

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ MOHAMED KHIDER BISKRA

FACULTÉ DES SCIENCES EXACTES ET
DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

Département des Sciences de la matière

THESE

Présentée par

Dalal HARKATI

En vue de l'obtention du diplôme de :

DOCTORAT EN SCIENCES

Option :

Chimie Informatique et Pharmaceutique

Intitulée :

Etude de la structure et des propriétés
physico-chimiques associées, de quelques
molécules bioactives à intérêt pharmaceutique

Soutenue le :

Devant la commission d'Examen

| | | | |
|------------------|------|-----------------------|--------------------|
| M. BARKAT. D | Prof | Université de Biskra | Président |
| M. BELAIDI. S | Prof | Université de Biskra | Directeur de thèse |
| M. DIBI. A | Prof | Université de Batna | Examineur |
| M. DENDOUGI. H | Prof | Université de Ouargla | Examineur |
| M. LANEZ. T | Prof | Université de El Oued | Examineur |
| M. BOUMEDJANE. Y | MC/A | Université de Biskra | Examineur |

Remerciements

Ce travail a été réalisé à l'Université Med Khider Biskra, Département des sciences de la matière, au Laboratoire de Chimie Moléculaire et Environnement (LCME) au sein de l'équipe de Chimie Informatique et Pharmaceutique, sous la direction du Mr. le professeur *Salah BELAIDI*.

Avant tout, je remercie Dieu le tout puissant de m'avoir donné la force et la foi et de m'avoir permis d'arriver à ce stade.

Je tiens tout d'abord à exprimer ma profonde reconnaissance et gratitude au professeur *Salah BELAIDI* pour m'avoir accepté dans son équipe et d'avoir dirigé cette thèse. Qu'il me soit permis de remercier pour son encadrement scientifique, ses conseils précieux, pour m'avoir indiqué les bienfaits du travail en équipe. Toute ma reconnaissance pour l'excellent directeur pour son engagement et encouragement.

Je tiens à adresser mes vifs remerciements à, Monsieur *BARKAT Djamel*, Professeur à l'Université de Biskra, qui m'a fait l'honneur d'accepter de présider le jury de cette thèse.

J'exprime également mes chaleureux remerciements aux membres de jury : Monsieur *DIBI Ammar*, Professeur à l'université de Batna, à Mr. *DENDOUGUI Hocine*, Professeur à l'Université de Ouargla, à Mr *LANEZ Touhami*, Professeur à l'université d'El-Oued, et à Mr *BOUMEDJANE Youcef*, Maître de conférences à l'université de Biskra pour ses précieux conseils.

J'adresse mes remerciements à tous mes collègues de l'équipe de «chimie informatique et pharmaceutique» du laboratoire de recherche LMCE et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Je voudrais remercier toute ma famille, particulièrement mes parents (pour m'avoir toujours soutenue dans mes choix professionnels et personnels. Lesquels m'ont toujours fait confiance et transmis des 'bonnes et sacrées valeurs', mes beaux parents : BENLAMOUDI Mohammed-Séghir (pour m'avoir encouragé et soutenu dans mes études et choix.. Toute ma reconnaissance à ma Tante et belle-mère Oumelkhir-Badia (lesquels sans leurs soutiens je n'aurais jamais pu arriver jusqu'au bout).

A HADJOUJ Tahar et Fairouz qui m'ont été d'un grand secours. A FAR Tahar et Latifa pour leur soutien constant. A ma soeur Meriém, et à mon frère Zaki.

Enfin, il est très difficile pour moi de parler de toi, Fouad mon marie. Les paroles ne suffisent pas pour exprimer mes remerciements.... Merci énormément pour ta patience, ton soutien moral, tes conseils précieux et les discussions intéressantes.

À mes parents
À mes beaux-parents
À mon marie
À ma fille Ouafa
À toute ma famille
À tous ceux que j'aime.

Table des matières

| | |
|------------------------------|------|
| REMERCIEMENTS..... | i |
| TABLE DES MATIÈRES | iv |
| LISTE DES TABLEAUX | viii |
| LISTE DES FIGURES | ix |
| LISTE DES SCHEMAS..... | xi |
| LISTES DES ABREVIATIONS..... | xii |

| | |
|-----------------------------------|----------|
| INTRODUCTION GENERALE..... | 1 |
| Références bibliographiques | 4 |

1^{ère} partie: Revue Bibliographique

CHAPITRE I: MISE AU POINT DE LA SYNTHÈSE, LA REACTIVITE ET DE L'ACTIVITE BIOLOGIQUE DES INDOLES

| | |
|---|----|
| 1. Introduction..... | 6 |
| 2. Synthèses | 6 |
| 2.1. La synthèse de Fischer..... | 7 |
| 2.2. La synthèse de Reissert..... | 7 |
| 2.3. La synthèse de Madelung..... | 8 |
| 2.4. La réaction de Bischler..... | 8 |
| 2.5. La réaction intermoléculaire de Larock..... | 9 |
| 2.6. Réaction de Diels-Alder, cycloadditions..... | 9 |
| 3. Réactivité..... | 10 |
| 3.1. Réaction vis-à-vis des électrophiles..... | 12 |
| 3.1.1 Protonation..... | 12 |
| 3.1.2 Nitration | 13 |
| 3.1.3 Sulfonation..... | 14 |
| 3.1.4 Halogénéation | 15 |

| | |
|--|----|
| ✓ Halogénéation en position 3 | 15 |
| ✓ Halogénéation en position 2 | 16 |
| ✓ Alkylation | 17 |
| ✓ Alkylation de la position 3 | 17 |
| ✓ Alkylation de la position 2 | 17 |
| 3.2. Réaction vis-à-vis des nucléophiles | 18 |
| 4. L'intérêt biologique de quelque dérivé indoliques | 18 |
| Références bibliographiques | 24 |

CHAPITRE II: ASPECTS THEORIQUES DE LA MODELISATION MOLECULAIRE

| | |
|---|----|
| 1. Introduction | 28 |
| 2. Méthodes de la modélisation moléculaire | 29 |
| 2.1. La mécanique quantique (MQ) | 29 |
| 2.1.1. Principe de base de la mécanique quantique | 30 |
| 2.1.2. Les méthodes <i>ab initio</i> | 33 |
| 2.1.3. La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) | 33 |
| 2.1.4. Les méthodes semi-empiriques | 34 |
| 2.2. La mécanique moléculaire (MM) | 35 |
| 2.2.1. Champ de force en mécanique moléculaire | 36 |
| 2.2.2. Energie d'interaction entre atomes liés | 37 |
| 2.2.2.1. Energie d'élongation (stretching) | 37 |
| 2.2.2.2. Déformation des angles de valences (bending) | 38 |
| 2.2.2.3. Energie de torsion | 39 |
| 2.2.3. Energie d'interaction entre atomes non liés | 40 |
| 2.2.3.1. Energie de Van der Waals | 40 |
| 2.2.3.2. Interactions électrostatiques | 41 |
| 2.2.3.3. Energie de liaison hydrogène | 41 |
| 2.2.4. Quelques champs de force | 42 |
| 3. Domaine d'application de la modélisation moléculaire | 43 |
| 4. Limitation de la modélisation moléculaire | 44 |
| 5. Programmes et matériels utilisés | 45 |
| Références bibliographiques | 46 |

2^{ème} partie : Résultats et Discussions

CHAPITRE III: ETUDES DES PROPRIETES STRUCTURALES, VIBRATIONNELLES ET ELECTRONIQUES DE L'INDOLE

| | | |
|--------|---|----|
| 1. | Introduction..... | 50 |
| 2. | Aspects théoriques de la spectroscopie de vibration dans l'infrarouge..... | 51 |
| 2.1. | Principe de la spectroscopie infrarouge..... | 51 |
| 2.1.1. | Rayonnement électromagnétique..... | 51 |
| 2.1.2. | L'infrarouge..... | 53 |
| 2.1.3. | Absorption infrarouge..... | 53 |
| 2.2. | Aspects théoriques | 55 |
| 2.2.1. | Les modes de vibration interne | 55 |
| 2.2.2. | Classification des modes de vibrations | 56 |
| 2.3. | Les facteurs qui influencent aux fréquences de vibration..... | 57 |
| 2.4. | Application..... | 58 |
| 3. | Résultats et discussions..... | 58 |
| 3.1. | Etude des propriétés structurales de l'indole..... | 58 |
| 3.2. | Etude des propriétés vibrationnelles de l'indole | 60 |
| 3.2.1. | Les modes de symétrie A' (modes de vibration dans le plan moléculaire) | 63 |
| 3.2.2. | Les modes de symétrie A'' (modes de vibration hors du plan moléculaire) | 65 |
| 3.3. | Etude des propriétés électroniques | 67 |
| 4. | Conclusion | 69 |
| | Références bibliographiques | 70 |

CHAPITRE IV: ETUDE DE L'EFFET DE SUBSTITUTION SUR LE NOYAU INDOLE

| | | |
|----|---|----|
| 1. | Introduction | 74 |
| 2. | Principe de la théorie des orbitales moléculaires frontières (OMF)..... | 74 |
| 3. | Effets de substituants sur les orbitales frontières | 75 |

| | |
|--|----|
| 3.1. L'effet des substituants donneurs..... | 76 |
| 3.2. L'effet des substituants accepteurs | 76 |
| 4. Résultats et discussions | 77 |
| 4.1. Etude de l'effet de substituant donneur (méthyle) sur le cycle pyrrole du noyau indole..... | 77 |
| 4.2. Etude de l'effet de la substitution en position C5 sur le cycle benzylique du noyau indole par les groupes (CH ₃ , CN, F, OH, OCH ₃ et NH ₂)..... | 78 |
| 4.3. Conclusion | 80 |
| Références bibliographiques..... | 81 |

CHAPITRE V: ETUDE QUALITATIVE DE LA RELATION STRUCTURE-PROPRIETES DE DERIVES DE L'INDOLE

| | |
|---|-----------|
| 1. Introduction..... | 84 |
| 2. Les propriétés QSAR qui caractérisant la structure moléculaire..... | 84 |
| 2.1. Volume et surface moléculaire | 84 |
| 2.2. Polarisabilité et réfractivité molaire..... | 86 |
| 2.3. Energie d'hydratation | 87 |
| 2.4. Coefficient de partition (Log P)..... | 88 |
| 3. Les propriétés « drug-like » | 90 |
| 4. Résultats et discussions..... | 91 |
| 4.1. Etude des propriétés QSAR de la série des vingt molécules bioactives des Ndérivés de l'indole..... | 91 |
| 4.2. Etude des propriétés « drug-like » de la série des vingt molécules bioactives des dérivés de l'indole..... | 96 |
| 5. Conclusion..... | 97 |
| Références bibliographiques..... | 98 |
| CONCLUSION GENERALE..... | 95 |

Listes des tableaux

CHAPITRE III

- Tableau III.1** Les degrés de liberté moléculaire
- Tableau III.2** Comparaison entre les paramètres géométriques expérimentales et calculées par les méthodes ab initio/HF et DFT/B3LYP de l'indole
- Tableau III.3** Comparaison entre les fréquences Infra Rouge expérimentales et calculées par les méthodes ab initio/HF et DFT/B3LYP de l'indole

CHAPITRE IV

- Tableau IV.1** Résultats de calcul des paramètres énergétique et le moment dipolaire des dérivés indoliques substitués sur le noyau pyrrole
- Tableau IV.2** Résultats de calcul des paramètres énergétique et le moment dipolaire des dérivés indoliques substitués

CHAPITRE V

- Tableau V.1** Propriétés QSAR des dérivés de l'indole
- Tableau V.2** Les propriétés de la règle de de cinq de Lipinski pour des molécules dérivés de l'indole

Listes des figures

CHAPITRE I

- Figure I.1** Indigo et indole
- Figure I.2** Répartition de la densité électronique
- Figure I.3** Le 3-(hydroxyméthyl) indole
- Figure I.4** La réserpine
- Figure I.5** Le discodermindole et le 6-hydroxydiscodermindole
- Figure I.6** Les topsentines
- Figure I.7** L'acide D-lysergique diéthylamide (LSD)
- Figure I.8** L'indométacine
- Figure I.9** Le 2-[1-(4chlorobenzyl)-1*H*-indole-3-yl]-2-oxo-*N*-(pyridin-4-yl) acétamide (**D-24851**)
- Figure I.10** Le 3-((1*H*-imidazol-1-yl)méthyl)-1-(2-bromobenzyl)-1*H*-indole (DEL39)
- Figure I.11** 2-(2,4-dichlorophenyl)-1-(1*H*-indol-1-yl)-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)propan-2-ol (NL114)

CHAPITRE II

- Figure II.1** Interactions intramoléculaires entre atome liés et non liés
- Figure II.2** Energie d'élongation entre deux atomes liés
- Figure II.3** Energie de déformation des angles de valence
- Figure II.4** Energies de torsion

CHAPITRE III

- Figure III.1** Les divers domaines spectraux du rayonnement électromagnétique
- Figure III.2** Mouvement des atomes lors du phénomène de vibration
- Figure III.3** Mouvements associés aux modes normaux de vibration d'une molécule contenant 3 atomes
- Figure III.4** Numérotation des atomes de l'indole (GaussView 3.09)
- Figure III.5** Le mode N° 42 de la liaison N-H du cycle pyrrole de l'indole

- Figure III.6** Le mode N° 36 de la liaison C-H dans le cycle aromatique de l'indole
- Figure III.7** Le mode N° 37 de la liaison C-H dans le cycle aromatique de l'indole
- Figure III.8** Le mode N° 38 de la liaison C-H dans le cycle aromatique de l'indole
- Figure III.9** Le mode N° 39 de la liaison C-H dans le cycle aromatique de l'indole
- Figure III.10** Le mode N° 40 de la liaison C-H dans le cycle pyrrole de l'indole
- Figure III.11** Le mode N° 41 de la liaison C-H dans le cycle pyrrole de l'indole
- Figure III.12** Le mode N° 14 des liaisons C-H dans le cycle indole
- Figure III.13** Le mode N° 3 des liaisons N-H dans le cycle indole
- Figure III.14** les orbitales HOMO, LUMO et leur écart d'énergie (ΔE) obtenu par les méthodes *ab initio* / HF (6-311G++(d,p))
- Figure III.15** les orbitales HOMO, LUMO et leur écart d'énergie (ΔE) obtenu par les méthodes DFT/B3LYP (6-311G++(d,p))

CHAPITRE IV

- Figure IV.1** Influence du niveau énergétique du groupe donneur (D)
- Figure IV.2** Influence du niveau énergétique du groupe accepteur (A)
- Structure de dérivés indoliques substitués sur le noyau pyrrole (ChemDraw Ultra 8.0)
- Structure de dérivés indoliques substitués sur le cycle benzylique (ChemDraw Ultra 8.0)

CHAPITRE V

- Figure V.1** Atome entouré par une grille
- Figure V.2** Atomes A, B et la zone de recouvrement X.
- Figure V.3** La liaison hydrogène
- Figure V.4** Polarité des différents milieux cellulaires
- Figure V.5** Chemical structures of indole derivatives
- Figure V.6** 3D Conformation of compound 2 (HyperChem 8.03)

Listes des schémas

CHAPITRE I

- Schéma I.1** La synthèse de Fischer de dérivé de l'indole
- Schéma I.2** La synthèse de Reissert de dérivé de l'indole
- Schéma I.3** La synthèse de Madelung de dérivé de l'indole
- Schéma I.4** La synthèse de Bischler de dérivé de l'indole
- Schéma I.5** La synthèse de dérivé de l'indole par une réaction intermoléculaire de Larock
- Schéma I.6** La synthèse de dérivé de l'indole par une Réaction de Diels-Alder
- Schéma I.7** Les formes limites de l'indole
- Schéma I.8** La déprotonation de l'atome d'azote de l'indole
- Schéma I.9** La déprotonation l'hydrogène en position C₂ de l'indole
- Schéma I.10** Protonation de l'indole
- Schéma I.11** La protonation de l'indole via l'addition nucléophile d'un indole sur l'indolium
- Figure I.12** Nitration de l'indole
- Figure I.13** Nitration des dérivés indoliques
- Figure I.14** Sulfonation de l'indole par le complexe pyridine-acide sulfonique
- Figure I.15** Sulfonation de l'indole par le trioxyde de soufre et le nitrobenzène
- Figure I.16** Chloration de l'indole en position 3
- Figure I.17** Bromation de l'indole en position 3 par le dibrome
- Figure I.18** Bromation de l'indole protégé en position 3 par le dibrome
- Figure I.19** Bromation de l'indole protégé en position 3 par le dibrome
- Figure I.20** Alkylation de l'indole en position 3
- Figure I.21** Alkylation de l'indole en position 2
- Figure I.22** Réaction de l'indole vis-à-vis d'un réactif nucléophile
- Figure I.23** Hydroxylation et décarboxylation de *L*-tryptophane à la 5-hydroxytryptamine ou sérotonine

Listes des abréviations

ADME : Absorption, Distribution, Métabolisme et Excrétion.

AMBER: Assisted Model Building with Energy Refinement.

AM1: Austrin Model 1.

CHARMM: Chemistry Harvard Macromolecular Mechanic.

CNDO: Complete Neglect of Differential Overlep.

DFT: Density Functional Theory.

E: Energie.

GROMOS: Groningen Molecular Simulation Program Package.

Gp: Groupement protecteur

HBD: Hydrogen Bond Donor.

HBA: Hydrogen Bond acceptor.

HF: Hartree-Fock.

H_f: Chaleur de formation.

HOMO : Orbitale Moléculaire plus Haut Occupée.

INDO: Intermediate Neglect of Differential Overlapping.

IR: Infra Rouge

IUPAC: International Union of Pure and Applied Chemistry.

LCAO: Linear Combination of Atomic Orbital.

Log P: Coefficient de Partage.

LUMO: Orbitale Moléculaire plus bas Occupée.

MC: Monte Carlo.

MM: La Mécanique Moléculaire

MQ: Mécanique Quantique.

MRSA: Staphylococcus aureus méticillino-résistants.

MINDO: Modified Neglect of Diatomic Overlap.

min: minute.

MP3: Parametric Method 3.

NDDO: Neglect of Diatomic Differential Overlap.

OPLS: Optimised Potentials for Liquid Simulation.

QSAR: Quantitative Structure-Activity Relationships.

OMF: Orbitales Moléculaires Frontières.

OF : Orbitales Orontières.

OM : Orbitales Moléculaires.

OF : Orbitales Frontières.

SAM: Semi-*ab initio* Model.

SPASIBA: Spectroscopic Potentiel Algorithm for Simulating Biomolecular conformational Adaptability.

SAR : Relation Structure Propriété.

UFF : Universal Force Field.

ΔE : Ecart énergétique.

μ : Moment dipolaire.

