne risque pas d'irriter les yeux. Toutefois, ces composés peuvent présenter un risque de toxicité respiratoire.

**Mots clés :** hétérocycle, activité antioxydante, profil ADMET, DFT.

## Abstract

The aim of this work is to carry out a theoretical study on the antioxidant properties of a series of hybrid heterocycles, associating the thiazolyl-pyrazoline unit with pyran-2-one, in order to model new compounds with interesting properties. This study was carried out with the aid of Gaussian 09 software using the DFT (density functional theory) calculation method, with the standard 6-31G\* calculation basis and the B3LYP functional. We then studied the ADMET profile of the compounds using the ADMETlab platform.

Our results showed that substituting the aryl on the pyranol ring is a better choice for improving the antioxidant activity of these compounds. The compounds studied showed excellent intestinal absorption after oral administration, medium penetration of the blood-brain barrier, and easy metabolism and elimination by the body.

The compounds are not carcinogenic and are not likely to irritate the eyes. However, these compounds may present a risk of respiratory toxicity.

**Key words:** heterocycle, antioxidant activity, ADMET profile, DFT.

## Liste des abréviations

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

**ADMET:** Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion, Toxicité

**DFT :** Théorie de la Fonctionnelle de la Densité.

**HSV-1 :** virus Herpes simplex de type 1

**PPA :** peste porcine africaine

**VSV :** virus de la stomatite vésiculeuse

**VIH-1 :** virus de l'immunodéficience humaine 1

**MAO-A:** monoamine oxydase A

**MAO-B:** monoamine oxydase B

**IUPAC:** Union internationale de chimie pure et appliquée

**DPPH :** 2,2-diphényl 1-picrylhydrazyle

**OM :** orbitale moléculaire

**CLOA :** combinaison linéaire d'orbitales atomiques

**E<sub>HF</sub> :** énergie électronique totale de Hartree-fock

**HF:** Hartree-fock

**CI:** interaction de configuration

**OA:** orbital atomique

**RDN:** recouvrement différentiel nul

**CNDO:** Complete Neglect of Differential Overlap

**INDO:** Intermediate Neglect of Differential Overlap

**NDDO:** Neglect of Diatomique Differential Overlap

**HK:** Hohenberg et Kohn

**SCF:** Self Consistent Field

**LDA:** Local Density Approximation

**LSDA:** Local Spin Density Approximation

**GGA:** Generalized Gradient Approximation

## Liste des abréviations

**PW:** Perdew et Wang

**B:** Becke

**PBE:**Perdew-Burke-Ernzerhof

**LYP:**Lee,Yang,Parr

**RSH:** Range-Separated Hybrids

**Ar:** aryle

**HAT:** transfert d'atome d'hydrogene

**SET-PT:** transfert d'un electron suivi de celui d'un proton

**PI :** potentiel d'ionisation

**PDE :** Enthalpie de Dissociation du Proton

**SPLET :** transfert d'un proton suivi de départ d'un électron

**PA :** affinité protonique

**ETE :** enthalpie de transfert de l'électron

**HOMO :** la plus haute orbitale moléculaire occupée

**LUMO :** la plus basse orbitale moléculaire inoccupée

**I :** énergie d'ionisation

**A :** affinité électronique

**Tpsa :** superficie topologique de la surface polaire

**LogP :** coefficient de partage

**HIA :** absorption intestinal humaine

**BBB :** barrière hémato encéphalique

**CYP3A4 :** Cytochrome P450

**BHE :** barrière hémato encéphalique

**SNC :** système nerveux centrale

**BDE :** enthalpie de dissociation de la liaison

## Listes des Figures

<b>Figure I. 1 :</b> Pyrazole .....	04
<b>Figure I-2 :</b> Équilibre tautomérique du cycle pyrazole.....	04
<b>Figure I. 3 :</b> Thiazole .....	06
<b>Figure I.4 :</b> Benzothiazoles inhibiteurs de $\alpha$ -amylase .....	13
<b>Figure I.5 :</b> Benzothiazoles inhibiteurs de glucosidase .....	13
<b>Figure I. 6:</b> Pyrane.....	15
<b>Figure I. 7 :</b> (Gibepyrone A) .....	16
<b>Figure II. 1 :</b> Structures optimisées au niveau B3LYP/ 6-31G*des composés étudiés, 2a-d, 3a-d et4ad.....	31
<b>Figure II.2 :</b> Représentation graphique des énergies d'ionisation en fonction de la série des composés étudiés.....	34
<b>Figure II. 3 :</b> Représentation graphique des énergies d'ionisation en fonction du substituant des composés étudiés .....	34
<b>Figure II. 4 :</b> Représentation de la différence de charge entre les atomes O et H .....	36
<b>Figure II. 5 :</b> Représentation de la différence de la distance entre les atomes O et H .....	37

## Liste des tableaux

<b>Tableau I. 1</b> : propriétés physico chimiques du thiazole .....	11
<b>Tableau I. 2</b> : Propriétés physico chimiques des pyranes.....	16
<b>Tableau II. 1</b> : Résultats des énergies des orbitales moléculaires frontières et les $\text{Gap}_{\text{HOMO-LUMO}}$ ( $\Delta E$ ) calculés au niveau B3LYP :6-31G*. $\Delta E =  E(\text{LUMO}) - E(\text{HOMO}) $ .....	33
<b>Tableau II. 2</b> : Distances et différence de charge entre les atomes oxygène et hydrogène (groupement OH du cycle pyrane) .....	36
<b>Tableau II. 3</b> : Propriétés physico chimiques des composés étudiés calculé sur la plateforme ADMETlab .....	39
<b>Tableau II. 4</b> : Propriétés pharmacocinétiques calculé sur la plateforme ADMETlab .....	41
<b>Tableau II. 5</b> : Profil de la toxicité des composés étudiés à partir de serveur ADMETlab.	43

## Liste des schémas

<b>Schéma 1</b> : Les composés étudiés .....	30
<b>Schéma 2</b> : Schéma général du devenir du médicament dans l'organisme .....	38

## SOMMAIRE

<b>Introduction générale.....</b>	<b>01</b>
<b>Chapitre I. Recherche bibliographique</b>	
Introduction.....	03
I. LES PYRAZOLES.....	03
II. LES THIAZOLES .....	10
III. LES PYRANES.....	15
<b>CHAPITRE II: Méthodes de la chimie quantique</b>	
I. Introduction.....	19
II. Equation de Schrödinger pour un système poly électronique .....	19
III. Méthodes de Hartree-Fock.....	21
IV. Méthodes semi empiriques .....	23
V. Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT).....	24
<b>Chapitre III. Résultats et discussion</b>	
I. Introduction.....	28
II. Méthode de calcul.....	28
III. Les composés étudiés.....	29
IV. Résultats et discussion .....	30
V. Etude ADMET des composés .....	38
<b>Conclusion .....</b>	<b>44</b>

# **Introduction générale**

## Introduction générale

La modélisation moléculaire implique l'utilisation des méthodes de calcul théoriques (mécanique moléculaire, dynamique moléculaire, mécanique quantique ab-initio ou semi-empirique,...) permettant de déterminer la géométrie des molécules et d'évaluer leur propriétés physico-chimiques. La recherche et la synthèse de nouveaux composés chimiques sont aujourd'hui souvent associées à une étude par modélisation moléculaire<sup>1,2,3</sup>.

Les composés hétérocycliques représentent une classe essentielle de molécules dans la chimie organique et la pharmacologie en raison de leurs diverses applications biologiques. L'étude approfondie des propriétés biologiques des composés hétérocycliques revêt donc une importance capitale pour la conception rationnelle de nouveaux médicaments et la compréhension des mécanismes d'action moléculaire impliqués dans divers processus physiologiques et pathologiques<sup>4,5,6</sup>.

Aujourd'hui, la recherche de nouvelles molécules bioactives naturelles ou synthétiques est devenue le but de plusieurs chercheurs dans le monde ; surtout avec l'émergence de la chimie informatique (modélisation moléculaire)<sup>7</sup>.

Notre travail s'inscrit dans cet axe et vise la conception de nouvelles molécules à propriété antioxydante. Notre objectif est de modéliser des composés dérivés du 3-[2-(5-Aryl-3-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-yl)thiazol-4-yl]-4-hydroxy-6-méthyl-2*H*-pyran-2-ones et d'étudier leur propriétés moléculaires.

---

<sup>1</sup> H.Chermette, Spectra,15-22, 1993.

<sup>2</sup> L. P. Graham, Chimie pharmaceutique, de boeck, 319-334,2003.

<sup>3</sup> I. Andricioaei, M. Karplus, Chem .Phys, 115, 6292, 2001.

<sup>4</sup>abu, A.; Antony, S.; Maria, F.K.; Vinod, B. A Scrupulous Review on Multifaceted PyrazoleNucleus as an Energetic Pharmacological Agent. Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res. 2021, 69, 245-255. <http://dx.doi.org/10.47583/ijpsrr.2021.v69i02.036>.

<sup>5</sup>Karrouchi, K.; Radi, S.; Ramli, Y.; Taoufik, J.; Mabkhot, Y.N.; Al-aizari, F.A.; Ansar, M. Synthesis and Pharmacological Activities of Pyrazole Derivatives: A Review. Molecules 2018, 23,1, 134. <https://doi.org/10.3390/molecules23010134>.

<sup>6</sup>Mantzanidou, M.; Pontiki, E.; Hadjipavlou-Litina, D. Pyrazoles and Pyrazolines as Anti-Inflammatory Agents. Molecules 2021, 26, 3439-3457.

<sup>7</sup> V.Le Guilloux, "Développement de méthodes et d'outils chémoinformatique pour l'analyse et la comparaison de chimiothèque ." Université d'Orléans, 2016

Nous avons considéré quatre séries de composés, dont trois sont hypothétiques et une déjà synthétisés<sup>8</sup>. Chaque série de composés comporte quatre composés qui diffèrent par la nature de l'aryle sur le noyau pyrazoline.

Nos calculs sont effectués au moyen du logiciel Gaussian09, en utilisant le niveau de calcul B3LYP/6-31G\*. Pour déterminer le profil ADMET (Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion, Toxicité) nous avons utilisé la plateforme ADMETLAB.

Ce mémoire comporte trois chapitres :

- ✓ Le premier chapitre comprend une recherche bibliographique sur les hétérocycles et leurs propriétés biologiques et pharmacologiques.
- ✓ Dans le deuxième chapitre nous donnerons un aperçu sur les différentes méthodes de la chimie quantique.
- ✓ Dans le troisième chapitre, nous présentons l'ensemble des résultats obtenus dans le cadre de ce travail ainsi que les discussions.
- ✓ Ce mémoire se terminera par une conclusion générale.

---

<sup>8</sup> DjamilaOukacha, <sup>a</sup> Sakina Tellal, <sup>a,b</sup> Anissa Amar, <sup>c</sup> KameliaOuldLamara, <sup>a</sup> Amal Rabahi, <sup>d</sup> Amina Benazzouz, <sup>a</sup> SouhilaBouaziz, <sup>e</sup> Malika Makhloufi, <sup>a</sup> BadrJismy, <sup>b</sup> Mohamed Abarbri,, Synthesis, antioxidant activity and molecular docking of some new thiazolyl-pyrazolinyl- pyran-2-one derivatives , 2023, DOI: 10.3987/COM-23-14915

# **Chapitre I.**

## **Recherche bibliographique**

## **Introduction :**

Les composés hétérocycliques représentent une classe essentielle de molécules dans la chimie organique et la pharmacologie en raison de leurs diverses applications biologiques. Ces composés reposent sur un ensemble de structure cyclique contenant au moins un hétéroatome (l'azote, l'oxygène, le soufre), comportent un système conjugué ou aromatique qui est l'origine de leur stabilité, confère à ces composés une grande diversité de propriétés physico-chimiques et biologiques. En particulier, leur potentiel en tant qu'agents thérapeutiques dans le domaine de la médecine suscite un intérêt croissant, motivé par leur capacité à interagir de manière spécifique avec des cibles biologiques.

L'étude approfondie des propriétés biologiques des composés hétérocycliques revêt donc une importance capitale pour la conception rationnelle de nouveaux médicaments et la compréhension des mécanismes d'action moléculaire impliqués dans divers processus physiologiques et pathologiques. Dans ce contexte, les méthodes de calcul quantique, notamment la Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT), offrent un outil précieux pour explorer les interactions moléculaires à l'échelle atomique et prédire avec précision les propriétés physico-chimiques des composés organiques.

Notre étude s'est concentrée sur les composés hybrides comportant trois cycles distincts : le pyrazole, le thiazole et la pyrane. Ces composés, appartenant à la classe des composés hétérocycliques, représentent une plateforme significative dans divers domaines de la chimie, notamment la chimie organique, la chimie pharmaceutique, l'agrochimie et la biologie. Leur motif est largement répandu dans de nombreux médicaments et produits, et présente des activités pharmacologiques particulièrement intéressantes.

