



Université Mohamed Khider de

Biskra

Faculté : des Sciences Exactes et des Sciences de

La Nature et de la Vie

MÉMOIRE DE MASTER

Département des Sciences de la Matière

Domaine : Sciences de la Matière

Filière : Chimie

Spécialité : chimie pharmaceutique

Présentée par : Bouzebier Somia

Le Juin 2021

*Analyse in silico et in vitro dans des molécules
hétérocycliques bioactives, appliquée à la conception
de médicaments*

Encadrée par : Belaidi salah

Jurée par :

- **Abba Malika**
- **Daoud Ismail**

Année universitaire : 2020/2021

Louange à Dieu, celui qui m'a prêté la force, le courage et la volonté et la patience pour mener à terme notre formation et pouvoir accomplir ce modeste travail de recherche.

Avant de décrire le travail de recherche que j'ai été réalisé au sein de Laboratoire de Chimie Moléculaire et Environnement (LMCE) domicilié à l'université de Mohamed Khider de Biskra.

J'aimerais à exprimer toute ma gratitude au Prof. BELAIDI Salah pour avoir la direction de mes travaux et pour m'avoir accueilli au sein de laboratoire de LCME, Je lui adresse également mes sincères remerciements pour la confiance qu'il m'a accordée. Il a su se montrer présent tout en me laissant une certaine liberté dans les orientations que j'ai souhaité donner à mes travaux. Il s'est toujours senti très concerné par le bon déroulement de ce travail et je l'en remercie.

Je suis très honoré que les membres de mon jury aient accepté de juger ce mémoire. Qu'ils trouvent ici l'expression de ma plus vive considération et de ma sincère reconnaissance pour avoir participé à ce jury.

Merci à tous, sincèrement

Je dédie ce succès à ceux qui m'ont dit que la vie est un combat... et son arme est la science et la connaissance

A celui qui m'a tout fourni... à celui qui a cherché mon confort et ma réussite

Au plus grand homme et le plus cher à mon cher père
Azzeddine.

Je n'aurai peut-être pas l'occasion de vous remercier, et je n'aurai peut-être pas le courage d'exprimer ma gratitude, mais sachez simplement, lumière de mes yeux, morceau de mon cœur ma chère mère Aldjia... vous et mon père avez une fille attend une chance de vous honorer tous les deux ... Pardonnez-moi.

Je le dédie à la prunelle de mes yeux, mon seul cher frère bien-aimé Ammar Sajid, que Dieu vous bénisse

A mes proches, à ce qui m'a soutenu dans la vie, mes très chères sœurs : Souhila, Soundous et Sadjida

A celui qui m'a soutenu tout au long de mon parcours, à celui qui m'a donné une dose d'espoir quand j'étais en train d'échouer.

A mon bien-aimé, ma vie et mon partenaire de vie, à mon cher mari Hicham

Un cadeau spécial pour les bourgeons de la famille, Tasneem et Maysam

Un cadeau spécial pour ma chère amie, compagne et sœur, chaïma A mes amis universitaires, en particulier Nor el-Houda

Tableaux de matière

Remerciements

LISTE DES TABLEAUX	i
LISTE DES FIGURES	ii
LISTE DES ABREVIATIONS	iii
SOMMAIRE.....	iv
INTRODUCTION GENERALE	1
Références	4

1^{ere} partie : recherche bibliographique**Chapitre I** : Généralités sur la réactivité du furane

I.1. INTRODUCTION :	5
I.2.1 SYNTHES COMMUNE (PYRROL ET THIOPHENE) :	6
I. 2. 1.1. A PARTIR D' α DICETONES :	6
I.2. 1.2 A PARTIR DE 1,4- DICETONES :	6
I.2.2. SYNTHÈSES SPECIFIQUES (FURANE) :	7
I.2.2.1. A PARTIR DES SUCRES :	7
I.2.2.2. A PARTIR DES COMPOSES CARBONYLES γ -HYDROXY- α , β -INSATURE :	8
I.2.2.3. A PARTIR DES CÉTONES α -HALOGENEES ET DES COMPOSES 1,3-DICARBOXYLES :	9
I.2.2.4. CYCLISATION DES CÉTONES ALLENIQUES :	9
I.2.2.5. PAR LA RÉACTION DE DIELS-ALDER EFFECTUÉE AVECDES DERIVES DE L'ACÉTYLENE ET DES 1,3 OXAZOLES :	10
I.3 PROPRIETES CHIMIQUE DU FURANE:	10
I.3.1. ACTIONS DES REACTIFS ELECTROPHILES :	11
I.3.2. REACTIONS D'ADDITION DES CARBENES :	12
I.3.3. DERIVES ORGANOMETALLIQUES :	13
I.3.4. REACTIONS ELECTROCYCLIQUES :	14
I.3.5. REACTIONS DES REACTIFS NUCLEOPHILES :	15
I.3.6. REDUCTIONS :	15

I.4. L'ACTIVITÉ BIOLOGIQUE DU FURANE DÉRIVE :	16
I.4.1. ANTIBACTERIENS :	17
I.4.2. ACTIVITE ANTITUMORALE :	18
I.4.3. ACTIVITE ANTIDIABETIQUE :	19
I.5. Utilisation des furanes	20
Références bibliographiques :	21
Chapitre II : Les méthodes utilisées dans la modélisation moléculaire	
II.1 Introduction :	22
II.2. Représentation des méthodes de calculs :	24
II.2.1. Mécanique moléculaire :	24
II.2.1.1. Énergie d'interaction entre les atomes liés :	25
a. Energie d'élongation :	25
b. Énergie de flexion angulaire (inflexion)	26
c. Énergie de torsion	26
II.2.1.2. Énergie d'interaction entre les non atomes liés	27
a. Énergie de Van der Waals :	27
b. Energie d'interactions électrostatiques :	28
c. Énergie de liaison hydrogène :	28
II.2.1.3. Différents champs de force en mécanique moléculaire	28
II.2. 2. Mécanique quantique	28
II.2. 2.1. Principe de base :	29
a. Les méthodes Ab initio	30
b. Méthodes semi empiriques :	30
II.2.3. Dynamique moléculaire	30
II.2.4. Outils et Méthodologie de QSAR	31
II.2.4.1. Paramètres biologiques	31
II.2.4.2. Utilisation des descripteurs moléculaires	32
Références Bibliographiques :	34
2^{eme} partie : Résultats et discussion	
CHAPITRE III : Etude de la géométrie et les propriétés électroniques du noyau de base : le furane et ses dérivés.	
III.1. PROPRIETES STRUCTURALES ET ELECTRONIQUES DE NOYAUX DE BASE :	35

III.1.1. INTRODUCTION :	36
III.2. ETUDE DE NOYAU DE BASE LE FURANE.....	37
III.2.1. COMPARAISON STRUCTURALE ET ELECTRONIQUE DU NOYAU DE BASE	37
III.4. CONCLUSION.....	40
Référence bibliographiques.....	42
CHAPITRE IV : Etude des propriétés QSAR d'une série bioactive dérivés du furane	
IV.1 INTRODUCTION :	43
IV.2. SELECTION D'UNE SERIE BIOACTIVE DES DERIVES DES FURANES.....	44
IV.2.1 NOMENCLATURE DE LA SERIE -GLUCOSIDASE PAR HYDROXYLE FONCTIONNALISE 2 – ARYLBENZO[b] FURANES.....	44
IV.2.2 STRUCTURES CHIMIQUES DE LA SERIE –GLUCOSIDASE PAR HYDROXYLE FONCTIONNALISE 2 - ARYLBENZO[b] FURANES.....	46
IV.3 : ETUDE DES PROPRIETES PHYSICOCHIMIQUES DES DERIVES DU FURANE :	48
IV-3-1.L'INTERPRETATION DES RESULTATS OBTENUES PAR L'ETUDE :	49
IV-3-1-1.VOLUME ET SURFACE MOLECULAIRE.....	49
IV-3-1-2.POLARISABILITE.....	50
IV-3-1-3. L'ENERGIE D'HYDRATATION :	51
IV-3-1-4. REFRACTIVITE MOLAIRES :	53
IV-3-1-5.COEFFICIENT DE PARTAGE P :	54
IV.4.SURFACE MOLECULAIRE ET POTENTIEL :	55
a-ELECTROSTATIQUE :	55
b-POTENTIEL ELECTROSTATIQUE NEGATIF :	56
c-POTENTIEL ELECTROSTATIQUE POSITIF :	56
IV.5.EFFICACITE LIPOPHILE ET LES REGLES DE LIPINSKI.....	57
IV.6.CONCLUSION.....	60
Références bibliographiques :	62
Conclusion générale :	64

LISTE DES TABLEAUX

Chapitre III

Tableau III.1 : Distance entre atome liés en (Å°).

Tableau III.2 : Angle de valence en (°).

Tableau III.3 : Angles dièdres en (°).

Tableau III.4 : Les charges nettes atomiques du furane.

Chapitre IV

Tableau IV.1 : Nomenclature de la série des dérivés du furane.

Tableau IV.2 : structures chimiques de la série des dérivés du furane.

Tableau IV.3 : Paramètres QSAR pour le 2- arylbenzo[b]furane.

Tableau IV.4 : les paramètres de Lipinski, Efficacité lipophile (LipE) des dérivés du furane.

LISTE DE FIGURE

Chapitre I

Figure I.1 : Synthèse commune avec pyrrols et thiophène à partir d'dicétones

Figure I.2 : Synthèse commune avec pyrrols et thiophène à partir de 1, 4-dicétones.

Figure I.3 : Synthèse de furane à partir des sucres.

Figure I.4 Synthèse de furane à partir des sucres [le D-fructose].

Figure I.5 : Synthèse de furane à partir de composés carbonylés γ -hydroxy- α , β -insaturés.

Figure I.6 : Synthèse de furane à partir de cétones α -halogénées et de composés 1,3-dicarbonylés.

Figure I.6 : Synthèse de furane à partir de Cyclisation de cétones alléniques.

Figure I.7 : Synthèse de furane à partir de la réaction de Diels-Alder.

Figure I.8 : Actions des réactifs électrophiles.

Figure I.9 : Réactions d'addition des carbènes.

Figure I.10 : Action des dérivés organométalliques.

Figure I.13 : Réactions électrocycliques

Figure I.14 : Réaction de réductions.

Figure I.17 : Arylbenzo[b]furans

Chapitre II

Figure II.3 : Energie de déformation des liaisons.

Figure II.3 : Déformation des angles de valence.

Figure II.4 : Angle dièdre formé par les atomes b1.b2.b3

Chapitre III

Figure III. 1 : Schéma du noyau de base.

Liste des abréviations

<i>3D, 2D</i>	Trois dimension, deux dimensions
<i>AMBER</i>	Assisted Model Building with Energy Refinement
<i>HE</i>	Énergie d'hydratation
<i>HF</i>	Hartree-Fock
<i>LipE</i>	L'efficacité lipophile
<i>Log P</i>	Lipophile
<i>MM</i>	La Mécanique Moléculaire
<i>MR</i>	Réfractivité moléculaire
<i>MW</i>	Poids moléculaire
<i>PM3</i>	Parametric Method 3
<i>Pol</i>	Polarisabilité
<i>PSA</i>	La surface polaire
<i>QSAR</i>	Quantitative structure-activity relationships
<i>SAG</i>	Surface Area Grid
<i>ae</i>	Polarisabilité.
<i>VDW</i>	Van Der Waals

Le développement d'un nouveau médicament est un processus long, complexe, coûteux et hautement risqué qui a peu de pairs dans le monde commercial.

C'est pourquoi les approches assistées par ordinateur sont largement utilisées dans L'industrie pharmaceutique pour accélérer le processus qui aide à diminuer le temps et Le coût des recherches. Le coût avantageux de l'utilisation d'outils informatiques dans La phase d'optimisation des moyens du développement de médicaments est importante [1].

La chimie computationnelle soutient la recherche de nouveaux composés chimiques à visée thérapeutique. Il utilise des logiciels sophistiqués pour aider à l'identification de nouveaux composés chimiques. Le chimiste théorique doit pouvoir interpréter ; prévoir et réinterpréter l'expérience en utilisant la modélisation moléculaire. [2]

La modélisation moléculaire est un outil informatique maintenant indispensable aux chimistes pour concevoir de nouvelles molécules et essayer de faire des prédictions sur l'activité biologique de nouveaux composés. [3]

La modélisation moléculaire est une application des méthodes théoriques et des méthodes de calcul pour résoudre des problèmes impliquant la structure moléculaire et la réactivité chimique ou l'activité biologique [4].

Les études théoriques s'orientent actuellement vers la conception rationnelle "Rational design" qui signifie que la connaissance des relations 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. [5]

Parmi les techniques de chemoinformatique nous pouvons citer les techniques de QSAR qui consiste à trouver une corrélation entre une activité biologique mesurée pour un panel de composés et certains descripteurs moléculaires.

Les techniques QSAR s'appuient sur le concept postulant que des structures similaires ont des propriétés similaires, plus les molécules sont différentes, plus il est difficile à corréler les propriétés physico-chimiques et l'activité biologique, alors que le contraire est plus aisé [6]

Dans ce travail, l'approche de modélisation moléculaire a été utilisée pour étudier la structure électronique du noyau de furan définir la meilleure méthode pour étudier l'effet de solvant et le reste de notre étude sur ce dernier.

L'objectif principal de cette étude est la conception de médicament (Drug Design) à travers l'analyse d'une série de composés antibiotiques, c'est à dire de faire un tri de molécules en utilisant plusieurs méthodes de chimie computationnelle avant de passer au stade expérimental.

Donc rechercher les conformations privilégiées par des calculs quantiques et empiriques du noyau de base hétérocyclique et ses dérivés à intérêt pharmaceutique.

Des études qualitatives des relations structure-activité, par les principales méthodes de chimie computationnelle : Drug-likeness, SAR, afin d'aboutir à des modèles qualitatives de cette série.

Références

1. S. C. Basak, Chemo-bio-informatics: the advancing frontier of computer-aided drug design in the post-genomic era, *Curr Comput Aided Drug Des* 8: 1, 2012.
2. V. Jahed, A. Zarrabi, A. Bordbar, M.S. Hafezi. *Food Chemistry*, 165, 241, 2014.
3. Christophe MAROT ; 1995 ; « Conception de Nouvelles Molécules à Activité Sérotoninergique par des Méthodes QSAR et des Etudes de Dynamique Moléculaire de Complexes Ligand/Récepteur. » ; Thèse de Doctorat l'université d'Orléans, pp. 47
4. H. Chermette, *Spectra* 2000. 22 (1993) 15.
5. J.Acar, *La recherche*, 1998, 314,50.
6. A.G. Maldonado; J. P. Doucet; M. Petitjean; B. T. Fan, Molecular similarity and diversity in Chemoinformatics: form theory to applications. *Mol Divers* 2006, 10(1), 39-79.

L'importance des hétérocycles, tant en chimie que dans la nature, est énorme. Deux tiers Des études chimiques publiées traitent d'une manière ou d'une autre des systèmes Hétérocycliques. Plus de la moitié de tous les composés naturels Les hétérocycles sont Bien connus, et ils représentent une fraction importante des produits pharmaceutiques. Il existe des hétérocycles dans ce. [1]

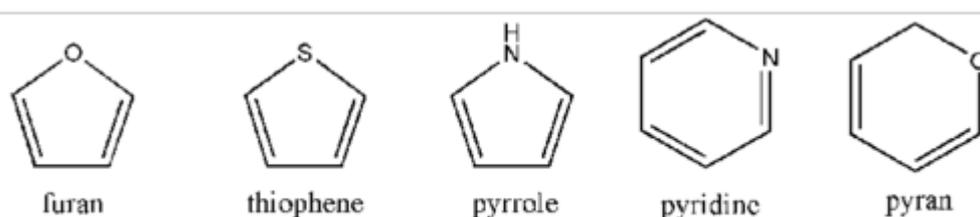
En chimie organique, les molécules sont classées en fonction du nombre et de la diversité des atomes qui les composent, ainsi que des nombreux types de liaisons qui constituent leur structure. Dans le cas où les atomes forment une chaîne, les composés correspondants sont dits acycliques. En revanche, si l'enchevêtrement des atomes forme un cycle, on dit qu'il s'agit de compositions cycliques. Si un cycle est entièrement constitué d'atomes de carbone, on parle de carbocycle. [2] [3]

Les composés carbocycliques sont des molécules cycliques entièrement constituées d'atomes de carbone. Les hétérocycles, quant à eux, sont leurs équivalents dans lesquels un ou plusieurs des atomes de carbone du cycle ont été remplacés par un ou plusieurs atomes de carbone. Hétéroatomes tels que l'azote, l'oxygène, le soufre, et autres Ce principe peut être utilisé dans de nombreuses situations. Toutes les formes de cycles, aromatiques et non aromatiques.