3D : Trois dimensions

INTRODUCTION GENERALE

INTRODUCTION GENERALE

L'outil informatique a été mis en œuvre dans le domaine chimique dans le but de modéliser les structures moléculaires. Depuis cette époque, l'augmentation de la puissance de calcul des ordinateurs a permis à la modélisation moléculaire de s'appliquer à des structures de plus en plus complexes de manière de plus en plus rigoureuse et réaliste. Ainsi, petit à petit, la modélisation moléculaire est devenue une nouvelle technique de compréhension des phénomènes chimiques et un outil de travail à part entière dans le domaine de la chimie structurale. Donc, si on s'intéresse aux structures et conformations moléculaires, l'emploi de cette méthode peut être la source d'une bien meilleure compréhension des géométries observées ou attendues [1].

La modélisation moléculaire d'une molécule implique généralement une présentation graphique de la géométrie ou de la configuration des atomes de la molécule suivie de l'application d'une méthode théorique, comme la mécanique moléculaire, dynamique moléculaire, mécanique quantique ou semi-empirique,... permettant de déterminer la représentation graphique de la géométrie ou de la conformation des atomes d'une molécule et d'évaluer les propriétés physico-chimiques de la molécule étudiée. 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 [2].

L'ambition d'un chimiste théoricien est d'être capable de prédire, confirmer ou réinterpréter l'expérience à l'aide de la modélisation moléculaire. En effet, la persévérance des chercheurs, et surtout la puissance de leurs moyens informatiques jouent en faveur de la chimie théorique, et son champ d'application [3-5].

L'hétérocycle constitue le squelette de base pour une grande variété de composés d'intérêt chimique, biologique, pharmacologique et industriel. On note que les deux-tiers des composés organiques connus dans la littérature sont des hétérocycles. De ce fait, la chimie hétérocyclique est devenue le centre d'intérêt d'une grande communauté de chimistes [1,6,7].

L'étude de la réactivité des hétérocycles aromatiques peut être liée directement à l'étude de leur réaction de substitution, vu que ces systèmes sont très riches en électrons. Cette étude a fait l'ambition de plusieurs chimistes expérimentateurs et théoriciens. L'étude des systèmes hétérocycliques a connu un développement considérable, dû à la mise en évidence de leurs activités biologiques [8].

L'indole est parmi une large variété des hétérocycles étudiés pour développer de nouvelles molécules actives. Des molécules comme le tryptophane, un acide aminé protéogénique, ou la sérotonine, un neurotransmetteur, contiennent ce type d'hétérocycle [9-16].

Nous nous intéressons dans ce travail à une étude computationnelle sur le noyau indole.

Dans cette thèse, l'approche de modélisation moléculaire a été utilisée pour l'étude des propriétés structurales, vibrationnelles et électroniques de noyau de base indole pour présenter la conformation moléculaire la plus stable et également définira la meilleure méthode ainsi que la base nécessaire pour étudiée la réactivité chimique de ce dernière. L'étude de la réactivité de l'indole liée directement à l'étude de leur effet de substitution. Une étude qualitative sur les relations structure-propriétés d'une série bioactive de l'indole a été réalisée.

Le manuscrit de cette thèse est présenté en cinq chapitres :

Le premier chapitre de ce manuscrit sera consacré à une mise au point sur le noyau indole. Nous aborderons une généralité sur quelques méthodes de synthèses et la réactivité de l'indole. Nous présenterons également des activités biologiques de quelques molécules indoliques.

Dans un second chapitre, nous présentons un aperçu général théorique sur les différentes méthodes de la modélisation moléculaire utilisées dans notre travail (la mécanique quantique (MQ) et la mécanique moléculaire (MM)). Nous présenterons aussi leur domaine d'application, ces limites et les programmes utilisés.

Le troisième chapitre comporte une étude des propriétés structurales, vibrationnelles et électroniques de la molécule indole. Dans ce chapitre une étude comparative avec des différentes méthodes et des données expérimentales. Cette investigation conduira à définir la meilleure méthode ainsi que la base nécessaire pour ces systèmes. *(Ce travail a été publié*

dans: Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. Volume 4 Issue 3, Page No. 1220, 2013).

Au sein du quatrième chapitre, nous présenterons une étude de l'effet de substitution sur le noyau indole dans le but de prévoir la molécule la plus réactive. La réactivité de l'indole s'inscrit dans le cadre de la théorie des orbitales moléculaires frontières (OMF).

Le cinquième chapitre est une étude qualitative de la relation structure - propriété de dérivés de l'indole. Un objectif important de cette étude était d'évaluer des relations entre les structures et les propriétés physico-chimiques associées d'une série sélectionnée des dérivés d'indoles rapportés dans la littérature et qui ont une activité biologique. *(Ce travail a été a été publié dans: Quantum Matter, Vol. 4, No. 6, 2015).*

Références bibliographiques

- [1] A. Albright; K. Burdett; H. Whangbo, *Orbital interactions in chemistry*, John Wiley & Sons, **2013**.
- [2] H. Chermette, *Spectra 2000*. 22 (**1993**) 15.
- [3] J. Smith; M. Karplus, *Journal of the American Chemical Society*. 114 (**1992**) 801.
- [4] T. Takigawa; T. Ashida; Y. Sasada; M. Kakudo, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 39 (**1966**) 2369.
- [5] H. Buyukuslu; M. Akdogan; G. Yildirim; C. Parlak, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 75 (**2010**) 1362.
- [6] E. Tarcan; A. Pekparlak; D. Avci; Y. Atalay, *The Arabian Journal for Science and Engineering*. 34 (**2009**) 55.
- [7] T.A. Albright; J.K. Burdett; M.-H. Whangbo, *Orbital interactions in chemistry*, John Wiley & Sons, **2013**.
- [8] F.A. Carey; R.J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry: Part A: Structure and Mechanisms*, Springer, **2007**.
- [9] W.E. Kreighbaum; W.L. Matier; R.D. Dennis; J.L. Minielli; D. Deitchman; J.L. Perhach; W.T. Comer, *Journal of Medicinal Chemistry*. 23 (**1980**) 285.
- [10] A-R. Farghaly; N. Haider; D-H. Lee, *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 49 (**2012**) 799.
- [11] V. Rao; S. Rao; N. Jain; J. Panwar; A. Kumar, *Org Med Chem Lett*. 1 (**2011**) 1.
- [12] S. Süzen, *Bioactive Heterocycles V*, Springer Berlin Heidelberg, **2007**, p. 145.
- [13] J-R. Weng; C-H. Tsai; S-K. Kulp; C-S. Chen, *Cancer letters*. 262 (**2008**) 153.
- [14] A. Scozzafava; A. Mastrolorenzo; C. Supuran, *Current cancer drug targets*. 2 (**2002**) 55.
- [15] S. Štolc, *Life sciences*. 65 (**1999**) 1943.
- [16] S. Bénard, *Université Paris Sud-Paris XI*, **2011**.

1^{ère} partie : Revue Bibliographique

CHAPITRE I

MISE AU POINT DE LA SYNTHÈSE, LA REACTIVITE ET DE L'ACTIVITE BIOLOGIQUE DES INDOLES

Sommaire

1. Introduction
2. Synthèses
 - 2.1. La synthèse de Fischer
 - 2.2. La synthèse de Reissert
 - 2.3. La synthèse de Madelung
 - 2.4. La réaction de Bischler
 - 2.5. La réaction intermoléculaire de Larock
 - 2.6. Réaction de Diels-Alder, cycloadditions
3. Réactivité
 - 3.1. Réaction vis-à-vis des électrophiles
 - 3.1.1 Protonation
 - 3.1.2 Nitration
 - 3.1.3 Sulfonation
 - 3.1.4 Halogénéation
 - ✓ *Halogénéation en position 3*
 - ✓ *Halogénéation en position 2*
 - 3.1.5 Alkylation
 - ✓ *Alkylation de la position 3*
 - ✓ *Alkylation de la position 2*
 - 3.2. Réaction vis-à-vis des nucléophiles
4. L'intérêt biologique de quelque dérivé indoliques
Références bibliographiques

1. Introduction

Le benzopyrrole, plus connu sous le nom *indole* est un composé organique hétéroaromatique. Le nom *indole* est dérivé de l'indigo, un pigment bleu dont la molécule contient deux groupements indolin-3-ones liés en position 2 (Figure I.1). Sa structure a été élucidée par Bayer en 1869 [1]. Il peut être décrit formellement comme étant formé d'un cycle benzénique et d'un cycle pyrrole fusionnés. La nomenclature proposée par Bayer [2] puis utilisée par Fisher [3], met en évidence cette structure cyclique fusionnée en le nommant par le benzo[b]pyrrole.

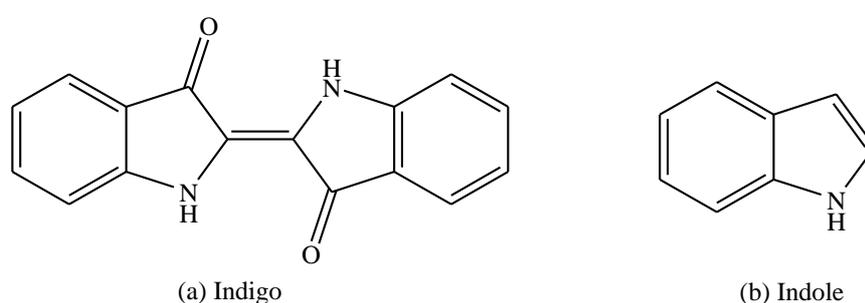


Figure I.1: Indigo et Indole.

Historiquement [4,5], l'indigo a été utilisé dès l'antiquité pour la coloration des vêtements. Il était initialement issu de l'indigotier indien *Indigofera tinctoria* (source originelle de la teinture d'indigo). Ce pigment fût également extrait de la guède européenne *Isatis tinctoria* ou pastel des teinturiers et de la renouée chinoise *Polygonum tinctorium*. Une synthèse par voie chimique mise au point en 1880 permis sa production dès 1897, supplantant l'indigo naturel en quelques années.

Dans ce chapitre, nous présenterons succinctement le noyau indolique et sa réactivité. Les méthodes de synthèse du noyau indolique, qui sont bien connues, seront peu développées. Cependant, nous présentons quelques molécules possédant une activité biologique.

2. Synthèses

La synthèse ainsi que la fonctionnalisation d'indoles, ont été le sujet de nombreuses recherches depuis plus d'un siècle. Outre la synthèse bien connue de Fischer (largement appliquée dans l'industrie) ou encore de nombreuses méthodes permettant l'accès aux noyaux indoliques en raison de l'importance de cet hétérocycle dans les domaines biologique et pharmaceutique. Dans cette partie seront abordées les synthèses générales. Leurs principales variantes sont décrites dans les références correspondantes [6-8].

2.1. La synthèse de Fischer

La synthèse de Fischer [9], première synthèse d'indole connue. Cette synthèse permet d'obtenir les dérivés indoliques 2,3-disubstitués. Cette réaction se fait en milieu acide (acide organique ou acide de Lewis) et nécessite un chauffage lorsque les substrats de départ sont désactivés, notamment lorsque le cycle benzénique porte des groupements électro-donneurs. Cette réaction présente de nombreuses variantes et est encore très utilisée aujourd'hui pour la formation de squelettes indoliques lors de synthèses totales (Schéma I.1).

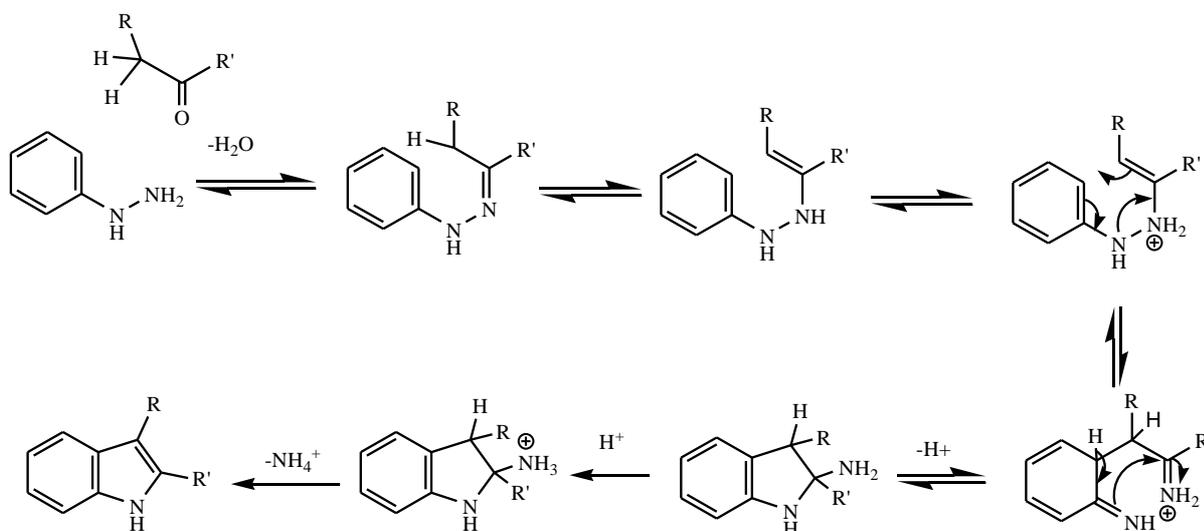


Schéma I.1 : La synthèse de Fischer de dérivé de l'indole.

2.2. La synthèse de Reissert

La méthode de Reissert [10,11] permet l'accès aux indoles 2-carbonylés. Cette réaction consiste en la déprotonation en milieu basique de l'*o*-nitrotoluène. Ce substrat va ensuite attaquer une molécule d'oxalate d'éthyle. Des conditions d'hydrogénation sur palladium sur charbon en milieu acide permettent ensuite de réduire le groupement nitro en amine et de cycliser en indole (Schéma I.2). Parmi les différentes modifications apportées à la synthèse de Reissert, une version mettant en jeu l'ouverture d'un furane a permis à l'équipe de Butin et al. [12] d'obtenir des indoles 2-(γ -carbonylés).

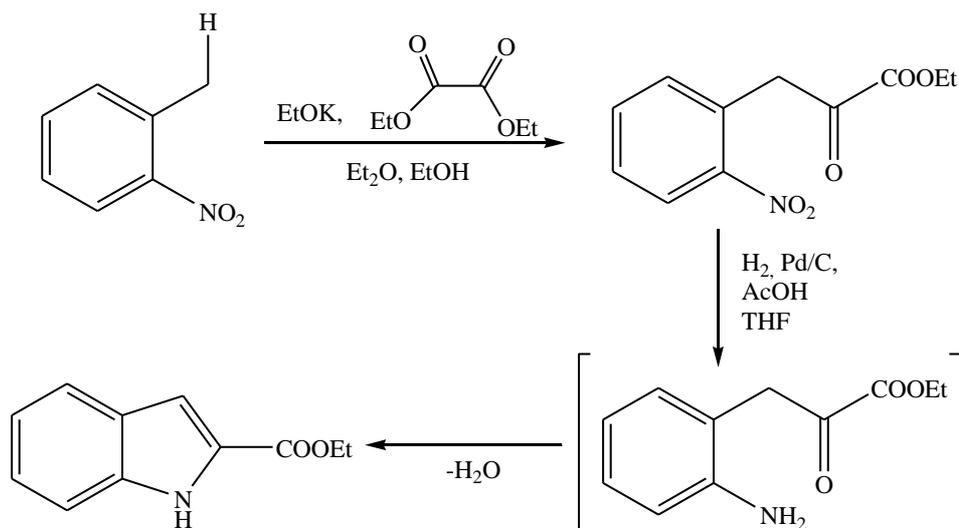


Schéma I.2 : La synthèse de Reissert de dérivé de l'indole.

2.3. La synthèse de Madelung

Cette synthèse permet d'accéder au noyau indolique par cyclisation intramoléculaire d'*o*-alkylanilides (Schéma I.3) [13,14].

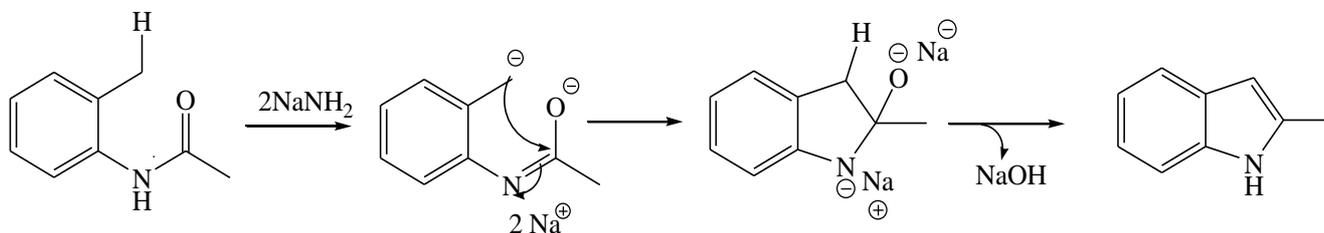


Schéma I.3 : La synthèse de Madelung de dérivé de l'indole.

2.4. La réaction de Bischler

Cette réaction mettant en jeu l'aniline et des cétones α -halogénées permet d'obtenir les indoles 2,3-disubstitués. L'utilisation d'acétals de cétone combinée avec la *N*-acylation de l'aniline de départ permettent de diminuer la proportion de produits secondaires (Schéma 1.4) [15].

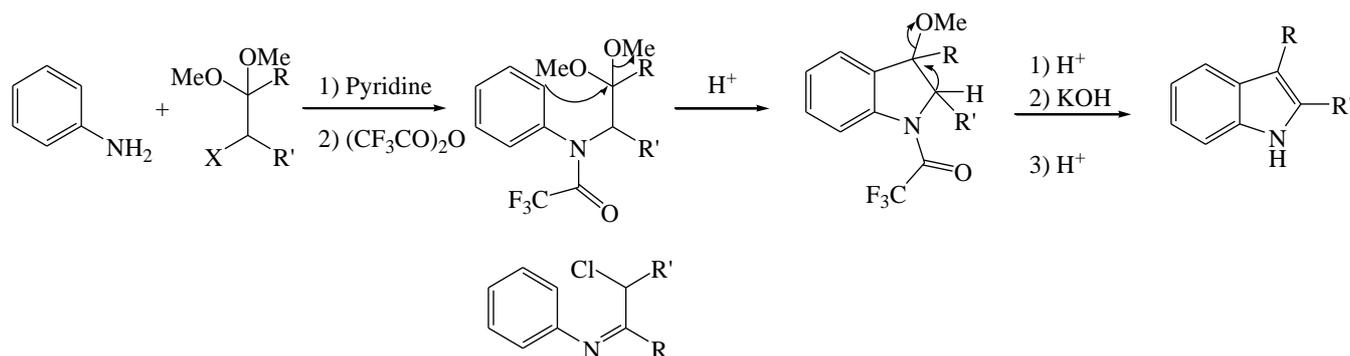


Schéma I.4 : La synthèse de Bischler de dérivé de l'indole.

2.5. La réaction intermoléculaire de Larock

La réaction de Larock [16] est une réaction palladocatalysée entre une 2-iodoaniline et un alcyne (Schéma I.5). Les alcynes dissymétriques conduisent à la formation d'un seul régioisomère. Le groupement le plus encombrant sera toujours celui le plus proche de l'azote, comme dans le cas de la synthèse de Fisher.