## **I. LES PYRAZOLES**

### **I.1. Définition :**

Le pyrazole est un hétérocycle aromatique qui présente une structure de cycle à cinq chaînons, avec trois atomes de carbone et deux atomes d'azote en positions adjacentes<sup>1</sup>, Le terme "pyrazole" a été introduit par Ludwig Knorr en 1883. Il a également synthétisé les

---

<sup>1</sup> - L. Knorr, Justus Liebigs Ann. Chem., 1887, 238, 137.

premiers dérivés de pyrazole à partir du 3-oxobutanoate et de la phénylhydrazine<sup>2</sup>, En 1959, le premier pyrazole naturel, la 1-pyrazolyle-alanine, a été isolé à partir des graines de pastèques et classé parmi les alcaloïdes. Cependant, les pyrazoles sont relativement rares dans la nature<sup>3</sup>.

La structure générale du pyrazole est représentée dans la figure I.1 :

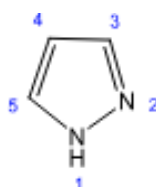


Figure I. 1 : Pyrazole.

## I.2. Réactivité chimique du pyrazole :

La réactivité chimique du pyrazole est influencée par l'effet des atomes individuels dans le cycle. L'atome d'azote en position 2 est modérément basique et réagit facilement avec des centres électrophiles, tandis que l'atome d'azote en position 1 n'est pas réactif mais cède son H<sup>+</sup> en présence de bases fortes.

Le fait que les deux atomes d'azote soient présents dans le cycle pyrazole réduit la densité de charge au niveau des carbones 3 et 5, rendant ces positions disponibles pour l'attaque par des réactifs électrophiles. L'élimination de H<sup>+</sup> au niveau du carbone 3 peut également se produire en présence d'une base forte, ce qui conduit à l'ouverture du cycle. L'addition d'ions H<sup>+</sup> aux pyrazoles forme des ions pyrazolium qui sont moins sensibles à l'attaque électrophile au carbone 4. Ces anions du pyrazole sont également beaucoup moins réactifs à l'attaque nucléophile<sup>4</sup>.

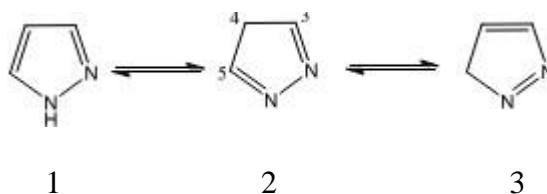


Figure I-2. Équilibre tautomérique du cycle pyrazole

<sup>2</sup>-L. Knorr, Ber. Dtsch. Chem. Ges., 1883,16, 2597.

<sup>3</sup> Hauptmann, S.; The Chemistry of Heterocycles: Structure, Reactions, Syntheses, and Applications, Wiley-VCH, 2e éd., 2003.

<sup>4</sup> Raj, K. B., Heterocyclic Chemistry. New International Publishers. 2007, 4th edn

En raison de leurs squelettes cycliques planaires conjugués avec des liaisons  $\pi$  hautement délocalisés, des diverses propriétés significatives des pyrazoles ont été étudiées en les comparant aux propriétés des analogues du benzène ou les hétérocycles comme la pyridine<sup>5</sup>. Des différentes formes tautomères (2 et 3) peuvent également être écrites pour les hétérocycles de pyrazole non substitué qui peut être illustré dans trois structures tautomères (Figure I-2)<sup>6</sup>.

### I.3. Les différentes Propriétés biologiques des pyrazoles :

Les molécules contenant un noyau pyrazole montrent une grande variété d'applications dans les domaines pharmaceutique et biologique, notamment en tant qu'anticancéreuses, anti-inflammatoires<sup>7</sup>, antidiabétiques, antipyrétiques, antiarythmiques, anti-dépresseur, anti-hyperglycémiant, antioxydant, herbicide<sup>8</sup>, analgésiques, antivirales, anticonvulsivantes<sup>9</sup>, anti-insecticides, antibactériennes<sup>10</sup>, antifongiques<sup>11</sup>.

- **activité antioxydante :**

En 2009, une grande quantité de composés pyrazoliques a été synthétisée et les résultats des tests biologiques ont montré que le 5-méthyl-2-(5-méthyl-1,3-diphényl-1H-pyrazole-4-carbonyl)-2,4-dihydro-pyrazol-3-one (a) a démontré une activité la plus élevée dans la réduction du radical DPPH•, ce qui en fait le composé le plus efficace en termes d'activité

---

<sup>5</sup> Krygowski, T. M.; Anulewicz, R.; Cyrafiski, M. K.; Puchala, A.; Rasata, D., Separation of the energetic and geometric contribution to the aromaticity. Part IX. Aromaticity of pyrazoles in dependence on the kind of substitution. *Tetrahedron*. 1998, 54, 12295.

<sup>6</sup> Behr, L. C.; Fusco, R.; Jarboe, C. H., *The Chemistry of Heterocyclic Chemistry : Pyrazoles, Pyrazolines, Pyrazolidines, Indazoles and Condensed Rings*. Wiley & Sons: London. 1967, 113.

<sup>7</sup> Dadiboyena, S.; Nefzi, A., Synthesis of functionalized tetrasubstituted pyrazolyl heterocycles. *Eur. J. Med. Chem.* 2011, 46, 5258.

<sup>8</sup> Mert, S.; Kasmogullan, R.; Ica, T.; Colak, F.; Altun, A.; Ok, S., Synthesis, structure-activity relationships, and in vitro antibacterial and antifungal activity evaluations of novel pyrazole carboxylic and dicarboxylic acid derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* 2014, 78, 86.

<sup>9</sup> A. Bekhit, A.; Aziem, T. A., Design, synthesis and biological evaluation of some pyrazole derivatives as antiinflammatory-antimicrobial agents *Bioorg. Med. Chem.* 2004, 12, 1935

<sup>10</sup> Ashok, D.; Devulapally, M.G.; Gundu, S.; Aamate, V. K.; Chintalapally, S., Synthesis and antimicrobial evaluation of novel pyrazole-annulated oxygen-containing macrocycles. *J. Heterocyclic. Chem.* 2016, 52(8), 609

<sup>11</sup> Harigae, R.; Moriyama, K.; Togo, H., Preparation of 3,5-Disubstituted Pyrazoles and Isoxazoles from Terminal Alkynes, Aldehydes, Hydrazines, and Hydroxylamine. *J. Org. Chem.* 2014, 79, 2049.

antioxydante pour cette série de composés (figure I-3). Une étude théorique sur la structure-réactivité a confirmé ces résultats expérimentaux<sup>12</sup>.

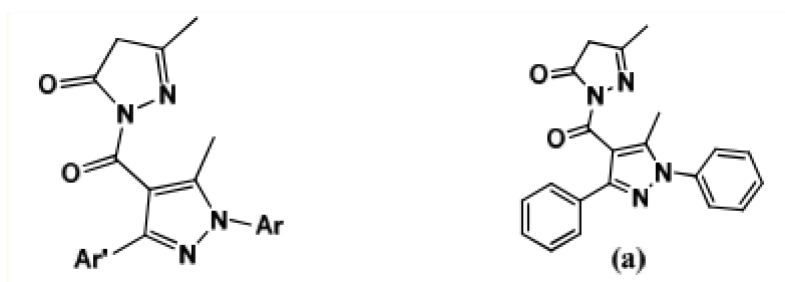
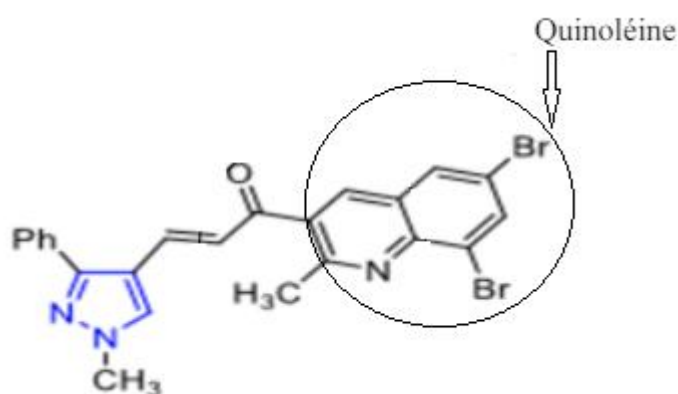


Figure I-3

- **Activité antibactérienne et antifongique :**

Une série de nouveaux pyrazoles incorporant un groupe de quinoléine a été synthétisée et évaluée en termes d'activité antibactérienne. Parmi ces composés, le composé (b) s'est révélé être le plus efficace contre les souches bactériennes et fongiques<sup>13</sup>.

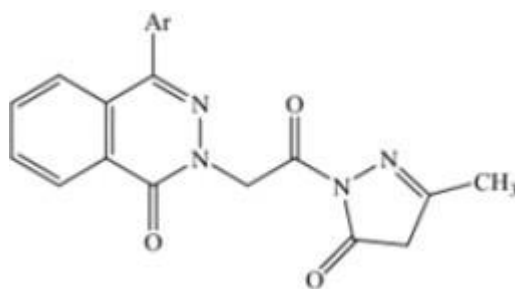


(b)

De nouvelles molécules hétérocycliques ont été synthétisées, le composé (c) dans le but d'étudier leurs activités antifongique et antimicrobienne. Ces molécules ont montré des résultats positifs<sup>14</sup>.

<sup>12</sup> K.B. Umesh, K.M.L. Rai, M.A. Harish Nayaka, *Int. J. Biomed. Sci.*, pp 5359-368, 2009.

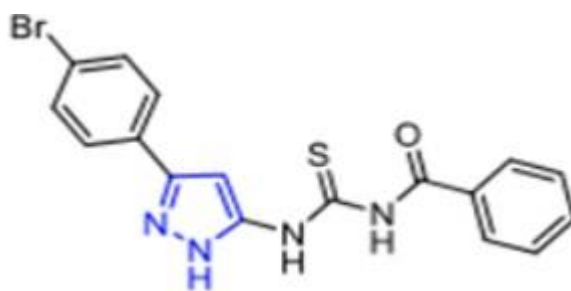
<sup>13</sup> . Prasath, R. Bhavana, P. Sarveswari, S. Ng, S.W. Tiekink, E.R.T. Efficient ultrasound assisted synthesis, spectroscopic, crystallographic and biological investigations of pyrazole-appended quinolinyl chalcones. *J. Mol. Struct.* 2015, 1081, 201–210.



(c)

- **Activité anticancéreuse :**

Une série de composés de dérivés de pyrazoles substitués ont été synthétisées et évaluées pour leurs effets anticancéreux. Les résultats ont révélé que le composé (d) présentait des effets inhibiteurs de croissance significatifs sur les cellules cancéreuses testées<sup>15</sup>.



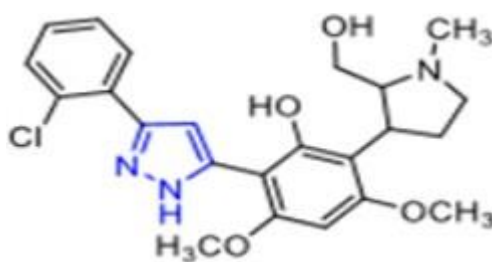
(d)

Parallèlement, une série de dérivés du 3,5-diarylpirazole ont été synthétisées et évaluée pour leur activité anticancéreuse contre divers types de cancer, notamment le cancer du sein, le cancer de la prostate, le cancer du poumon et le cancer du côlon. Parmi ces dérivés, le composé (e) s'est distingué comme un puissant agent anticancéreux<sup>16</sup>.

<sup>14</sup> M. El-Hashash, D. Guirguis, N. Abd El-Wahed, M. Kadhim, Synthesis of novel series of phthalazine derivatives with antibacterial and antifungal evaluation, *Journal of Chemical Engineering & Process Technology*, 2014, 5 (195), 72-78.

<sup>15</sup> Nitulescu, G.M. Draghici, C. Missir, A.V. Synthesis of new pyrazole derivatives and their anticancer evaluation. *Eur. J. Med. Chem.* 2010, 45, 4914–4919.

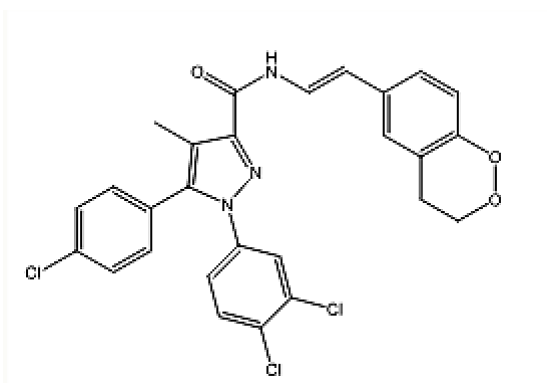
<sup>16</sup> Bandgar, B.P. Totre, J.V. Gawande, S.S. Khobragade, C.N. Warangkar, S.C. Kadam, P.D. Synthesis of novel 3,5-diaryl pyrazole derivatives using combinatorial chemistry as inhibitors of tyrosinase as well as potent anticancer, anti-inflammatory agents. *Bioorg. Med. Chem.* 2010, 18, 6149–6155.



(e)

- **Activité antidiabétique :**

L'équipe de Hernandez-Vasquez a récemment rapporté la conception de nouveaux N-arylidène pyrazoles et N-arylidène pyrazole-3-carbohydrazides. Parmi ces composés, le (f) s'est distingué par son effet hypoglycémique notable, en réduisant de 90 % la glycémie plasmatique, ce qui en fait un agent prometteur pour le traitement du diabète<sup>17</sup>.