La pyridine est l'équivalente du benzène pour lequel un atome de carbone est remplacé par un atome d'azote.

Les hétérocycles penta-atomiques, dans lesquels un CH=CH a été remplacé de force par un hétéroatome, constituent une autre famille importante d'hétérocycles aromatiques.

L'aromaticité de ce type de cycle est obtenue par la participation d'un doublet. Libre de l'hétéroatome Composés hétérocycliques.



Le furane, de formule chimique C_4H_4O , est un composé hétérocyclique basique constitué chimique aromatique dont le mécanisme d'action est différent de celui du benzène. C'est un mot qui est utilisé de nombreuses façons différentes. En chimie organique, réactif ou précurseur. [4]

Dérivé de furane sont une classe importante de composés hétérocycliques qui possèdent des propriétés biologiques importantes. De dernières décennies une quantité

Considérable d'attention a été concentrée sur la synthèse des dérivés de furane et de leur dépistage pour différentes activités pharmacologiques. [5]

I.2.1 SYNTHÈSES COMMUNE (PYRROL ET THIOPHENE) :

I. 2. 1.1. A PARTIR D' α DICETONES :

Les -dicétones sont composés de groupes actifs de méthylènes positionnés à la place d'un élément hétéro O, S, ou N (NR) en présence d'une base. Il est le produit d'une double réaction d'aldolisation-crotonisation. Cette réaction est connue sous le nom de réaction de Hinsberg car elle se produit alors que l'hétéroatome souffre. Le tbutylate de potassium sert de base. [6]

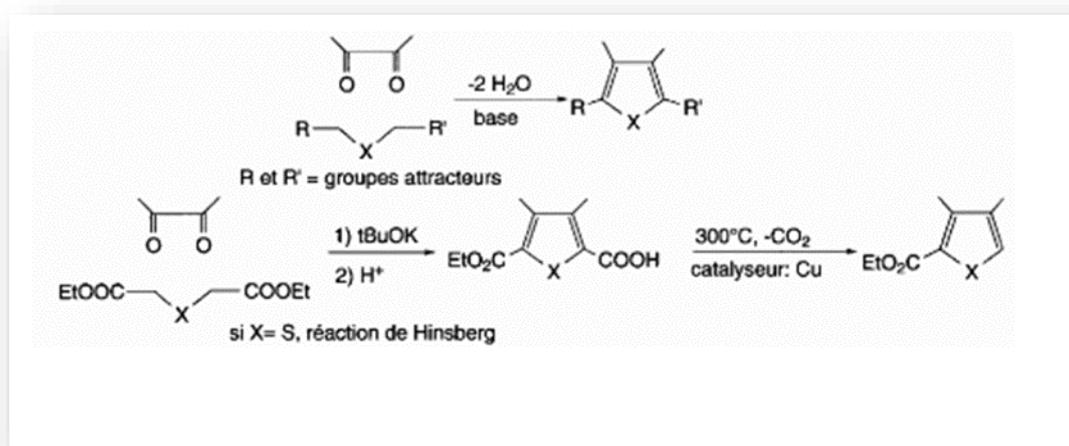


Schéma I.1 : Synthèse commune avec pyrrololes et thiophène à partir de dicétones

Si les groupes R et R' sont des esters, l'un d'eux est saponifié au cours de la réaction, tandis que l'eau générée transforme l'éthanol ambiant en éthanol et en base alcaline. L'action d'un acide minéral libère son sel de sa fonction acide. Par le biais de l'hétérocycle La cellulite peut être éliminée en chauffant à 300°C en présence de cuivre,

pour donner l'hétérocycle ou ses dérivés alkylés, portant une fonction ester en position 2. [6]

I.2. 1.2 A PARTIR DE 1,4- DICETONES :

Les furanes sont préparés, par action de l'anhydride phosphorique, ou de l'acide phosphorique, sur les 1,4-dicétones, susceptibles de perdre des hydrogènes en positions α et β . Par une réaction similaire, et sous l'action du penta sulfure de phosphore, du sulfure d'hydrogène ou du réactif de Lawesson, les thiophènes (réaction de Paal) sont formés. [6]

Enfin, l'ammoniac ou ses dérivés, comme les amines primaires, l'hydroxylamine, les hydrazines monosubstituées ou 1,1-disubstituées réagissent respectivement avec les 1,4-dicétones pour donner des pyrroles et ses dérivés N- alkylés (réaction de Paal-knorr), N-hydroxy et N-amino.

Le traitement des sels de 1,4-diacide avec du pentasulfure de phosphore peut également donner du thiophène ou ses dérivés alkylés.

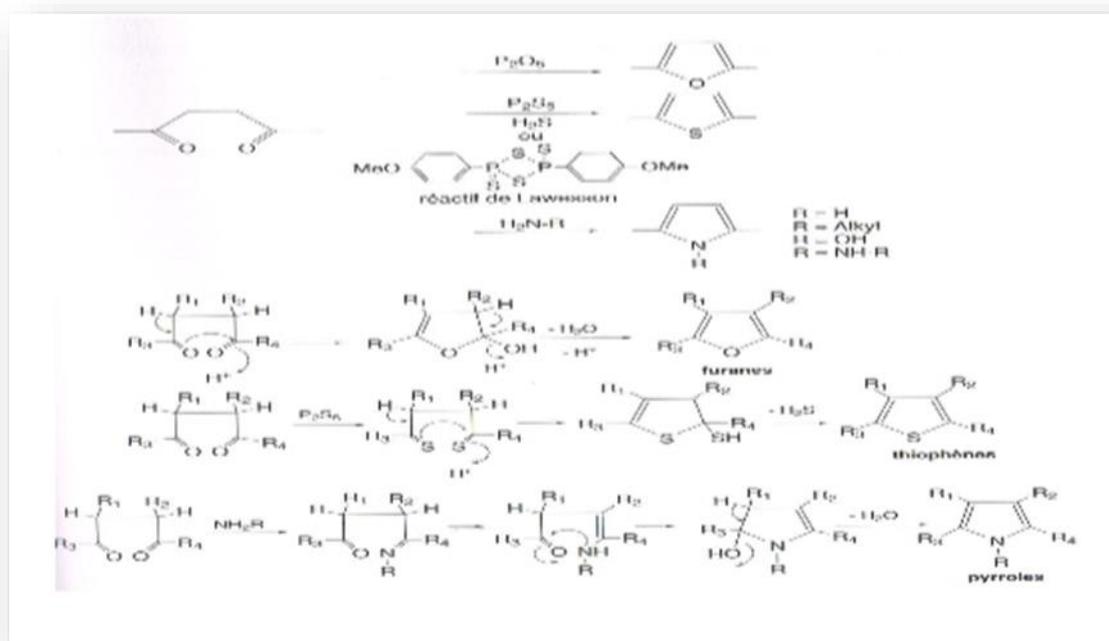


Schéma I.2 : Synthèse commune avec pyrroles et thiophène à partir de 1,4-dicétones.

I.2.2. SYNTHÈSES SPECIFIQUES (FURANE) :

I.2.2.1. A PARTIR DES SUCRES :

Le furfural est fabriqué en usine à partir de pentosanes, qui sont une forme de sucre. Polysaccharides présents dans la paille de diverses céréales (blé, riz, etc.). Exposés à l'acide, les pentosanes sont transformés en xyloses. Ceux-ci perdent alors trois molécules d'eau pour former du furfural. Le mécanisme de ces réactions n'est pas bien connu. Cependant, on peut proposer le schéma suivant. L'acide hydrolysé entraîne l'ouverture du cycle xylose-pyrane, qui est suivie de l'élimination d'une molécule d'eau et de la formation d'un -cétaldéhyde. Sous l'action du présent acide, l'alcool primaire en position 5 s'ajoute à la caractéristique cétonique, la transformant en hémicétal cyclique. L'élimination de deux molécules d'eau conduit à la formation de furfural. Le furfural est décarbonné en furane sous l'influence de Vapeur à haute température. [6]

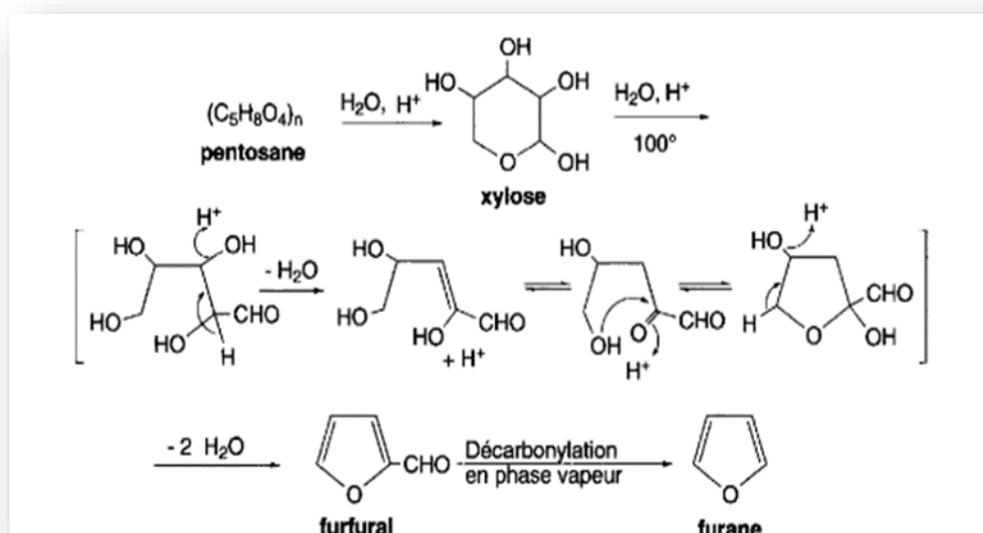
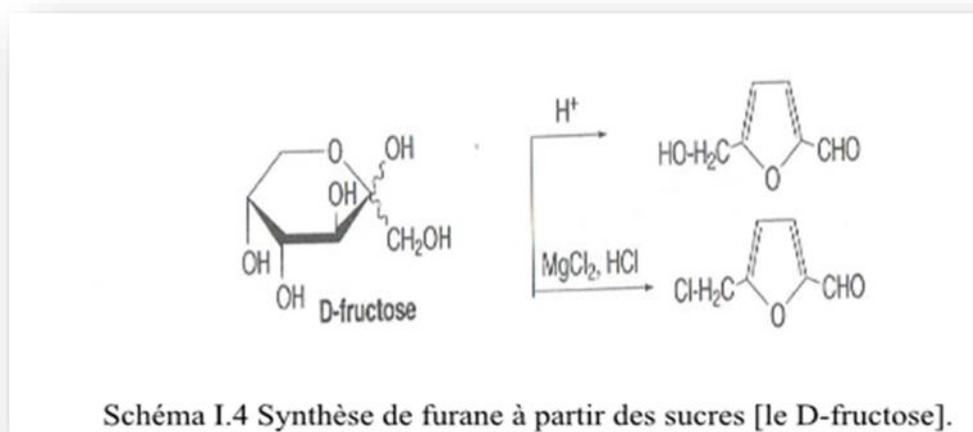


Schéma I.3 : Synthèse de furane à partir des sucres.

Des réactions analogues sont utilisées pour produire des 5-hydroxyméthylfurfurals à partir du fructose. Le D-fructose est converti en 5-chlorométhylfurfural en présence de chlorure d'hydrogène et de chlorure de magnésium.

I.2.2.2. A PARTIR DES COMPOSES CARBONYLES γ -HYDROXY- α , β -INSATURE :



Les composés carbonylés γ -hydroxy-, -insaturés, lorsqu'ils sont traités avec un acide minéral ou un acide de Lewis, conduisent à des dérivés du furane. Le *cis*-but-2-ène-1,4-diol est utilisé pour synthétiser le furane, et il est oxydé avec de l'anhydride chromique. Fournit un aldéhyde γ -hydroxy-, -insaturé qui se cycle immédiatement. L'oblitération d'une seule molécule d'eau [6].

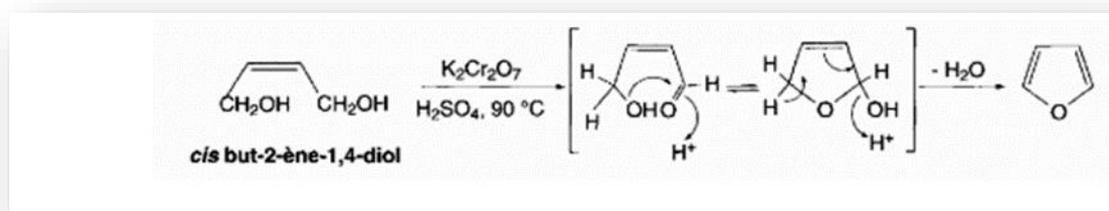


Schéma I.5 : Synthèse de furane à partir de composés carbonylés γ -hydroxy- α, β -insaturés

I.2.2.3. A PARTIR DES CÉTONES α -HALOGENÉES ET DES COMPOSES 1,3-DICARBONYLES :

Ces réactions sont connues sous le nom de synthèses de Feist-Benary. Un carbanion produit par action d'une solution aqueuse de carbonate de soude sur un β -cétoester attaque le groupe carbonyle d'une cétone α -halogénée avec formation d'un cétoal. L'ion énolate du cétoal effectue ensuite une substitution nucléophile intra moléculaire de l'halogène avec cyclisation en 2,3-dihydrofurane. Une déshydratation, facilitée par l'aromatisation du cycle, conduit finalement au furane.

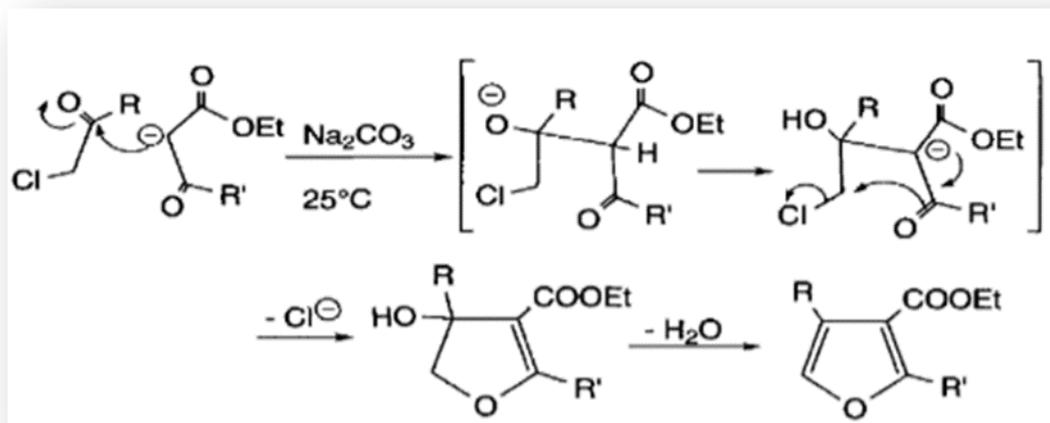


Schéma I.6 : Synthèse de furane à partir de cétones α -halogénées et de composés 1,3-dicarbonylés.

I.2.2.4. CYCLISATION DES CÉTONES ALLENIQUES :

En présence de palladium ou d'argent, les cétones alléniques sont cyclisées en furanes.