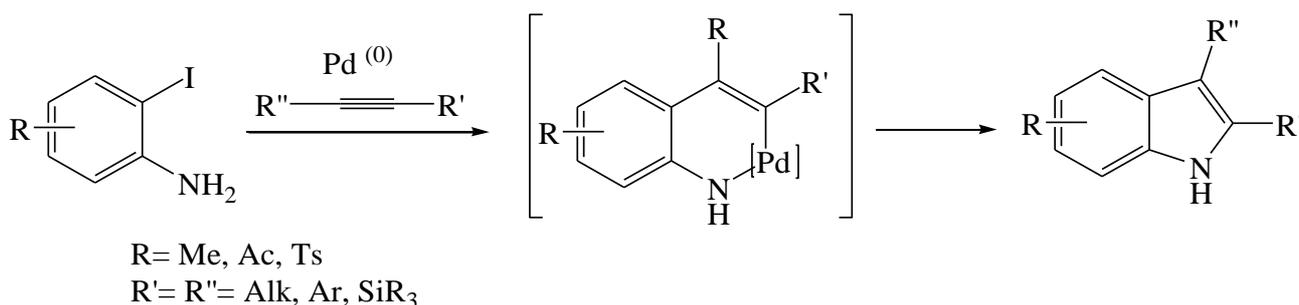


Schéma I.5 : La synthèse de dérivé de l'indole par une réaction intermoléculaire de Larock.

2.6. Réaction de Diels-Alder, cycloadditions

Padwa et al. [17,18] ont pu synthétiser par cycloadditions [4+2] de Diels-Alder l'oxoassoanine (Schéma I.6). Outre la réaction de Diels-Alder développée ici, l'indole peut être formé via des cycloadditions 1,3-dipolaires mettant en jeu des nitrones et des allènes.

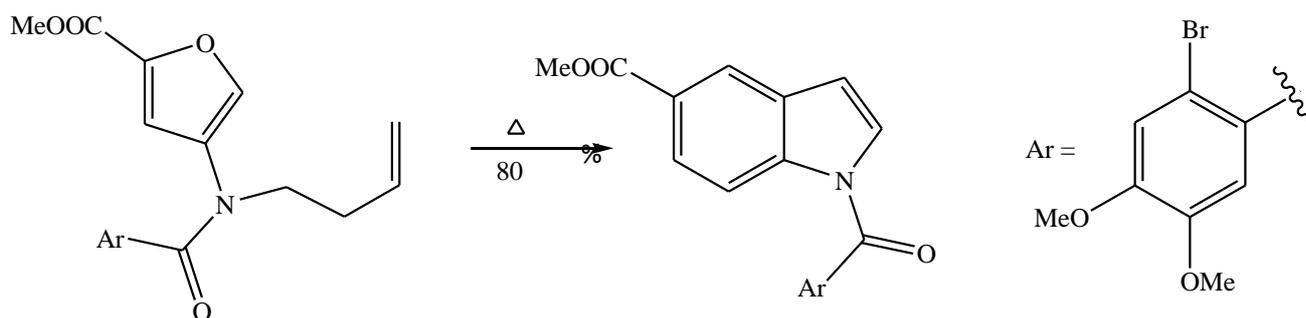


Schéma I.6 : La synthèse de dérivé de l'indole par une Réaction de Diels-Alder.

3. Réactivité

L'indole est un composé à caractère aromatique possédant un système π à 10 électrons. Le doublet électronique porté par l'atome d'azote participe à l'aromaticité du bicyclic et contribue ainsi aux déplacements des électrons des formes mésomères. Les contributions des formes limites **C** et **E** sont quasi-inexistantes puisqu'elles affectent la structure aromatique du cycle benzénique, ce qui nécessite une dépense énergétique trop importante [19] (Schéma I.7).

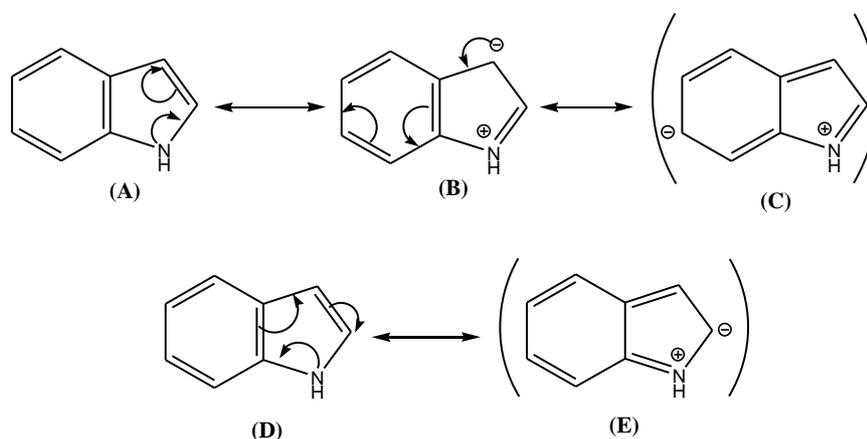


Schéma I.7 : Les formes limites de l'indole.

Contrairement aux amines classiques, l'indole est une base faible [20] puisque le caractère aromatique est perdu en cas de réaction chimique mettant en jeu ce doublet [21]. L'atome d'hydrogène porté par l'azote possède un faible caractère acide, d'une valeur de pK_a égale à 20,95 dans le DMSO [22]. La déprotonation de l'atome d'azote nécessite donc l'utilisation

d'une base forte comme l'hydrure de sodium ou le *n*-butyllithium, et un milieu totalement anhydre [20] (Schéma I.8).

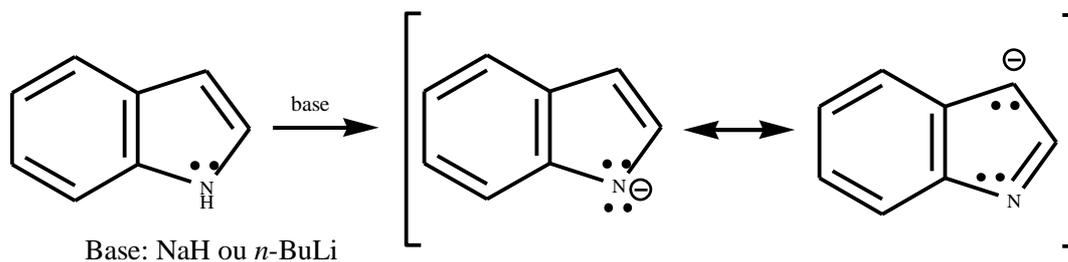


Schéma I.8 : La déprotonation de l'atome d'azote de l'indole.

Lorsque le contre-ion associé à l'anion indolique est de type alcalin, le sel a un caractère ionique très marqué et réagit par attaque électrophile sur l'atome d'azote. Lorsque l'amine est protégé, l'hydrogène en position C₂ de l'hétérocycle peut alors être déprotoné avec de *n*-butyllithium ou du LDA (diisopropylaminure de couplage) et conduire à un produit d'ortholithiation (Schéma I.9) qui est un nucléophile très puissant [23].

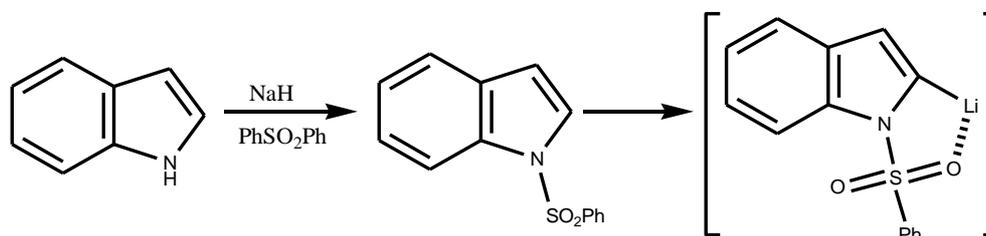


Schéma I.9 : La déprotonation l'hydrogène en position C₂ de l'indole

Du fait de son aromaticité, l'indole a un caractère nucléophile marqué. Avec une densité électronique plus importante en position 3, l'indole sera plus réactif dans cette position vis-à-vis des électrophiles (Figure I.2). Si on considère l'indole comme une énamine benzylique, c'est la position β par rapport à l'azote qui est la plus nucléophile [24].

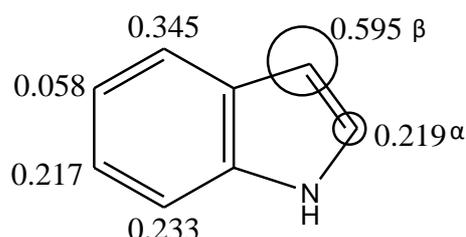


Figure I.2: Répartition de la densité électronique.

La réaction impliquant l'indole la plus décrite est l'addition nucléophile. La position 3, qui est la position la plus nucléophile, sera la plus réactive lors de ces réactions. Au vu des nombreux électrophiles existants, il serait fastidieux de décrire toutes les réactions de substitution nucléophiles en position 3 de l'indole.

Il est admis que lorsque la position 3 est substituée, c'est la position 2 qui devient réactive vis-à-vis des nucléophiles. Dans le cas contraire, il est nécessaire de discriminer la position 3 en faveur de la position 2 par l'utilisation d'un groupement *ortho*-directeur sur l'azote. L'indole peut aussi être oxydé, réduit, être réactif dans des réactions de Diels-Alder.

3.1. Réaction vis-à-vis des électrophiles

3.1.1 Protonation

L'indole est une base faible dont le pKa avoisine celui du pyrrole (-3,5). Sa protonation engendre la formation d'un cation 3*H*-indolium, détectable en UV et RMN [25].

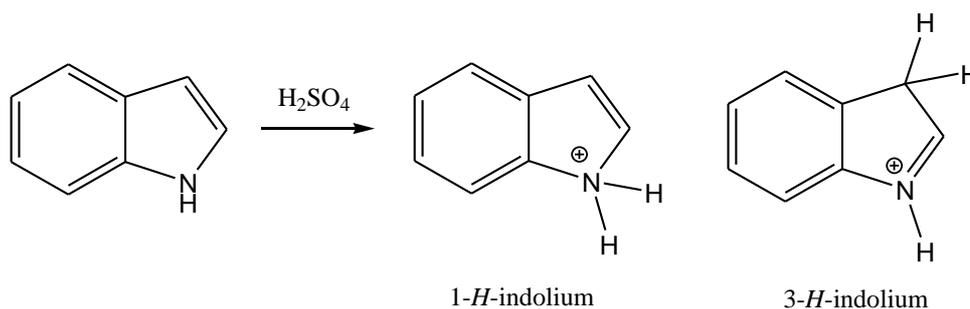


Schéma I.10 : Protonation de l'indole.

Le cation 1-*H*-indolium se forme dans un premier temps mais se réarrange rapidement en cation 3-*H*-indolium, plus stable. Les positions protonées ont été confirmées par des expériences de deutériation (Schéma I.10). Cette deutériation fournit le 1,3-didéutéroindole qui effectue un échange ND-NH dans l'eau pour donner le 3-déutéroindole [19].

La protonation de l'indole conduit généralement à la formation d'un 2,3-bisindole (aussi appelé dimère indoline) via l'addition nucléophile d'un indole sur l'indolium (Schéma I.11). Si les indoles concernés sont des 3-halogénoindoles, le système va évoluer jusqu'à la réaromatisation complète par élimination [26].

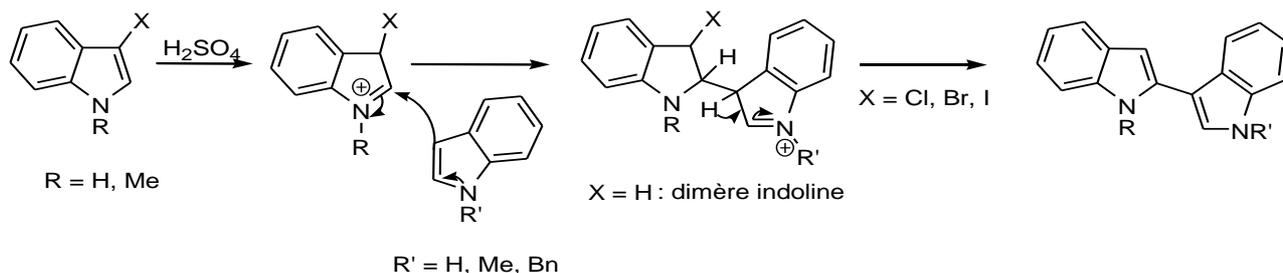


Schéma I.11 : La protonation de l'indole via l'addition nucléophile d'un indole sur l'indolium.

3.1.2 Nitration

La nitration de l'indole dans l'acide nitrique dilué conduit au 3-nitroindole. Si le cation indolium se forme avant l'ajout de réactif de nitration, c'est la position 5 qui sera nitrée. Le mélange H_2SO_4/HNO_3 conduit à des mélanges complexes de dimères (Schéma 1.12).

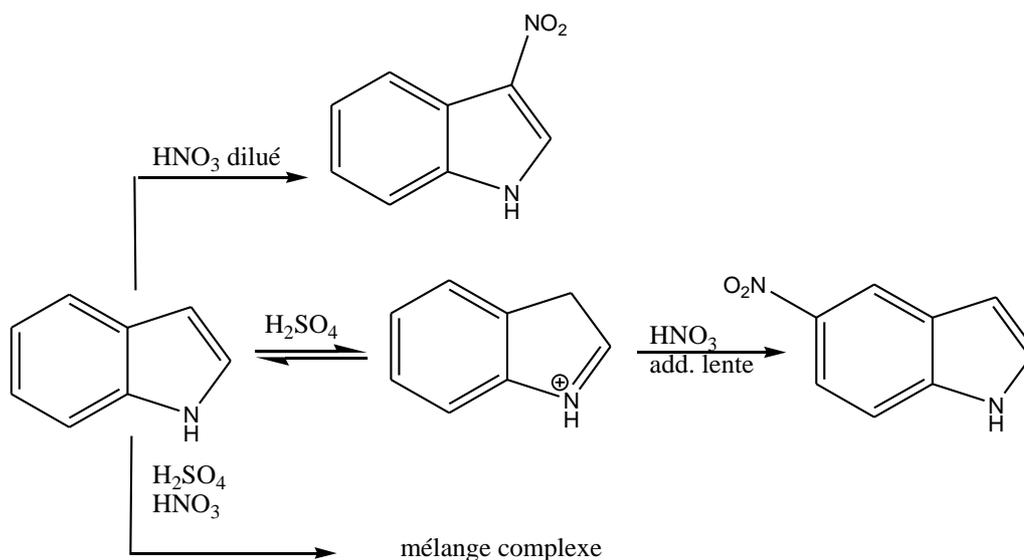


Schéma I.12 : Nitration de l'indole.

Noland et *al.* [27] ont largement étudié la nitration des dérivés indoliques. Ils ont montré que la nitration de l'indole-3-carboxaldéhyde [28], des dérivés 2-méthyl et 1,2-diméthylindoles par l'acide nitrique est orientée en position 5 de l'hétérocycle.

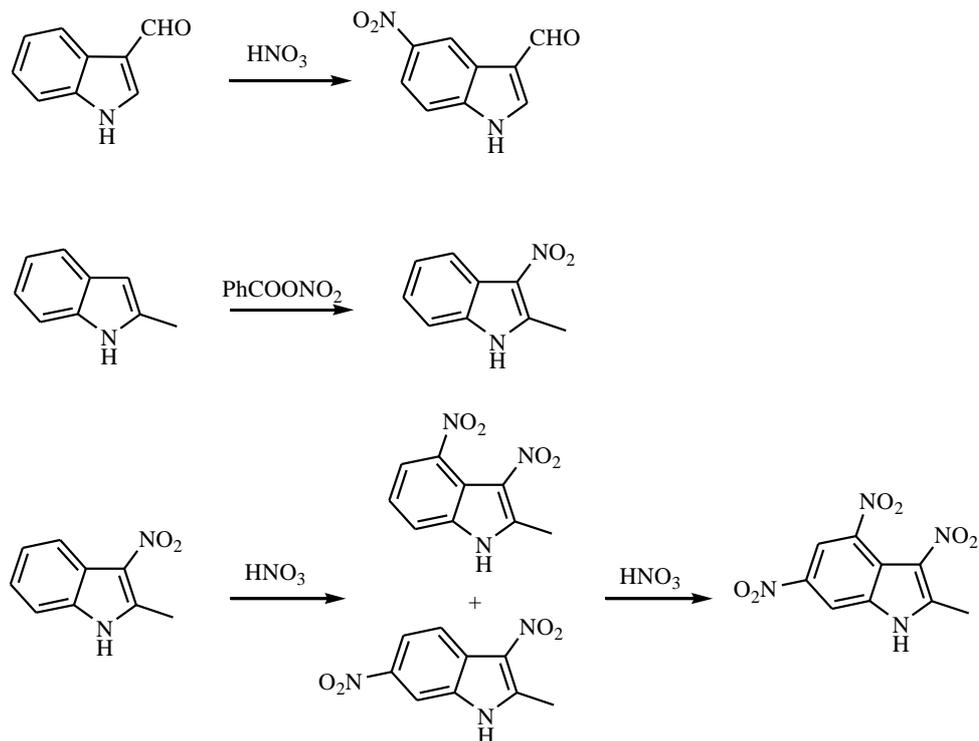


Schéma I.13 : Nitration des dérivés indoliques.

Si l'agent de nitration est le benzoate de nitronium, la nitration se fera en position 3. La polynitration de dérivés indoliques s'effectue en position 3, 4 et 6 principalement (Schéma I.13) [29].

3.1.3 Sulfonation

Le complexe pyridine-acide sulfonique conduit aux dérivés 3-sulfonylés (Schéma I-4).

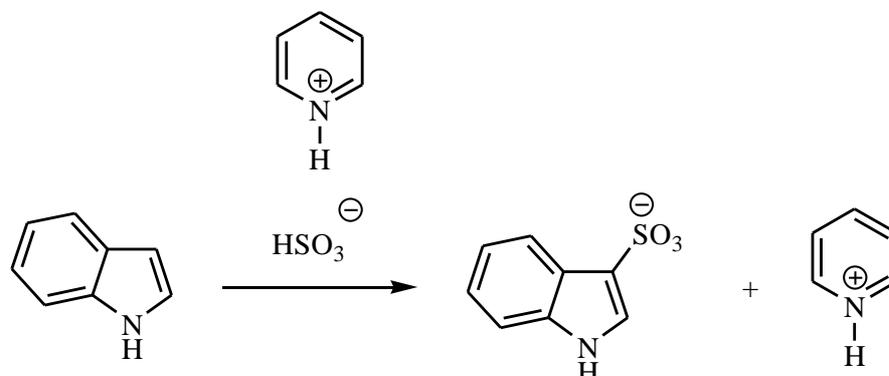


Schéma I.14 : Sulfonation de l'indole par le complexe pyridine-acide sulfonique.

Récemment, Katritzky *et al.* [30] ont mis au point une réaction de sulfonation de composés aromatiques et hétéroaromatiques dans laquelle l'indole est le plus réactif. La sulfonation se fait en position 3 et aboutit à la formation de l'acide 3-indolylsulfonique (Schéma I.15).