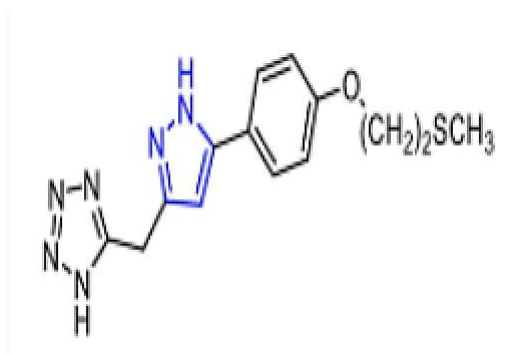


(f)

Sharon et al. ont synthétisé une nouvelle série de 5-4-[2(méthylsulfanyl)éthoxy]phenyl-1-Hpyrazole, qui a été évaluée pour son activité anti-hyperglycémique in vivo. Parmi ces composés, le (g) s'est démarqué en montrant une réduction significative du glucose à 100 mg/kg, ce qui en fait un candidat intéressant pour le traitement du diabète<sup>18</sup>.

<sup>17</sup> Hernández-Vázquez, E.; Salgado-Barrera, S.; Ramírez-Espinosa, J.J.; Estrada-Soto, S.; Hernández-Luis, F., Synthesis and molecular docking of N-arylidene-5-(4-chlorophenyl)-1-(3,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1Hpyrazole-3-carbohydrazides as novel hypoglycemic and antioxidant dual agents. *Bioorg. Med. Chem.* 2016, 24, 2298.

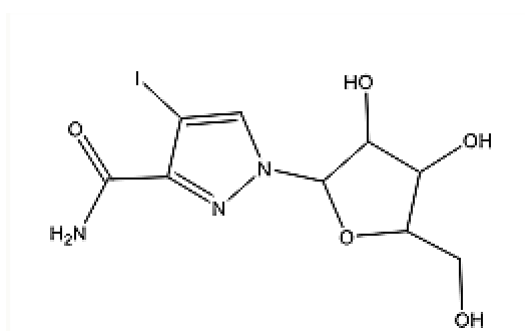
<sup>18</sup> Brigance, R.P. Meng, W. Fura, A.Harrity, T. Wang, A. Zahler, R. Kirby, M.S. Hamann, L.G. Synthesis and SAR of azolopyrimidines as potent and selective dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) inhibitors for type 2diabetes. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010, 20, 4395–4398.



(g)

- **Activité antivirale :**

Le groupe de Manfredini a préparé et testé plusieurs ribonucléozides de pyrazole in vitro pour leurs activités antivirales contre l'herpès simplex de type 1 (HSV-1), la peste porcine africaine (PPA), la polio, le coxsackie, le virus de la stomatite vésiculeuse (VSV) et le VIH-1. Parmi ces composés, le nucléoside pyrazole (h) a démontré une capacité inhibitrice de multiplication du VIH-1 dans les cellules C8166 infectées aigument<sup>19</sup>.



(h)

- **Activité anti-Alzheimer :**

Chimenti et al. ont préparé une série de pyrazoles 3,5-diaryl et les ont évalués pour leur capacité à inhiber la monoamine oxydase-A (MAO-A) et la monoamine oxydase B (MAO-B)

<sup>19</sup> Manfredini, S.; Bazzanini, R.; Baraldi, P.G.; Guarneri, M.; Simoni, D.; Marongiu, M.E.; Pani, A.; La Colla, P.; Tramontano, E., Pyrazole-related nucleosides. Synthesis and antiviral/antitumor activity of some substituted pyrazole and pyrazolo[4,3-d]-1,2,3-triazin-4-one nucleosides. J. Med. Chem. 1992, 35, 917.

de manière réversible. Les résultats ont montré que plusieurs composés présentaient une activité inhibitrice avec des concentrations dans la gamme nanomolaire. En particulier, le composé (i) a démontré une bonne activité inhibitrice contre les enzymes MAO-A et MAO-B<sup>20</sup>.



(i)

## II. LES THIAZOLES

### II.1 Définition :

Le thiazole est un composé organique comportant un hétérocycle à cinq atomes, dont l'un est un atome d'azote, et un autre est un atome de soufre. Ce sont des dérivés sulfurés des azoles, sa formule moléculaire est C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>NS.

Les thiazoles sont des molécules fondamentales qui sont utilisées comme base pour la synthèse de divers produits pharmaceutiques, notamment les antibiotiques, les biocides, les fongicides, ainsi que pour la fabrication de colorants et d'arômes<sup>21</sup>.

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

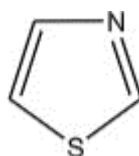


Figure I. 3 : Thiazole.

### II.2. Propriété physico chimiques :

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

<sup>20</sup> Chimenti, F. Fioravanti, R. Bolasco, A. Manna, F. Chimenti, P. Secci, D. Befani, O. Turini, P. Ortuso, F. Alcaro, S. Monoamine Oxidase Isoform-Dependent Tautomeric Influence in the Recognition of 3,5-Diaryl Pyrazole Inhibitors. *J. Med. Chem.* 2007, 50, 425–428.

<sup>21</sup> Easyaccess to the family of thiazole. *Chemical Communications*, (2006), 2262.

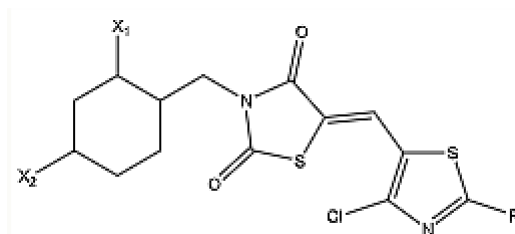
**Tableau I. 1** : propriétés physico chimiques du thiazole.

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

### II.3. Les différentes Propriétés biologiques des thiazoles :

- **Activité antioxydante :**

Bozdag-Du'ndar et al ont étudié une série de 2,4- dichlorothiazolythiazolidine- 2, 4- dione et 4- chloro-2-benzylsulfanylthiazolyl-thiazolidine-2,4- dione, ces composés ont été évalués pour leurs propriétés antioxydantes en mesurant leur capacité à neutraliser les super oxydes et le radical 2,2- diphenyl-1- picrylhydrazyl (DPPH). Le composé (j) a démontré une activité antioxydante significativement supérieure à celle des autres composés testés<sup>22</sup>.

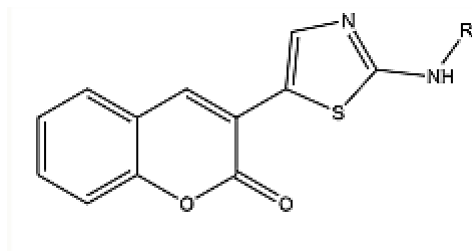


(j)

Dans une étude menée par Gouda et al sur l'activité antioxydante d'une série de dérivés de 2-amino thiazole a été évaluée que le composé (k) présente un effet antioxydant particulièrement puissant. Ces données soulignent le potentiel de ces dérivés thiazoliques à agir comme agents antioxydants efficace<sup>23</sup>.

<sup>22</sup> Bozdag-Dundar O, Coban T, Ceylan-Unlusoy M, Ertan R. Radical scavenging capacities of some thiazolylthiazolidine-2,4-dione derivatives. Med Chem Res 2009; 18, 1–7.

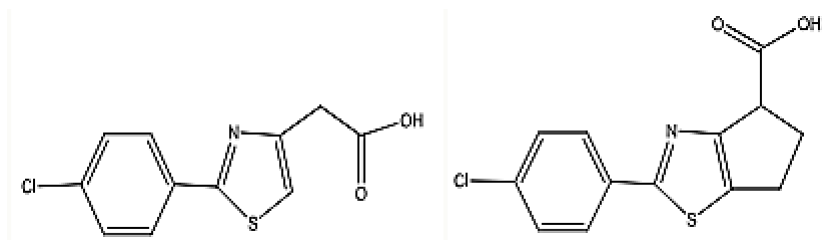
<sup>23</sup> Gouda MA, Berghot MA, Baz EA, Hamama WS. Synthesis, antitumor and antioxidant evaluation of some new thiazole and thiophenederivatives.



(k)

- **Activité anti-inflammatoire :**

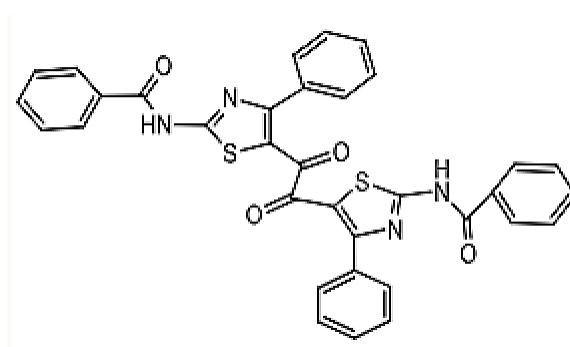
Lorsqu'on remplace le cycle thiazole dans le composé (l) par le cyclopentathiazole dans le composé (m), l'activité anti-inflammatoire disparaît complètement, soulignant ainsi l'importance du thiazole dans la structure du composé<sup>24</sup>.



Composé (l)

Composé (m)

Les chercheurs Franklin et al ont synthétisé et étudié différents thiazoles substitués pour leurs propriétés anti-inflammatoires. Parmi ces composés, le composé (n) a démontré une activité anti-inflammatoire intéressante<sup>25</sup>.



Composé (n)

<sup>24</sup> Mrozik, H., Buchschacher, P., Hannah, J., & Fried, J. H. Heterocyclic Steroids in the Antiinflammatory Series. *Journal of medicinal chemistry*, 1964, 7(5), 584-589

<sup>25</sup> Franklin PX, Pillai AD, Rathod PD, Yerande S, Nivsarkar M, Padh H, Vasu KK, Sudarsanam V. 2-Amino-5-thiazolyl motif: A novel scaffold for designing anti-inflammatory agents of diverse structures. *Eur J Med Chem* 2008; 43: 129-134.

- **Activité antidiabétique :**

Vijay S. Patil et al. ont étudié l'activité biologique de plusieurs composés de benzothiazoles synthétisés, en se concentrant sur leur capacité à inhiber l' $\alpha$ -amylase et la glucosidase, deux enzymes présentes dans le pancréas, le foie et les intestins. Les résultats de leur étude montrent que les benzothiazoles présentés dans la figure I. 4 ont démontré une inhibition prometteuse de l' $\alpha$ -amylase. En revanche, les composés de la figure I. 5 se sont avérés être des inhibiteurs efficaces de la glucosidase<sup>26</sup>.

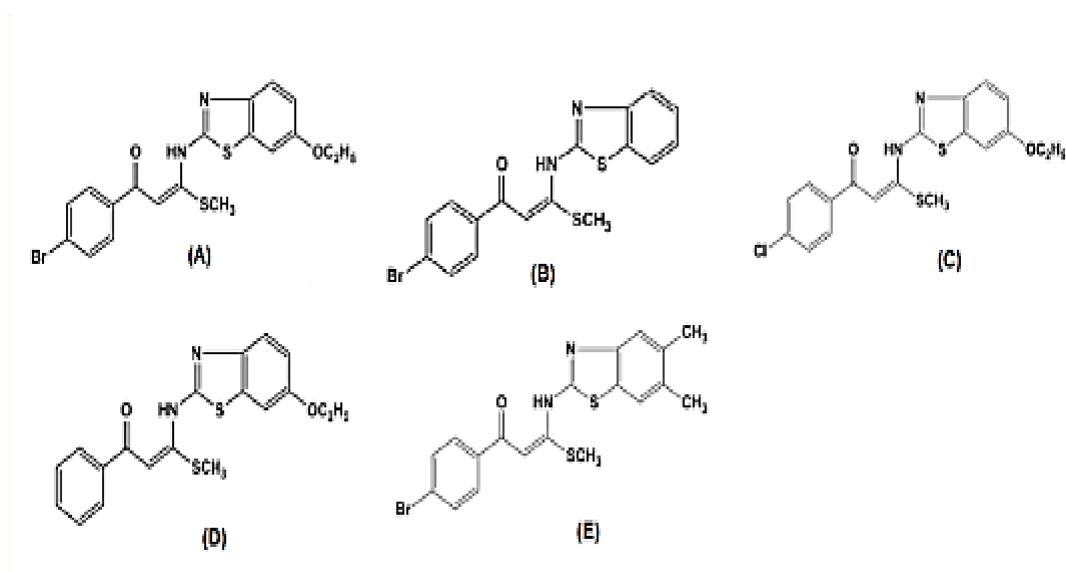


Figure I.4 : Benzothiazoles inhibiteurs de  $\alpha$ -amylase.