Schéma I.6 : Synthèse de furane à partir de Cyclisation de cétones alléniques.

I.2.2.5. PAR LA RÉACTION DE DIELS-ALDER EFFECTUÉE AVEC DES DERIVES DE L'ACÉTYLENE ET DES 1,3 OXAZOLES :

Selon une réaction de Diels-Alder, l'acétylène dicarboxylate de méthyle réagit avec un diène cyclique, le 1,3-oxazole, pour former un produit instable qui élimine une molécule d'acétonitrile et se transforme en un furane disubstitué aux places 3 et 4 au moyen de fonctions arithmétiques. [6]

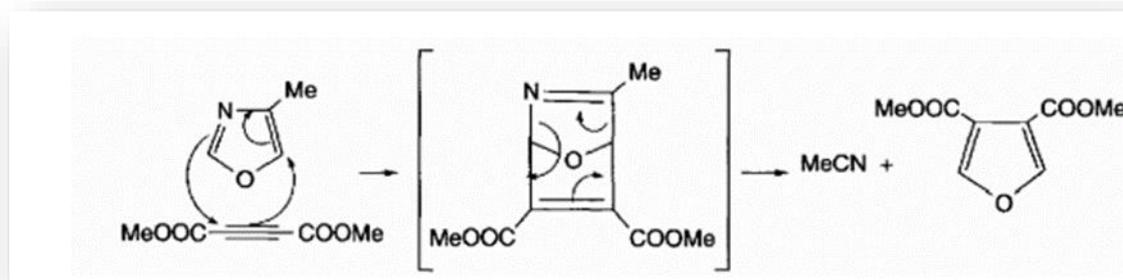


Schéma I.7 : Synthèse de furane à partir de la réaction de Diels-Alder.

I.3 PROPRIETES CHIMIQUE DU FURANE :

À température et pression normales, le furane est une huile incolore. La pression. Il est très volatile et a une faible température d'ébullition. En RMN du Proton, le furane présente deux massifs de pics dans le chloroforme deutéré : 7,4 ppm pour les hydrogènes en α de l'oxygène, 6,3 ppm pour les hydrogènes en β . En RMN du carbone, le furane présente deux pics : à 142 ppm pour les carbones 1 et 5, 109 ppm pour les carbones 2 et 4. [7]

Le furane est très soluble dans l'acétone, soluble dans le méthanol et dans l'éther diéthylique et très peu soluble dans l'eau. L'indice de réfraction est de 1.421. [8]

1.3.1. ACTIONS DES REACTIFS ELECTROPHILES :

La formation des ions carbonium " X " (attaque en position 2) ou " Y " (attaque en position 3) dépend de la direction d'un électrophile E^+ attaquant le furane en position 2 ou 3 (schéma I.8). [6]

L'ion carbonium "X" est mieux stabilisé par résonance que l'ion carbonium "Y", la charge résultante étant plus dispersée (A). L'élimination de H^+ entraîne la formation d'un furane de substitution. Par conséquent, les substitutions en position 2 (ou) sont préférées.

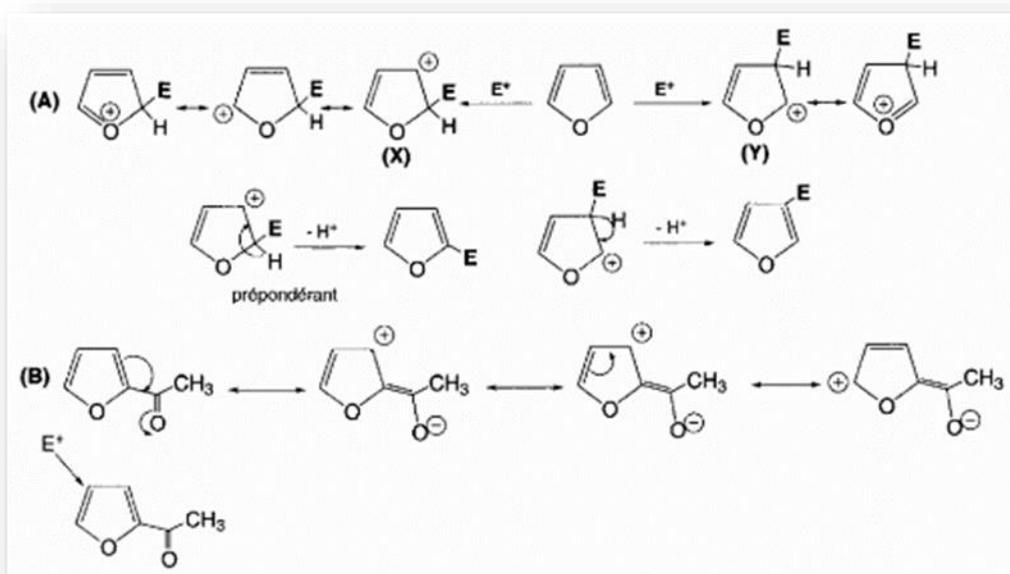


Schéma I.8 : Actions des réactifs électrophiles.

Dans la grande majorité des cas, un second substitut vise la position 5. Il est nécessaire d'attirer l'attention sur le cas particulier de la communauté acétyle. Il s'agit d'un attracteur mésomorphe qui pointe vers un nouveau remplacement électrophile en position 4. (B.) En conséquence, le 2-acétylfurane est désigné sous le nom de L'acétophénone. [6]

I.3.2. REACTIONS D'ADDITION DES CARBÈNES :

En présence de bromure de cuivre, le carbène libéré par le diazométhane est ajouté à la double liaison 2-3 du furane pour former un composé bicyclique. En réagissant avec le diazoacétate d'éthyle, des dérivés similaires peuvent être obtenus. Ils sont transformés en dérivés acycliques par chauffage.

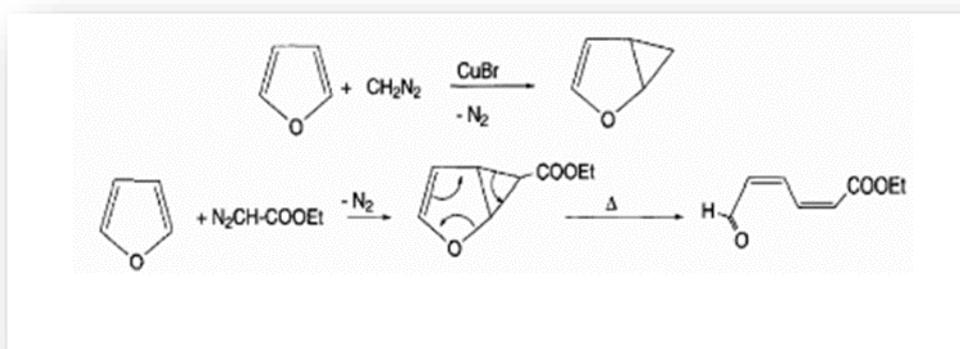


Schéma I.9 : Réactions d'addition des carbènes.

I.3.3. DERIVES ORGANOMETALLIQUES :

Les dérivés 2-lithiés sont obtenus par action du nbutyllithium dans le THF à -78°C , ou par un échange métal/halogène à partir d'un dérivé bromé dans le L'éther au reflux

(A, B).

A 78°C , le 3-lithiofurane est préparé à partir du 3-bromofurane par action du nbutyllithium, mais à 40°C , le 3-lithiofurane se réarrange en 2-lithiofurane, composé plus stable. Une seconde addition de nbutyllithium produit le dérivé dilithié en positions 2 et 5 (C).

Ces composés peuvent réagir avec des aldéhydes, cétones, halogénures et anhydride carbonique, selon les réactions classiques des carbanions.

Le dérivé 2-lithié mis en présence de chlorure cuivrique, produit le 2,2'-bifurane (D).

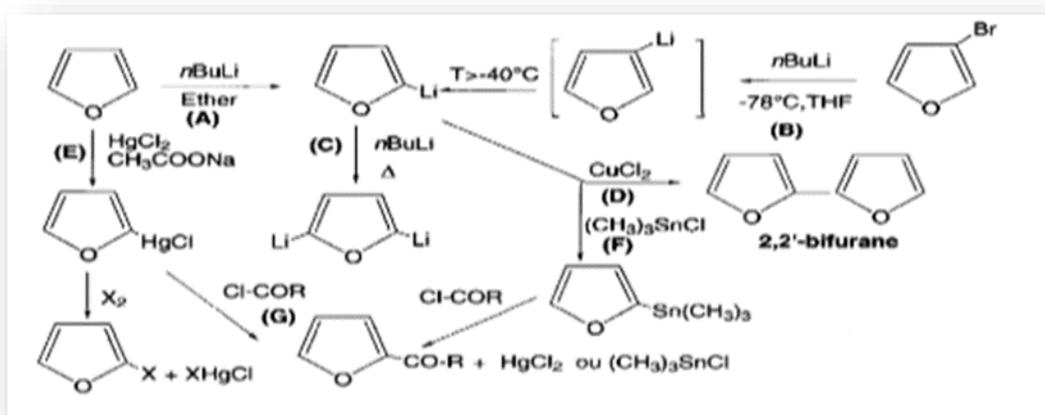


Schéma I.10 : Action des dérivés organométalliques.

Le dérivé chloromercuré en position 2 est obtenu par addition de chlorure mercurique au furane (E). Il réagit avec les halogènes pour produire les 2-halogénofuranes correspondants. Avec l'utilisation de chlorures d'acyle, on peut produire des dérivés acylés. 2.

Le 2-lithiofurane réagit avec le chlorure de triméthylétain pour former le (2-furyl)triméthylétain (F) avant d'être acylé par un chlorure d'acide (G).

Les réactions de couplage croisé catalysée par le palladium sont possibles. Des exemples sont donnés pour la réaction de couplage de Kumada (H), Negishi (I et J), et Suzuki (K).

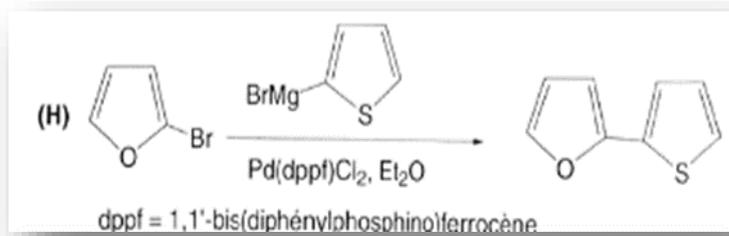


Schéma I.11

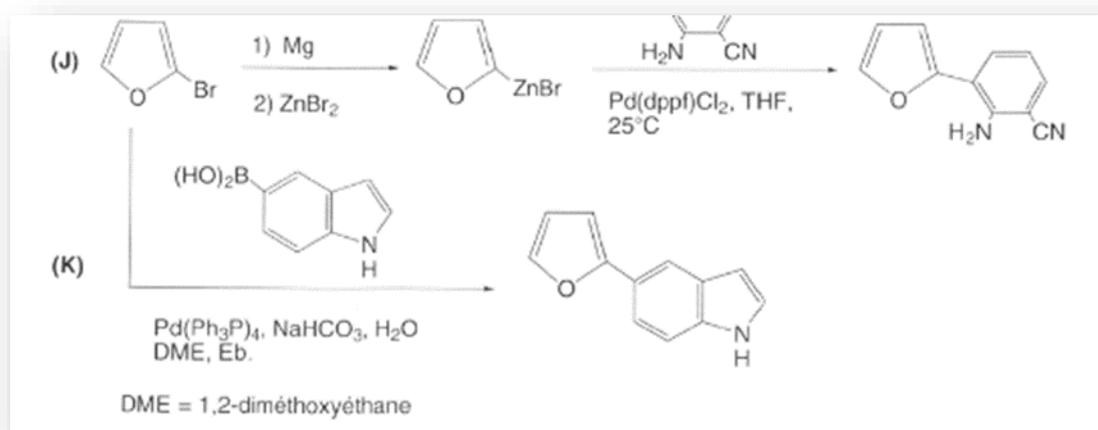


Schéma I.12

I.3.4. REACTIONS ECTROCYCLIQUES :

Le furane forme des composés avec des diénophiles tels que l'anhydride maléique (A), L'acrylonitrile, les acrylates (catalyseur : zinc induré) (B), l'acétylène dicarboxylate de Méthyle (C), les maléates et les fumarates (sous hautes pressions).

Le résultat le plus courant de cette réaction souvent réversible est un mélange d'exo et D'endo isomères dans les produits.

Lorsque le diénophile est l'anhydride maléique, on obtient l'isomère exo. C'est un Produit thermodynamique. L'isomère cinétique c'est l'isomère endo.

L'utilisation d'un catalyseur, comme les acides de Lewis, peut être bénéfique dans Certaines situations. Augmenter la vitesse de la réaction est une bonne idée.

L'oxygène singulet subit une cycloaddition (D).

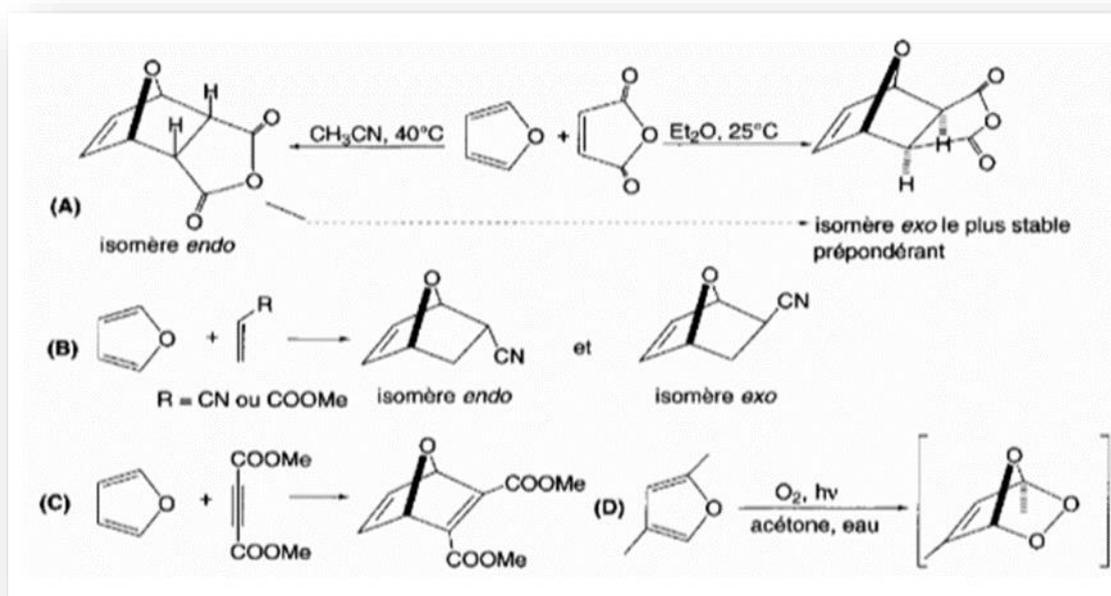


Schéma I.13 : Réactions électrocycliques.

I.3.5. REACTIONS DES REACTIFS NUCLEOPHILES :

Les furanes ne réagissent pas avec les réactifs nucléophiles .

I.3.6. REDUCTIONS :

L'hydrogénation en présence de nickel de Raney réduit les furanes en tétrahydrofurane.

L'hydrogène fourni par l'action du lithium ou du sodium sur l'éthanol dans un liquide ammoniacal réduit les acides 2 et 3-furoïque en dérivés dihydro (réduction de Birch).

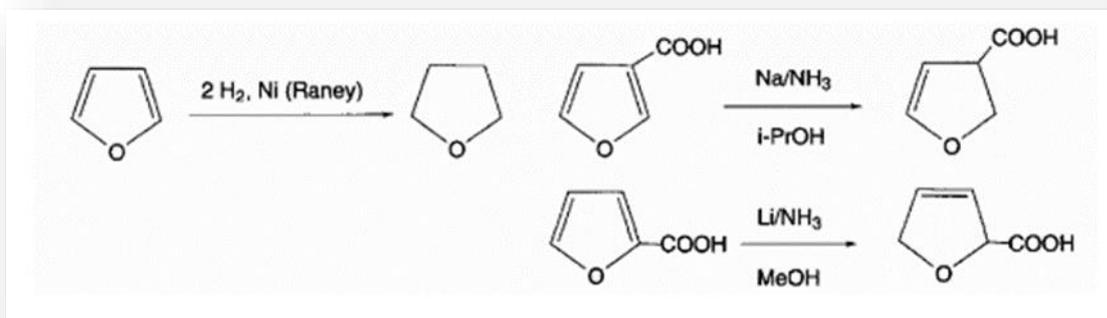


Schéma I.14 : Réaction de réductions.