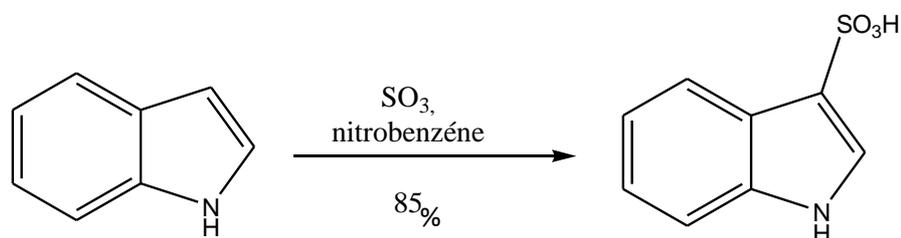


Schéma I.15 : Sulfonation de l'indole par le trioxyde de soufre et le nitrobenzène.

3.1.4 Halogénéation

D'une manière générale, l'halogénéation fournit les dérivés halogènes de l'indole en position 3, avec un peu d'isomères en position 2. Ce sont tous des composés instables [31].

✓ Halogénéation en position 3 :

Un exemple récent dans la littérature met en évidence l'utilité de la chloration en position 3 de l'indole dans le cadre de l'élaboration de chimiothèques de molécules bioactives [32,33]. Wang *et al.* [34] ont utilisé cette méthode de chloration afin de préparer un composé à visée anti-HIV (Schéma I.16).

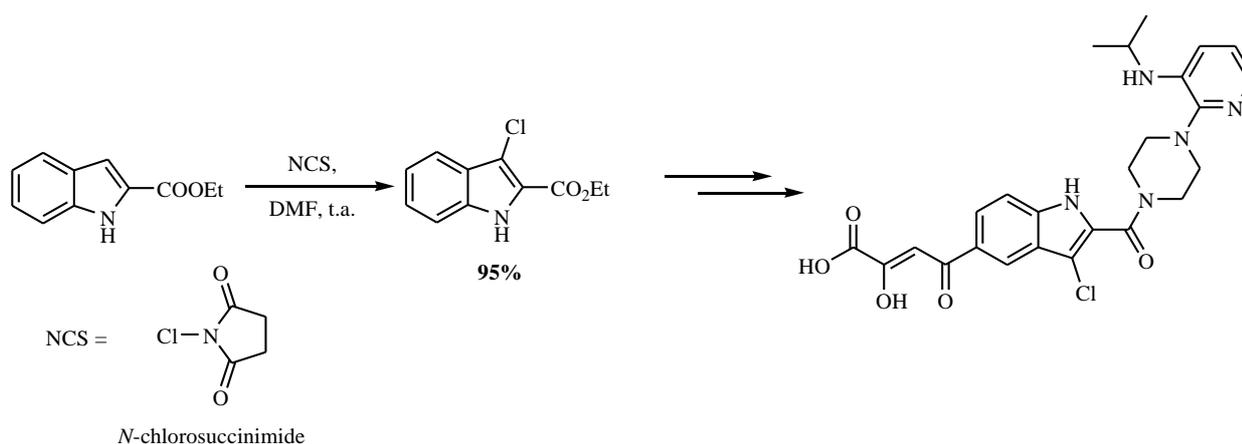


Schéma I.16 : Chloration de l'indole en position 3.

Le 3-bromoindole peut être obtenu par bromation directe du *N*-sulfonylindole par le *N*-bromosuccinimide ou le dibrome. Gribble et al. [35] ont utilisé cette méthode dans le cadre de la synthèse de l'hobartine et de l'aristotéline (Schéma I.17).

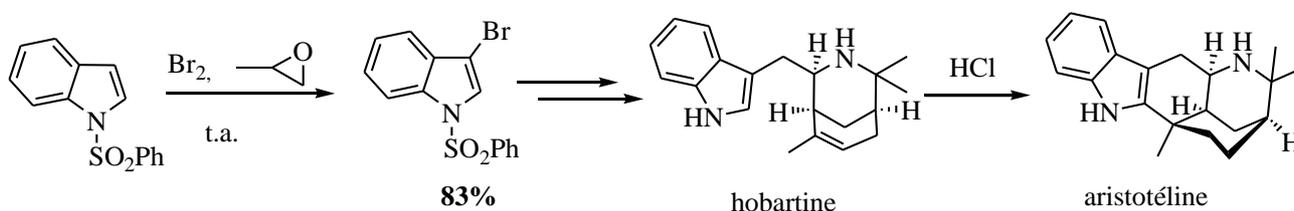


Schéma I.17 : Bromation de l'indole en position 3 par le dibrome.

Dans le cas de la bromation via la formation d'un lithioindole en présence de NBS (*N*-bromosuccinimide), il est nécessaire de protéger l'indole par un groupement qui n'orientera pas la lithiation en position 2. Le groupement phénylesulfonyle fait partie des groupements qui orientent la lithiation en position 2. La lithiation en position 3 d'un indole *N*-protégé peut s'effectuer régiosélectivement en utilisant le groupement protecteur *t*-butyldiméthylsilyle. L'encombrement stérique engendré par ce groupement empêche tout réarrangement vers la position 2 (Schéma I.18) [36].

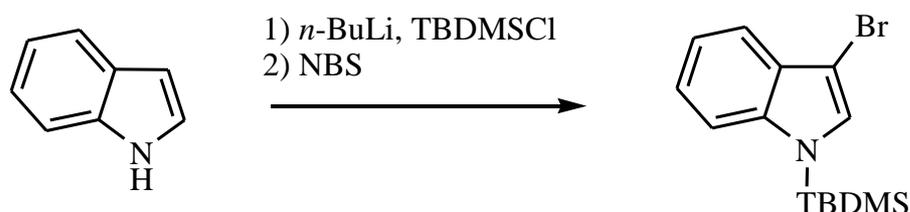


Schéma I.18 : Bromation de l'indole protégé en position 3 par le dibrome.

✓ Halogénéation en position 2 :

L'halogénéation de la position 2 implique la formation de 2-lithioindoles, par la lithiation d'un indole *N*-protégé par un groupement *ortho*-directeur. Parmi eux, le carboxylate, obtenu par addition nucléophile du *N*-lithioindole sur une molécule de CO₂ a permis l'accès aux 2-halogénoindoles avec de très bons rendements [37,38].

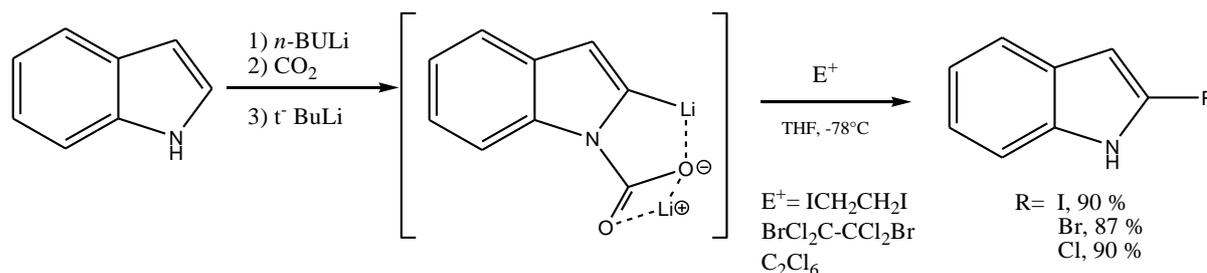


Schéma I.19 : Halogénéation de l'indole en position 2.

3.1.5 Alkylation

✓ Alkylation de la position 3 :

L'alkylation de la position 3 via l'utilisation d'un composé organométallique de l'indole ne peut s'effectuer que dans le cas d'indoles non protégés. En effet, la formation de l'espèce métallée ne peut se faire qu'après déprotonation de la position 1 par une base forte.

La déprotonation de l'indole conduit à un dérivé *N*-métallé qui réagira vis-à-vis des électrophiles avec une réactivité comparable à celle d'un anion allylique (Schéma I.20) [5].

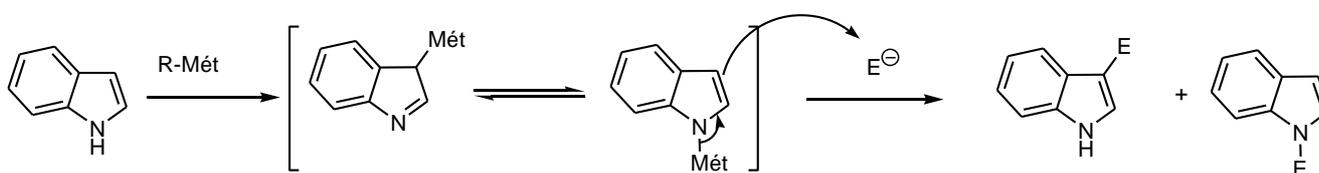


Schéma I.20 : Alkylation de l'indole en position 3.

✓ Alkylation de la position 2 :

La déprotonation régiosélective de la position 2 lorsque la position 3 n'est pas substituée nécessite la présence de groupements ortho-directeurs sur l'azote de l'hétérocycle. La déprotonation par le *n*-Buli ou le LDA (Diisopropylamidure de lithium) à une température contrôlée (-78°C - 5°C) permet la formation de 2-lithioindoles versus 3-lithioindoles (Schéma I.21) [5].

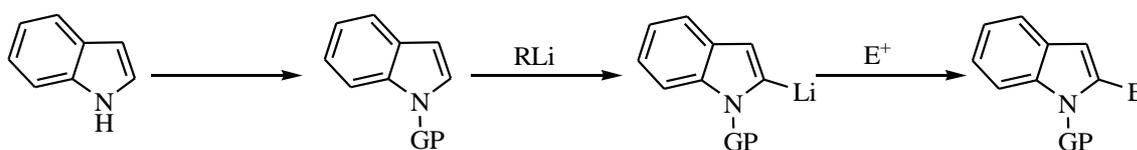


Schéma I.21 : Alkylation de l'indole en position 2.

3.2. Réaction vis-à-vis des nucléophiles

Les réactifs nucléophiles n'ont pas d'action sur les indoles sauf dans quelques cas excessivement rares ou l'hétérocycle est substitué par des substituants électroaccepteurs puissants. Jusqu'ici, seule une méthode retranscrit la réactivité des indoles vis-à-vis des nucléophiles. L'attaque nucléophile d'un composé indolique ou pyrrolique nucléophile sur un 3-bromoindole électrophile synthétisé in situ a été décrite par l'équipe de Bocchi en 1984 [26,39]. La réactivité en tant qu'électrophile serait due à la protonation du composé via la formation d'un cation bromoindolinium électrophile. L'hétérocycle nucléophile attaque la position 2 de ce cation qui évolue vers un composé aromatique par élimination d'acide bromhydrique. Cette réaction n'a été décrite qu'avec les hétérocycles azotés.

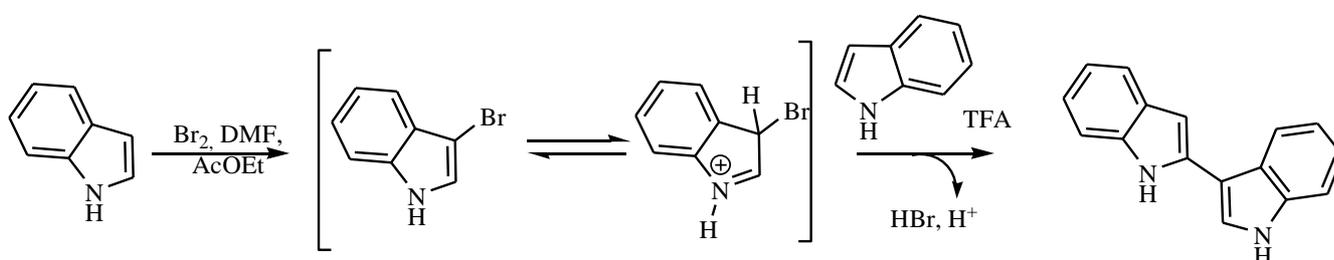


Schéma I.22 : Réaction de l'indole vis-à-vis d'un réactif nucléophile.

4. L'intérêt biologique de quelque dérivé indoliques

Le noyau indolique est un composé organique hétéroaromatique très répandu dans la nature. Cette unité structurale est en effet présente dans de très nombreuses molécules bioactives, qu'elles soient naturelles ou synthétiques.

Le *L*-tryptophane, a été découvert, entraînant un regain d'intérêt pour la chimie de l'indole. Le tryptophane est en effet un acide aminé essentiel constitutif des protéines. Il est à la source du métabolisme d'un bon nombre d'alcaloïdes indoliques dans les organismes vivants. Chez l'homme sa transformation enzymatique conduit, après hydroxylation et décarboxylation, à la sérotonine (ou 5-hydroxytryptamine), un neurotransmetteur et vasoconstricteur présent dans les tissus cardiovasculaires, les cellules sanguines et les systèmes nerveux (central et périphérique). Il agit sur la mémoire, le sommeil, la perception de la douleur, la vasoconstriction ou encore la contraction des muscles lisses (Schéma I.23) [40].

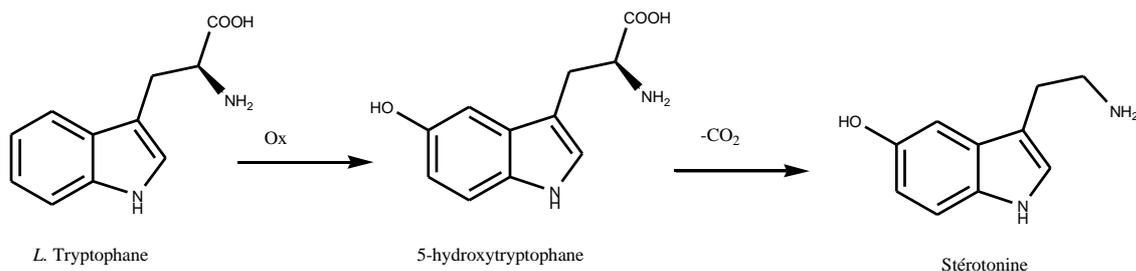


Schéma I.23 : Hydroxylation et décarboxylation de *L*-tryptophane à la 5-hydroxytryptamine ou sérotonine

Un autre composé de structure également simple est le 3-(hydroxyméthyl) indole. Il est utilisé pour ses propriétés anticancéreuses. En effet, il bloque certaines substances carcinogènes, les interceptant avant qu'elles n'atteignent leur cible (Figure I.3) [41].

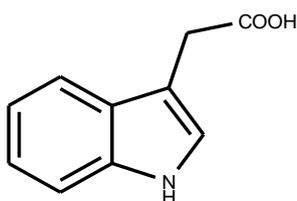


Figure I.3: Le 3-(carboxyméthyl) indole.

Si ces derniers composés sont de structures très simples, les voies métaboliques de l'indole pourvoient très souvent les organismes vivants d'alcaloïdes dont les structures sont très élaborées. Il existe un nombre tellement important d'alcaloïdes indoliques aux propriétés biologiques intéressantes qu'il serait fastidieux de les citer tous. Certains ont fait l'objet d'études cliniques détaillées. D'autres encore sont utilisés en médecine.

C'est le cas de la réserpine, un puissant calmant qui fut utilisé pour soigner la schizophrénie, puis comme agent hypertenseur. Cependant, son administration s'accompagnant des symptômes classiques de la dépression grave, il a été retiré du marché [42,43] (Figure I.4).

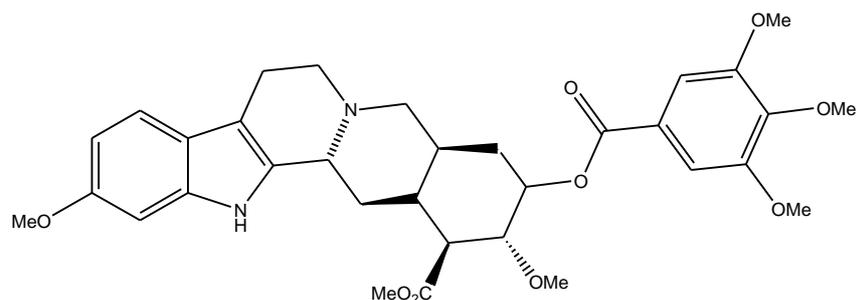


Figure I.4: La réserpine.

Un quart des alcaloïdes marins sont indoliques [44,45]. Leurs activités biologiques ont été récemment répertoriées par Gul et Hamman [46]. Ils présentent des activités cytotoxiques, antivirales, antimicrobiennes, anti-inflammatoires, agissent comme agonistes de la sérotonine, interviennent dans le métabolisme du calcium, sont inhibiteurs d'enzymes, antagonistes de calmodulines ou encore présentent une activité inhibitrice de la topoisomérase-I. Les auteurs attirent cependant l'attention sur le fait que très peu de tests ont été réalisés pour évaluer des activités neurologiques alors que l'un de nos plus importants neurotransmetteurs, la sérotonine, est un alcaloïde indolique [46]. Le discodermindole [47] et le 6-hydroxydiscodermindole [48] ne possèdent pas le squelette bis (indole) (Figure I.5).

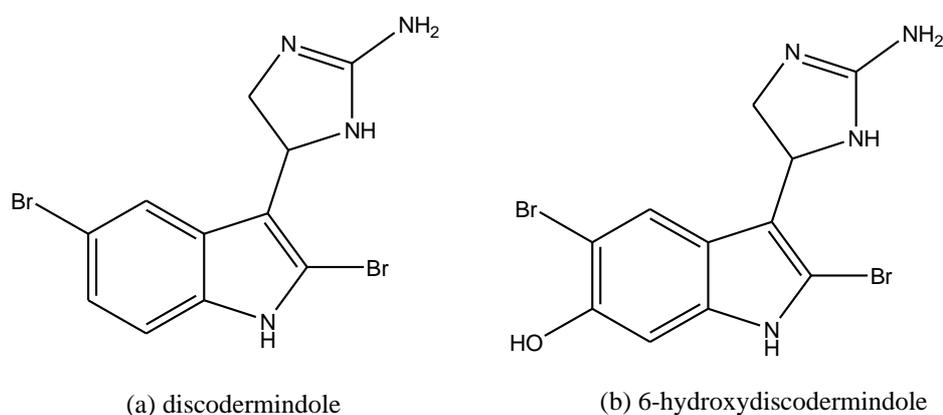


Figure I.5: Le discodermindole et le 6-hydroxydiscodermindole.

Les topsentines sont des alcaloïdes de type bis-indolique (Figure I.6). Ces alcaloïdes sont vraisemblablement issus du métabolisme du tryptophane et pourraient provenir de la condensation de deux unités tryptamines. Ils font partie des tous premiers alcaloïdes dérivés de la tryptamine ayant été isolés du milieu marin [49].