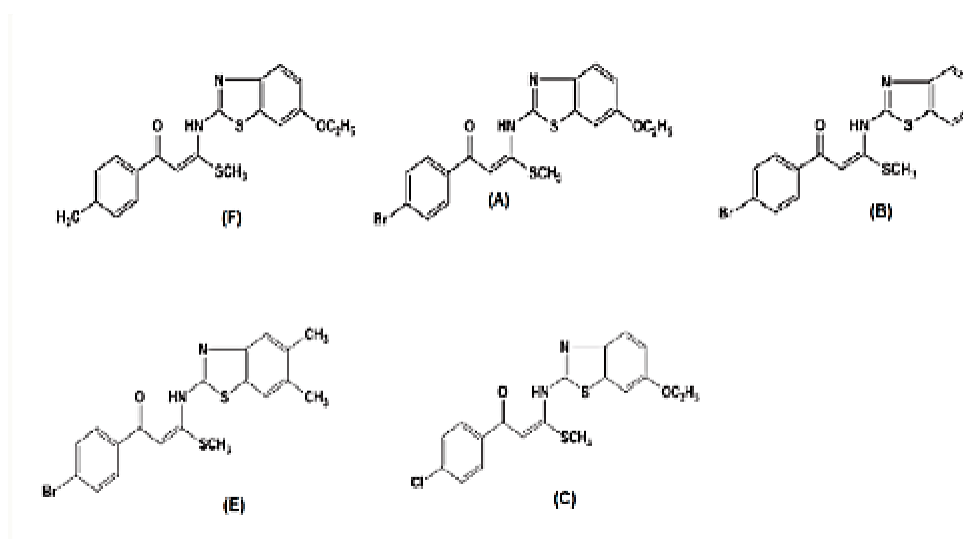
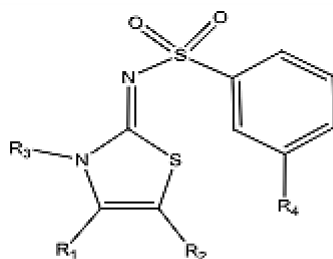


Figure I.5 : Benzothiazoles inhibiteurs de glucosidase.

<sup>26</sup> V. S. Patil et al., "Synthesis, crystal structure and antidiabetic activity of substituted (E)-3-(Benzo [d]thiazol-2-ylamino) phenylprop-2-en-1-one," Eur J Med Chem, vol. 59, pp. 304–309, Jan. 2013, doi: 10.1016/j.ejmech.2012.11.020.

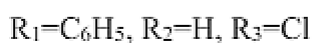
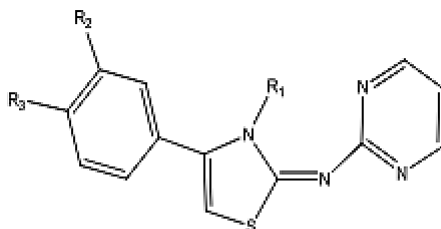
- **Activité anti-VIH :**

Masuda et al ont synthétisé une série de composés N-3-alkylés thiazolidène sulfonamide. Parmi ces dérivés, le composé (o) a présenté le plus puissant effet antirétroviral<sup>27</sup>.



Composé (o)

Turan-Zitouni et al. ont synthétisé des dérivés de 3,4-diaryl-3H-thiazol-2-ylidène pyrimidin-2-yl amine et ont étudié leurs propriétés anti-VIH. Le composé (p) a été identifié comme ayant une activité anti-VIH significative<sup>28</sup>.



Composé (p)

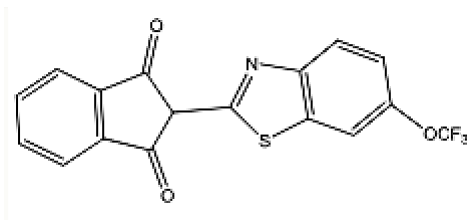
- **Activité anticancéreuse :**

Kini S et al. Ont mis au point une méthode de synthèse pour produire des benzothiazoles substitués par des aryales en réagissant des o-aminophénols avec de l'acide benzoïque substitué

<sup>27</sup> Masuda, N., Yamamoto, O., Fujii, M., Ohgami, T., Moritomo, A., Kontani, T., ... & Ohta, M. Regioselective Alkylation of Thiazolylsulfonamides: Direct and Efficient Synthesis of 3-Alkylthiazolidene Derivatives. Synthetic communications, 2005, 35(17), 2305-2316.

<sup>28</sup> Turan-Zitouni G, Ozdemir A, Kaplancikli ZA. Synthesis and antiviral activity of some (3,4-diaryl-3H-thiazole-2-ylidene) pyrimidin-2-yl amine derivatives. PhosphorusSulphurSilicon2011 ;186 : 233-239.

en présence de polyphosphorique à haute température. Les résultats de leurs expériences ont montré que le composé (q) a démontré une activité anti-cancéreuse significative contre le cancer du col de l'utérus humain<sup>29</sup>.



Composé (q)

### III. LES PYRANES

#### III.1. Définition :

Les pyranes sont des hétérocycles à six éléments, composés de cinq atomes de carbone et un atome d'oxygène, contenant deux doubles liaisons. La formule brute est C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>O.

La structure générale de la pyrane est représentée dans la figure I.6.

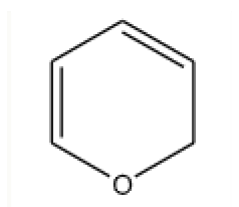


Figure I. 6: Pyrane.

Les composés contenant le motif pyran-2-one sont connus depuis plus d'un siècle. Cependant, ce n'est qu'après 1960 que leur polyvalence en synthèse organique pour générer de la diversité moléculaire a été mise en évidence. Depuis, ces composés ont été largement utilisés comme des intermédiaires et précurseurs clés dans la synthèse de divers hétérocycles<sup>30</sup>.

<sup>29</sup> Kini S, Swain S, Gandhi A. Synthesis and Evaluation of novel benzothiazole Derivates against Human Cervical Cancer cell lines. *Ind J Pharm Sci.* 2007; Jan-Feb: 46-50.

<sup>30</sup> Pratap, Ramendra, and Vishnu Ji Ram. "2H-Pyran-2-ones and their annelated analogs as multifaceted building blocks for the fabrication of diverse heterocycles." *Tetrahedron* 73.18 (2017): 2529-2590

La structure générale du Gibepyrone A (Produit naturel contenant un noyau pyran-2-one) est représentée dans la figure I.7.

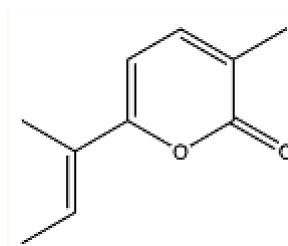


Figure I. 7 : (Gibepyrone A).

### III.2. Propriétés physico chimiques :

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

Tableau I. 2 : Propriétés physico chimiques des pyranes.

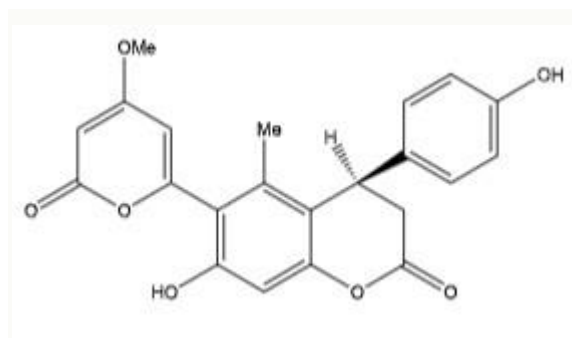
La formule chimique	C <sub>5</sub> H <sub>6</sub> O
Nom IUPAC	Pyrane
Masse molaire	82,1 g/mol
T d'ébullition	404 °C
T de fusion	151 °C

### III.3. Les différentes Propriétés biologiques des pyranes :

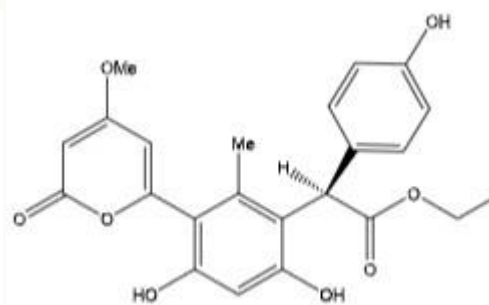
- **activité antioxydante :**

Deux dérivés de la dihydrocoumarine, (r) et (s), contenant un noyau pyran-2-one, isolés de l'Aloevera, ont été étudiés pour leurs propriétés antioxydantes. Ces composés ont montré une activité significative contre les radicaux superoxydes et hydroxyle, ce qui suggère une capacité à protéger les cellules contre les dommages oxydatifs<sup>31</sup>.

<sup>31</sup> Zhang, Xiu-feng, et al. "Isolation, structure elucidation, antioxidative and immunomodulatory properties of two novel dihydrocoumarins from Aloe vera." *Bioorganic medicinal chemistry letters* 16.4 (2006): 949-953.



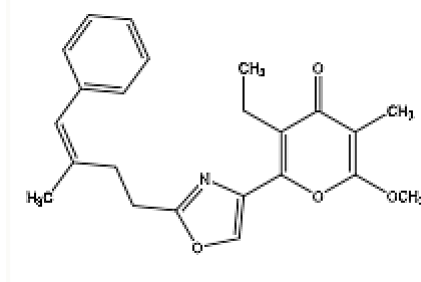
(r)



(s)

- **Activité anti-VIH :**

Le phénoxane (t) a été identifié comme un puissant inhibiteur de la croissance de cellules lymphocytaires humaines infectées par le VIH. Cette propriété antivirale suggère que le phénoxane pourrait être utilisé comme un agent thérapeutique pour traiter les infections par le VIH<sup>32</sup>.



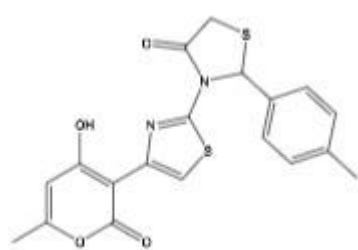
(t)

- **Activité anticancéreuse :**

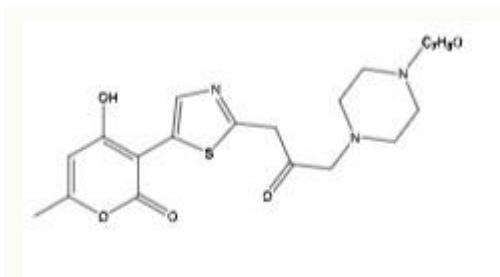
Les composés (u) et (v) ont montré une activité anticancéreuse significative contre les cellules de carcinome d'Ehrlich Ascites.<sup>33</sup>

<sup>32</sup> Jansen, Rolf, et al. "Antibiotics from Gliding Bacteria, XLVII. Thiangazole: A Novel Inhibitor of HIV-1 from *Polyangium spec.*" *Liebigs Annalen der Chemie* 1992.4 (1992): 357-359.

<sup>33</sup> Swamy, PM Gurubasavaraja, et al. "Synthesis, anticancer, and molecular docking studies of pyranone derivatives." *Medicinal Chemistry Research* 22.10 (2013): 4909-4919.



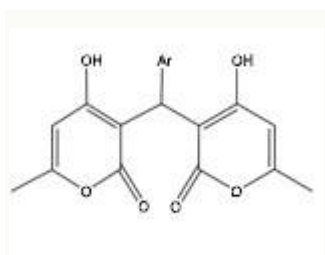
(u)



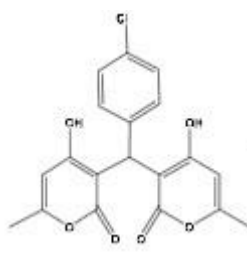
(v)

- **Activité anticoagulante et anti-inflammatoire :**

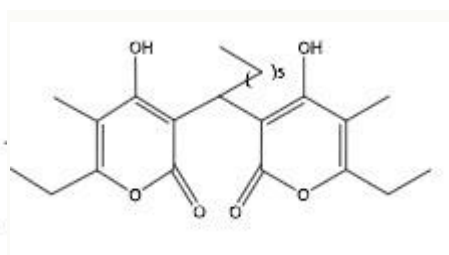
Les dérivés arylbis- (4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl) méthane (w) ont été trouvés avoir une activité anticoagulante significative<sup>34</sup>. Les composés 3,3'- (Aryl / alkyl méthylène) bis (4-hydroxy-2H-pyran-2-ones) (x) et (y) ont été identifiés comme des molécules dotées d'importantes activités biologiques, avec un large éventail de propriétés médicales. Ces propriétés incluent des activités anti-inflammatoires<sup>35</sup> et anticoagulantes<sup>36</sup>.



(w)



(x)



(y)

D'autres activités biologiques sont répertoriées pour les pyranes. Nous citons les activités antifongiques<sup>37</sup>, antibactériennes<sup>38</sup>, anti arythmiques et anesthésique locale<sup>39</sup>.

<sup>34</sup> Rehse, Klaus, and Wilhelm Schinkel. "Anticoagulante 3-Aralkyl-4-hydroxy-2-pyrone." *Archiv der Pharmazie* 316.12 (1983): 988-994.

<sup>35</sup> Minassi, Alberto, et al. "A Multicomponent Carba-Betti Strategy to Alkylidene Heterodimers—Total Synthesis and Structure–Activity Relationships of Arzanol." *European Journal of Organic Chemistry* 2012.4 (2012): 772-779.

<sup>36</sup> Rehse, Klaus, and Wilhelm Schinkel. "Anticoagulante 3-Aralkyl-4-hydroxy-2-pyrone." *Archiv der Pharmazie* 316.12 (1983): 988-994.

<sup>37</sup> T. Ohira, M. Yatagai. *Journal of the Japan Wood Research Society*. 1993, vol. 39, p. 237 Chem. abstr.1993,vol. 119,p. 19585.

<sup>38</sup> J. Zamocka, E. Misikova, J. Durinda. *Pharmazie*, 1991, vol. 41,p. 610 Chem. Abstr.1992,vol. 116,p. 106031.

<sup>39</sup> M. Iogobardi, A. Baggagna, E. Mariani. 2H-[1] benzothiepine [5, 4-b] pyran derivatives with local anesthetic and antiarrhythmic activities. *Farmaco Societa Chimica Italiana* 1989, 1990, vol. 45, p. 399-404.