I.4. L'ACTIVITÉ BIOLOGIQUE DU FURANE DÉRIVE :

Le furane tire son nom du mot latin *furfur*, qui signifie fils. Carl Wilhelm Scheele a décrit le premier dérivé du furane en 1780, l'acide 2-furoïque. (5)

Les dérivés du furane appartiennent à une grande famille de composés hétérocycliques aux propriétés biologiques importantes. Au cours des dernières décennies, la synthèse des dérivés du furane et leur application à diverses activités pharmacologiques ont fait l'objet d'une attention particulière.

Le système du cycle du furane est un squelette composé d'une variété de composés ayant des propriétés cardiovasculaires. Un dérivé du furane lipophile iodé est largement utilisé dans le traitement de la fibrillation auriculaire et ventriculaire.

Ces fragments sont couramment utilisés comme médicaments antibactériens, antiviraux, anti-inflammatoires, antifongiques, antitumoraux, antihyperglycémiques et analgésiques. Anticonvulsivant, et ainsi de suite. Dans le noyau, il y a une modification significative du modèle de remplacement. Furane entraîne des différences distinctes dans leurs activités biologiques. Nous discutons de la synthèse et de plusieurs activités biologiques de dérivés du furane récemment synthétisés dans ce numéro de la revue.

I.4.1. ANTIBACTERIENS :

A conservé son sens premier et propre. Il qualifie tout ce qui sert à lutter contre les bactéries, agents de très nombreuses maladies infectieuses telles que le choléra, la lèpre, la syphilis, le tétanos, la tuberculose ou le typhus. Les antibiotiques, par exemple, sont des médicaments antibactériens ; ils peuvent être bactéricides, est-à-dire tuant les bactéries, ou bactériostatiques, empêchant leur développement.

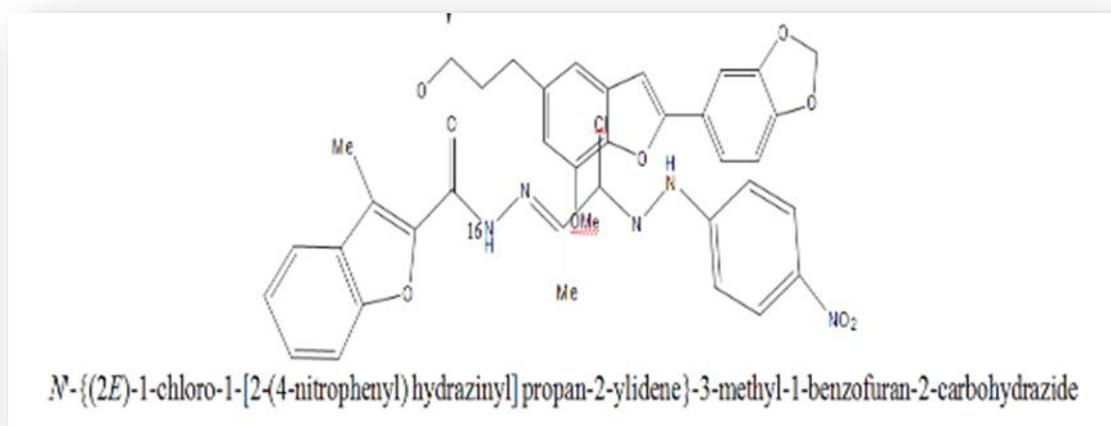


Schéma I.15

I.4.2. ACTIVITE ANTITUMORALE :

Une substance anti-tumorale (anticancéreuse, anti-néoplasique, cytotoxique) se Définit comme une substance cytotoxique qui détruit «sélectivement»les cellules

Transformées. [10].

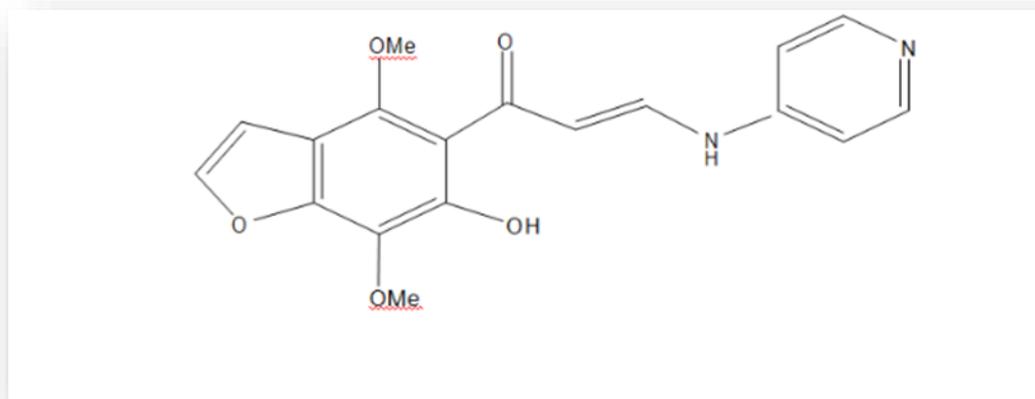


Schéma I.16

I.4.3. ACTIVITE ANTIDIABETIQUE :

Le diabète sucré est une maladie métabolique caractérisée par hy-perglycemia, une augmentation anormale de post-prandiale de la glycémie [11].

Les glucosidases sont des enzymes liées à la membrane qui catalysent les réactions impliquées dans la digestion des glucides. Ces enzymes sont également nécessaires pour le clivage d'une liaison glycosidique ou le clivage de liaisons peptidiques.

Deux glucoses glycoconjugués, de la réaction qui conduit à la libération de glucose [12]. Par conséquent, l'inhibition des l-glucosidases peut entraîner une réduction de la consommation d'hydrates de carbone [13,14].

En fait, les inhibiteurs de la -glucosidase sont utilisés pour traiter les patients diabétiques en abaissant leur taux de glucose dans le sang depuis plus de deux décennies [15,16]. En outre, les inhibiteurs de la l-glucosidase ont le potentiel de traiter une variété de maladies.

Les virus, les tumeurs et d'autres maladies dégénératives, comme le cancer, abondent. Nojirimycine et castanospermine.

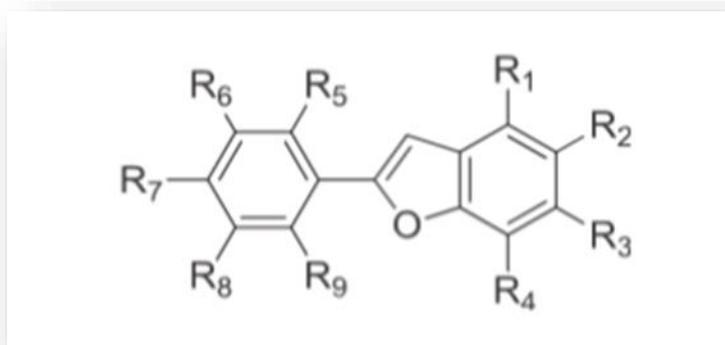


Schéma I.17 : Arylbenzo[b]furans

I.5.Utilisation des furanes :

Le furane est principalement utilisé comme précurseur en chimie fine. Par hydrogénation du furane, on peut obtenir le tétrahydrofurane (THF) utilisé en premier lieu comme solvant. L'oxydation en présence de brome dans le méthanol donne le 2,5-dimethoxy-2,5-dihydrofurane, utilisé en photographie. C'est également un précurseur pour des produits phytosanitaires tel l'endothall.

Le furane est également utilisé comme bloc pour la formation de polymères qui sont utilisés comme additifs pour des produits de nettoyage et des lessives. L'avantage de tels additifs est qu'ils ne contiennent pas d'azote ni de phosphore [25]

Références

- [1] A.R. Katritzky, C.W. Rees et E.F.V. Scriven, éditeurs en chef, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, vol.1-11, CD-ROM vol. 1-8, (1982-1995), Pergamon, Elsevier Science, Oxford.
- [2] Beilstein, *Handbuch der Organischen Chemie, Heterocyclische Reihe*, vol. 17-27 (Systemn 2359-4720).
- [3] Vollhart, K. P. C. ; Schore, N. E. In *Traité de chimie organique ; 2ème édition* Ed ; Edited by De Boeck Université, Ed.; Bruxelles, 1995; pp 988-1022.
- [4] (En) R. H. Kottke " Furan Derivatives" in " Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology" 1998; John Wiley & Sons: New York.
- [5] Verma Anupam*, Pandeya S.N., Sinha Shweta Saroj Institute of Technology and Management, Ahmamau, Arjunganj, Lucknow, India. Verma Anupam et al / IJRAP 2011, 2 (4) 1110-1116
- [6] René Milcent avec la contribution de François Chau, *chimie organique Hétérocyclique*.
- [7] Agency of Industrial Science and Technology, « Research Information Database RIO- DB Home Page [archive] » sur <http://riodb01.ibase.aist.go.jp> [archive], Tsukuba Advanced Computing Center. Consulté le 14 juillet 2008
- [8] site de chimie <http://www.sciencelab.com/xMSDS-Furan-9927174> [archive].

I.1 Introduction :

La chimie computationnelle peut être définie comme l'application de principes mathématiques et théoriques à la solution de problèmes chimiques. La modélisation moléculaire, un sous-ensemble de la chimie computationnelle, se concentre sur la prévision du comportement des molécules individuelles dans un système chimique. Les modèles moléculaires les plus précis utilisent des méthodes de structure électronique *ab initio* ou «premiers principes» basées sur les principes de la mécanique quantique et sont généralement très informatiques. Toutefois, en raison des progrès de la capacité de stockage informatique et des performances du processeur, la modélisation moléculaire a été un domaine en évolution rapide et en expansion, au point qu'il est maintenant possible de résoudre des problèmes pertinents dans un laps de temps acceptable. [1]

Le développement important des moyens informatiques (microprocesseur plus puissant, mémoire plus importante, calcul scientifique, infographie, ...) au cours de ces dernières années a permis à la chimie de s'enrichir d'outils informatiques spécialement dédiés à la représentation des molécules. Ainsi un nouvel outil est apparu permettant à tout chimiste de mieux appréhender les problèmes liés au domaine moléculaire : la modélisation moléculaire [2,3].

La modélisation moléculaire est un terme général qui englobe différentes techniques de graphisme moléculaire et de chimie computationnelle permettant d'afficher, simuler, analyser, calculer et stocker les propriétés physicochimique des molécules [4].

La modélisation moléculaire implique l'utilisation de méthodes de calcul théoriques (mécanique moléculaire, dynamique moléculaire, mécanique quantique *ab initio* ou semi empirique par exemple la PM3 ...) permettant de déterminer la représentation graphique de la géométrie ou de la configuration des atomes d'une molécule et d'évaluer les propriétés physico-chimiques associées [3].

La modélisation moléculaire est un outil destiné aux chercheurs préoccupés par la structure et la réactivité des molécules. La connaissance de la structure des édifices moléculaires permet de comprendre ce qui est réalisé dans une transformation physique, chimique ou biologique. Elle peut permettre aussi de prévoir de telles transformations. La compréhension comme la prévision sont considérablement facilitées lorsque l'on peut

visualiser les structures. La question essentielle est de représenter une molécule sur l'écran de la façon la plus proche possible de la "réalité" [5].

II.2. Représentation des méthodes de calculs :

Le développement des techniques de modélisation moléculaire a ouvert une nouvelle autoroute à une image plus détaillée sur l'information de niveau moléculaire, la modélisation moléculaire est une discipline en évolution rapide qui a sans aucun doute profité beaucoup des progrès de l'informatique. [6]

Toutes les techniques de calcul moléculaire peuvent être classées en trois catégories générales

- * Méthodes empiriques et Mécanique moléculaire
- * ab initio et des calculs de structures électroniques fonctionnant en densité
- * méthodes semi-empiriques,

II.2.1. Mécanique moléculaire :

L'expression "Mécanique moléculaire" désigne actuellement une méthode de calcul qui permet, d'obtenir des résultats de géométrie d'énergie moléculaires en se basant sur la mécanique classique. La mécanique moléculaire est apparue en 1930[7] par Andrews, mais s'est développée à partir des années 1960, avec les progrès d'accessibilité et de performance des ordinateurs. [8]

Les méthodes de la mécanique moléculaire permettent le calcul de propriétés structurales et thermodynamiques de systèmes moléculaires comportant jusqu'à plusieurs milliers d'atomes.

Les électrons n'y sont pas traités explicitement comme dans un calcul de mécanique quantique, mais les atomes y sont représentés par des masses ponctuelles chargées reliées les unes aux autres par des ressorts auxquelles sont associés des paramètres dérivant de l'expérience ou de calculs précis quanto-chimiques. Le « champ de force » établi par cette méthode représente aussi bien que possible les variations de l'énergie potentielle avec la géométrie moléculaire. L'énergie de la molécule est exprimée sous la forme d'une somme de contributions associées aux écarts de la structure par rapport à des paramètres structuraux de référence :

$$E = E_{\text{Liaison}} + E_{\text{Angle}} + E_{\text{Dièdre}} + E_{\text{Van der Waals}} + E_{\text{Electrostatique}}$$

Les variables de calcul sont les coordonnées internes du système : longueurs de liaison, angles de valence, angles dièdres et distances entre atomes non apparentés dont les interactions sont représentées par un potentiel de van der Waals et un potentiel de van der Waals. Le type d'électrostatique le plus courant est le Coulombien.

Dans l'énergie de l'équation de champ, on distingue généralement les termes intramoléculaires pour les atomes chimiquement liés (liaisons, angle, dièdres, etc.) des termes intermoléculaires pour les interactions entre atomes non liés. La chimie (électrostatique, van der Waals, etc.).

II.2.1.1. Énergie d'interaction entre les atomes liés :

Les interactions liées sont utilisées pour modéliser toutes les interactions intramoléculaires liées. Ils expliquent l'interaction des paires avec des quatuors d'atomes liés [11].

- **Energie d'élongation**

Définit l'énergie mise en jeu par les variations de la longueur r des liaisons après extension et compression de ressort, à partir de leurs valeurs d'équilibre [9] (Figure II.3).

La variation d'énergie potentielle résultante de l'élongation des liaisons a la forme d'une fonction de Hooke [10] : cette déformation est régie en première approximation par loi de "Hooke" d'élongation des ressorts. On peut ainsi lui associer une énergie d'élongation de la forme : [11]

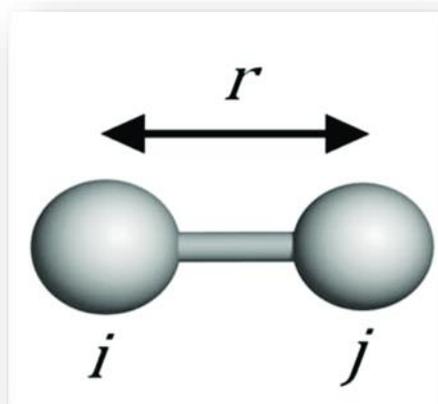


Figure II.3 : Energie de déformation des liaisons.

$$E(L) = 1/2[K_1 (L-L_0)^2]$$

Où : K_1 : est la constante d'élongation ou la constante de Hook,

L_0 : la longueur de la liaison de référence (à l'équilibre),

L : la longueur de la liaison dans le modèle.

- **Énergie de flexion angulaire (inflexion) :**

La fluctuation des atomes autour de leur position d'équilibre engendre une déformation des angles de valence (Figure II.3).