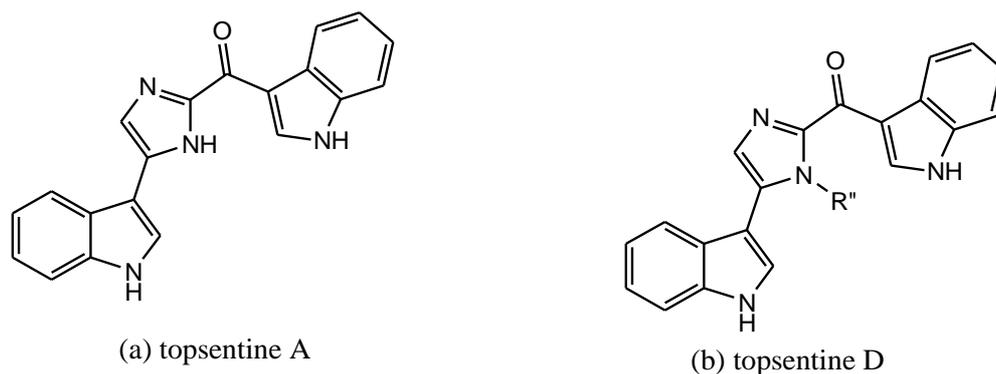


Figure I.6: Les topsentines.

On retrouve également des produits dérivés de l'indole synthétiques disposant des activités biologiques intéressantes. L'acide D-lysergique diéthylamide, plus connu sous le nom de LSD, est un psychotrope hallucinogène puissant utilisé avec succès comme thérapie de l'alcoolisme et de l'héroïnomanie, ainsi que de la douleur, de l'anxiété et de la dépression des patients relevant de soins palliatifs (Figure I.7) [50,51].

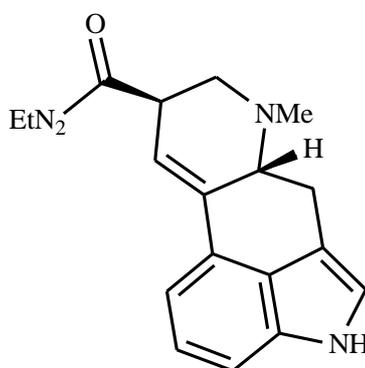


Figure I.7: L'acide D-lysergique diéthylamide (LSD).

L'indométacine est un anti-inflammatoire non-stéroïdien fréquemment utilisé pour le traitement de l'arthrite rhumatoïde (Figure I.8) [52,53].

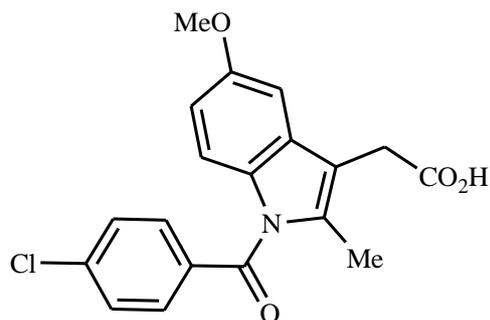


Figure I.8: L'indométacine.

Le 2-[1-(4chlorobenzyl)-1*H*-indole-3-yl]-2-oxo-*N*-(pyridin-4-yl) acétamide (D-24851) inhibe le développement cellulaire de très nombreuses tumeurs d'origine humaine (ovaires, sein, prostate, poumon, colon, pancréas, cerveau). Actif par voie orale, ce composé est actuellement en phase II des essais cliniques (Figure I.9) [54-56].

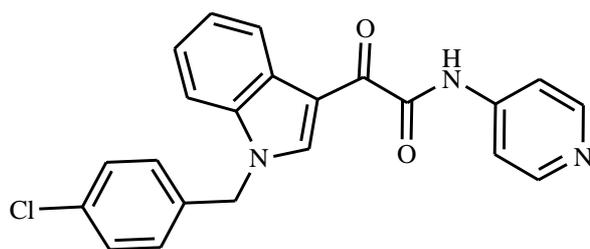


Figure I.9: Le 2-[1-(4chlorobenzyl)-1*H*-indole-3-yl]-2-oxo-*N*-(pyridin-4-yl) acétamide (D-24851).

Une nouvelle classe de dérivé indoliques à activité antileishmanienne envisagé (DEL39) (Figure I.10) [57,58].

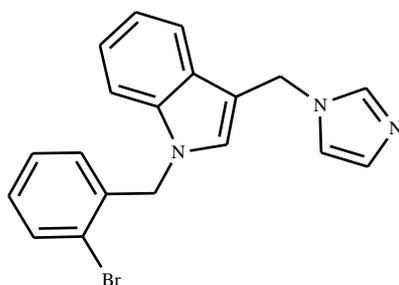


Figure I.10: Le 3-((1*H*-imidazol-1-yl)méthyl)-1-(2-bromobenzyl)-1*H*-indole (DEL39).

Un composé (NL114) dérivé de l'indole a été synthétisé lors de précédents travaux. Ce composé a été testé sur des souches de *Candida albicans* et d'*Aspergillus fumigatus*. Il s'est montré que cette molécule présente une activité antifongique (Figure I.11) [59] [60].

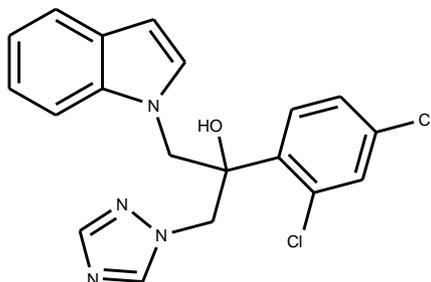


Figure I.11: 2-(2,4-dichlorophenyl)-1-(1*H*-indol-1-yl)-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)propan-2-ol (NL114)

Références bibliographiques

- [1] M-H. Whangbo; J. Burdett; T. Albright, *Orbital Interactions in Chemistry*. Wiley, New York, **1985**.
- [2] S. Potavathri; K.Pereira; S. Gorelsky; A. Pike; A. Lebris; B. Deboef, *Journal of the American Chemical Society*. 132 (**2010**) 14676.
- [3] F. Maseras; K. Morokuma, *Journal of Computational Chemistry*. 16 (**1995**) 1170.
- [4] D. Cardon, *Le monde des teintures naturelles*, Belin Paris, **2003**.
- [5] R. Bedaux; R. Bolland, *Journal des africanistes*. 50 (**1980**) 9.
- [6] S. Humbel; S. Sieber; K. Morokuma, *The Journal of chemical physics*. 105 (**1996**) 1959.
- [7] A. Borin; L. Serrano-Andrés, *Chemical Physics*. 262 (**2000**) 253.
- [8] R. Santus; M. Bazin; M. Aubailly, *Rev Chem Intermed* 3 (**1980**) 231.
- [9] B. Robinson; B. Robinson, *The Fischer indole synthesis*, Wiley Chichester; New York:, **1982**.
- [10] W.H. Miller; N.C. Handy; J.E. Adams, *The Journal of Chemical Physics*. 72 (**1980**) 99.
- [11] A. Reissert, *Chem. Ber.* 30 (**1897**) 1030.
- [12] A.V. Butin; T.A. Stroganova; I.V. Lodina; G.D. Krapivin, *Tetrahedron Letters*. 42 (**2001**) 2031.
- [13] W. Houlihan; V. Parrino; Y. Uike, *The Journal of Organic Chemistry*. 46 (**1981**) 4511.
- [14] W. Houlihan; Y. Uike; V. Parrino, *The Journal of Organic Chemistry*. 46 (**1981**) 4515.
- [15] S. Krimm; J. Bandekar, *Advances in protein chemistry*. 38 (**1986**) 181.
- [16] N. Batail, *Université Claude Bernard-Lyon I*, **2010**.
- [17] A. Padwa; M. Brodney; M. Dimitroff, *The Journal of Organic Chemistry*. 63 (**1998**) 5304.
- [18] J. Pople; H. Schlegel; R. Krishnan; D. Defrees; J. Binkley; M. Frisch; R. Whiteside; R. Hout; W. Hehre, *International Journal of Quantum Chemistry*. 20 (**1981**) 269.
- [19] R. Milcent; F. Chau, *EDP Sciences*. (**2003**) 8.
- [20] T. Eicher; S. Hauptmann; A. Speicher, *The Chemistry of Heterocycles: Structures, Reactions, Synthesis, and Applications 3rd*, John Wiley & Sons, **2013**.
- [21] A.T. Balaban; D.C. Oniciu; A.R. Katritzky, *Chemical reviews*. 104 (**2004**) 2777.
- [22] F.G. Bordwell; G.E. Drucker; H.E. Fried, *The Journal of Organic Chemistry*. 46 (**1981**) 632.

- [23] M. Alcolea; F. Meléndez, *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*. 459 (1999) 239.
- [24] K. Balci; S. Akyuz, *Journal of Molecular Structure*. 834 (2007) 525.
- [25] D. Hür; A. Güven, *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*. 583 (2002) 1.
- [26] V. Bocchi; G. Palla, *Tetrahedron*. 40 (1984) 3251.
- [27] W.E. Noland; L.R. Smith; D.C. Johnson, *The Journal of Organic Chemistry*. 28 (1963) 2262.
- [28] W.E. Noland; R.D. Rieke, *The Journal of Organic Chemistry*. 27 (1962) 2250.
- [29] A.B. Smith; M. Visnick, *Tetrahedron letters*. 26 (1985) 3757.
- [30] A. Katritzky; M. Kim; D. Fedoseyenko; K. Widyan; M. Siskin; M. Francisco, *Tetrahedron*. 65 (2009) 1111.
- [31] G. Strazzulla; G. Baratta, *Astronomy and Astrophysics*. 241 (1991) 310.
- [32] Y. Liu; G. Gribble, *Tetrahedron Letters*. 42 (2001) 2949.
- [33] Y. Liu; G. Gribble, *Tetrahedron Letters*. 41 (2000) 8717.
- [34] J. Wang; X. Xie; T. Hou; .X. Xu, *The Journal of Physical Chemistry A*. 111 (2007) 4443.
- [35] G.W. Gribble; T.C. Barden, *J.Org. Chem.* . 50 (1985) 5900.
- [36] M. Amat; S. Hadida; S. Sathyanarayana; J. Bosch, *The Journal of Organic Chemistry*. 59 (1994) 10.
- [37] J. Bergman; L. Venemalm, *The Journal of Organic Chemistry*. 57 (1992) 2495.
- [38] A.R. Katritzky; K. Akutagawa, *Tetrahedron letters*. 26 (1985) 5935.
- [39] J. Schkeryantz; J. Woo; P. Siliphaivanh; K. Depew; S. Danishefsky, *Journal of the American Chemical Society*. 121 (1999) 11964.
- [40] P. Dewick, *Medicinal natural products: a biosynthetic approach*, John Wiley & Sons, 2002.
- [41] H.G. Shertzer; A.P. Senft, *Drug metabolism and drug interactions*. 17 (2000) 159.
- [42] R.J. Sundberg, *The Chemistry of Indoles*, Academic Press New-York, London, 1970.
- [43] M. Thiébot; M. Hamon, *Pour la science*. (1996) 82.
- [44] M. Alvarez; M. Salas; J. Joule, *Heterocycles*. 32 (1991) 1391.
- [45] J. Kobayashi; M. Tsuda; K. Agemi; H. Shigemori; M. Ishibashi; T. Sasaki; Y. Mikami, *Tetrahedron*. 47 (1991) 6617.
- [46] W. Gul; M. Hamann, *Life sciences*. 78 (2005) 442.
- [47] S. Sakemi; H. Sun, *The Journal of Organic Chemistry*. 56 (1991) 4304.

- [48] J. Cohen; G. Paul; S. Gunasekera; R. Longley; S. Pomponi, *Pharmaceutical Biology*. 42 (2004) 59.
- [49] C. Yang; H. Huang; B. Jiang, *Current Organic Chemistry*. 8 (2004) 1691.
- [50] H. Gastaut; S. Ferrer; C. Castells; N. Lesevre; K. Luschnat, *Stereotactic and Functional Neurosurgery*. 13 (1953) 102.
- [51] A. Fanchamps, *Psychotherapy and Psychosomatics*. 10 (1962) 372.
- [52] V. Rao; S. Rao; N. Jain; J. Panwar.A. Kumar, *Org Med Chem Lett*. 1 (2011) 1.
- [53] M. LORA, *Advances in protein chemistry*. (1996).
- [54] G. Bacher; T. Beckers; P. Emig; T. Klenner; B. Kutscher; B. Nickel, *Pure and Applied Chemistry*. 73 (2001) 1459.
- [55] G. Bacher; B. Nickel; P. Emig; U. Vanhoefer; S. Seeber; A. Shandra; T. Klenner.T. Beckers, *Cancer research*. 61 (2001) 392.
- [56] M. Knaack; P. Emig; W. Bats; M. Kiesel; A. Müller; E. Günther, *European Journal of Organic Chemistry*. 2001 (2001) 3843.
- [57] H. Mello; A. Echevarria; A. Bernardino; M. Canto-Cavalheiro; L. Leon, *Journal of Medicinal Chemistry*. 47 (2004) 5427.
- [58] P. Marchand; M. Borgne; Y. Min; F. Pagniez; H. Abdala; G. Baut; P. Pape, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 17 (2002) 353.
- [59] L. N, *Université de Nantes, France*, 2004.
- [60] M. Borgne; Y. Mna; F. Pagniez; G. Baut; P. Pape; H. Abdala, *Antifungal and/or antiparasitic pharmaceutical composition and novel indole derivatives as active principle of such a composition*.

CHAPITRE II

ASPECTS THEORIQUES DE LA MODELISATION MOLECULAIRE

Sommaire

1. Introduction
 2. Méthodes de la modélisation moléculaire
 - 2.1. La mécanique quantique (MQ)
 - 2.1.1. Principe de base de la méthode
 - 2.1.2. Les méthodes *ab initio*
 - 2.1.3. La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)
 - 2.1.4. Les méthodes semi-empiriques
 - 2.2. La mécanique moléculaire (MM)
 - 2.2.1. Champ de force en mécanique moléculaire
 - 2.2.2. Energie d'interaction entre atomes liés
 - 2.2.2.1. Energie d'élongation (stretching)
 - 2.2.2.2. Déformation des angles de valences (bending)
 - 2.2.2.3. Energie de torsion
 - 2.2.3. Energie d'interaction entre atomes non liés
 - 2.2.3.1. Energie de Van der Waals
 - 2.2.3.2. Interactions électrostatiques:
 - 2.2.3.3. Energie de liaison hydrogène
 - 2.2.4. Quelques champs de force
 3. Domaine d'application de la modélisation moléculaire
 4. Limitation de la modélisation moléculaire
 5. Programmes et matériels utilisés
- Références bibliographiques

1. Introduction

Toute recherche théorique est sous-tendue par deux motivations essentielles : la compréhension et la prévision, c'est-à-dire la compréhension de ce qui a déjà été fait et la prévision de ce qui éventuellement réalisable. La prévision répond à des questions du type : “*Que se passerait-il si... ?*”, ou “*Est-ce qu'on pourrait faire... ?*” ou encore “*Quelle serait la valeur de... ?*”. La réponse traditionnelle serait de faire l'expérience. Mais à une époque où le prix des calculs par ordinateur baisse continuellement, tandis que celui des produits chimiques, des appareils, de la main-d'oeuvre qualifiée, etc. ne cesse de croître, il est de plus en plus intéressant d'exploiter les modèles théoriques de toutes sortes afin d'aider à la conception de nouvelles espèces chimiques [1].

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

La recherche et la synthèse de nouveaux composés chimiques et biochimiques sont aujourd'hui souvent associées à une étude par modélisation moléculaire. La modélisation moléculaire, est une méthodologie couramment utilisée. Depuis un peu plus d'une trentaine d'années, elle s'est imposée progressivement comme un outil de choix pour la découverte et la conception orientée de nouvelles molécules actives. Auparavant, n'étaient pratiqués que des tests biologiques systématiques sur un grand nombre de molécules et, souvent, seule la chance permettait de mettre en évidence une piste intéressante [2].

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. Une molécule est correctement décrite par sa géométrie et ses propriétés thermodynamiques. La visualisation doit rendre compte de l'ensemble de ces caractéristiques. La question essentielle est de représenter une molécule sur l'écran de la façon la plus proche possible de la "réalité" [3].

2. Méthodes de la modélisation moléculaire

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. Ces méthodes peuvent être relativement simples et utilisables rapidement ou au contraire elles peuvent être extrêmement complexes et demander des centaines d'heures de temps d'ordinateur, même sur un super-ordinateur. En plus, ces méthodes utilisent souvent des moyens infographiques très sophistiqués qui facilitent grandement la transformation de quantités impressionnantes de nombres en quelques représentations graphiques facilement interprétables.

Différentes approches sont envisageables dans le cadre des outils de modélisation moléculaire. Si ceux de mécanique classique, économiques en termes de temps de calcul, permettent de traiter des systèmes moléculaires de grande taille, les méthodes quantiques (*ab initio*, semi-empiriques ou théorie de la fonctionnelle de la densité) sont, quant à elles, capables de calculer les propriétés électroniques des systèmes. C'est pour cette raison que ces approches ont été employées dans le cadre de cette étude.

2.1. La mécanique quantique (MQ)

La chimie quantique applique les principes de la mécanique quantique aux systèmes moléculaires pour tenter de résoudre l'équation de Schrödinger [4]. 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 [5]. Nous distinguons trois approches :

- Les méthodes *ab initio* : elles visent à la résolution de l'équation électronique de Schrödinger pour déterminer la fonction d'onde approchée du système étudié ;

- La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) : elle recherche la densité électronique la plus proche possible en partant du principe que la densité électronique d'un système d'électron détermine toutes les propriétés de ce système ;

- Les méthodes semi-empiriques : elles sont une simplification des méthodes *ab initio* et sont paramétrées de façon à reproduire des résultats expérimentaux. Les méthodes semi-empiriques sont surtout utilisées pour des systèmes moléculaires de très grande dimension ou pour une première optimisation de structures moléculaires.

2.1.1. Principe de base de la mécanique quantique

La mécanique quantique décrit la matière comme un ensemble de noyaux atomiques autour desquels gravitent des électrons, eux-mêmes décrits explicitement par leur probabilité de présence en un point et représentés par des fonctions d'onde. En d'autres termes, en appliquant les lois de la mécanique ondulatoire aux électrons, elle permet de déterminer l'état électronique d'un système d'atomes, mais aussi l'ensemble de ses propriétés observables (structurales : géométries, angles, longueurs... ; énergétiques : énergies de liaison, d'excitation... ; spectroscopiques : fréquences de vibration, spectres UV-visible, IR et micro-onde... ; électroniques, magnétiques et réactionnelles : barrières d'activation...). Les bases du calcul quantique ont été posées en 1925 par Heisenberg, Born et Jordan, puis finalisées en 1926 par Schrödinger et sa fameuse équation (1), dont le formalisme permet de décrire rigoureusement la nature microscopique de la matière [5].

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

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

L'hamiltonien \hat{H} total d'une molécule comportant N noyaux et n électrons, est défini par la somme de cinq termes (terme cinétique des électrons, terme cinétique des noyaux, terme de répulsions électrons - électrons, terme de répulsions noyaux-noyaux et terme d'attractions électrons - noyaux).

Dans le cas général des systèmes d'intérêt chimique, qui sont le plus souvent polyatomiques et multi-électroniques, cette équation ne peut être résolue analytiquement. Des approximations ont donc été proposées.