**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 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 basée sur la densité dite la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), qui utilise la densité électronique du système étudié. Cette méthode tient compte de la corrélation électronique et elle est actuellement très utilisée dans les calculs.

## II. Equation de Schrödinger pour un système poly électronique

L'équation de Schrödinger <sup>1</sup> d'un système polyélectronique à n électrons et M noyaux est donnée par :

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

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

$\Psi$  est la fonction d'onde du système et elle est fonction des coordonnées des noyaux et des électrons.

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

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

---

<sup>1</sup> E. Schrödinger, Ann. Physik, 79, 1926, 361.

$$\hat{T}_E(r) = \sum_{i=1}^n -\frac{1}{2} \Delta_i$$

Opérateur énergie cinétique électronique.

$$\hat{T}_N(R) = \sum_{K=1}^M -\frac{1}{2 M_K} \Delta_K$$

Opérateur énergie cinétique nucléaire des noyaux de masse  $M_k$ .

$$\hat{V}_{EN}(r, R) = -\sum_i^n \sum_K^M \frac{Z_K}{r_{iK}}$$

Opérateur d'attraction électron - noyau.

$$\hat{V}_{EE}(r) = \sum_{i \neq j} \frac{1}{r_{ij}}$$

Opérateur de répulsion électron - électron.

$$\hat{V}_{NN}(R) = \sum_{K < L} \frac{Z_K Z_L}{r_{KL}}$$

Opérateur de répulsion noyau - noyau.

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

$\Delta_i$  : opérateur Laplacien du  $i$  (ième) électrons est tel que :

$Z_k, Z_L$  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<sup>2</sup>, 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.

<sup>2</sup> M. Born et J. R. Oppenheimer, Ann. Physik, 84, 1927, 457.

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.

### III. Méthodes de Hartree-Fock

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

De manière abrégée :

$$\Phi = \left| \phi_1 \bar{\phi}_1 \dots \phi_{n/2} \bar{\phi}_{n/2} \right| \quad (6)$$

L'énergie HF s'exprimera par la relation :

<sup>3</sup> D. R. Hartree, Proc. Cambridge Phil. Soc. 24, 1928, 89.

<sup>4</sup> V. Fock, Z. Physik, 61, 1930, 126.

<sup>5</sup> J. C. Slater, Phys. Rev., 35, 1930, 509, ibid, 34, 1959, 1293.

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

$H_{el}$  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)<sup>6</sup>, 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  $\phi_k$  et  $S$  est la matrice des intégrales de recouvrement.

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

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

<sup>6</sup> C. C. J. Roothaan: Rev. Mod. Phys. 23, 1951, 69.

<sup>7</sup> A. Sinanoglu, K. A. Brueckner. Tree Approaches to Electron Correlation in Atoms, New Haven, Conn, Yale-University Press, 1970.

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

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

#### IV. Méthodes semi empiriques

En chimie, les calculs portent généralement sur des grosses molécules, qui ne peuvent être traitées rigoureusement par les méthodes ab-initio. Les méthodes semi empiriques ne prennent en compte que les électrons de valence, diminuant ainsi le nombre  $n$  d'OA (Orbitales Atomiques) et négligent la plus part des intégrales de répulsion électroniques<sup>10</sup>. 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<sup>11</sup>.

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)<sup>12</sup>, qui consiste à annuler toutes les intégrales de recouvrement entre deux orbitales atomiques différentes  $\varphi_r$  et  $\varphi_s$  de façon que:

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

$\delta_{rs}$  est le symbole de Kronecker.

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

<sup>8</sup> I. Shavitt, Methods of electronic structure theory, H. F. Shaefer, Ed. Plenum press, New York, 1977.

<sup>9</sup> C. Möller and M. S. Plesset, Phys. Rev. 46, 1934, 618.

<sup>10</sup> J. L. Rivail, Éléments de Chimie Quantique à l'usage des Chimistes, Inter Editions, Paris, 1989.

<sup>11</sup> C. J. Cramer, Essential of Computational Chemistry Theories and models, John Wiley & Sons, England, 2004.

<sup>12</sup> R. G. Parr, J. Chem. Phys. 20, 1952, 239.

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

## V. Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)

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

La théorie de la fonctionnelle de la densité est basée sur le postulat proposé par Thomas et Fermi (1927)<sup>16, 17</sup> 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<sup>18</sup>.

### V.1. Théorèmes de Hohenberg et Kohn (HK)

<sup>13</sup> J. A. Pople, D. P. Santry et G. A. Segal, J. Chem. Phys., 43, 1965, S129. J. A. Pople et G. A. Segal, J. Chem. Phys. 43, 1965, S136.

<sup>14</sup> J. A. Pople, D. L. Beveridge et D. A. Dobosh, J. Chem. Phys. 47, 1967, 2026.

<sup>15</sup> M. J. S. Dewar et W. Thiel, J. Am. Chem. Soc. 99, 1977, 4899.

<sup>16</sup> a) L.H. Thomas, Proc. Cambridge Phil. Soc. 23, 1927, 452. b) Fermi, E. Rend. Accad., 1927, 6, 602.

<sup>17</sup> a) E. Z. Fermi, Phys., 48, 1928, 73 ; b) E. Z. Fermi, Rend. Accad. 7, 1928, 342.

<sup>18</sup> P. Hohenberg, W. Kohn, Phys. Rev. 136, 1964, 864.

« La densité électronique  $\rho(r)$  détermine le potentiel extérieur  $V_{\text{ext}}(r)$  » Ce premier théorème indique que la densité électronique est la seule fonction nécessaire pour obtenir toutes les propriétés électroniques d'un système quelconque.

« Toute densité électronique approchée d'un état fondamental non dégénéré définit une borne supérieure de l'énergie exacte du système » Ce deuxième théorème montre que la densité électronique exacte associée à un potentiel extérieur  $v(r)$  est celle qui minimise cette énergie.

## V.2. 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)<sup>19</sup> 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:

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

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

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

<sup>19</sup> W. Kohn, L. J. Sham, Phys. Rev. A, 140, 1965, 1133.

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<sup>20</sup>.

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<sup>21</sup> :

- Les fonctionnelles LDA (Local Density Approximation)<sup>22</sup> basées sur le modèle du gaz uniforme d'électrons. Une meilleure version de l'approche LDA est l'approximation dite LSDA (Local Spin Density Approximation) qui permet d'introduire la densité de spin en partitionnant la densité totale en une contribution de spin  $\alpha$  et une contribution des électrons de spin  $\beta$ .
- Pour décrire le caractère non-uniforme de la densité électronique, les méthodes GGA (Generalized Gradient Approximation) ont été introduites afin d'insérer une correction utilisant le gradient de la densité. Nous citerons les fonctionnelles d'échange PW86<sup>23</sup> (Perdew et Wang), ainsi que celle de Becke<sup>24</sup> (B88) ou bien encore PBE(Perdew-Burke- Ernzerhof)<sup>25</sup>. Nous citerons aussi la fonctionnelle de corrélation PW91<sup>26</sup> et LYP<sup>27</sup> (Lee, Yang et Parr) donnant naissance à la fonctionnelle BLYP<sup>24</sup> par combinaison avec la fonctionnelle d'échange de

---

<sup>20</sup>W. Kutzelnigg, W. Klopper, J. Chem. Phys. 94, 1985, 1991.

<sup>21</sup>S. F. Sousa, A. Fernandes, M. J. Ramos, J. Phys. Chem. 111, 2007, 10439.

<sup>22</sup>a) S. H. Vosko, L. Wilk, M. Nusair, Can. J. Phys. 58, 1980, 1200. b) T. Ziegler, Chem. Rev. 91, 1991, 651.

<sup>23</sup>J. P. Perdew, Y. Wang, Phys. Rev. B. 33, 1986, 8800.

<sup>24</sup>A. D. Becke, Phys. Rev. A. 38, 1988, 3098.

<sup>25</sup>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.

<sup>26</sup>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.

<sup>27</sup>C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, Phys. Rev. B. 37, 1988, 785.

Becke. Il existe aussi les fonctionnelles méta-GGA utilisant la densité d'énergie cinétique pour correction<sup>28</sup>.

- 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<sup>26</sup> avec 20 % d'échange Hartree-Fock, et PBE0<sup>27</sup> avec 25 % d'échange Hartree-Fock. Récemment, une nouvelle sous-classe de fonctionnels hybrides a été développée par différents groupes ; elles sont dites à séparation de portée (Range-Separated Hybrids, RSH)<sup>28</sup>. En effet, dans certains cas spécifiques (transfert de charge à longue distance) les hybrides conventionnels ne parviennent pas à traiter correctement les propriétés moléculaires.

Cette nouvelle famille de fonctionnels hybrides inclut ainsi un pourcentage d'échange exact qui n'est plus constant sur la distance inter-électronique.

---

<sup>28</sup> J. Tao, J. P. Perdew, V. N. Staroverov, G. E. Scuseria, Phys. Rev. Lett. 91, 2003,146401.

# **Chapitre III.**

## **Résultats et discussion**

## I. Introduction :

Les composés hétérocycliques, en particulier les composés cycliques à cinq ou six chaînons, occupent une place très importante parmi les diverses classes de composés organiques en raison de leurs diverses activités biologiques. Ces composés présentent de nombreuses activités thérapeutiques et pharmacologiques. Les dérivés du thiazole ont reçu une attention considérable de la part de la communauté scientifique et le cycle thiazolyl-pyrazoline est également une unité structurelle biologiquement précieuse<sup>1,2,3</sup>.

L'étude des composés hétérocycliques hybrides, associant le motif thiazolyl-pyrazoline à la pyran-2-one permettra la modélisation de nouveaux composés à propriétés intéressantes.

Dans ce travail, nous avons considéré trois séries de composés modélisées à partir de 3-[2-(5-Aryl-3-phényl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-yl) thiazol-4-yl]-4-hydroxy-6-méthyl-2*H*-pyran-2-ones<sup>4</sup>.

## II. Méthode de calcul :

Les calculs effectués dans ce travail sont réalisés par le programme Gaussian09<sup>5</sup>. Tous les composés sont optimisés au moyen de la méthode DFT (Density functional theory :

---

<sup>1</sup> abu, A.; Antony, S.; Maria, F.K.; Vinod, B. A Scrupulous Review on Multifaceted Pyrazole Nucleus as an Energetic Pharmacological Agent. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* 2021, 69, 245-255. <http://dx.doi.org/10.47583/ijpsrr.2021.v69i02.036>.

<sup>2</sup> Karrouchi, K.; Radi, S.; Ramli, Y.; Taoufik, J.; Mabkhot, Y.N.; Al-aizari, F.A.; Ansar, M. Synthesis and Pharmacological Activities of Pyrazole Derivatives: A Review. *Molecules* 2018, 23,1, 134. <https://doi.org/10.3390/molecules23010134>.

<sup>3</sup> Mantzanidou, M.; Pontiki, E.; Hadjipavlou-Litina, D. Pyrazoles and Pyrazolines as Anti-Inflammatory Agents. *Molecules* 2021, 26, 3439-3457. <https://doi.org/10.3390/molecules26113439>.

<sup>4</sup> Djamila Oukacha, <sup>a</sup> Sakina Tellal, <sup>a,b</sup> Anissa Amar, <sup>c</sup> Kamelia OuldLamara, <sup>a</sup> Amal Rabahi, <sup>d</sup> Amina Benazzouz, <sup>a</sup> Souhila Bouaziz, <sup>e</sup> Malika Makhloufi, <sup>a</sup> Badr Jismy, <sup>b</sup> Mohamed Abarbri,, Synthesis, antioxidant activity and molecular docking of some new thiazolyl-pyrazolinyl- pyran-2-one derivatives , 2023, DOI: 10.3987/COM-23-14915

<sup>5</sup> M,J,Frisch,G,W,Trucks,H,B,Schlegel,G,E,Scuseria,M,A,Robb,J,R,Cheeseman,G,Sca Imani,V,Barone,B,Mennucci,G,A,Petersson,etal,,Gaussian09,RevisionD,01 ; GaussianInc:Pittsburgh, PA, 2009

théorie de la fonctionnelle de la densité) en utilisant la fonctionnelle B3LYP<sup>6</sup> avec la base d'orbitales atomiques 6-31G\*. Le calcul des fréquences des modes normaux de vibration est effectué pour toutes les géométries optimisées pour vérifier qu'il s'agit de minima sur la surface d'énergie potentielle.

Nous avons utilisé le logiciel GausView<sup>7</sup> pour exploiter les résultats obtenus et visualiser les structures en trois dimensions. Pour étudier le profil ADME, la toxicité et l'étude Drug likeness des composés, nous avons utilisé la plateforme ADMETlab<sup>8</sup>.

### III. Les composés étudiés :

Les composés étudiés dans ce mémoire sont donnés dans le schéma 1. Notons que les composés 4-hydroxy-6-méthyl-3-(2-(3-phényl-5-aryl-4,5-dihydropyrazol-1-yl) thiazol-4-yl) -2H-pyran-2-ones **1a-d** ont fait l'objet d'étude d'un mémoire de master chimie pharmaceutique 2022 /2023 à l'UMMTO, et les autres composés sont modélisés.