Ce phénomène est régi par une énergie de flexion qui peut s'exprimer sous les mêmes formes que précédemment à savoir, pour la plus simple :

$$E(\Theta) = 1/2[k^f (\Theta - \Theta_0)^2]$$

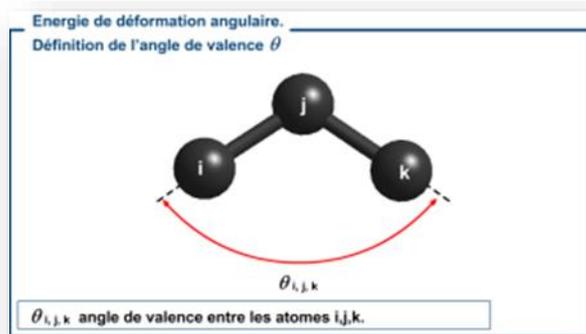


Figure II.3 : Déformation des angles de valence.

Où : K_f : constante de flexion

Θ_0 : angle de référence de liaison.

Θ : angle de liaison. [21]

- **Énergie de torsion :**

Elle concerne l'angle dièdre formé par les atomes 1-2-3-4. Elle rend notamment compte de la structure 3D de la molécule (Figure II.5).

L'évaluation de cette énergie $E(\Phi)$ se fait par une fonction développée en série de Fourier.

$$E(\Phi) = 1/2[v_1(1 + \cos\Phi) + v_2(1 - \cos 2\Phi) + v_3(1 + \cos 3\Phi)]$$

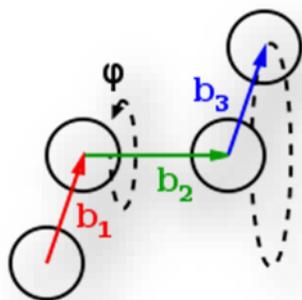


Figure II.4 : Angle dièdre formé par les atomes b1.b2.b3

Où : L'angle dièdre (Φ) définit la torsion autour de la liaison 2-3

V_1, V_2, V_3 sont les constantes du potentiel de l'énergie de torsion. [11]

II.2.1.2. Énergie d'interaction entre les non atomes liés :

Les structures moléculaires ne sont pas seulement déterminées par les interactions

Intramoléculaires liées, mais sont également fortement dépendantes des forces non liées entre les atomes. Dans la plupart des champs de force, les termes non liés sont divisés en deux types : (i) les interactions électrostatiques et (ii) les interactions de van der Waals. [11]

a. Énergie de Van der Waals :

Le quatrième terme de la fonction d'énergie est le potentiel de Lennard-Jones qui traduit les interactions de van der Waals

$$E_{ij} = \sum_i \sum_j - \frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} + \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6}$$

R_{ij} : distance entre les deux atomes non liés.

A_{ij} et B_{ij} : sont des constantes de Van Der Waals. [12]

Il est constitué d'un terme répulsif en r_{ij}^{-12} représentant le principe d'exclusion de Pauli et la répulsion internucléaire à courte distance. Il contient également un terme attractif en r_{ij}^{-6} représentant les interactions d'origine dipolaire dues aux fluctuations des nuages électroniques de chacun des atomes (forces de London). [12]

b. Energie d'interactions électrostatiques :

Les interactions électrostatiques peuvent, dans certains cas, prendre une importance considérable, en particulier dans le cas des molécules comportant deux ou plusieurs hétéroatomes Meyer et al [13] ont proposé d'introduire un terme électrostatique même pour les hydrocarbures. IL peut s'exprimer à partir des charges atomiques ou des moments dipolaires de chaque liaison [11].

$$U_{coulomb}(r) = q_i q_j / 4\pi\epsilon_0 r$$

Où : q_i et q_j sont les charges partielles de deux atomes et ϵ_0 est la permittivité de l'espace libre.

c. Énergie de liaison hydrogène :

La présence d'hétéroatomes dans une molécule peut entraîner la formation d'une liaison hydrogène XH—Y. Le traitement de ce type d'interaction est indispensable dans l'étude de molécules biologiques par exemple (ADN, ARN, protéines, ...), où la conformation la plus stable de la molécule est en grande partie liée à la présence de liaisons hydrogène. [14]

Le modèle électrostatique, lorsque la distance A-B est grande, n'est pas suffisant pour décrire ces interactions particulières. A plus courte distance, les phénomènes de répulsion et de délocalisation électronique interviennent. Plusieurs types de fonctions d'énergie potentielle ont été développés pour tenir compte de la directivité de la liaison hydrogène. Actuellement, les fonctions les plus utilisées permettant d'exprimer ces interactions dans des systèmes moléculaires importants sont souvent simplifiées [10].

$$\text{La fonction } E_H = A r_{ij}^{12} / - B r_{ij}^{10} / \text{(II.7)}$$

$$\text{La fonction } E_H = A' r_{ij}^{12} / - B' r_{ij}^6 / \text{(II.8)}$$

II.2.1.3. Différents champs de force en mécanique moléculaire

Différents champs de force sont proposés dans la littérature, ils se distinguent les uns des autres par les termes dans le développement de l'expression de l'énergie de la molécule. Chacun a un domaine d'application spécifique de sorte que le choix d'un champ de force dépend des propriétés et de l'application du système que l'on veut étudier. Les champs de forces en MM peuvent être groupés en trois classes principales [15].

- ❖ Champs de force contenant uniquement les termes harmoniques.
- ❖ Champs de force utilisant les termes d'ordre s
- ❖ supérieur (cubique, quadratique,...).
- ❖ Champs de force suggérés par Allinger et col. [16] ne considérant pas que les termes de la mécanique moléculaire classique mais aussi les effets chimiques comme l'électronégativité.

MM2 : Il a été développé par Allinger en 1976 et c'est le champ de force le plus utilisé par la communauté des chimistes organiciens [17]. Il a été conçu au début pour les molécules simples (alcane, alcène et alcyne non conjugués, les composés carbonylés, les sulfures, les amines...), mais ses versions améliorées MM3 (1989) [18] et MM4 (1996) [19] lui permettent de traiter des molécules organiques de plus en plus complexes.

MM+ : Est une extension du champ de force MM2, avec l'ajout de quelques paramètres additionnels [20]. MM+ est un champ de force robuste, il a l'aptitude de prendre en considération les paramètres négligés dans d'autres champs de force et peut donc s'appliquer pour des molécules plus complexes tels que les composés inorganiques [21].

AMBER : (Assisted Model Building with Energy Refinement), ce champ de force a été paramétrisé pour les protéines et les acides nucléiques. Il a été utilisé pour les polymères et pour d'autres petites molécules [22].

II.2. 2. Mécanique quantique :

La mécanique quantique est une méthode de calcul qui modélise les systèmes moléculaires en utilisant la théorie quantique. La théorie quantique a été développée, car la mécanique newtonienne classique ne peut pas décrire certains aspects du micro-monde, notamment : la quantification de l'énergie des microparticules, le principe d'incertitude de Heisenberg, la dualité onde-particule etc. [24]

La mécanique quantique explique l'énergie d'une molécule en termes d'interactions entre électrons et noyaux, ce qui concerne l'équation de Schrödinger. [24]

En effet, le comportement électronique et nucléaire des molécules, étant responsable des propriétés chimiques, peut être décrit de façon réaliste à partir de cette équation. Différentes méthodes de résolution ont alors été développées. En particulier, le

développement grandissant des moyens informatiques ont permis le développement de ces méthodes [25].

Les méthodes de structure électronique, telles que la méthode de champ auto-cohérente de Hartree-Fock (HF), est utilisée pour modéliser des propriétés moléculaires [24].

II.2. 2.1. Principe de base :

Elle définit la structure moléculaire comme un noyau autour duquel gravitent des Électrons, qui sont décrit par leur probabilité de présence en un point et représentés par des orbitales [26]. Les équations de la chimie quantique sont basées sur la résolution de l'équation de SCHRÖDINGER qui s'écrit pour les états stationnaires [27] :

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \text{ (II.10)}$$

Où- \hat{H} est l'opérateur hamiltonien, - Ψ est la fonction d'onde associée, décrivant de manière exacte le comportement des électrons, - E est l'énergie totale du système. L'hamiltonien d'un système moléculaire non relativiste est composé d'un opérateur d'énergie cinétique (T) et d'un opérateur d'énergie potentielle (V). Avec des notations usuelles, l'hamiltonien moléculaire s'écrit donc de la façon suivante :

$$H = T_e + V_{ee} + V_{eN} + V_{NN} + T_N \text{ (II.11)}$$

Cette équation ne peut être rigoureusement résolue que pour les systèmes mono-électroniques. La description des systèmes plus complexes nécessite la mise en œuvre d'un certain nombre d'approximations [28]. Le but principal de la chimie théorique quantique est de décrire la structure électronique d'un système (i.e. de décrire les électrons), donc de trouver la fonction d'onde (il existe une autre façon de procéder, dont nous ne parlerons pas, qui consiste à regarder non plus la fonction d'onde ψ mais la densité électronique). [29]

a. Les méthodes **Ab initio** :

Les méthodes *ab initio* sont dérivées de principes théoriques, sans inclusion de données, expérimentales, elles tiennent compte à la fois des électrons et des noyaux dans le traitement. [30] On n'utilise aucun paramètre empirique dans le calcul de l'énergie.

Les méthodes *ab initio* se divisent en deux sous familles : les méthodes Hartree - Fock

(HF, RHF, UHF, ROHF) (Hartree, 1928 ; Fock, 1930), et les méthodes post Hartree-Fock, (MPn, CAS, ...) (Moller, 1934). La principale différence entre ces deux méthodes est que les interactions électroniques sont négligées dans les méthodes HF et réintroduites dans les méthodes post HF. Ces méthodes ne peuvent être appliquées qu'à des systèmes de quelques dizaines d'atomes pour les méthodes HF et d'une dizaine d'atomes seulement pour les méthodes post HF [31].

b. Méthodes semi empiriques :

Les méthodes semi empiriques sont des techniques de résolution de l'équation de Schrödinger de systèmes à plusieurs électrons. Contrairement aux ab initio, les méthodes semi empirique utilisent de données ajustées sur des résultats expérimentaux afin de simplifier les calculs. La longueur et la difficulté des calculs est en grande partie due aux intégrales biélectroniques qui apparaissent aux cours du processus de résolution.

Plusieurs méthodes semi-empiriques ont été développées telles que CNDO, MNDO, NDDO, [32] ...etc. Les méthodes les plus connues sont la méthode AM1 "Austin Model 1" [33] et la méthode PM3 "Parametrization Model 3" [34] qui offrent des avantages réellement significatifs concernant la rapidité du calcul et une plus grande flexibilité dans la dimension du système à étudier.

II.2.3. Dynamique moléculaire

Les premiers pas de la dynamique moléculaire n'ont pu se faire que grâce à l'arrivée des premiers ordinateurs (1957). Mais les premières réelles simulations ont été faites par Rahman, grâce à ses travaux sur la simulation de l'argon liquide en 1964 avec un temps de simulation de 10-11 s, puis de l'eau liquide [35] en 1971.

La mécanique moléculaire permet de calculer la position des atomes et des molécules

Dans leurs états énergétiques minima, à 0 °K c'est à dire sans la moindre vibration ni le moindre mouvement.

La dynamique moléculaire tente à simuler le mouvement des atomes et des molécules au cours du temps pour une température supérieure à 0 °K. Elle consiste à étudier la trajectoire d'une molécule en appliquant les lois de la mécanique classique Newtonienne et elle permet de simuler les mouvements intramoléculaires que l'on peut

visualiser ensuite en temps réel. Ces mouvements correspondent à des vibrations autour d'un minimum, ou au passage d'un minimum à un autre minimum d'énergie [35].

II.2.4. Outils et Méthodologie de QSAR :

II.2.4.1. Paramètres biologiques :

Les données expérimentales utilisées dans la construction des modèles QSAR sont cruciales. Le modélisateur doit garder la trace des données qu'il modélise. La sélection d'un par conséquent, l'établissement d'une base de données est une étape cruciale dans le développement des modèles QSAR.

Ces données doivent idéalement être de haute qualité, ce qui signifie qu'elles doivent être précises. Elles doivent être dignes de confiance et cohérentes. Il est donc important de les choisir parmi celles présentant des incertitudes faibles afin de limiter les barres d'erreurs expérimentales. De plus, le modélisateur doit s'assurer que les données expérimentales utilisées ont été obtenues selon le même protocole. En effet, les circonstances expérimentales ont un impact important sur les valeurs obtenues [36].

Il est également nécessaire que la distribution des données soit aussi homogène et normale que possible. Comme la majorité des méthodes statistiques sont basées sur ce type de distribution, c'est réalisable. [37]

L'efficacité d'un modèle QSAR dépend également du type de molécules qui y sont incluses, plus le modèle présentera des composés de structures proches et similaires, plus il aura de chance d'être performant.

Les données biologiques sont généralement exprimées en logarithmes inverses ($\log 1/C$) afin d'obtenir des valeurs mathématiques plus élevées lorsque les structures sont biologiquement très efficaces [38, 39].

II.2.4.2. Utilisation des descripteurs moléculaires

L'activité biologique ne peut pas être reliée directement à la structure moléculaire ; cette dernière est codée par des grandeurs qui représentent d'une manière quantitative les informations contenues dans la structure moléculaire telles que les caractéristiques Physico-chimiques et structurelles. Ces grandeurs sont appelées descripteurs [40]. Une fois ces derniers disponibles, il est possible d'établir des relations entre ceux-ci et une activité à l'aide des outils de la modélisation [41]. On en dénombre aujourd'hui des

milliers, qui peuvent être calculés ou obtenus de manière empirique. De nombreux logiciels ont été développés pour calculer les différents descripteurs moléculaires tels que Gaussian, ChemOffice, ChemSketch, Marvin Sketch, Dragon, QSARIS.

Dans ce qui suit, nous allons présenter que les descripteurs moléculaires qui ont été Utilisés dans l'ensemble de nos travaux.

Le volume moléculaire : noté MV, en cm³, est défini par la formule suivante :

$$MV = MW/d$$

Avec : MW est le poids moléculaire et d la densité.

Le poids moléculaire : noté MW (appelé aussi le poids de formule), mesuré en daltons (Da). C'est la somme des poids atomiques des différents atomes constituant la molécule. Il est utilisé dans l'étude de transport dont la diffusion et le mode de fonctionnement. Les composés avec des poids plus élevés sont moins susceptibles d'être absorbés et donc ne peuvent pas atteindre le site d'action. Ainsi, essayer de garder des poids moléculaires aussi bas que possible devrait être l'objectif pour établir un médicament. Pour les médicaments délivrés par voie orale le poids moléculaire doit être inférieur ou égal à 500 daltons (optimum autour de 300 daltons) [42].

- La réfractivité moléculaire : La réfractivité moléculaire notée(MR), en m³/mol, est le volume de la substance absorbée par mole de cette substance. Elle est définie par Lorentz-Lorenz [44] par la formule suivante :

$$RM = (n^2 - 1) / (n^2 + 2) * MW / \rho$$

Où : n : l'indice de réfraction.

MW : la masse moléculaire.

MW/ ρ : le volume.

$(n^2 - 1) / (n^2 + 2)$: Facteur de correction.

La polarisabilité : notée (α_e), en (m³), est l'aptitude à la déformation du nuage électronique de la molécule sous l'influence d'un champ électrique uniforme. C'est l'un des paramètres qui traduisent les propriétés moléculaires liées à l'hydrophobie et par

conséquent aux activités biologiques. Elle est calculée à partir de la réfractivité molaire ou du volume molaire comme suit :

$$\alpha_e = 0,3964308 \times MR = 0,3964308 \times (n^2-1) / (n^2+2) MV$$

Le coefficient de partage Octanol/Eau : Le transport, le passage à travers les membranes et l'activité pharmacologique d'une molécule peuvent être conditionnés par son partage entre une phase lipidique et une phase aqueuse, c'est-à-dire son caractère hydrophile. Celui-ci peut être quantifié par le coefficient de partage Octanol-Eau, noté ($\log P$), qui mesure la solubilité différentielle d'un soluté dans ces deux solvants non miscibles. C'est une mesure importante pour l'identification de la similarité médicamenteuse, selon la règle de Lipinski, les médicaments délivrés par voie orale doivent avoir des valeurs de $\log P$ supérieures ou égales à -2 et inférieures ou égales à 5) [43]. Il est défini par la formule suivante :

$$\text{LogP} = [\text{Octanol}] / [\text{H}_2\text{O}]$$

[Octanol] et [H₂O] sont les concentrations du soluté dans l'Octanol et l'eau.