L'approximation de Born et Oppenheimer [6] établit que la grande différence de masse et donc de vitesse qui existe entre noyaux et électrons implique que leurs mouvements peuvent être étudiés séparément. On peut alors considérer le comportement des électrons dans une molécule en supposant que les noyaux occupent les positions fixes dans l'espace. On aboutit alors à l'équation de *l'équation de Schrödinger électronique* :

$$\hat{H}_{el} \Psi_{el} = E_{el} \Psi_{el} \quad (2)$$

Cet hamiltonien électronique comprend trois contributions ; la première est relative à l'énergie cinétique des électrons, la seconde à l'attraction entre noyaux et électrons et la dernière correspond à la répulsion coulombienne entre électrons. On écrit :

$$\hat{H} = - \sum_{i=1}^n \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^n \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i=1}^n \sum_{j>1}^n \frac{1}{r_{ij}} \quad (3)$$

où ∇_i est l'opérateur énergie cinétique correspondant à l'électron i , n désigne le nombre d'électrons du système, M est le nombre de noyaux, Z_A est le numéro atomique de l'atome A et r_{ij} est la distance entre les électrons i et j .

L'hamiltonien du système s'obtient en ajoutant à l'hamiltonien électronique le terme de répulsion entre noyaux \hat{U}_{NN} :

$$\hat{H} = \hat{H}_{el} + \hat{U}_{NN} \quad (4)$$

$$\hat{U}_{NN} = \sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (5)$$

et R_{AB} désigne la distance entre les noyaux A et B .

Ce dernier terme peut être considéré comme constant. En conséquence, on peut écrire :

$$E = E_{el} + \hat{U}_{NN} \quad (6)$$

On peut exprimer l'hamiltonien électronique sous la forme de deux contributions ; un opérateur de cœur \hat{H}^c et un opérateur de répulsion inter-électronique :

$$\hat{H}_{el} = \hat{H}^c + \sum_{i=1}^n \sum_{j>1}^n \frac{1}{r_{ij}} \quad (7)$$

Avec :

$$\hat{H}^c = - \sum_{i=1}^n \frac{1}{2} \nabla_i^2 + V_{Ni} \quad (8)$$

où i et j se rapportent à 2 électrons du système et où V_{Ni} est l'opérateur associé à l'interaction attractive noyaux-électrons.

Dans l'approximation orbitale, la fonction d'onde électronique Ψ_{el} définie ci-dessus est représentée par un *déterminant de Slater* [7,8], construit à partir de fonctions monoélectroniques produits d'une orbitale spatiale et d'une fonction de spin : les spins orbitales χ . Une telle fonction a l'avantage de vérifier le principe d'exclusion de Pauli [9].

L'opérateur \hat{H}^c est une somme de termes monoélectroniques. L'énergie a pour expression :

$$E = \langle \Psi_{el} | H_{el} | \Psi_{el} \rangle = \sum_{k=1}^n H_k^c + \sum_{k=1}^n \sum_{l < k}^n (J_{kl} - K_{kl}) \quad (9)$$

où Ψ est la fonction d'onde multiélectronique (n électrons) dont le déterminant de Slater est construit à partir de n spin orbitales. Les méthodes dites du champ auto-cohérent ou SCF (Self Consistent Field) utilisent le principe variationnel pour résoudre l'équation (9). Le meilleur ensemble de spins orbitales est celui qui minimise l'énergie, tout en vérifiant le principe d'orthonormalité des autres spins orbitales.

Cette approche mène à la définition de l'opérateur, ou hamiltonien, de Hartree-Fock qui vérifie la relation :

$$F(1) = \hat{H}^c(1) + \sum_{i=1}^N [J_i(1) - K_i(1)] \quad (10)$$

où \hat{H}^c est l'hamiltonien de cœur relatif à un électron, $J_i(1)$ et $K_i(1)$ sont respectivement les opérateurs coulombien et d'échange.

Les équations de Hartree-Fock :

$$F_{\chi_k} = e_{k\chi_k} \quad (11)$$

définissent un ensemble de fonctions permettant de construire un déterminant de Slater qui approche le mieux la fonction d'onde multiélectronique du système étudié. En pratique, pour résoudre ces équations, il faut connaître les spins orbitales solution de l'équation (12) et qui définissent les opérateurs J et K. C'est donc un processus itératif avec une estimation initiale de la matrice de densité, jusqu'à ce que le système ait atteint sa cohérence interne, d'où le nom de méthode du champ auto-cohérent.

L'application de l'approximation LCAO (Linear Combination of Atomic Orbital) aux fonctions propres de l'opérateur de Hartree-Fock mène aux équations de Roothan [10]:

$$FC = SCE \quad (12)$$

où F est la matrice de Fock, C est la matrice des coefficients des orbitales atomiques dans les orbitales moléculaires, S est la matrice de recouvrement des orbitales atomiques et E est la matrice diagonale des énergies.

2.1.2. Les méthodes *ab initio*

Les méthodes *ab initio* sont des méthodes non empiriques, toutes les intégrales sont rigoureusement calculées et il n'y a pas d'approximation à faire sauf celle de Born Oppenheimer et l'approximation OM-CLOA. Dans les méthodes *ab-initio*, toutes les particules (noyau et électrons) sont traitées explicitement. 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 [11].

2.1.3. La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)

La théorie de la fonctionnelle de la densité est basée sur le postulat proposé par Thomas et Fermi qui dit que les propriétés électroniques peuvent être décrites en terme de fonctionnelles de la densité électronique, en appliquant localement des relations appropriées à un système électronique homogène [12].

Hohenberg et Kohn, en 1964 [13,14], ont repris la théorie de Thomas-Fermi et ont montré qu'il existe une fonctionnelle de l'énergie $E[\rho(r)]$ associée à un principe variationnel, ce qui a permis de jeter les bases de la théorie de la fonctionnelle de la densité

La théorie de la fonctionnelle de la densité est basée sur le théorème Hohenberg-Kohn [15], qui établit que l'énergie d'un système dans son état fondamental est une fonctionnelle de la densité électronique de ce système, $\rho(r)$, et que toute densité, $\rho'(r)$, autre que la densité réelle conduit nécessairement à une énergie supérieure. Ainsi contrairement aux méthodes précédentes, la théorie de la fonctionnelle de la densité ne consiste pas à chercher une fonction d'onde complexe, ψ , à 3N-dimensions décrivant le système à étudier, mais plutôt une

simple fonction à trois dimensions : la densité électronique totale ρ [16]. Il existe trois types de fonctionnelles énergies d'échange-corrélation : les fonctionnelles locales, les fonctionnelles à correction du gradient et les fonctionnelles hybrides.

2.1.4. Les méthodes semi-empiriques

Dans les méthodes ab-initio la quasi-totalité du temps de calcul est consommé par les calculs des intégrales, et dans le but de réduire ce temps de calcul, il est nécessaire de simplifier les équations de Roothan.

Une méthode semi-empirique est une méthode dans laquelle une partie des calculs nécessaires aux calculs Hartree-Fock est remplacé par des paramètres ajustés sur des valeurs expérimentales (l'hamiltonien est toujours paramétrée par comparaison avec des références). En générale toutes ces méthodes sont très précises pour des familles de produits données voisines de celles utilisées pour la paramétrisation. Selon la nature des approximations utilisées [17], on distingue plusieurs variantes :

- **CNDO/2** : (Complete Neglect of Differential Overlap) 1ere méthode semi-empirique, elle a été proposée par Pople, Segal et Santry en 1965. Méthode présentant certains défauts entre autres : elle ne tient compte de la règle de Hund.
- **INDO**: (Intermediate Neglect of Differential Overlap) Proposée par Pople, Beveridge et Dobosh en 1967. Elle permet de distinguer entre les états singulets et les états triplets d'un système en conservant les intégrales d'échange.
- **Méthode NDDO** (Neglect of Diatomic Differential Overlap): propose par Pople en 1965. Toutes les intégrales biélectroniques bicentrées sont retenues.
- **MINDO/3**: Proposée par Bingham, Dewar et Lo en 1975. Paramétrisation effectuée en se référant aux résultats expérimentaux et non pas aux résultats ab-initio, de plus l'algorithme d'optimisation utilise est très efficace (Davidon-Fletcher-Powell). Cependant, elle surestime la chaleur de la formation des systèmes insaturés et sous-estime celle des molécules contenant des atomes voisins ayant des paires libres.
- **MNDO**: (Modified Neglect of Diatomic Overlap) Proposée par Dewar et Thiel en 1977. Méthode basée sur l'approximation NDDO (Neglect of Diatomic Differential Overlap) qui consiste à négliger le recouvrement différentiel entre

orbitales atomiques sur des atomes différents. Cette méthode ne traite pas les métaux de transition et présente des difficultés pour les systèmes conjugués.

- **AM 1** : (Austin Model 1) Proposée par Dewar en 1985. Il a tenté de corriger les défauts de MNDO.
- **PM 3** : (Parametric Method 3) Proposée par Stewart en 1989. Présente beaucoup de points en commun avec AM1, D'ailleurs il existe toujours un débat concernant les mérites relatifs de paramétrisation de chacune d'elles.
- **SAM 1** : (Semi-*ab initio* Model 1) La méthode la plus récente proposée par Dewar en 1993. Elle inclut la corrélation électronique.

2.2. La mécanique moléculaire (MM)

La mécanique moléculaire est apparue en 1930 [18], mais s'est développée à partir des années 1960, avec les progrès d'accessibilité et de performance des ordinateurs. Elle permet de déterminer l'énergie d'une molécule en fonction de ses coordonnées atomiques et de chercher des minima de l'énergie correspondant à des conformères stables [19,20].

Les techniques de modélisation basées sur la mécanique quantique souffrent d'un inconvénient majeur : elles sont très coûteuses en termes de temps de calcul et ne sont dès lors applicables qu'à des systèmes moléculaires de taille restreinte. Au final, le temps nécessaire au traitement d'un système par les méthodes *ab initio* est environ proportionnel à la quatrième puissance du nombre d'électrons qu'il contient. L'utilisation de ces techniques peut s'avérer problématique pour l'étude d'objets macromoléculaires tel qu'une enzyme en interaction avec un inhibiteur ou encore pour la caractérisation de complexes métallo-organiques de grande taille, comme ceux qui font l'objet de cette recherche.

Par contre, la mécanique moléculaire [21] considère l'énergie d'un système uniquement en fonction de ses positions atomiques. Cette approximation repose elle aussi sur les travaux de Born et Oppenheimer. En effet, l'approximation de Born Oppenheimer, en découplant les mouvements des noyaux et des électrons d'une molécule, postule que ces derniers peuvent s'adapter de manière quasi instantanée à la position des noyaux. Le fait d'ignorer les mouvements des électrons épargne ainsi un temps de calcul considérable.

En particulier, la mécanique moléculaire permet l'étude d'une gamme étendue de propriétés en décrivant l'énergie d'un système par la somme d'une série de contributions rendant compte des interactions intra et intermoléculaire. Pour chacune des contributions, des pénalités

énergétiques sont appliquées lorsqu'une variable (par exemple une longueur de liaison ou un angle de valence) s'écarte de sa valeur de référence. L'ensemble de ces termes et des paramètres destinés à décrire chaque type d'atome rencontré constitue un champ de forces qui comporte généralement cinq contributions principales [22].

$$E_{\text{stériq}} = E_{\text{stretch}} + E_{\text{bending}} + E_{\text{torsion}} + E_{\text{van der Waals}} + E_{\text{électro}} \quad (13)$$

Chacun de ces termes possédant une position d'équilibre préférentielle (longueur de liaison, angle de liaison...). La recherche de l'énergie minimale par optimisation de la géométrie joue un rôle primordial. 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. A cet égard, la mécanique moléculaire ressemble aux modèles de type "tiges et boules", mais elle est beaucoup plus quantitative.

L'idée directrice de cette méthode est d'établir, par le choix des fonctions énergétiques et des paramètres qu'elles contiennent, un modèle mathématique, le "**champ de force**", qui représente aussi bien que possible les variations de l'énergie potentielle avec la géométrie moléculaire. Cependant, il n'existe pas encore de modèle unique permettant de simuler tous les aspects du comportement moléculaire, mais un ensemble de modèles [23]. Alors pour atteindre un minimum local sur la surface de potentiel dans un temps minimum, il faut représenter toutes les variations possibles de l'énergie potentielle avec la géométrie moléculaire. Cependant, aucune méthode ne peut garantir de façon absolue l'obtention de la plus basse énergie : c'est-à-dire le minimum global ou absolu. Presque toutes les méthodes de minimisation ont un point en commun ; on commence à un endroit donné de l'hypersurface énergie-coordonnées et on accède au minimum local le plus proche.

2.2.1. Champ de force en mécanique moléculaire

Pour trouver la géométrie optimum d'un ensemble d'atomes, il faut minimiser 3 coordonnées cartésiennes par atome (pour une protéine de 1000 atomes = 3000 coordonnées cartésiennes). Donc il faut trouver le minimum d'une fonction (l'énergie) dans un espace à quelques milliers de variables.

Le problème a donc consisté à choisir une fonction potentielle analytiquement simple qui représente ces coordonnées de la molécule. Cette fonction doit être simple pour pouvoir être calculée rapidement, et suffisamment précise pour simuler de façon acceptable les propriétés

structurales et thermodynamiques des macromolécules. Un champ de force est constitué de plusieurs fonctions d'énergie potentielle qui dérivent les interactions intramoléculaires entre atomes liés et non liés.

$$E_{\text{Total}} = E_{\text{stretch}} + E_{\text{bend}} + E_{\text{tors}} + E_{\text{van der Waals}} + E_{\text{électro}} + \dots \quad (14)$$

$E_{\text{liés}} \qquad \qquad \qquad E_{\text{non-lié}}$

Une des principales difficultés de MM est de choisir le champ de force adéquat pour la modélisation du système moléculaire d'intérêt. La spécificité de chaque champ de force va dépendre du nombre de termes présents dans l'équation générale, termes qui augmentent en général avec la complexité du champ de force.

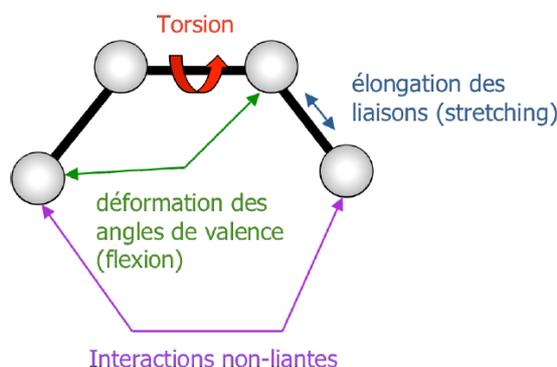


Figure II.1 : Interactions intramoléculaires entre atome liés et non liés.

2.2.2. Energie d'interaction entre atomes liés

Les potentiels utilisés sont du même type que ceux utilisés en analyse vibrationnelle. La déformation du squelette est décrite par l'élongation des liaisons et distorsion des angles de valence.

Ces déformations des liaisons et des angles sont représentées par un oscillateur harmonique avec une sommation sur toutes les liaisons covalentes ou sur tous les angles entre atomes liés par liaisons "covalentes" [24].

2.2.2.1. Energie d'élongation (stretching)

L'élongation des liaisons, E_{stretch} , est un terme destiné à réguler la distance entre deux atomes liés de façon covalente. A l'origine, cette contribution a été exprimée sous forme d'un potentiel de Morse ou, de manière à simplifier les calculs, par un potentiel harmonique (en x^2)

issu de la loi de Hooke qui décrit l'énergie associée à la déformation d'un ressort. Par analogie, les champs de force sont souvent comparés à des modèles assimilant les atomes à des boules reliées entre elles par des ressorts (figure II.2).

$$E(L) = \frac{1}{2} K_r (L - L_0)^2 \quad (15)$$

où :

K_r : est la constante d'élongation ou constante de Hooke.

L_0 : la longueur de la liaison de référence.

L : la longueur de la liaison dans le modèle.

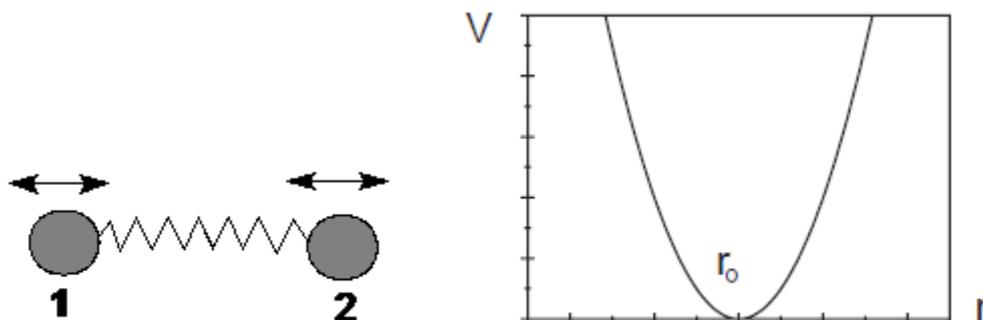


Figure II.2 : Energie d'élongation entre deux atomes liés.

2.2.2.2. Déformation des angles de valences (bending)

La déformation des angles de valence, E_{bend} , est fréquemment représentée par une expression similaire à celle de l'élongation de liaison et comporte souvent un terme en θ^2 .

$$E(\theta) = \frac{1}{2} K_\theta (\theta - \theta_0)^2 \quad (16)$$

K_θ : constante de flexion.

θ_0 : angle de valence de référence.

θ : angle de valence dans la molécule.

Le couple (K_θ, θ_0) représente ici encore un sous-ensemble du champ de force.

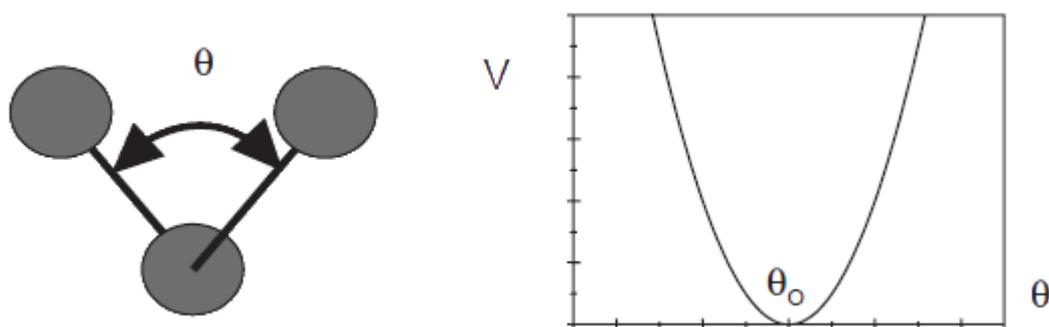


Figure II.3: Energie de déformation des angles de valence.

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

2.2.2.3. Energie de torsion

La variation des angles dièdres (angles de torsion), E_{torsion} , impose l'utilisation d'un terme périodique. La torsion correspond à la rotation autour d'une liaison simple. L'énergie potentielle s'exprime en fonction de l'angle de rotation Φ (angle dièdre) (figure II.4).