Ces composés sont classés en quatre séries, trois séries hypothétiques (séries 2, 3 et 4) et une synthétisée (série 1). Chaque série contient quatre composés qui diffèrent par la nature de l'aryle sur le cycle pyrazoline.

Les composés **2a-d** diffèrent des composés **1a-d** par la présence d'une double liaison sur le cycle pyrazoline, le but est d'améliorer la conjugaison dans ces composés pour voir l'effet de l'aryle sur le départ de l'hydrogène de la fonction hydroxyle de cycle pyranole.

Dans les composés **3a-d**, nous avons fixé le substituant (Ar) sur le cycle pyranole à la place du cycle pyrazoline (composés **1a-d**), et nous avons gardé la double liaison sur le cycle pyrazoline. Le but c'est de voir si le substituant a une influence directe sur la propriété antioxydante de ces composés.

Pour les composés **4a-d**, nous avons substitué l'aryle sur le cycle pyranole et gardé le cycle pyrazoline comme pour les composés **1a-d**.

<sup>6</sup> A,D, Becke, Phys, A, Rev, 38, 1988, 3098, b) C, Lee, W, Yang, R,G, Parr, Phys, Rev, B, 1988, (37), 785, c) P,J, Stephens, F,J, Devlin, C,F, Chabalowski, M,J, Frisch, J, Phys, Chem, (98), 11623, 1994

<sup>7</sup> R. Dennington, T. Keith, J. Millam, K. Eppinnett, W. L. Hovell, R. Gilliland, GaussView, Version 3.09, Semichem, Inc.: Shawnee Mission, KS, 2003.

<sup>8</sup> <https://admetmesh.scbdd.com/>

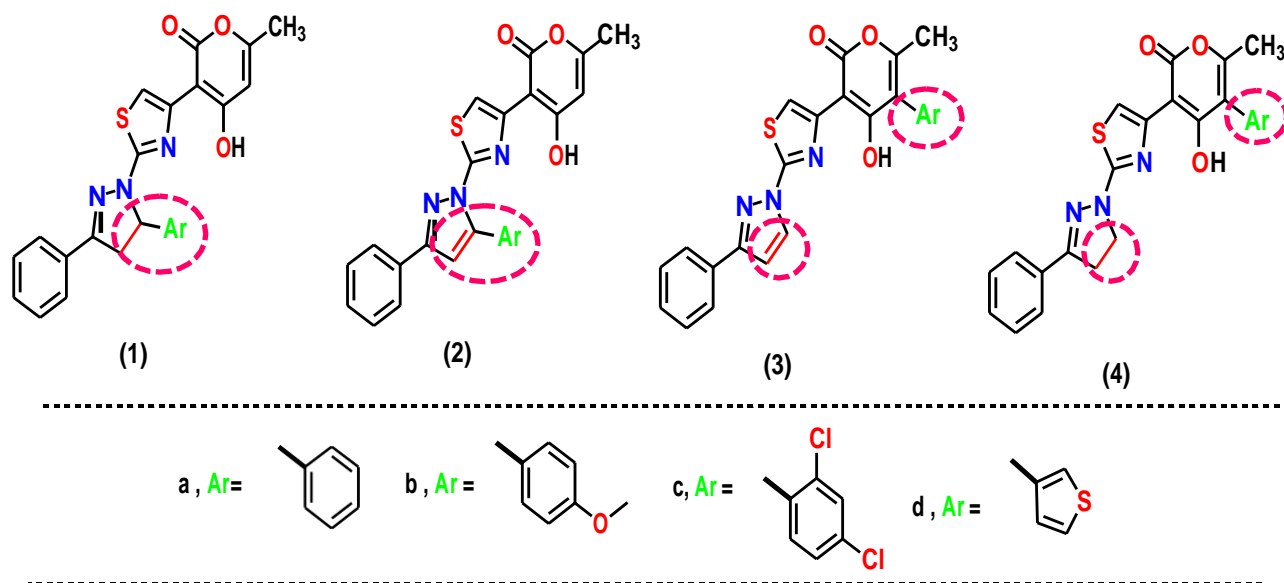


Schéma 1 : Les composés étudiés.

## IV. Résultats et discussion :

### IV.1. Les structures optimisées :

Nous donnons dans la figure II .1 les structures optimisées au niveau B3LYP/ 6-31G\* des composés étudiés, **1a-1d**, **2a-d**, **3a-d** et **4a-d**.

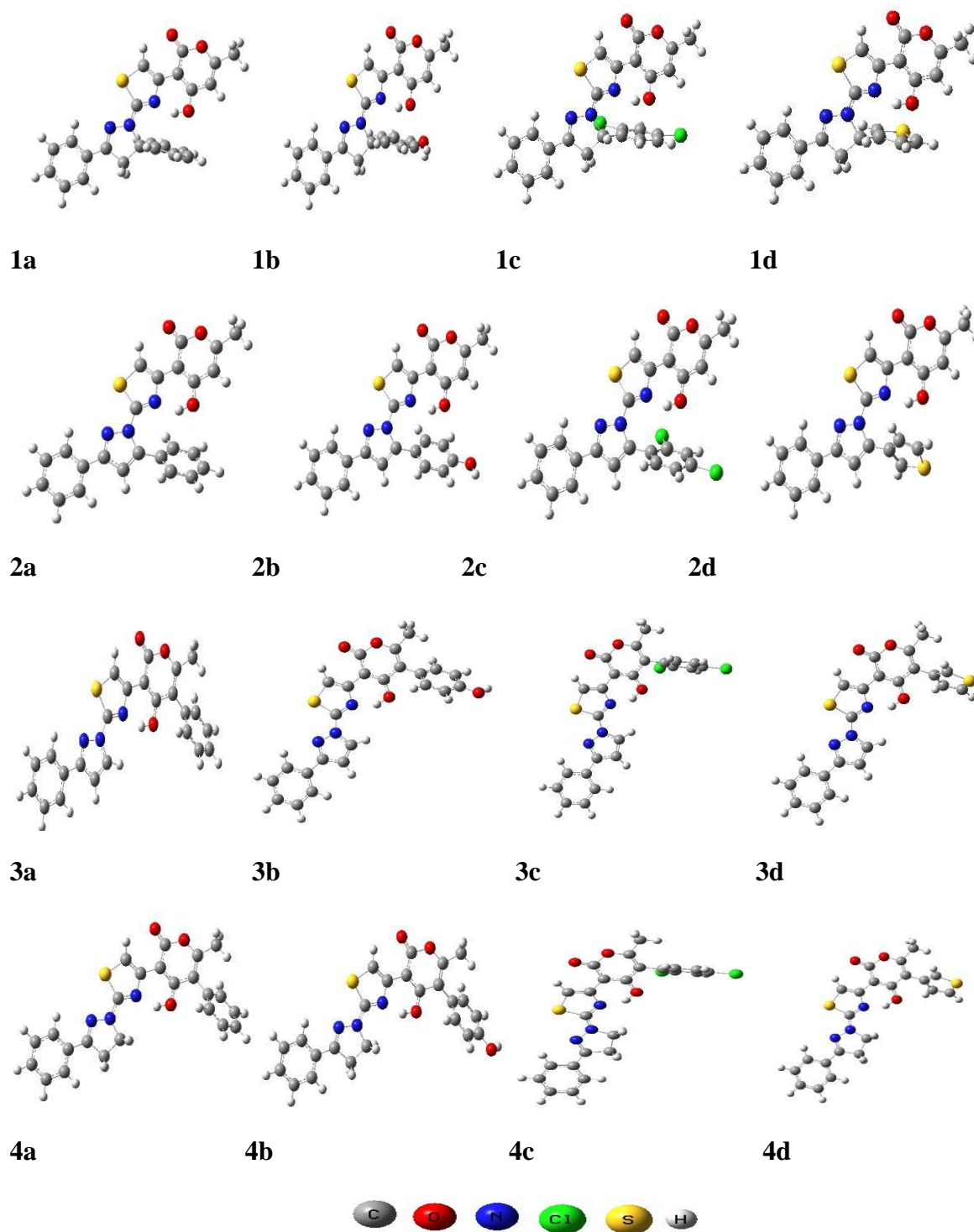


Figure II. 1 : Structures optimisées au niveau B3LYP/ 6-31G\* des composés étudiés, **2a-d**, **3a-d** et **4a-d**.

#### IV.2.Descripteurs théoriques de l'activité antioxydante :

Un antioxydant est un élément produit pour empêcher l'oxydation d'une substance chimique. Son action antioxydante va donc stopper la production de radicaux libres. Les plantes et les animaux produisent de tels composés naturels pour se protéger.

Il s'agit aussi de molécules que l'on trouve dans l'alimentation et qui vont empêcher les radicaux libres d'oxyder les cellules.

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

- ✓ **Transfert d'atome d'hydrogène (HAT)** : L'antioxydant agit avec le radical libre par transfert d'un atome d'hydrogène via la rupture homolytique de la liaison N-H dans l'amine ou la liaison O-H dans les composés phénoliques.
- ✓ **Transfert d'un électron suivi de celui d'un proton (SET-PT)** : Deux réactions montrent une dissociation inhomogène de l'hydrogène, réaction est mesurée par une IP et réaction par une PDE, Le potentiel d'ionisation (PI) d'une molécule est l'énergie minimale qu'il faut lui fournir pour arracher un électron, Plus un composé aromatique est substitué par des groupements donneurs d'électrons, plus son PI est faible et plus son caractère réducteur est grand.
- ✓ **Transfert d'un proton suivi du départ d'un électron (SPLET)** : L'affinité protonique (PA) et l'enthalpie de transfert de l'électron (ETE) sont des paramètres Thermodynamiques qui caractérisent le mécanisme SPLET.

Dans ce travail, nous nous proposons de corréler quelques descripteurs à l'activité antioxydante des composés étudiés. Nous allons comparer le pouvoir donneur d'électrons d'une part et déterminer les sites donneur, et d'autre part la force de la liaison O-H du groupement hydroxyle

##### a- Energies des orbitales moléculaires frontières :

Les résultats des énergies des orbitales moléculaires frontières ( $E_{\text{HOMO}}$ ) et ( $E_{\text{LUMO}}$ ) ainsi que le gap HOMO-LUMO pour les composés étudiés sont donnés dans le tableau II. 1 et représentés dans les figures II. 2 et II. 3.

- **HOMO** (Highest Occupied Molecular Orbital) Traduit le caractère électro-donneur (nucléophile) de la molécule. Plus l'énergie de cette OM est élevé, plus la molécule cédera facilement des électrons.

- **LUMO** (Lowest Unoccupied Molecular Orbitale)) Traduit le caractère électro-accepteur (électrophile) de la molécule Plus l'énergie de cette OM est faible, plus la molécule acceptera facilement des électrons.

D'après le théorème de Koopmans<sup>9</sup> :  $I = -E_{\text{HOMO}}$  et  $A = -E_{\text{LUMO}}$

- Le gap HOMO-LUMO est un facteur déterminant en chimie quantique ; il permet de caractériser la stabilité d'une molécule alors que ces orbitales moléculaires jouent un rôle important dans la prédiction de la réactivité chimique d'une molécule<sup>10,11</sup>.

Tableau II. 1: Résultats des énergies des orbitales moléculaires frontières et les  $\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$  ( $\Delta E$ ) calculés au niveau B3LYP :6-31G\*.  $\Delta E = |E(\text{LUMO}) - E(\text{HOMO})|$

	$E_{\text{HOMO}}$ (eV)	I (eV)	$E_{\text{LUMO}}$ (eV)	A (eV)	$\Delta E$ (eV)
<b>1a</b>	-5.24	5.24	-1.74	1.74	3.50
<b>1b</b>	-5.37	5.37	-1.71	1.71	3.66
<b>1c</b>	-5.26	5.26	-1.70	1.70	3.56
<b>1d</b>	-5.29	5.29	-1.78	1.78	3.51
<b>2a</b>	-5.48	5.48	-1.59	1.59	3.89
<b>2b</b>	-5.44	5.44	-1.52	1.52	3.92
<b>2c</b>	-5.54	5.54	-1.68	1.68	3.86
<b>2d</b>	-5.51	5.51	-1.60	1.60	3.91
<b>3a</b>	-5.54	5.54	-1.62	1.62	3.92
<b>3b</b>	-5.5	5.50	-1.61	1.61	3.89
<b>3c</b>	-5.65	5.65	-1.68	1.68	3.97
<b>3d</b>	-5.58	5.58	-1.65	1.65	3.93
<b>4a</b>	-5.04	5.04	-1.59	1.59	3.45
<b>4b</b>	-5.01	5.01	-1.57	1.57	3.44
<b>4c</b>	-5.12	5.12	-1.62	1.62	3.5
<b>4d</b>	-5.07	5.07	-1.61	1.61	3.46

<sup>9</sup>T, A, Koopmans, Physica,(1) , 104, 1933,

<sup>10</sup> EbensoE.E.,ArslanT.,KandemirliF.,LoveI.,OgretirC.,SaracogluM.,UmorenS.A.,Int. J.Quantum.Chem.,110:2614-2636,2010.

<sup>11</sup> RezanialJ.,BehzadiH.,ShockraviA.,EhsaniM.,AkbarzadehE.,J.Mol.Struct.,1157:300-305, 2018.