Les composés qui ont les valeurs de $\log P > 0$ sont dites lipophiles, et les composés qui ont les valeurs de $\log P < 0$ sont dites hydrophiles. Si le $\log P$ est positif et très élevé, cela exprime le fait que la molécule est plus soluble dans l'Octanol que dans l'eau, ce qui reflète son caractère lipophile, et inversement, si le $\log P$ est négatif cela signifie que la molécule est hydrophile.

Un $\log P$ nul signifie que la molécule est aussi soluble dans un solvant que dans l'autre.

Références :

- 1- H. Dorsett and A. White, Overview of Molecular Modelling and Ab initio Molecular Orbital Methods Suitable for Use with Energetic Materials, Salisbury South Australia 5108, Australia, 9, (2000).
- 2- E. Derety, J. Mol. Structr. (Theochem), 1999, 459, 273
- 3- H.-D. Höltje, and G. Folkeis, Molecular Modeling Basic Principles and Applications. VCH, USA, New York (1997).
- 4- T.Salah, O.Afoufou, T.ziani, S.bouchekioua, Evaluation spectroscopique de L'hydrosolubilité de métronidazole, antibiotique, en présence de différents agents Hydrotropiques, Université Med. Khider Biskra, 2011.
- 5- F. Lerbet-Sereni, Expériences de la modélisation, modélisation de l'expérience, Editions L'Harmattan, 2004.
- 6- M. Shahamat, A.D.Rey. Chemical Engineering Science, 121, 100, 2015..
- 8- D. H. Andrews, Phys Rev. 1930; 3: 36-544.
- 7- L.P. Hammett, The effect of structure upon the reactions of organic compounds. Benzene derivatives, J. Am. Chem. Soc, 59, 96-103, 1937.
- 9- S. ZIRAH. Thèse de doctorat. L'Université Pierre et Marie Curie-Paris VI, 2004.
- 10- F. Bo-tao, Z. Rui –sheng, Introduction to computer chemistry, Lanzhou University Press, 1999.
- 11- S. Belaidi, Thèse de doctorat, Université de Batna, 2002.
- 12- U. Burkert, N. L. Allinger. Molecular Mechanics, ACS Monograph 177. American Chemical Society, Washington DC, 1982.
- 13- A. Y. Meyer, R. F. Forrest, J. Am. Chem. Soc. 1981; 103: 4664-4673.
- 14- A. Gaudel-Siri. Habilitation à Diriger les Recherches, Université d'Aix-Marseille, 2015.

- 15- T. Shimanouchi, Force constants of small molecules, *Pure Appl. Chem*, 7, 131-146, 1963.
- 16- N.L. Allinger, *Q. C. P. E.*, 3, 32, 1983.
- 17- N.L. Allinger, Y.H. Yuh, J-H. Lii, Molecular mechanics. The MM3 force field for hydrocarbons, *J. Am. Chem. Soc.*, 111, 8551-8566, 1989.
- 18- N.L. Allinger, K. Chen, J-H. Lii, An improved force field (MM4) for saturated Hydrocarbons, *J. Comp. Chem*, 17, 642-668, 1996.
- 19- G.B. Jones, B.J. Chapman, π stacking effects in asymmetric synthesis, *J. Syn. Org. Chem*, 5, 475-497, 1995.
- 20- A. Hocquet, M. Langgard, An evaluation of the MM+ force field, *J. Mol. Model*, 4, 94-112, 1998.
- 21- S.J. Weiner, P.A. Kollman, T. Nguyent, D.A. Case, An all atom force field for Simulations of proteins and nucleic acids, *J. Comput. Chem*, 7, 230-252, 1986.
- 22- W.L. Jorgensen, J.T. Rives, The OPLS [optimized potentials for liquid simulations] potential functions for proteins, energy minimizations for crystals of cyclic peptides and crambin, *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 1657-1666, 1988.
- 23- S. Durdagi, thesis of doctorate, Berlin University (2009).
- 24- J. Hladik; M. Chrysos; P.-E. Hladik. L.U. Ancarani, *Mécanique quantique*, Masson, 1997.
- 25- K. Aggarwal, J.M. Khurana. *Journal of Molecular Structure*, 1079, 21, 2015.
- 26- B. Donald, K. Boyd, B. Lipkowitz. *J. Chem. Educ.* 1982; 59: 269.
- 27- E. Schrödinger. *Ann. Phys. Leipzig*. 1926; 79: 361, 489, 734.
- 28- E. Derety. *J. Mol. Structr. (Theochem)*, 1999 ; 459: 273.
- 29- Nicolas Chéron, *Rappels de chimie théorique*. Ecole Normale Supérieure de Lyon, 2011.
- 30- W.C. Ripka & J.M. Blaney, "Topics in Stereochemistry", Eds .Eliel & Wilen, 1991.

- 31- T. Sotomatsu, Y. Murata, T. Fujita, *J. Comput. Chem*, 10, 94, 1989.
- 32- J. L. Rivail, *Elements de chimie quantique à l'usage des chimistes*, CNRS Editions, Paris, 1999.
- 33- M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healy, J. J. P. Stewart, The development and use of quantum mechanical molecular models, *J. Am. Chem. Soc*, 107, 3902-3909, 1985.
- 34- J. J. P. Stewart, Optimization of parameters for semiempirical methods I. Method, *J. Comput. Chem*, 10, 209–220, 1989.
- 35- F. Li, H. Wu, L. Li, X. Li, J. Zhao, W. J. G. M. Peijnenburg, Docking and QSAR Study on the binding interactions between polycyclic aromatic hydrocarbons and Estrogen receptor, *Ecotoxicol. Envi. Saf*, 80, 273–279, 2012.
- 36- A. Tropsha, Best practices for QSAR model development, validation, and exploitation, *Mol Inform*, 29, 476–488, 2010.
- 37- S. Chatterjee, A. S. Hadi, B. Price, *Regression analysis by example*, Wiley-Interscience, New York. 2000.
- 38- H. T. N. Phuong, Synthèse et étude des relations structure/activité quantitatives (QSAR/2D) d'analogues Benzo[c]phénanthridiniques, Thèse de doctorat, Université d'Angers. France, 2007.
- 39- N. L. Mai, Y-M Koo, Quantitative prediction of lipase reaction in ionic liquids by QSAR using COSMO-RS molecular descriptors, *Biochem. Engin. J*, 87, 33-40, 2014.
- 40- J. Wu, Y. Wang, Y. Shen, Molecular docking and QSAR analysis on maleimide Derivatives selective inhibition against human monoglyceride lipase based on various Modeling methods and conformations, *Chemomet, Intel. Lab. Syst*, 131, 22-30, 2014.
- 41- S. Chtita, Modélisation de molécules organiques hétérocycliques Biologiquement actives par des méthodes QSAR/QSPR. Recherche de nouveaux Médicaments. Thèse de doctorat. Université Moulay Ismaïl, Meknès, 2017.

- 42- C.A. Lipinski, F. Lombardo, B.W. Dominy, P.J. Feeney, Experimental and Computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings, *Adva.Dru.Deliv.Rev*, 6, 3–25, 1997.
- 43- S. Mannan, *Lee's Loss Prevention in Process Industries: Hazard Identification, Assessment and Controll*, Elsevier Butterworth-Heinemann, Burlington, 2005.
- 44- H.A. Lorentz, “Über die Beziehung zwischen der Fortpflanzungsgeschwindigkeit des Lichtes und d.

III.1. INTRODUCTION :

La recherche et la synthèse de nouveaux composés chimiques et biochimiques sont aujourd'hui souvent associées à une étude par modélisation moléculaire [1].

Grace au développement informatique de ces dernières années et à l'essor du calcul parallèle intensif en particulier, la modélisation moléculaire est devenue un véritable atout pour la conception de médicaments. La modélisation moléculaire est une technique permettant, non seulement d'afficher, simuler, analyser, calculer et stocker les propriétés des molécules mais aussi de manipuler les modèles des structures en deux ou trois dimensions [2].

Le mécanisme de migration des électrons dans les molécules est noté dans la théorie électronique et est considéré sous de nombreux critères. En outre, il existe des termes qui se concentrent davantage sur l'idée d'électron, comme le caractère, électrophile et nucléophile, ainsi que les donneurs et les accepteurs d'électrons [3].

On peut se rendre compte que ces concepts puissent être reliés qualitativement à l'échelle de la densité d'électrons ou de la charge électrique.

Dans la théorie Électronique, les comportements statiques et dynamiques des molécules sont expliqués par les effets électroniques qui sont fondées sur rien d'autre que la distribution des électrons dans une molécule.

De nombreux scientifiques, dont Pauling, Slater, Mulliken, Roothaan, Löwdin, Hückel, Parr, et d'autres, ont créé et développé la notion d'"orbite", qui était auparavant utilisée pour construire la fonction d'une onde, qui a été traditionnellement utilisée pour interpréter les propriétés moléculaires.

Cependant, si l'on s'intéresse à la propriété locale de l'interaction, on peut Identifier une différence claire entre les rôles des deux types d'interactions orbitales. Par conséquent, on a constaté au fil du temps que la délocalisation électronique se produit LUMO et HOMO est désormais le facteur le plus important qui détermine la facilité d'une réaction chimique et le chemin stéréo-sélectif, indépendamment des processus intramoléculaires et intermoléculaires.

En général, la délocalisation électronique conduit à la stabilisation en raison de l'idée de "conjugaison", qui est l'une des plus anciennes notions chimiques.

Dans le positif, les mécanismes de stabilisation doivent être basés sur la chimie. Les composés aromatiques sont détectés dans différents systèmes. La discussion de cette Stabilisation de délocalisation à état de transition ou sur le chemin de réaction ; était Rien que la théorie de réactivité mentionnée jusqu'ici [3].

III.2. ETUDE DE NOYAU DE BASE LE FURANE :

III.2.1. COMPARAISON STRUCTURALE ET ELECTRONIQUE DU NOYAU DE BASE :

Nous avons étudié en profondeur les paramètres structuraux et électroniques de la conformation préférée du noyau à base de furane

(Figure III. 1).

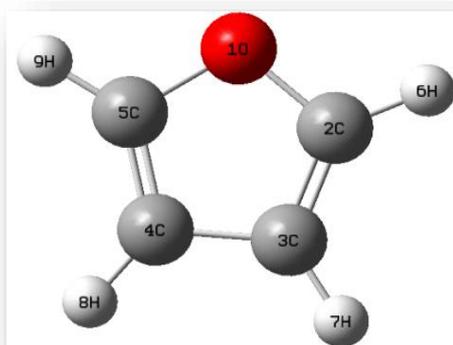


Figure III. 1 : Schéma du noyau de base.

Mécanique Moléculaire : (AMBER) ; (Logiciel HyperChem Professional).

- ❖ La méthode quantique :(Ab initio HF/ 6-31G (d)) ; (Logiciel HyperChem Professional).
- ❖ La méthode quantique :(semi-empirique PM3/STO-3G) ; (Logiciel HyperChem Professional).

L'objectif de notre recherche est de calculer les propriétés structurales et électroniques à l'aide de diverses méthodes de calcul théorique et de voir s'il existe une corrélation entre les résultats calculés et les résultats expérimentaux.

Les calculs visent les caractéristiques suivantes :

- Les distances entre les atomes liés (Tableau III.1).
- Les angles de valence formés par trois atomes liés (Tableau III.2).
- Les angles dièdres formés par quatre atomes successifs (Tableau III.3).
- Les charges de chaque atome par la méthode PM3 et la méthode HF

(Tableau III.4).

Tableau III.1 : Distance entre atome liés en (Å).

Distance	MM	PM3	HF	EXP
O1-C2	1,4116	1,4313	1,4383	1,3621
C2-C3	1,5274	1,5396	1,5532	1,3609
C3-C4	1,5299	1,5386	1,5514	1,4309
C2-H6	1,0990	1,0900	1,0970	1,0750
C3-H7	1,0908	1,0900	1,0863	1,0768

Tableau III.2 : Angle de valence en ($^{\circ}$).

Angle	MM	PM3	HF	EXP
O1-C2-C3	104,56	104,56	106,92	110,68
C2-C3-C4	103,90	103,70	106,63	106,50
C2-O1-C5	106,57	101,78	105,03	106,55
O1-C2-H6	109,47	110,67	110,53	115,92
C2-C3-H7	109,92	110,88	110,80	127,95

Tableau III.3 : Angles dièdres en (°).

Angle	MM	PM3	HF	EXP
C5-O1-C2-C3	0	0	0	0
C2-O1-C5-C4	0	0	0	0
O1-C2-C3-C4	0	0	0	0
C2-C3-C4-C5	0	0	0	0
C3-C4-C5-O1	0	0	0	0

Tableau III.4 : Les charges nettes atomiques du furane.

Atome	PM3	Ab initio/HF/
O1	-0,272	-0.543
C2	0,062	0.335
C3	-0,123	-0.063
C4	-0,123	-0.063
C5	0,062	0.335

INTERPRETATION :

Il est intéressant de noter que les résultats obtenus par les différentes méthodes de calcul sont semblables (voir les tableaux 1, 2, et 3).

- ❖ Pour les distances atomiques :
 - L'écart varie de 0. 1A° entre les résultats obtenus par la méthode

MM et les résultats expérimentaux.

- L'écart varie de 0.07\AA° entre les résultats obtenus par la méthode PM3 et les résultats expérimentaux.
- L'écart varie de 0.09 \AA° entre les résultats obtenus par la méthode HF et les valeurs expérimentales.
- ❖ Pour les angles de valence :
 - L'écart varie de 6.64° entre les résultats obtenus par la méthode MM et les résultats expérimentaux.
 - L'écart varie de 7.20° entre les résultats obtenus par la méthode PM3 et les résultats expérimentaux.
 - L'écart varie de 5.59° entre les résultats obtenus par la méthode HF et les résultats expérimentaux.
- ❖ Pour les angles dièdres :

On remarque que : tous les angles sont nuls, donc on dit que le furane a une structure plane parfaite.
- ❖ Pour les charges nettes
 - L'écart varie de 0.03, on dit que les résultats calculés par les méthodes PM3 et HF sont presque similaires.

III.4. CONCLUSION :

Après avoir comparé les résultats structuraux et électroniques obtenus par les différentes méthodes théoriques (MM, PM3, HF), on a découvert qu'il existe une similitude entre les résultats calculés obtenus par les différentes méthodes.

Les résultats du calcul et les résultats expérimentaux sont comparés. Il y a une similitude dans les résultats obtenus. La méthode PM3 est la méthode la plus appropriée pour faire des calculs sur le noyau du furane.

On a trouvé que :

- L'étude géométrique permet de voir clairement que la forme générale de furane est plane et aromatique.

CHAPITRE III : Etude de la géométrie et les propriétés électroniques du noyau de base : le furane et ses dérivés.

- La présence d'une résonance électronique au noyau de base furane.

Référence:

[1] P. Bultinck, Computational Medicinal Chemistry for Drug Discovery, Dekker, New York, 2004.

[2] N. Trong Anh, Orbitales frontières : Manuel pratique, Inter Editions /CNRS Editions, 1995.

[3] KENICHI FUKUI; « THE ROLE OF FRONTIER ORBITALS IN CHEMICAL REACTIONS »; Department of Hydrocarbon Chemistry, Kyoto University, Sakyo-ku, Kyoto 606, Japan; 1981; 19; 9-11, 13-17.