Le terme énergétique représentant la déformation des angles dièdres est représenté par une fonction développée en série de Fourier et il est calculé par la formule [25]:

$$E(\phi) = 1/2 [V_1(1+\cos\phi)+V_2(1 - \cos2\phi)+V_3(1+\cos3\phi)] \quad (17)$$

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

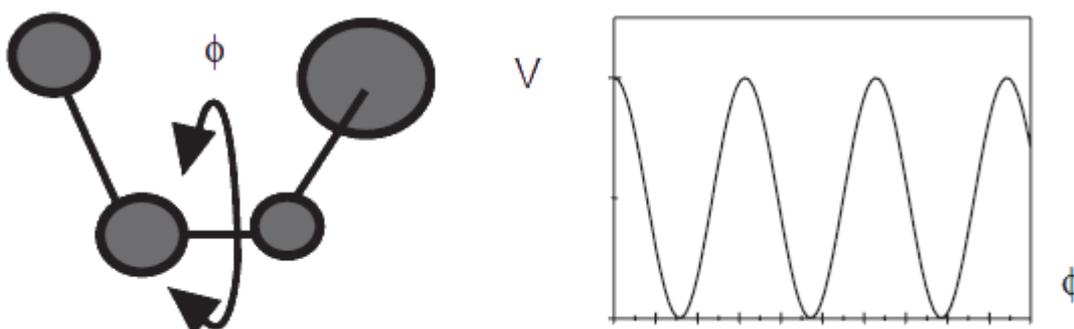


Figure II.4: Energies de torsion.

2.2.3. Energie d'interaction entre atomes non liés

Les deux derniers termes traduisent les interactions entre atomes non liés de manière covalente, seuls les atomes séparés de plus de trois liaisons sont considérés comme pouvant avoir des interactions non liées. Ce choix se justifie par le fait que les interactions, entre atomes séparés par une, deux ou trois liaisons, sont suffisamment bien décrites par les termes de déformation des longueurs de liaisons et d'angles formes par deux liaisons covalentes.

2.2.3.1. Energie 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. 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) [26].

La distribution asymétrique des électrons dans les orbitales induits de dipôles instantanés. Ces dipôles oscillent et produisent une force attractive : la force de dispersion de London. À très courte distance, la répulsion entre les deux nuages électroniques est très forte.

$$E_{ij} = \sum_i \sum_j - \frac{A_{ij}}{r_{ij}^6} + \frac{B_{ij}}{r_{ij}^{12}} \quad (18)$$

Il s'agit d'une double somme sur tous les atomes chargés mais ne considérant que les paires d'atomes non-liés par des liens covalents (on exclue les paires prises en considération pour les liens covalents, les angles entre les liens et les angles de torsions).

r_{ij} : La distance entre les deux atomes.

A_{ij} et B_{ij} constantes de Van Der Waals.

Chaque atome possède un rayon de Van der Waals caractéristique.

La distance de contact ou distance optimale entre deux atomes, c'est-à-dire la distance pour laquelle l'énergie de van der Waals est minimum, correspond à la somme de leurs rayons de van der Waals.

2.2.3.2. Interactions électrostatiques

Enfin le cinquième terme est le potentiel coulombien qui traduit les interactions électrostatiques entre les différentes paires d'atomes [27].

Il s'agit des interactions entre deux atomes portant chacun une charge.

L'énergie de cette interaction est décrite par la loi de Coulomb :

$$E_{elect} = \sum \frac{q_i q_j}{D r_{ij}} \quad (19)$$

q_i, q_j : sont les charges portées par les atomes,

r_{ij} : la distance entre les deux atomes et

D : le constant diélectrique du milieu.

Cette constante diélectrique est une propriété macroscopique du milieu environnant les charges; son évaluation n'est pas aisée. Elle prend les valeurs 1.0 et 78,8 dans le vide et dans l'eau respectivement, alors que des valeurs de D entre 4,0 et 7,0 sont employées pour simuler un environnement de protéine [9].

2.2.3.3. Energie de liaison hydrogène

Les liaisons hydrogène sont le résultat des interactions électrostatiques (70%) et de van der Waals (30%) entre un atome électronégatif (généralement un atome d'oxygène ou d'azote) portant un doublet d'électron libre et un atome d'hydrogène porté par un atome électronégatif. Les deux atomes sont distants d'environ 3 Å. L'énergie des liaisons hydrogène est de l'ordre de 3 kcal.mol⁻¹. Les glucides polaires peuvent ainsi former des liaisons hydrogène entre eux ou avec des molécules d'eau. Ils se dissolvent donc facilement dans l'eau : ils sont hydrophiles.

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:

La fonction $E_H = A/r_{ij}^{12} - B/r_{ij}^{10}$

La fonction $E_H = A'/r_{ij}^{12} - B'/r_{ij}^6$

Les coefficients A, B, A', B' sont spécifiques des liaisons hydrogène [17].

2.2.4. Quelques champs de force

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.

Type de composé : carbohydrate, complexe métallique.

Environnement : gaz, solution.

Type d'interaction à étudier : liaison hydrogène,

Les champs de force les plus répandus sont :

- **MM2, MM3 et MM4** : Il a été développé par Allinger en 1976 et c'est le champ de force le plus utilisé par la communauté des chimistes organiciens [28]. 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) [29] et MM4 (1996) [30] lui permet 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 [31]. 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 [32].
- **AMBER** : (Assisted Model Building with Energy Refinement), est un champ de force de mécanique moléculaire mis en point par Kollman [33]. 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 [34].
- **OPLS** : (Optimised Potentials for Liquid Simulation), comme l'indique son nom, est conçu pour optimiser le potentiel qui permet la description des propriétés de solvation. Il est écrit par W. L. Jorgensen et J. Tirado Rives [35]. Il a été développé par Karplus et al. [36].
- **GROMOS**: (Groningen Molecular Simulation Program Package), est écrit par Van Gunsteren [37] et conçu spécialement pour les biomolécules en milieu aqueux en vue de

l'étude des interactions entre les molécules d'eau et les groupements polaires des protéines.

- **CHARMM (Bio+)** : (Chemistry Harvard Macromolecular Mechanic), développé par R. Brookset et M. Karplus (1983) [38]. Il utilise une fonction d'énergie empirique pour les systèmes macromoléculaires et molécules biologiques (protéines, acides nucléiques,...). Son concept est semblable à celui d'AMBER.
- **SPASIBA** : (Spectroscopic Potentiel Algorithm for Simulating Biomolecular conformational Adaptability). Elaboré par Gérard Vergoten et col. (1995). Il combine les avantages du champ spectroscopique modifié de Urey-Bradley-Shimanouchi et du champ de force de mécanique moléculaire AMBER [33]. Il permet de trouver en même temps les structures, les énergies de conformation et les fréquences vibrationnelles au minimum énergétique d'une molécule [39].
- **MMFF94** : C'est l'un des champs de force de mécanique moléculaire les plus récents, il a été développé par Tom Halgren [40]. Les termes d'énergie d'élongation, de valence et de torsion sont les même que ceux de MM3 (expansion de MM2). MMFF94 comprend des termes croisés de liaison-valence [39].
- **UFF** : (Universal Force Field). A. K. Rappé, C. J. Casewit et collaborateurs ont essayé de concevoir un champ de force universel [41] capable de simuler des molécules contenant n'importe quelle combinaison d'atomes dans le tableau périodique.
- **BIOSYM (MSD)**: il est à l'origine conçu pour les protéines et les molécules organiques [42].
- **Sybyl (Tripos)** : pour les molécules organiques.

3. Domaine d'application de la modélisation moléculaire

On peut diviser l'application de la MM en trois catégories :

- ✓ Soit pour obtenir une géométrie à laquelle on attache de l'intérêt. Cette situation se présente lorsque la modélisation guide l'interprétation des résultats provenant des études de structure par rayons X ou par diffraction électronique, ou lorsqu'il s'agit de modéliser une molécule pour les besoins de l'infographie.

- ✓ Dans l'interprétation des effets stériques sur la réactivité ou bien de la stabilité relative des isomères en tant qu'énergie stérique ou de tension.
- ✓ Quand aucune liaison n'est rompue, ni formée et qu'aucun intermédiaire chargé n'intervient, l'interconversion conformationnelle se prête particulièrement bien à une description par la MM. On peut obtenir grâce à cette analyse des informations structurales sous forme d'un profil énergétique (en fonction d'un angle dièdre par exemple) ou des cartes énergétiques 3D.

En conclusion, on peut dire que la mécanique moléculaire aujourd'hui est à la porte de tous les chercheurs.

La mécanique moléculaire ne peut pas encore rivaliser avec la mécanique quantique dans beaucoup de domaine qui lui sont propre, mais elle reste une méthode de choix dans l'interprétation de phénomènes sous contrôle stérique et dans le calcul de structure.

La mécanique moléculaire permet de passer en revue de grosses molécules (produits pharmaceutiques, colorants, etc.) pour établir des relations entre structure et réactivité et ainsi faire un tri avant de passer au stade expérimental.

La différence du temps de calculs par la mécanique moléculaire par rapport aux autres méthodes quantiques est d'environ de quelque puissance de dix, cette différence augmente en fonction de la taille de la molécule.

4. Limitation de la modélisation moléculaire

La Modélisation Moléculaire s'adresse surtout à des organiciens intéressés par des problèmes de réactivité et de structure de molécules comportant déjà un nombre significatif d'atomes, elle s'adresse aussi au biochimistes et pharmaciens préoccupés par la relation structure-activité.

Si l'on veut exploiter intelligemment les programmes disponibles pour le calcul et la visualisation, certains principes de base doivent être retenus, il est nécessaire de connaître les origines de la méthode, ses potentialités et ses limites.

Cette méthode empirique, ne s'applique bien que lorsqu'on étudie des molécules voisines de celles qui ont servi à établir le champ de force. Plus on sophistique le champ de force de la mécanique moléculaire (MM2----->MM3) plus on a besoin de paramètres; il est difficile d'avoir un champ de force général et on s'oriente plutôt vers des champs de force spécifiques, sur les hydrocarbures conjugués, les protéines, les peptides [43] et les polymères,...etc. Enfin il faut toujours valider une étude en Modélisation Moléculaire par confrontation avec l'expérience (RX, RMN....) sur des molécules types.

5. Programmes et matériels utilisés

Ce travail a été effectué au sein de l'équipe de chimie informatique et pharmaceutique du laboratoire de la chimie moléculaire et environnement (LMCE) à l'université de Biskra. Les premiers calculs ont été optimisés en utilisant un logiciel HyperChem 8.03 [44]. La géométrie de l'indole et ses dérivés; ont d'abord été entièrement optimisées par la mécanique moléculaire, avec le champ de force MM + (rms = 0.001 Kcal / A). Dans l'étape suivante, une étude parallèle a été faite en utilisant le logiciel gaussien 09 [45]. Nous nous sommes basés sur la méthode *ab initio* de type Hartree-Fock (HF) [46] et la théorie de la fonctionnelle de la densité (en anglais : DFT pour Density Functional Theory) avec la fonctionnelle B3LYP [47] en utilisant les bases suivantes : 6-31G+, 6-31G++ (d,p), 6-311G++ (d,p).

Tous les calculs sont effectués dans une Station (HP Micro-processeur Intel® Xeon® CPU X3430, 4 Go de RAM). Et dans un PC (Acer Micro-processeur Intel® Core™ 2 Quad CPU Q8300 4Go de RAM).

Références bibliographiques

- [1] C. Larive, Ecole nationale des ponts et chaussees, 1997.
- [2] A. Hamdouch.M.-H. Depret, (2008).
- [3] F. Lerbet-Sereni, *Expériences de la modélisation, modélisation de l'expérience*, Editions L'Harmattan, 2004.
- [4] E. Cancès; C. Le Bris.Y. Maday, *Méthodes mathématiques en chimie quantique. Une introduction*, Springer Science & Business, 2006.
- [5] J. Hladik; M. Chrysos; P.-E. Hladik.L.U. Ancarani, *Mécanique quantique*, Masson, 1997.
- [6] M. Born.J.R. Oppenheimer, *Ann. Physik.* 84 (1927) 457.
- [7] J.C. Slater, *Physical Review.* 34 (1929) 1293.
- [8] J.C. Slater, *The self-consistent field for molecules and solids*, McGraw-Hill New York, 1974.
- [9] W. Pauli, *Z. Physik,* . 31 (1925) 765.
- [10] C.C. Roothan, *C.C. Roothan, Rev. Mod. Phys.,* 23, 6989 (1951). 23 (1951).
- [11] C. Piron, *Mécanique quantique: Bases et applications*, PPUR presses polytechniques, 1998.
- [12] L.R. Domingo; E.Chamorro.P.Perez, *J.Org. Chem.* 73 4615.
- [13] A.D. Becke, *The Journal of Chemical Physics.* 98 (1993) 5648.
- [14] C. Lee; W. Yang.R. Parr, *Phys. Rev. A.* 38 (1988) 3098.
- [15] P. Hohenberg.W. Kohn, *B864.* (1964).
- [16] W. Kohn, *phys. Chem.* 100 (1996) 12974.
- [17] H. Dugas, *Aspects théoriques et pratiques, quatrième édition, Librairie de l'Université de Montréal.* (1996).
- [18] D.H. Andrews, *Physical Review.* 36 (1930) 544.
- [19] C. Hetényi; U. Maran.M. Karelson, *Journal of chemical information and computer sciences.* 43 (2003) 1576.
- [20] G.M. Keseru.D.K. Menyhárd, *Biochemistry.* 38 (1999) 6614.
- [21] R.H. Holm; P. Kennepohl.E.I. Solomon, *Chemical Reviews.* 96 (1996) 2239.
- [22] I. Bremner, *The American journal of clinical nutrition.* 67 (1998) 1069S.
- [23] T. Magali, thèse de doctorat, Université de Montpellier I, U.F.R.DE Medecine, France 2004.

- [24] N.L. Allinger, in: V. Gold, D. Bethell (Eds.), *Advances in Physical Organic Chemistry*, Academic Press, 1976, p. 1.
- [25] D.C. Young, *Computational chemistry- A Practical Guide for Applying Techniques to Real-World Problems*, New York, **2001**.
- [26] U. Burkert.N.L. Allinger, *Molecular Mechanics*, ACS Monograph 177. American Chemical Society, Washington DC, **1982**.
- [27] H. Dugas, *Principes de base en modélisation moléculaire, Aspects théorique et pratiques, Chapitre3 introduction aux méthodes de minimisation d'énergie, quatrième édition*, , Librairie de L'Université de Montréal, **1996**.
- [28] N.L. Allinger, *Journal of the American Chemical Society*. 99 (**1977**) 8127.
- [29] N.L. Allinger; Y.H. Yuh.J.H. Lii, *Journal of the American Chemical Society*. 111 (**1989**) 8551.
- [30] N.L. Allinger; K. Chen.J.-H. Lii, *Journal of Computational Chemistry*. 17 (**1996**) 642.
- [31] G.B. Jones.B.J. Chapman, *Synthesis*. 1995 (**1995**) 475.
- [32] A. Hocquet.M. Langgård, *Molecular modeling annual*. 4 (**1998**) 94.
- [33] S. Weiner; P. Kollman; D. Nguyen.D. Case, *J. Comput. Chem.* 7 (**1986**) 200.
- [34] P.K. Weiner.P.A. Kollman, *Journal of Computational Chemistry*. 2 (**1981**) 287.
- [35] D. Jackson, *Annu. Rep. Prog. Chem., Sect. B: Org. Chem.* 85 (**1988**) 17.
- [36] J. Smith.M. Karplus, *Journal of the American Chemical Society*. 114 (**1992**) 801.
- [37] W.F. Van Gunsteren.M. Karplus, *Macromolecules*. 15 (**1982**) 1528.
- [38] B.R. Brooks; R.E. Bruccoleri; B.D. Olafson; D.J. States; S. Swaminathan.M. Karplus, *Journal of Computational Chemistry*. 4 (**1983**) 187.
- [39] F. Tristram; V. Durier.G. Vergoten, *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*. 378 (**1996**) 249.
- [40] T.A. Halgren, *Journal of computational chemistry*. 17 (**1996**) 490.
- [41] A.K. Rappe; C.J. Casewit; K.S. Colwell; W.A. Goddard.W.M. Skiff, *Journal of the American Chemical Society*. 114 (**1992**) 10024.
- [42] *BIOSYM Technologies Inc. and Molecular Simulations Inc. agree to merge*.
- [43] D.F. Mierke; O.E. Said-Nejad; P.W. Schiller.M. Goodman, *Biopolymers*. 29 (**1990**) 179.
- [44] I. HyperChem (2007) (Molecular Modeling System) Hypercube, 1115 NW, 4th Street, Gainesville, FL 32601; USA.

- [45] M.J. Frisch; G.W. Trucks; H.B. Schlegel; G.E. Scuseria; M.A. Robb; J.R. Cheeseman; G. Scalmani; V. Barone; B. Mennucci; G.A. Petersson; H. Nakatsuji; M. Caricato; X. Li; H.P. Hratchian; A.F. Izmaylov; J. Bloino; G. Zheng; J.L. Sonnenberg; M. Hada; M. Ehara; K. Toyota; R. Fukuda; J. Hasegawa; M. Ishida; T. Nakajima; Y. Honda; O. Kitao; H. Nakai; T. Vreven; J.A. Montgomery; J.J.E. Peralta; F. Ogliaro; M. Bearpark; J.J. Heyd; E. Brothers; K.N. Kudin; V.N. Staroverov; R. Kobayashi; J. Normand; K. Raghavachari; A. Rendell; J.C. Burant; S.S. Iyengar; J. Tomasi; M. Cossi; N. Rega; J.M. Millam; M. Klene; J.E. Knox; J.B. Cross; V. Bakken; C. Adamo; J. Jaramillo; R. Gomperts; R.E. Stratmann; O. Yazyev; A.J. Austin; R. Cammi; C. Pomelli; J.W. Ochterski; R.L. Martin; K. Morokuma; V.G. Zakrzewski; G.A. Voth; P. Salvador; J.J. Dannenberg; S. Dapprich; A.D. Daniels; Ö. Farkas; J.B. Foresman; J.V. Ortiz; J. Cioslowski; D. J. Fox, *Gaussian, Inc., Wallingford CT, . (2009.)*.
- [46] G. Boucekkine, *Méthodes de la chimie quantique*, Techn. Ing., AF6050,, **2007**.
- [47] F. Jensen; J. Wiley.Sons, *Introduction to Computational Chemistry*, Chichester., Angleterre, **1999**.