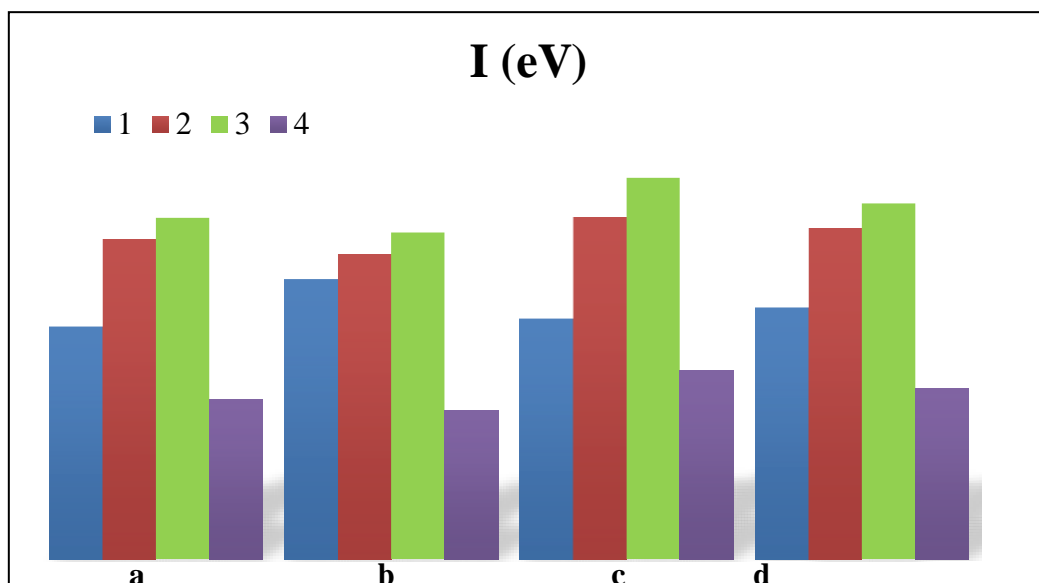


Figure II.2 : Représentation graphique des énergies d'ionisation en fonction de la série des composés étudiés.

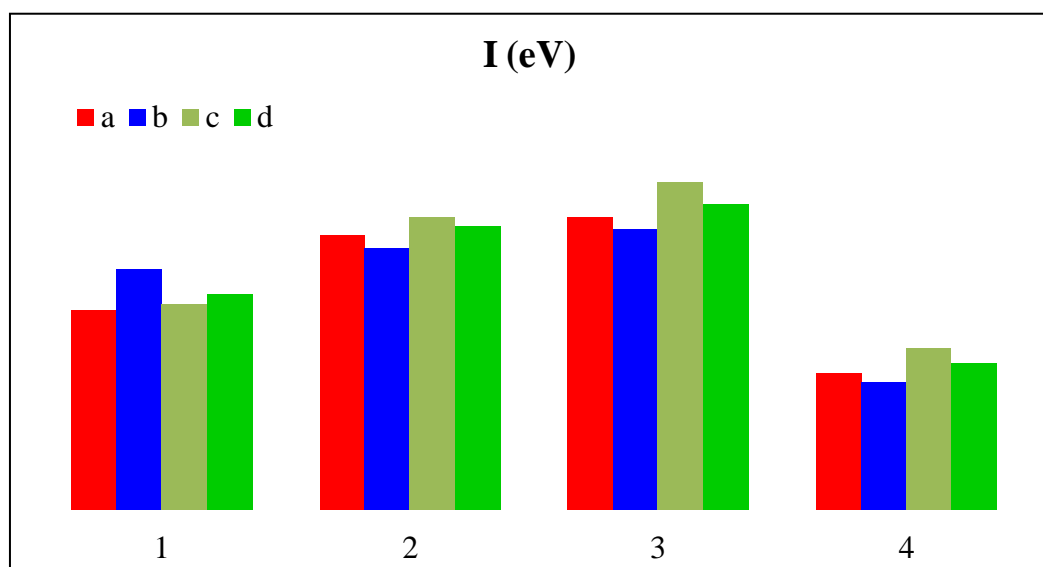


Figure II.3 : Représentation graphique des énergies d'ionisation en fonction du substituant des composés étudiés.

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

D'après les résultats de nos calculs, nous notons que pour le même substituant, les composés de la série 4 présentent l'énergie d'ionisation la plus faible. Le pouvoir donneur

d'électrons est donc plus élevé pour les composés de la série 4, ils ont donc un meilleur pouvoir antioxydant.

La substitution de l'aryle sur le cycle pyranol semble un meilleur choix pour améliorer l'activité antioxydants de ces composés.

Les séries 2 et 3 semblent avoir un pouvoir antioxydant plus faible comparé aux composés synthétisés (série 1). En effet, l'énergie d'ionisation calculée pour les composés des séries 2 et 3 sont supérieures à celles calculées pour les composés de la série 1.

La présence d'une double liaison sur le cycle pyrazoline (série 2) et la substitution de l'aryle sur le cycle pyranol (série 3) ont donc fait diminuer le pouvoir antioxydant pour ces composés (augmente l'énergie d'ionisation).

Les énergies d'ionisation calculées pour chaque série varient en fonction du substituant. Pour la série 1, le composé **1a** présente l'énergie d'ionisation la plus faible (le pouvoir antioxydant le plus élevé) et le composé **1b** est caractérisé par le pouvoir antioxydant le plus élevé.

Concernant les trois autres séries (série 2, 3 et 4), le composé **b** (Ph-OH) est caractérisé par le pouvoir antioxydant le plus élevé, et le composé **c** (Ph-Cl<sub>2</sub>) par le pouvoir antioxydant le plus faible.

Nous notons aussi que le composé **4b**, présente l'énergie d'ionisation la plus faible comparé aux autres composés, c'est le composé le plus antioxydant. Au contraire, le composé **3c** présente le pouvoir antioxydant le plus faible de tous les composés considérés.

Remarquons que le  $\text{Gap}_{\text{HOMO-LUMO}}$  varie légèrement en passant d'une série à une autre et d'un substituant à un autre. Nous notons toutefois, que le plus faible gap est calculé pour le composé **4b**, ce composé est donc le plus réactif comparé aux autres composés étudiés. Ce résultat va dans le même sens que la conclusion tiré par le calcul de l'énergie d'ionisation.

#### **b- Charge de Mulliken et distance O-H :**

Il nous a semblé intéressant de comparer la longueur de la liaison O-H (OH du cycle pyrane) et la différence de charge entre ces atomes pour les composés considérés. Les résultats sont regroupés dans le tableau II. 2 et représentés dans les figures II .4 et II .5.

Tableau II. 2 : Distances et différence de charge entre les atomes oxygène et hydrogène (groupement OH du cycle pyrane).

	Distance $d_{OH}(\text{Å})$	Charge nette $Q_O$	Charge nette $Q_H$	$\Delta Q$
<b>1a</b>	1.02651	-0.621	0.418	1.039
<b>1b</b>	1.02883	-0.625	0.420	1.045
<b>1c</b>	1.02634	-0.629	0.419	1.048
<b>1d</b>	1.02760	-0.624	0.418	1.042
<b>2a</b>	0.99657	-0.641	0.461	1.102
<b>2b</b>	0.99696	-0.643	0.461	1.104
<b>2c</b>	0.99646	-0.648	0.460	1.108
<b>2d</b>	0.99644	-0.643	0.464	1.107
<b>3a</b>	0.99794	-0.638	0.444	1.082
<b>3b</b>	0.99774	-0.638	0.444	1.082
<b>3c</b>	0.99864	-0.639	0.446	1.085
<b>3d</b>	0.99829	-0.641	0.445	1.086
<b>4a</b>	1.00405	-0.641	0.438	1.079
<b>4b</b>	1.00381	-0.641	0.437	1.078
<b>4c</b>	1.00488	-0.642	0.439	1.081
<b>4d</b>	1.00458	-0.644	0.438	1.082

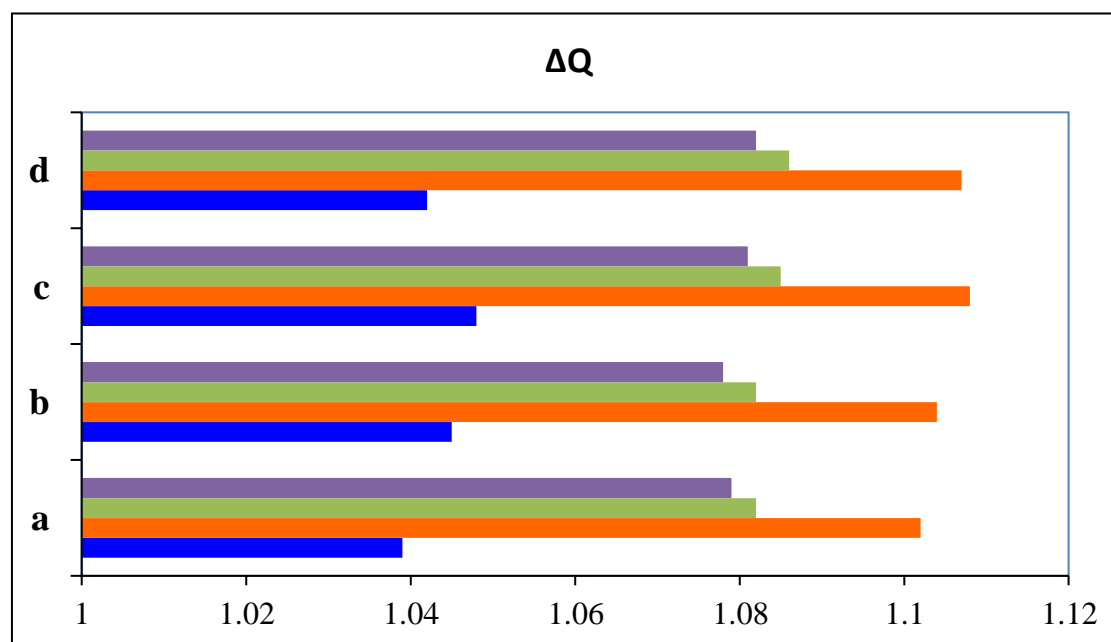


Figure II. 4 : Représentation de la différence de charge entre les atomes O et H.

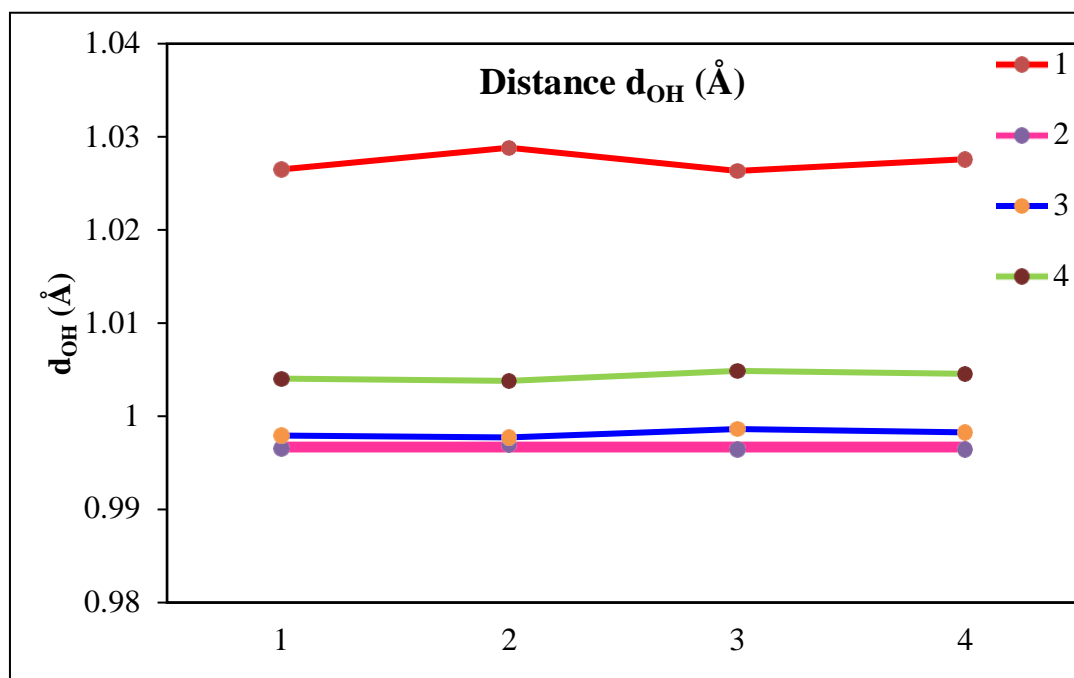


Figure II. 5 : Représentation de la différence de la distance entre les atomes O et H.

Nos calculs indiquent que la distance entre l'oxygène et l'hydrogène des composés de la fonction hydroxyle de la série 1 est plus grande comparée aux autres composés. La liaison O-H est plus fragile dans ce cas, le départ de l'hydrogène est plus facile, cette distance est plus courte dans le cas de la série 2, le départ de l'hydrogène est plus difficile dans ce cas.

Le changement du substituant au sein de la même série, n'a pas beaucoup d'influence sur la longueur de la liaison O-H.

Cette liaison est plus polarisée pour les composés de la série 2. En effet la différence de charge entre ces deux atomes est plus élevée pour les composés de la série 2 comparés aux autres composés.