IV.1 INTRODUCTION

Une relation quantitative structure-activité (également connue sous le nom de QSAR +ou relation quantitative structure-propriété) est un type de connexion quantitative structure-activité. La relation quantitative structure-propriété (également connue sous le nom de QSPR) est une méthode permettant de corrélérer une structure chimique avec un effet bien défini, tel que l'activité biologique ou la réactivité chimique.

Ainsi, l'activité biologique peut être quantifiée, comme la quantité de matière nécessaire pour obtenir une certaine réponse biologique. En outre, lorsque les propriétés ou les structures physicochimiques sont exprimées en chiffres, une relation mathématique, ou relation quantitative structure-activité, peut être proposée entre les deux. L'expression mathématique qui en résulte peut alors être utilisée comme un prédicteur d'événements futurs. Une réponse biologique à des structures qui sont similaires.

La méthode QSAR la plus commune est de la forme : activité = f (propriétés physico-chimiques et/ou structurales) [1].

Dans ce travail, nous nous intéressons à l'étude des propriétés physico-chimique du furane et ses dérivés qui permettent de prévoir les paramètres physicochimiques qui sont influent sur l'activité biologique, afin de prédire l'activité biologique de nouvelles molécules.

IV.2. SELECTION D'UNE SERIE BIOACTIVE DES DERIVES DES FURANES :

Plusieurs dérivés du furane présentent des propriétés pharmacologiques importantes. Ils sont utilisés dans le traitement et la prévention d'un grand nombre de maladies. Pour étudier les propriétés physicochimiques du furane, nous avons sélectionné une série bioactives de dérivés du furane [11]. Ces molécules bioactives sont représentées dans le tableau IV.1.

Tout d'abord, les furanes ont été optimisées par la méthode de mécanique moléculaire (champ de force MM+) en utilisant le logiciel HyperChem Professional.

Le module « propriétés QSAR » de l'HyperChem a été utilisé pour calculer les paramètres suivants : la polarisabilité (Pol), la réfractivité molaire (MR), le coefficient de partage octanol/eau (log P), l'énergie d'hydratation (HE), le volume moléculaire (VM), la surface moléculaire (SAG) et le poids moléculaire (MM). Les résultats de calculs des paramètres physicochimiques de la série sélectionnées sont représentés dans le tableau IV.3.

IV.2.1 NOMENCLATURE DE LA SERIE -GLUCOSIDASE PAR HYDROXYLE FONCTIONNALISE 2 - ARYLBENZO[b] FURANES :

Tableau IV.1 : Nomenclature de la série des dérivés du furane.

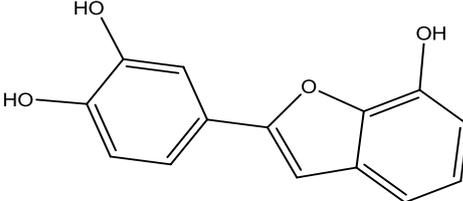
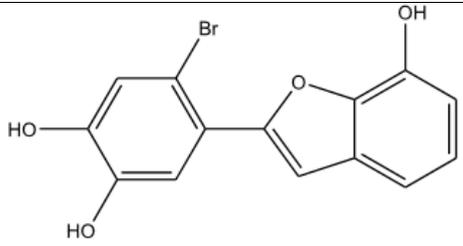
<i>composé</i>	<i>Nomenclature selon l'IUPAC</i>	<i>Référence</i>
1	4-(7-Hydroxybenzofuran-2-yl) benzene-1,2-diol	[11]
2	4-bromo-5-(7- hydroxybenzofuran -2-yl)benzene-1,2-diol	[11]
3	4-(Benzofuran-2-yl)-5-bromobenzene-1,2-diol	[11]
4	5-(Benzofuran-2-yl)-4-bromobenzene-1, 2,3-triol	[11]
5	5-(5-Bromo-7-hydroxybenzofuran-2-yl)benzene-1,2,3-triol	[11]
6	4-(4-Bromo-7-hydroxybenzofuran-2-yl) benzene-1, 2-diol.	[11]

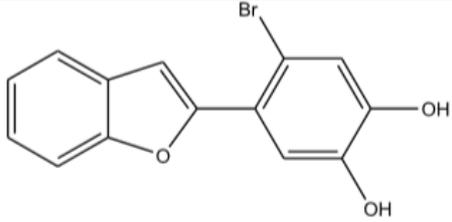
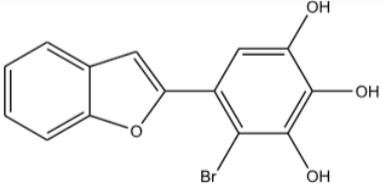
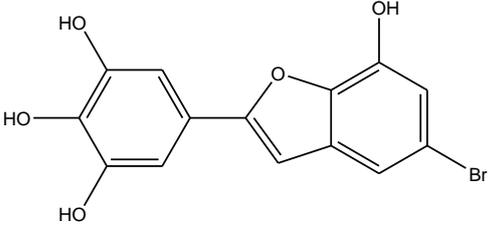
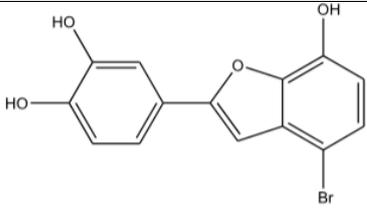
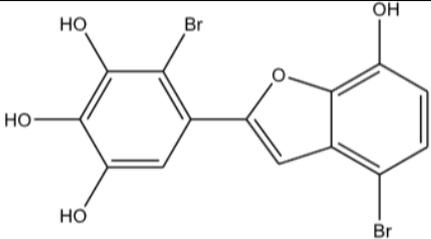
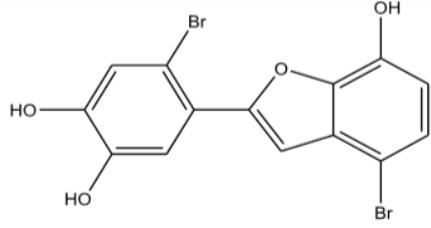
7	4-Bromo-5-(4-bromo-7-hydroxybenzofuran-2-yl)benzene-1,2,3-triol	[11]
8	4-Bromo-5-(4-bromo-7-hydroxybenzofuran-2-yl)benzene-1,2-diol	[11]
9	5-(7-Hydroxybenzofuran-2-yl) benzene-1, 2,3-triol	[11]
10	5-(Benzofuran-2-yl) benzene-1, 2,3-triol	[11]
11	4-(5-Bromo-7-hydroxybenzofuran-2-yl)benzene-1,2-diol	[11]
12	(E)-Ethyl 3-(2-(3,4-dihydroxyphenyl)-7-hydroxybenzofuran-4-yl) acrylate	[11]

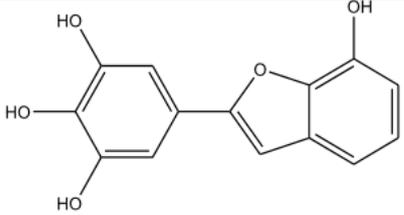
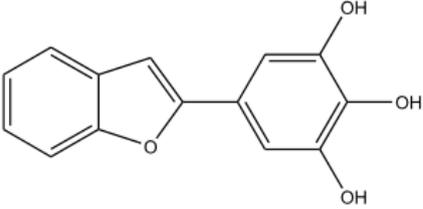
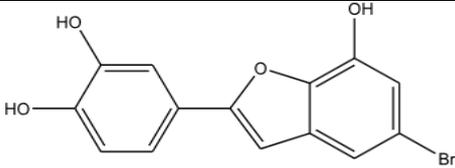
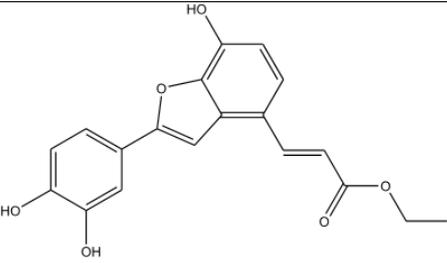
IV.2.2 STRUCTURES CHIMIQUES DE LA SERIE -GLUCOSIDASE

PAR HYDROXYLE FONCTIONNALISE 2 - ARYLBENZO[b] FURANES :

Tableau IV.2 : structures chimiques de la série des dérivés du furane.

Composé	Structure
1	
2	

3	
4	
5	
6	
7	
8	

9	
10	
11	
12	

IV.3 : ETUDE DES PROPRIETES PHYSICOCHIMIQUES DES DERIVES DU FURANE :

Dans cette partie de notre étude, on a étudié quelque propriété physico-chimique de dérivés du furane.

L'estimation des paramètres amphiphiliques a été réalisée par le module propriété QSAR en utilisant le logiciel HyperChem Professional dans le tableau IV.3 sont rassemblés les paramètres amphiphiliques.

Nous avons étudié sept propriétés physico-chimiques de la série de huit dérivés du furane, les propriétés mis en jeu sont :

La surface grille (SAG), le volume moléculaire (V), l'énergie d'hydratation

(HE), la lipophile (Log P), la réfractivité molaire (MR), la polarisabilité (Pol) et la masse moléculaire (MW) représentées sur le tableau suivant :

Tableau IV.3 : Paramètres QSAR pour le 2- arylbenzo[b]furane

<i>Composés</i>	<i>SAG</i> (Å ²)	<i>Vol</i> (Å ³)	<i>MW (uma)</i>	<i>Pol</i> (Å ³)	<i>HE</i> (Kcal/mol)	<i>MR</i> (Å ³)	<i>Log P</i>
1	423.07	654.68	242.23	25.35	-21.65	74.61	-2.44
2	438.75	698.11	321.13	27.97	-21.88	82.15	-2.39
3	434.66	693.48	305.13	27.33	-15.40	80.54	-1.36
4	460.58	702.48	323.14	28.16	-16.66	80.54	-1.61
5	465.41	732.89	337.13	28.61	-28.04	80.75	-3.41
6	451.68	713.62	321.13	27.97	-21.97	82.15	-2.39
7	479.06	784.94	416.02	31.23	-25.49	91.29	-3.36
8	469.07	769.27	400.02	30.60	-21.55	89.68	-2.33
9	444.73	684.87	260.25	26.17	-25.33	74.61	-2.69
10	421.98	550.30	242.23	25.35	-22.55	74.61	-2.44
11	458.27	729.84	321.13	27.97	-21.73	82.15	-2.39
12	571.67	919.81	340.33	35.05	-22.83	100.37	-2.27

Grande valeur : rouge ; Petite valeur : vert

IV-3-1.L'INTERPRETATION DES RESULTATS OBTENUES PAR L'ETUDE :

IV-3-1-1.VOLUME ET SURFACE MOLECULAIRE :

Le volume moléculaire et la surface moléculaire sont défini 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

$$V=MW/D \quad (IV.4)$$

Où :

MW : est la masse moléculaire.

D : est la densité [12].

INTERPRETATION :

D'abord cette relation on remarque que le volume et la surface moléculaire sont lié à la masse molaire donc ça explique que les valeurs de le volume et la surface sont généralement proportionnelles aux valeurs des masses molaires, les valeurs de le volume moléculaire varié entre (550.30- 919.81 Å³), les valeurs de la surface moléculaire varié entre (421.98 – 571.67 Å²) et les valeurs de la masse molaire varie entre (242.23- 416.02 UMA)

IV-3-1-2.POLARISABILITE :

INTERPRETATION :

La polarisabilité et la réfractivité molaire augmentent relativement avec la taille et le poids moléculaire des furanes étudiés (tableau IV.3). Ce résultat est en accord avec la formule de Lorentz-Lorenz qui donne une relation entre polarisabilité, la réfractivité molaire et le volume.

Cette relation montre que la réfraction molaire et la polarisabilité sont Proportionnelles avec le volume et la masse moléculaire. Les composes 7 et 12 sont des furanes substitués par des radicaux volumineux, ces deux composés possèdent des grandes valeurs de polarisabilité (31.23) et (35.05) et de réfractivité molaire (91.29) et (100.37) respectivement (tableau IV.3).

Les (composés 1 et 10) sont les petites dérivés dans la série étudiée du furane il possède une petite valeur de la polarisabilité (25.35) et de réfractivité molaire (74.61).

IV-3-1-3. L'ENERGIE D'HYDRATATION :

L'énergie d'hydratation est le facteur clé, déterminant la stabilité des différentes conformations moléculaires.

Les liaisons hydrogènes constituent un cas particulier d'une interaction dipôle – dipôle. Les groupements donneurs sont : F-H, O-H, N-H, Cl-H, P-H. Les groupements accepteurs doivent obligatoirement porter un doublet disponible : F, O, N, mais aussi Cl, S et P et les entités chargées telles que l'anion carboxylate, par exemple.

L'énergie de liaison hydrogène est généralement de 2 à 10 Kcal/mol et les longueurs des liaisons hydrogène sont intermédiaires, elles sont plus longues que les liaisons covalentes mais plus courtes que les liaisons de Van der Waals.

L'union de deux moléculaires 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 d'électrons [3].

En effet dans les milieux biologiques les molécules polaires, s'entourent de 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 accepteurs de proton avec l'atome d'hydrogène.

Les premiers correspondent au complexe avec la plus forte liaison hydrogène.

Ces molécules hydratées se déshydratent au moins partiellement avant et lors de leur interaction. Ces interactions de faible énergie, que l'on observe notamment entre messagers et récepteurs, sont généralement réversibles [4].

INTERPRETATION :

L'énergie d'hydratation en valeur absolue, la plus importante (-15.40kcal/mol) a été observée pour le composé 3. La plus faible valeur d'énergie d'hydratation (-28.04 kcal/mol) a été observée pour le composé 5.

La différence essentielle entre les deux substances est l'augmentation de sites accepteurs des protons pour le deuxième par rapport au premier. Ces propriétés

Favorise le deuxième, non seulement par la fixation sur le récepteur, mais en plus l'active, c'est-à-dire déclenche une série des r actions enzymatiques. Il s'agit donc d'un antagoniste par rapport au récepteur.

En effet, dans les milieux biologiques, les molécules polaires sont entourées par les molécules d'eau où les liaisons hydrogènes peuvent être établies entre les molécules d'eau et ces molécules. Les sites donneurs de protons interagissent avec l'atome d'oxygène de l'eau et les sites accepteurs de protons interagissent avec l'atome d'hydrogène. Ces molécules hydratées sont partiellement déshydratées avant et lors de leurs interactions. Ces interactions de faible énergie et généralement réversibles, que l'on observe généralement avec les différents récepteurs biologiques [4].

IV-3-1-4. REFRACTIVITE MOLAIRES :**INTERPRETATION :**

A la lumière de nos résultats, on remarque que les valeurs de réfractivités molaires est proportionnelles aux valeurs des volumes, les valeurs des réfractivités molaires varié entre ($74.61\text{\AA}^3 - 100.37\text{\AA}^3$).

IV-5-1-5. COEFFICIENT DE PARTAGE P :

La lipophilie est un facteur important dans les processus de solubilité, d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion, ainsi que, l'activité pharmacologique. Hansch et Leo ont démontrés que les molécules très lipophiles se réparties et conservées à l'intérieur des couches lipidiques des membranes cellulaires [5].

Pour une bonne biodisponibilité orale, le log P doit être supérieur à zéro et inférieur à 3 ($0 < \log P < 3$). En effet, Pour un log P trop élevé, le médicament présente une faible solubilité aqueuse. Dans le cas d'un log P très faible, le médicament présente une difficulté de se pénétrer dans les bicouches lipidiques des membranes cellulaires [6].

A l'opposé de l'énergie d'hydratation, la lipophilie augmente proportionnellement avec le caractère hydrophobe des groupes substituants.

INTERPRETATION :

A partir des résultats obtenus dans le tableau, on remarque que le composé 5 présente le coefficient de partage (Log P) le plus bas -3.41, vient ensuite les composés

7 (-3.36) et 9 (-2.69), ces molécules sont les produits les plus hydrophiles. Ces composés donnent une bonne solubilité aqueuse, mais une faible absorption et pénétration, en raison de leur mauvaise perméabilité par diffusion passive. Ces composés ont une tendance élevée d'éliminer par les reins [6].