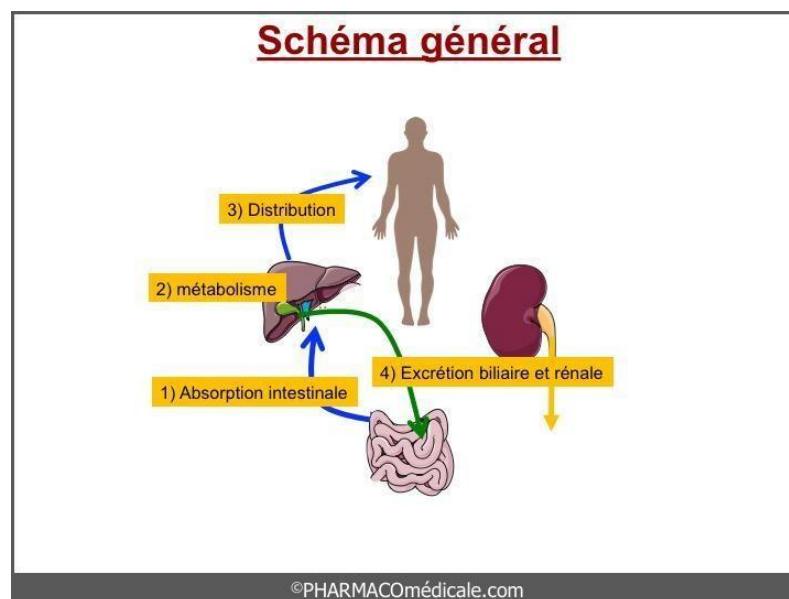
Nous trouvons la plus faible différence de charge pour les composés de la série 1. Cette liaison est moins polarisée dans le cas de ces composés.

## V. Etude ADMET des composés :

L'étude du devenir du médicament dans l'organisme, ce que l'on appelle la pharmacocinétique, est importante pour définir les modalités d'administration du médicament, à savoir la voie d'administration, la dose et le rythme d'administration. Elle permet également de connaître l'influence potentielle des caractéristiques du sujet (âge, pathologies...) ou des médicaments associés.

On pourrait assimiler les étapes du devenir du médicament à un « parcours de santé » d'une substance devant atteindre une cible avant de disparaître. En termes pharmacocinétiques, ces étapes regroupent l'**A**bsorption de la molécule, la **D**istribution dans l'organisme, l'**E**limination comprenant la biotransformation ou **M**étabolisme et l'excrétion (ADME).

Ces phénomènes sont présentés dans le schéma 2



**Schéma 2** : Schéma général du devenir du médicament dans l'organisme

Nous nous intéressons dans ce qui suit au profil ADME, à l'étude drug likeness et à l'étude de la toxicité des composés considérés.

### V.1. Propriétés physico-chimiques :

Nous avons rassemblé dans le tableau II. 3, les propriétés physico chimiques des composés étudiés calculé sur la plateforme ADMETlab.

Tableau II. 3 : Propriétés physico chimiques des composés étudiés calculé sur la plateforme ADMETlab.

	Poids moléculaire (g/Mol)	Tpsa (Å <sup>2</sup> )	Log P	Règle de Lipinski	Règle de GSK	Triangle d'or
<b>1a</b>	429.110	78.930	4.715	Accepté	Rejeté	Accepté
<b>1b</b>	459.130	88.160	4.754	Accepté	Rejeté	Accepté
<b>1c</b>	497.040	78.930	5.781	Accepté	Rejeté	Accepté
<b>1d</b>	435.070	78.930	4.479	Accepté	Rejeté	Accepté
<b>2a</b>	427.100	81.150	5.951	Accepté	Rejeté	Rejeté
<b>2b</b>	457.110	90.380	5.960	Accepté	Rejeté	Accepté
<b>2c</b>	495.020	81.150	6.714	Accepté	Rejeté	Rejeté
<b>2d</b>	433.060	81.150	5.740	Accepté	Rejeté	Accepté
<b>3a</b>	427.100	81.150	5.826	Accepté	Rejeté	Accepté
<b>3b</b>	457.110	90.380	5.868	Accepté	Rejeté	Accepté
<b>3c</b>	495.020	81.150	6.740	Accepté	Rejeté	Accepté
<b>3d</b>	433.060	81.150	5.601	Accepté	Rejeté	Accepté
<b>4a</b>	429.110	78.930	4.608	Accepté	Rejeté	Accepté
<b>4b</b>	459.130	88.160	4.631	Accepté	Rejeté	Accepté
<b>4c</b>	497.040	78.930	5.770	Accepté	Rejeté	Accepté
<b>4d</b>	435.070	78.930	4.379	Accepté	Rejeté	Accepté

Le coefficient de partage (LogP) est utilisé pour prédire la solubilité du médicament par voie orale. Quand LogP augmente, la solubilité dans l'eau diminue donc l'absorption diminue. D'autre part, une valeur positive pour le log P indique que le composé est trop lipophile. Ainsi, il a une bonne perméabilité à travers la membrane biologique.

Les résultats obtenus par calcul de Log P, montrent que tous les composés présentent un coefficient de partage Log P > 0. Ces composés ont un caractère hydrophobe, ils ont donc une bonne perméabilité.

La superficie topologique de la surface polaire (TPSA : topological polar surface area) est définie comme la somme des surfaces des atomes. Ce paramètre a été représenté pour une meilleure corrélation d'absorption intestinale dans le corps humain, la perméabilité, et la pénétration de barrière hémato-encéphalique<sup>12</sup>.

Nous notons que tous les composés ont des valeurs de TPSA inférieures à 140 Å<sup>2</sup> ce qui montre la bonne prédiction de la biodisponibilité orale et le transport à travers les membranes.

Le poids moléculaire des composés étudiés a des valeurs inférieures à 500 (g/Mol), donc ils traversent facilement les membranes cellulaires.

La drug likeness est une méthode traditionnelle pour évaluer la drogue (médicament), c'est l'étude la plus connue qui consiste à vérifier la conformité de dans ce domaine en vérifiant des règles comme :

- ✓ Règle de Lipinski : La règle de Lipinski de cinq (RO5) est utilisée pour évaluer la vraisemblance médicamenteuse d'un composé chimique. L'activité orale d'un composé médicamenteux est prédite en calculant certains paramètres suivants : Log P ≤5, masse moléculaire ≤500 g/Mol, accepteurs de liaisons H ≤5 et donneurs de liaisons H ≤5
- ✓ Règle de GSK: les composés avec MW ≤400 et LogP ≤4, satisfont la règle GSK, ont un profil ADMET favorable.
- ✓ Triangle d'or : les composés avec 200 ≤ MW ≤500 et -2 ≤ LogP ≤5, satisfont la règle d'or, ont un profil ADMET favorable.

Les résultats montrent que tous les composés satisfont les deux règles : règle de Lipinski et la règle d'or. Toutefois, ces composés ne satisfont pas la règle GSK, car le poids moléculaire est supérieur à 400 g/Mol.

---

<sup>12</sup> Denmark, Scott E., Theodor Weber, and David W. Piotrowski. "Organocerium additions to SAMP-hydrazones: general synthesis of chiral amines." *Journal of the American Chemical Society* 109.7 (1987): 2224-2225.

## V.2. Propriétés pharmacocinétiques :

Les résultats des propriétés pharmacocinétiques calculé sur la plateforme ADMETlab , des composés étudiés sont donnés dans le tableau II. 4.

Tableau II. 4 : Propriétés pharmacocinétiques calculé sur la plateforme ADMETlab.

	HIA	BBB	Substrat CYP3A4
<b>1a</b>	---	-	+++
<b>1b</b>	---	--	+++
<b>1c</b>	---	---	+++
<b>1d</b>	---	--	+++
<b>2a</b>	---	--	+
<b>2b</b>	---	---	++
<b>2c</b>	---	---	++
<b>2d</b>	---	---	++
<b>3a</b>	---	---	+
<b>3b</b>	---	---	+
<b>3c</b>	---	---	+
<b>3d</b>	---	---	+
<b>4a</b>	---	--	++
<b>4b</b>	---	---	++
<b>4c</b>	---	---	++
<b>4d</b>	---	---	++

HIA (---) : HIA >30%

Les résultats montrent :

Pour l'absorption, le calcul HIA (absorption intestinale : Human intestinal absorption) donne des valeurs HIA >30% pour tous les composés, ce qui montre une excellente absorption intestinale pour tous les composés sur l'administration par voie orale.

La pénétration de la barrière hémato-encéphalique (BHE) est représentée par  $BB = \frac{[Cerveau]}{[Sang]}$ , où [Cerveau] et [Sang] sont la concentration à l'état d'équilibre de composés radiomarqués dans le cerveau et le sang.

Pour rappel, La barrière hémato-encéphalique est une barrière physiologique présente dans le cerveau chez tous les vertébrés terrestre, entre la circulation sanguine et le système nerveux central. La pénétration de la BHE indique si les composés traversent la barrière hématoencéphalique. Ceci est crucial dans la sphère pharmaceutique car les composés actifs sur le SNC (Central Nervous System : système nerveux centrale) doivent la traverser et les composés inactifs sur le SNC ne doivent pas le traverser afin d'éviter les effets secondaires sur le SNC.

Les résultats montrent une pénétration medium de la barrière hémato-encéphalique pour tous les composés étudiés.

Le plus important système enzymatique du métabolisme est le cytochrome CYP-450 (CYP3A4), une super famille d'iso-enzymes qui catalysent l'oxydation de nombreux médicaments.

Les résultats indiquent que les composés étudiés sont des substrats de l'enzyme CYP3A4, l'élimination de ces composés par l'organisme est donc facile.

### V.3. Toxicité :

Le profil de la toxicité de nos composés à partir de serveur ADMETlab est présenté dans le tableau II .5.

Tableau II. 5 : Profil de la toxicité des composés étudiés à partir de serveur ADMETlab.

	Toxicité AMES	Cancérogénicité	Irritation de l'œil	Toxicité respiratoire
<b>1a</b>	---	--	---	+++
<b>1b</b>	---	--	---	++
<b>1c</b>	---	--	---	++
<b>1d</b>	---	---	---	+++
<b>2a</b>	---	--	--	-
<b>2b</b>	---	---	---	-
<b>2c</b>	---	---	---	--
<b>2d</b>	---	---	---	++
<b>3a</b>	---	---	---	--
<b>2b</b>	---	---	---	--
<b>3c</b>	---	---	---	--
<b>3d</b>	---	---	---	++
<b>4a</b>	---	--	---	++
<b>4b</b>	---	--	---	++
<b>4c</b>	---	---	---	+
<b>4d</b>	---	---	---	+++

Le test d'Ames : ce test est une méthode simple pour tester la mutagénicité d'un composé, suggérée par le Dr Ames.

Nos résultats donnent un test d'Ames négatif, ce qui signifie que ces molécules ne possèdent pas un effet mutagène.

La cancérogénicité : est une toxicité qui provoque le cancer dans le corps. Nous notons que nos composés ne présentent pas un pouvoir cancérigène, et ne risque pas d'irriter les yeux.

Toutefois, les résultats montrent que les composés (série 1, série 4, **2d** et **3d**) peuvent présenter un risque de toxicité respiratoire.

# **Conclusion**

## Conclusion

Nous avons étudié dans ce travail l'activité antioxydante et les propriétés pharmacocinétiques de quatre séries de composés hétérocycliques hybrides. Le but est de proposer de nouveaux composés à propriétés antioxydante.

Les propriétés moléculaires de ces molécules ont été calculées au moyen de la chaîne de programmes Gaussian 09. Pour déterminer les propriétés pharmacocinétiques nous avons utilisé la plateforme ADMETLab.

Nos résultats ont montré que les composés de la série 4 présentent l'énergie d'ionisation la plus faible et par conséquent une meilleure activité antioxydant. La substitution de l'aryle sur le cycle pyranol présente un meilleur choix pour améliorer l'activité antioxydant de ces composés. Au contraire, les séries 2 et 3 ont un pouvoir antioxydant plus faible comparé aux composés synthétisés (série 1).

Nous avons noté que le composé **4b**, est le composé le plus antioxydant comparés aux autres composés étudiés. Au contraire, le composé **3c** présente le pouvoir antioxydant le plus faible de tous les composés considérés.

La comparaison de la longueur de la liaison O-H (OH du cycle pyrane) et la différence de charge entre ces atomes, a révélé que cette liaison est plus fragile dans le cas de la série 1 et donc l'hydrogène est plus facile à être arracher dans ce cas.

Notre analyse basée sur les paramètres pharmacocinétiques nous a permis de déterminer les propriétés physiologiques permettant de définir le profil ADMET de chaque molécule.

Nos composés présentent une bonne perméabilité, une bonne prédiction de la biodisponibilité orale et le transport à travers les membranes et respectent la règle de Lipinski et la règle d'or.

Les composés étudiés montrent une excellente absorption intestinale sur l'administration par voie orale, une pénétration medium de la barrière hémato-encéphalique et sont des substrats de l'enzyme CYP3A4, l'élimination de ces composés par l'organisme est facile.

Nos résultats donnent un test d'Ames négatif, ne présentent pas un pouvoir cancérigène, et ne risque pas d'irriter les yeux. Toutefois, ces composés peuvent présenter un risque de toxicité respiratoire.

Il sera intéressant de compléter cette étude par des calculs des autres descripteurs comme l'enthalpie de dissociation de la liaison hydrogène (BDE) pour déterminer l'hydrogène le plus réactif.