Le composé 3 possède de valeur élevée de log P (-1.36). Ce composé possède généralement une bonne absorption intestinale, en raison d'un bon équilibre entre la solubilité et la perméabilité par diffusion passive ; l'élimination métabolique est faible, en raison de faibles liaisons avec les enzymes métaboliques.

IV.4.SURFACE MOLECULAIRE ET POTENTIEL

A-ELECTROSTATIQUE :

Le potentiel électrostatique moléculaire est l'énergie potentielle d'un proton à un emplacement particulier à proximité d'une molécule.

Le potentiel électrostatique moléculaire de surface MESP qui est un terrain de potentiel électrostatique mappé sur la surface de densité iso-électronique l'importance de la MESP réside dans le fait qu'il affiche simultanément la taille moléculaire et de la forme.

B-POTENTIEL ELECTROSTATIQUE NEGATIF :

Correspond à l'attraction du proton par la densité concentré d'électrons dans les molécules (de paires libres, des liaisons π , etc) (de couleur dans les tons de rouge).

C-POTENTIEL ELECTROSTATIQUE POSITIF

Correspond à la répulsion du proton par les noyaux atomiques dans les régions où la densité d'électrons de faible existe et la charge nucléaire est incomplètement blindé (de couleur dans les tons de bleu).

Le MESP peut être utilisé pour distinguer les régions sur la surface qui sont riches en électrons (soumis à une attaque électrophile) parmi ceux qui sont pauvres électrons (soumis à une attaque nucléophile) et a été trouvé pour être un outil très

Pratique dans l'exploration de corrélation entre la structure moléculaire et la propriété physico-chimique des molécules bioactives et des médicaments.

Le potentiel V électrostatique (r) en tout point de l'espace autour d'une molécule par une distribution de charge est donnée par :

$$V(r) = \sum \frac{Z_A}{|R_A - r|} - \int \frac{\rho(r')}{|r' - r|} dr' \quad (IV.5)$$

Où la sommation s'étend sur tous les noyaux A dans la molécule et des effets de polarisation et d'assainissement sont négligés.

Z_A est la charge du noyau A, située à R_A et $\rho(r')$ est la fonction de densité d'électrons de la molécule.

Les différentes valeurs du potentiel électrostatique sur la surface sont représentées par des couleurs différentes. Les augmentations potentielles dans l'ordre :

Rouge < orange < jaune < vert < Blue.

Où le bleu indique la plus forte attraction (sous réserve de l'attaque nucléophile) et rouge indique la répulsion plus fort (Sous réserve de l'attaque électrophile).

IV.5.EFFICACITE LIPOPHILE ET LES REGLES DE LIPINSKI :

Dans ce travail, nous avons étudié sept propriétés physiques et chimiques de douze des dérivés du furane (tableau.6) par rapport à leur activité. Les propriétés concernées sont : le volume molaire (Vol), l'énergie d'hydratation (EH), coefficient de partage octanol / eau (log P), la réfractivité molaire (RM), polarisabilité (Pol) et le poids moléculaire (MM).

La prédiction computationnelle de l'absorption (diffusion passive) des médicaments et de la perméabilité intestinale a attiré beaucoup d'attention récemment. Les propriétés les plus importantes qui affectent la perméabilité intestinale passive d'une molécule sont la lipophilicité, l'hydrophilicité, la taille et la charge. L'effet Individuel de chaque facteur est difficile ou même impossible à déterminer parce qu'ils se produisent simultanément. Peut-être la règle la plus largement utilisée pour la prédiction de l'absorption intestinale passive est la règle de 5 introduit par Lipinski et son groupe.

En outre, nous avons étudié la règle de Lipinski à identifier les composés « drug-like ». Lorsqu'il y a une absorption riche ou perméabilité est plus probable [7] :

1. Sa masse moléculaire est inférieure ou égale à 500 Da.
2. Elle possède moins ou 5 donneurs de liaisons hydrogène (hétéroatomes avec au moins un atome d'hydrogène et sans charge négative exemple les groupements OH et NH).
3. Elle possède moins ou 10 accepteurs de liaisons hydrogène (atomes d'azote, d'oxygène).
4. Sa valeur de log P est inférieure ou égale à 5. [8]

Enfin, nous avons étudié l'efficacité lipophile pour faciliter l'optimisation de l'affinité par rapport au caractère lipophile ; elle fournit une manière d'évaluer l'affinité d'un composé par rapport à son caractère lipophile. Le défi consiste à Augmenter la puissance sans augmenter la lipophilie en même temps [9]. Leeson et Springthorpe définis l'efficacité lipophile (LipE) comme suit [10] :

$$\text{LipE} = \text{pIC}_{50} - \log P \quad (\text{IV.6})$$

Tableau IV.4 : les paramètres de Lipinski, Efficacité lipophile (LipE) des dérivés du furane.

<i>Composé</i>	<i>pIC₅₀</i>	<i>log P</i>	<i>LipE</i>	<i>MM</i> <i>(uma)</i>	<i>DH</i>	<i>AH</i>	<i>Nombre</i> <i>de</i> <i>violations</i>

1	1.9	-2.44	4.34	242.23	3	4	0
2	7.1	-2.39	9.49	321.13	3	3	0
3	7.7	-1.36	9.06	305.13	2	4	0
4	8.5	-1.61	10.11	323.14	1	5	0
5	3.0	-3.41	6.41	337.13	4	1	0
6	6.4	-2.39	8.79	321.13	4	2	0
7	12.4	-3.36	15.76	416.02	3	1	0
8	6.4	-2.33	8.73	400.02	4	1	0
9	9.2	-2.69	11.89	260.25	3	3	0
10	8.2	-2.44	10.64	242.23	2	5	0
11	7.5	-2.39	9.89	321.13	4	2	0
12	8.9	-2.27	11.17	340.33	4	4	0

AH : accepteur d'hydrogène, DH : donneur d'hydrogène.

INTERPRETATION :

La règle de Lipinski est la plus utilisée pour caractériser les composés « drug-like ». Nous rappelons que cette règle a pour but d'identifier les composés posant des problèmes d'absorption et de perméabilité. Les composés ne validant pas au moins deux de leurs critères ont de très fortes chances d'avoir des problèmes d'absorption ou de perméabilité.

Tous les composés de la série ont une masse molaire inférieure à 500 Da et on a tous les composés sont vraisemblablement solubles et traverseront facilement les membranes cellulaires et ils conformes aux règles 2 et 3 pour tous les composés. Ils sont sans doute peu polaires et facilement absorbés ; et ils répondent à la règle 4 sont solubles en solution aqueuse et donc capables d'atteindre la surface des membranes et ont une tolérance gastrique. Les médicaments les plus efficaces sont donc d'habitude le fruit d'un compromis : ils ne sont ni trop lipophiles, ni trop hydrophiles.

Cependant, puisque la concentration d'un médicament au niveau de son récepteur dépend, comme nous l'avons vu, de différents facteurs, la pharmacocinétique d'un médicament candidat peut-être fortement influencée par des modifications chimiques, fussent-elles minimales. [8]

Respectivement à l'activité antioxydante un médicament antidiabétique de la série des produits des dérivés du furane, la haute LipE préfère des composés qui tirent une grande partie de leur affinité par des interactions dirigées rendant ainsi l'interaction avec le récepteur plus spécifique. Si l'on peut dire que LipE décrit l'efficacité d'un ligand exploite son caractère lipophile, ET aucune mesure explicite de la taille moléculaire qui est utilisée.

Comme le lipophile est le principal facteur de la promiscuité des composés, LipE devraient être plus sélectifs pour les composés optimisés. Il est suggéré de cibler un LipE dans une gamme de 5-7 ou même plus [11]. Dans la série étudiée LipE est en train de changer au cours de l'optimisation (Tableau IV.4). C'est ce qui explique que log P est le paramètre le plus important pour l'activité inhibitrice contre le diabétique.

D'un autre côté, les composés 6 et 8 atteignent une LipE de 8.79 et 8.73 respectivement, qui ne sont pas situés dans la gamme suggérée de 5-7, ce qui indique

Que ces composés ont été optimisés avec succès, donc sont sélectionnables pour un futur médicament. En comparant les valeurs de log P des composés révèlent que le caractère lipophile a été maintenu relativement constant entre -3.41 et -1.36

IV.6. CONCLUSION :

Pour les valeurs des réfractivités molaires sont proportionnelles aux valeurs de la polarisabilité. Les valeurs importantes de la masse, le volume, la surface, la polarisabilité et la réfractivité molaire sont respectivement 416.02 uma, 919.81 Å³, 571.67 Å², 35.05 Å³ et 100.37 Å³.

L'énergie d'hydratation en valeur absolue, la plus importante (-15.40 kcal/mol) a été observée pour le composé 3. La plus faible valeur d'énergie d'hydratation (-28.04 kcal/mol) a été observée pour le composé 5.

On remarque que le composé 5 présente le coefficient de partage (Log P) le plus bas -3.41, vient ensuite les composés 1 (-2.44) et 7 (-3.36), ces molécules sont les produits les plus hydrophiles. Ces composés donnent une bonne solubilité aqueuse, mais une faible absorption et pénétration, en raison de leur mauvaise perméabilité par diffusion passive. Ces composés ont une tendance élevée d'éliminer par les reins.

Le composé 3 possède de valeur élevée de log P (-1.36). Ce composé possède généralement une bonne absorption intestinale, en raison d'un bon équilibre entre la solubilité du furane et la perméabilité par diffusion passive ; l'élimination métabolique est faible, en raison de faibles liaisons avec les enzymes métaboliques.

Et d'après ce qu'on vu dans la carte MESP la surface moléculaire et le potentiel électrostatique qui se caractérise les régions sur la surface qui sont riches en électrons (soumis à une attaque électrophile) parmi ceux qui sont pauvres électrons (soumis à une attaque nucléophile) à partir l'observation des couleurs ou le bleu indique la plus forte attraction (sous réserve de l'attaque nucléophile) et rouge indique la répulsion plus forte (Sous réserve de l'attaque électrophile).

Par comparaison, des résultats de calcul et les critères de la règle de Lipinski On a remarqué que tous les composés de la série confirment aux ces critères, ils n'ont pas des problèmes d'absorption ou de perméabilité et ils sont acceptable d'être administrer par voie orale.

Tous les composés de la série ont un Log P < 5 sont solubles en solution aqueuse et donc capables d'atteindre la surface des membranes et ont une tolérance gastrique.

En plus, ils possèdent moins de 5 donneurs de liaisons hydrogène et moins de 10 accepteurs de liaisons hydrogène ; Ils sont sans doute peu polaires et facilement absorbés c'est-à-dire ils n'ont pas un fort caractère hydrophile.

D'après l'étude de la relation structure-activité et la règle de Lipinski 5, notre travail est ensuite porté l'étude de l'efficacité lipophile dans la série des dérivés du furane, à partir de nos résultats on a trouvés les composés 6 et 8 atteignent une LipE de 8.79 et 8.73 respectivement, qui sont situés dans la gamme suggérée de 5-7, ce qui indique que ces composés ont été optimisés avec succès.

Références

- [1] David R. Bevan; QSAR and Drug Design. Department of Biochemistry and Anaerobic Microbiology, Virginia Polytechnic Institute and State University Blacksburg, VA 24061-0308 USA, (2010)
- [7] D. VOET et J. G. VOET ; 2005 ; « BIOCHIME » ; 2 édition ; De Boeck & ; Larcier ; Bruxelles ; pp.532
- [2] Jung-Feng, Wei, Jen Lin, Kai-FaHuang, Jian-Haur Liao, Ming-JawDon, Chien-Chang, Yong-JiShiao, Wen-TaiLi. European Journal of Medicinal Chemistry, 93 (2015) 443e451.
- [4] S. Belaidi, M. Omari, T. Lanez et A. Dibi, J. Soc. Alger. Chim. 2004, 14, 27.
- [5] H. Pajouhesh; G. R. Lenz; J. Am. Soc. Exp. NeuroTherap; 2005; 2; 54.
- [6] E. H. Kerns; L. Di; Drug-like Properties: Concepts, Structure Design and Methods: from ADME to Toxicity Optimization; Academic Press; USA.
- [11] J. Pathak; L. Sinha; Theoretical Raman and FTIR vibrational analysis of 2- phenyl-1H-indene-1, 3(2H)-Dione byab initiomethod; J. At. Mol. Sci; 2011; 95-105.
- [8] S. Qaneinasab; Z. Bayat; J. Chem. Pharm. Res ; 2011 ; 3, 561.
- [3] Y. Cohen, ‘‘Pharmacologie moléculaire’’ , Masson, paris, 1978.

Dans ce travail nous avons effectué une étude qualitative de la relation structure / Activité sur une série de douze dérivés de furane. Les molécules étudiées Présentent un Intérêt pharmacologique ou bien biologique. La nature des groupements Qui se lient Sur Le noyau de base des molécules étudiées affecte sur leur propriété Physicochimiques Et par conséquence sur leurs propriétés pharmacologiques.

Tout d'abord, les résultats démontrent que la comparaison structurelle et électronique du noyau de furane présente des résultats similaires en utilisant différentes méthodes de calcul : méthode semi-empirique (PM3) et les méthodes quantiques Ab initio et MM L'efficacité de La méthode (PM3) a été démontré pour faire des calculs .Ensuite, nous avons étudié l'effet de solvant sur les paramètres électroniques du noyau basique de furane.

Par comparaison, les résultats du calcul et les critères de la règle de Lipinski. Il a été noté que tous les composés de la série confirment ces critères, ils n'ont aucun problème d'absorption ou de perméabilité et il est acceptable de les prendre par voie orale.

Tous les composés de la série ont un $\text{Log P} < 5$ qui sont solubles en solution aqueuse et sont donc capables d'atteindre la surface des membranes et de l'endomètre Notre travail est ensuite porté l'étude la règle de Veber explique que tous les composés de la série ayant le nombre des liaisons inférieure à 10, et aussi que tous les composés de notre série avec des valeurs de la surface polaire sont en accord à le règle 2^{ème} de Veber, c'est-à dire tous les valeurs de la surface polaire sont inférieurs à 140 \AA^2 , et ces résultats montre une bonne corrélation avec le transport moléculaire passive à travers les membranes. Donc, il permet l'estimation des propriétés de transport des médicaments.

Pour les valeurs des réfractivités molaires sont proportionnelles aux valeurs de la polarisabilité. Les valeurs importantes de la masse, le volume, la surface, la polarisabilité et la réfractivité molaire sont respectivement 416.02 uma , 919.81 \AA^3 , 571.67 \AA^2 , 35.05 \AA^3 et 100.37 \AA^3 .

L'énergie d'hydratation en valeur absolue, la plus importante (-15.40 kcal/mol) a été observée pour le composé 3. La plus faible valeur d'énergie d'hydratation (-28.04 kcal/mol) a été observée pour le composé 5.

On remarque que le compose 5 présente le coefficient de partage (Log P) le plus bas -3.41 , vient ensuite les composés 1 (-2.44) et 7 (-3.36), ces molécules sont les

produits les plus hydrophiles. Ces composés donnent une bonne solubilité aqueuse, mais une faible absorption et pénétration, en raison de leur mauvaise perméabilité par diffusion passive. Ces composés ont une tendance élevée d'éliminer par les reins.

Et d'après ce qu'on vu dans la carte MESP la surface moléculaire et le potentiel électrostatique qui se caractérise les régions sur la surface qui sont riches en électrons (soumis à une attaque électrophile) parmi ceux qui sont pauvres électrons (soumis à une attaque nucléophile) à partir l'observation des couleurs ou le bleu indique la plus forte attraction (sous réserve de l'attaque nucléophile) et rouge indique la répulsion plus fort.

D'après l'étude de la relation structure-activité et la règle de Lipinski 5, notre travail est ensuite porté l'étude de l'efficacité lipophile dans la série des de dérivés du furane, à partir de nos résultats on a trouvés les composés 6 et 8 atteignent une LipE de 8.79 et 8.73 respectivement, qui sont situés dans la gamme suggérée de 5-7, ce qui indique que ces composés ont été optimisés avec succès.