2^{ème} partie : Résultats et Discussions

CHAPITRE III

ETUDES DES PROPRIETES STRUCTURALES, VIBRATIONNELLES ET ELECTRONIQUES DE L'INDOLE

Sommaire

1. Introduction
 2. Aspects théoriques de la spectroscopie de vibration dans l'infrarouge
 - 2.1. Principe de la spectroscopie infrarouge
 - 2.1.1. Rayonnement électromagnétique
 - 2.1.2. L'infrarouge
 - 2.1.3. Absorption infrarouge
 - 2.2. Aspects théoriques
 - 2.2.1. Les modes de vibration interne
 - 2.2.2. Classification des modes de vibrations
 - 2.3. Les facteurs qui influencent aux fréquences de vibration
 - 2.4. Application
 3. Résultats et discussions
 - 3.1. Etude des propriétés structurales de l'indole
 - 3.2. Etude des propriétés vibrationnelles de l'indole
 - 3.2.1. Les modes de symétrie A' (modes de vibration dans le plan moléculaire) :
 - 3.2.2. Les modes de symétrie A'' (modes de vibration hors du plan moléculaire) :
 - 3.3. Etude des propriétés électroniques
 4. Conclusion
- Références bibliographiques

1. Introduction

La modélisation moléculaire s'avère indispensable pour l'interprétation et la compréhension des observations expérimentales. Dans le domaine moléculaire, toutes les propriétés sont reliées à la nature et la forme de la molécule. Pouvoir optimiser la géométrie d'une molécule par un modèle théorique (méthodes de chimie quantique) c'est approcher sa conformation moléculaire observée expérimentalement [1,2].

L'objet de cette partie de notre travail, qu'été orientés vers la recherche d'une conformation moléculaire de l'indole calculée similaire à celle donné par l'expérience, est d'apporter une contribution à la compréhension des propriétés structurale, vibrationnelle et électronique pour présenter la conformation moléculaire la plus stable et également l'arrangement et l'environnement atomique de l'indole. Dans cette étude en définira la meilleure méthode ainsi que la base nécessaire de ces dernières.

Le processus d'optimisation (la condition d'énergie minimale globale) a été appliqué en utilisant la méthode de calcul la mécanique moléculaire, champ de force MM+ à l'aide de l'algorithme Polak-Ribière a pour critère une racine du carré moyen du gradient égale à 0,001 kcal. mol⁻¹ [3]. Les structures obtenues ont été ré-optimisés en utilisant la méthode PM3 [4].

Une étude a été faite en utilisant le logiciel Gaussien 09 [5], nous avons effectué des calculs d'optimisation de géométrie de noyau indole. Nous nous sommes basés sur la méthode *ab initio* de type Hartree-Fock (HF) [6] et la théorie de la fonctionnelle de la densité (en anglais : DFT pour Density Functional Theory) avec la fonctionnelle B3LYP [7] en utilisant les bases suivantes : 6-31G+, 6-31G++ (d,p), 6-311G++ (d,p). Cette investigation conduira à définir la meilleure méthode ainsi que la base nécessaire pour ces systèmes. Nous avons effectué avec la même série des calculs de fréquences Infra Rouge afin de les comparer avec les résultats expérimentaux en vue de valider nos résultats de calcul et de déterminer les meilleures méthodes à adopter pour la suite de ce travail.

La conformation la plus stable obtenue nous sera consacrée aux calculs des propriétés électroniques de l'indole.

2. Aspects théoriques de la spectroscopie de vibration dans l'infrarouge

Les mouvements des atomes d'une molécule peuvent être classés en trois catégories : les translations, les rotations et les vibrations. De nos jours, les études par spectroscopie vibrationnelle sont, de plus en plus, complétées par des calculs de chimie quantique [8,9]. Dans ce cas, l'apport de la modélisation moléculaire est très important pour comprendre des mécanismes réactionnels ou avoir accès à des propriétés chimiques. En effet, les méthodes de la chimie quantique permettent de modéliser un très grand nombre de grandeurs caractéristiques des systèmes atomiques ou moléculaires ou de simuler une grande variété de processus réactionnels. Aussi, la combinaison de ces deux techniques se révèle très puissante pour expliquer à l'échelle moléculaire des détails mécanistiques [10].

Le but principal de la spectroscopie vibrationnelle est la détermination des fréquences de vibration d'une molécule. Ces fréquences dépendent de la masse des atomes impliqués dans le mode normal de vibration ainsi que de la force des liaisons interatomiques. En conséquent, des informations précises sur la structure d'une molécule peuvent être déduites à partir d'un spectre vibrationnel [11,12].

Les vibrations moléculaires ont lieu à différentes fréquences (ν_{vib}) qui dépendent de la nature des liaisons ainsi que de leur environnement. Ces fréquences correspondent au domaine infrarouge du rayonnement électromagnétique [13].

2.1. Principe de la spectroscopie infrarouge

2.1.1. Rayonnement électromagnétique

Un rayonnement électromagnétique est constitué d'un faisceau de particules: les photons, dont le mouvement est décrit au moyen d'équations de la mécanique ondulatoire. Cette dernière a montré que la lumière participe à la fois à des propriétés d'onde et de particules. Quand elle se heurte à la matière, on peut la considérer comme des paquets discrets d'énergie (quanta) appelés photons [14]. Les interactions entre la matière et un rayonnement auquel elle est soumise sont nombreuses. Les plus intéressantes et les plus étudiées font appel aux phénomènes d'absorption (les molécules peuvent absorber les quanta d'énergie de certaines radiations). Dans ce cas, leurs états énergétiques fondamentaux sont modifiés par passage, ou transition, à des états excités d'énergie supérieure. Chaque état de la matière est quantifié et l'excitation a lieu par absorption d'une quantité discrète d'énergie ΔE [15]. Pour être absorbée, la radiation doit être à la même fréquence correspondant à cette quantité

d'énergie soit: l'enregistrement de l'énergie absorbée ou transmise en fonction de la fréquence ou de la longueur d'onde, constitue le spectre d'absorption du composé dans la région spectrale étudiée [14,16]. La fréquence ν d'une onde électromagnétique est reliée à sa longueur d'onde par la relation [15,16]:

$$\nu = C/\lambda \quad (1)$$

où C représente la vitesse de propagation de la lumière dans le vide et λ la longueur d'onde.

L'énergie E du rayonnement ou du photon est directement proportionnelle à la fréquence de l'onde électromagnétique ou à l'onde du champ.

Elle s'écrit :

$$E = h\nu \quad (2)$$

où h représente la constante de Planck.

L'ensemble des radiations électromagnétiques forme le spectre électromagnétique.

Normalement, un spectre devrait se présenter comme une succession de raies fines. En fait, il existe pour une molécule une succession d'états énergétiques proches les uns des autres. D'où l'obtention de pics ou de bandes d'absorption plus ou moins larges même avec un appareillage à haut pouvoir de résolution.

L'étude des spectres dans l'infrarouge a le plus souvent pour but de caractériser des composés ou la vérification de leur conformité à un échantillon de référence. L'absorption dans la région spectrale de l'infrarouge correspond à des transitions dans les énergies de vibrations moléculaires.



Figure III.1 : Les divers domaines spectraux du rayonnement électromagnétique.

La mécanique quantique nous montre que seules les transitions vibrationnelles dans lesquelles il y'a variation du moment dipolaire de la molécule, peuvent faire apparaître un pic d'absorption en IR. De nombreuses raies sont dues aux différents modes de vibration des liaisons.

2.1.2. L'infrarouge

Compris entre le visible et les micro-ondes, l'infrarouge se subdivise en trois parties : le proche infrarouge situé entre 13 000 et 4 000 cm^{-1} , l'infrarouge moyen situé entre 4 000 et 200 cm^{-1} , et l'infrarouge lointain situé entre 200 et 10 cm^{-1} [15]. La spectroscopie infrarouge est basée sur l'étude des réactions entre la matière et un rayonnement électromagnétique. Ce dernier peut être défini par sa fréquence ν exprimée en hertz (Hz) ou par son nombre d'onde, V s'exprime habituellement en cm^{-1} ou en kayser. Il représente le nombre d'onde contenu dans l'intervalle de 1 cm [16]. Dans notre investigation, nous nous sommes limités au domaine de l'infrarouge moyen (dans la région de 4000 à 600 cm^{-1}), ceci correspond à des énergies allant de 4 à 40 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$.

Un spectre infrarouge est complexe. Cette complexité peut être augmentée par l'apparition de bandes supplémentaires dues *aux harmoniques des fréquences fondamentales d'absorption* ν_f de plus faible intensité. Elles peuvent être observés à $2 \nu_f$, $3 \nu_f$, ou *aux bandes de combinaisons de fréquences*, qui correspondent à la somme de deux fréquences fondamentales.

Des bandes fondamentales peuvent ne pas apparaître dans les cas suivants : la vibration n'entraîne pas de variation du moment dipolaire de la molécule, ce qui se produit souvent dans le cas des composés à structure très symétrique; les vibrations se produisent à des fréquences très proches ou à la même fréquence; l'absorption est trop faible pour que la bande soit visible.

2.1.3. Absorption infrarouge

Toute molécule excitée par un rayonnement électromagnétique absorbe une quantité d'énergie et passe à un état excité. D'après la mécanique, le processus d'absorption est quantifié et seules les fréquences particulières pourront être absorbées par la molécule.

L'excitation vibrationnelle peut être envisagée simplement en considérant deux atomes A_1 et A_2 unis par une liaison comme étant deux masses reliées par un ressort (figure III.2) qui se tend et se détend à une certaine fréquence ν .

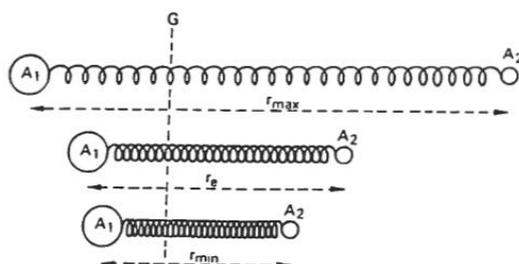


Figure III.2: Mouvement des atomes lors du phénomène de vibration

Dans cette représentation, la fréquence des vibrations entre les deux atomes dépend à la fois de la force de liaison entre eux et de leurs masses atomiques. On peut démontrer qu'elle est régit par *la loi de Hooke* suivante qui décrit les mouvements d'un ressort.

$$\bar{\nu} = k \sqrt{f \frac{(m_1+m_2)}{m_1 \cdot m_2}} \quad (3)$$

$\bar{\nu}$ = fréquence vibrationnelle en nombres d'ondes (cm^{-1})

k = constante

f = constante de force, indiquant la raideur du ressort (de la liaison)

m_1 et m_2 = valeurs des masses attachées au ressort (masses des atomes uni)

Cette équation pourrait nous amener à penser que chaque liaison individuelle dans une molécule donne lieu à une bande d'absorption spécifique dans le spectre infrarouge. Ce qui n'est pas le cas.

Les énergies de l'absorption de radiation correspondent à des mouvements d'élongation, ou de déformation de la plupart des liaisons covalentes des molécules. Dans le processus d'absorption, les fréquences des radiations infrarouge coïncident avec celles des fréquences de vibration naturelles des molécules [17]. Les liaisons ne sont pas toutes capables d'absorber

l'énergie infrarouge même si leur fréquence coïncide parfaitement à celle de mouvement de la liaison. Seuls les groupements dont le moment dipolaire varie lors de la vibration sont liaisons qui admettent un mouvement dipolaire sont capables d'absorber la radiation infrarouge [16].

Une liaison doit présenter un dipôle électrique qui doit osciller à la même fréquence que celle de la radiation d'excitation, afin que l'énergie puisse être transférée.

Dans le cas de la spectroscopie infrarouge la molécule absorbe la lumière infrarouge si et seulement si le moment dipolaire de la molécule change pendant la vibration [17]. L'avantage avec l'infrarouge est qu'elle permet d'éviter des réactions photochimiques ou de luminescence non désirées. Les radiations électromagnétiques dans l'infrarouge (située dans la région de 10000 à 20 cm^{-1}), en provoquant un changement du niveau vibrationnel laissent néanmoins la molécule à son niveau électronique fondamental [17] [18]. Pour comprendre le phénomène de vibration atomique, il faut le visualiser comme l'interaction de deux particules reliées entre elles par un ressort [17]. Lorsqu'on tire sur ce ressort et qu'on le relâche, les deux particules entrent en mouvement d'étirement. L'amplitude de leur mouvement est non seulement fonction de la masse des particules mais aussi de la force du ressort (voir figure III.2). Au cours du phénomène de vibration, d'autres mouvements peuvent être décrits: étirements, repliements, torsions, balancements, cisaillement. Dans les membranes biologiques, ces mouvements deviennent d'autant plus complexes que les structures chimiques des constituants membranaires sont plus élaborées.

2.2. Aspects théoriques

2.2.1. Les modes de vibration interne

Dans une molécule polyatomique comportant N atomes, les atomes peuvent exécuter des mouvements d'oscillation autour de leur position d'équilibre. Les oscillations assez faibles de la molécule provoquent des petits déplacements des atomes constitués. Dans ce cas le modèle d'oscillation harmonique et adapté pour décrire les mouvements des atomes de la molécule. Dans une molécule composée de N atomes, à chaque atome est attribué trois coordonnées pour définir sa position. Ainsi ; un atome possède trois degrés de liberté de mouvement indépendants dans les trois directions de l'espace. Il en résulte 3N degrés de liberté pour décrire le mouvement d'une molécule entière (Tableau III.1). Parmi ces 3N degrés de liberté, trois sont les coordonnées qui définissent la position du centre de masse de la molécule (degrés de liberté de translation), et trois autres coordonnées nécessaires pour spécifier l'orientation moléculaire autour du centre de gravité. Ces derniers représentent les

degrés de liberté de rotation. A noter, qu'une molécule linéaire n'en possède que deux degrés, vu que la rotation autour de l'axe moléculaire ne produit pas de déplacements des noyaux. En conclusion, une molécule à N atomes possède $3N-6$ ($3N-5$ pour une molécule linéaire) degrés de liberté, responsables de tous les changements de la forme de la molécule sans déplacer ni tourner le centre de gravité de la molécule [19,20].

Tableau III.1 : Les degrés de liberté moléculaire.

| | Degrés de liberté | Translation | Rotation | Vibration |
|-------------------------------------|-------------------|-------------|----------|-----------|
| Atome | 3 | - | - | - |
| Molécule linéaire (N atomes) | $3N$ | 3 | 2 | $3N-5$ |
| Molécule non linéaire (N atomes) | $3N$ | 3 | 3 | $3N-6$ |

2.2.2. Classification des modes de vibrations

Les vibrations peuvent être classées en deux catégories : dans le plan et hors du plan [21,22].

Dans le plan : on distingue l'élongation (v) et la déformation angulaire (δ) qui peuvent être soit symétrique (δ_s et v_s), soit antisymétrique (δ_{as} et v_{as}). Les déformations angulaires symétriques et antisymétriques correspondent à des mouvements de cisaillement ou de rotation de trois atomes formant l'angle θ (figure III.3).

Hors du plan : il s'agit des déformations angulaires hors d'un plan moléculaire qui peuvent induire un mouvement collectif de la molécule correspondant à des mouvements de torsion (τ) ou de balancement (γ).

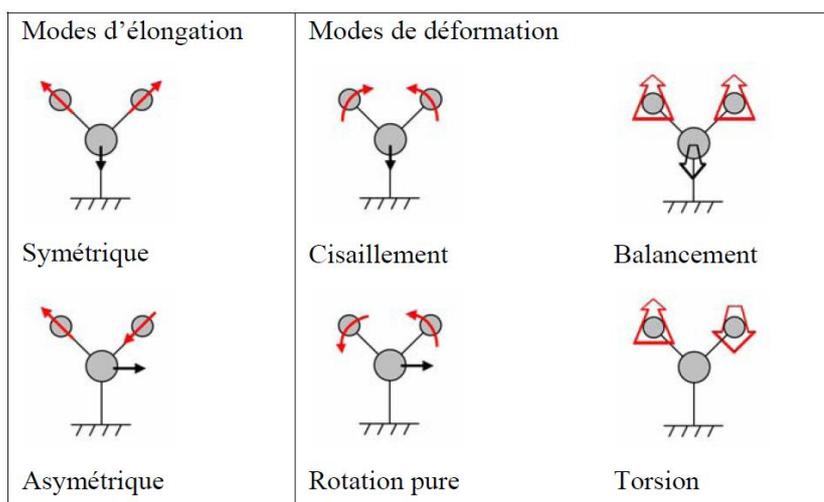


Figure III.3: Mouvements associés aux modes normaux de vibration d'une molécule contenant 3 atomes.

2.3. Les facteurs qui influencent aux fréquences de vibration

L'analyse d'un spectre IR le plus souvent réalisé en solution ou à l'état solide fait apparaître qu'un certain nombre de facteurs influencent les fréquences de vibration ainsi que leurs intensités.

L'intensité des bandes dépend de la nature et de la polarité de la liaison. La fréquence de vibration, quant à elle dépend des atomes constituant la liaison, de la multiplicité de la liaison et de son environnement. D'une manière générale, les liaisons entre atomes légers vibrent à plus haute fréquence que les liaisons entre atomes plus lourds. Plus la constante K (constante de force de la liaison) est importante et plus la fréquence de vibration est élevée. L'environnement de la liaison peut avoir une incidence électronique ou mécanique sur la vibration de cette fréquence. Nous allons citer quelques exemples :

Effets électriques :

Les effets d'électronégativité et de conjugaison peuvent entraîner des déplacements importants des fréquences de vibration.

Liaison hydrogène :

Pour certaines fonctions telles que $-OH$, $-NH$, $-SH$, il y a possibilité de formation de liaison hydrogène lorsque ces dernières perçoivent dans leur voisinage moléculaire la présence d'un atome électronégatif. Ceci se traduit par un allongement de la liaison $X-H$ et donc un affaiblissement de sa constante de force.

Effets stériques :

La fréquence d'une vibration dépend des contraintes stériques associées à ce vibreur. La vibration ν (C=O) apparait à une fréquence d'autant plus haute que l'angle de valence COC est petit.

Couplage mécanique :

Lorsque dans une molécule des vibrations de même nature se trouvent au voisinage l'un de l'autre, en ayant un atome en commun par exemple, ils ne vibrent pas indépendamment l'un de l'autre. Il en résulte que les fréquences sont affectées par rapport à celles généralement observées. Ce phénomène est dû à l'existence d'un couplage mécanique.

2.4. Application

La spectrométrie infrarouge [23] permet ainsi d'obtenir des informations détaillées sur:

- la structure chimique des macromolécules et la composition du polymère : identification de l'unité de base, des ramifications, analyse des extrémités de chaînes, détermination de la nature et de la concentration des additifs, des défauts de structure, des impuretés.
- Les interactions intra- ou intermoléculaires, la conformation des chaînes, la cristallinité du polymère, l'orientation des macromolécules.
- La spectrométrie infrarouge est également un outil efficace pour étudier les modifications de structure des polymères résultant de traitements chimiques, de dégradations ou de vieillissements de diverses origines.

3. Résultats et discussions

3.1. Etude des propriétés structurales de l'indole

L'indole est un système conjugué ayant un groupement aromatique (Benzène) et un cycle pyrrole fusionnés (voir figure III.4). Un nombre considérable d'études expérimentales [24-28] ont été consacrées au indole. Dans le tableau III.2, nous avons présenté nos résultats concernant la géométrie optimisée de l'indole avec la méthode *ab initio* de type Hartree-Fock (HF) [6] et la théorie de la fonctionnelle de la densité avec la fonctionnelle B3LYP [7], en comparaison avec les résultats expérimentaux [24,25]. Sur la figure III.4, nous avons présenté

le squelette pour illustrer la numérotation utilisée dans ce travail pour les atomes de la molécule indole.

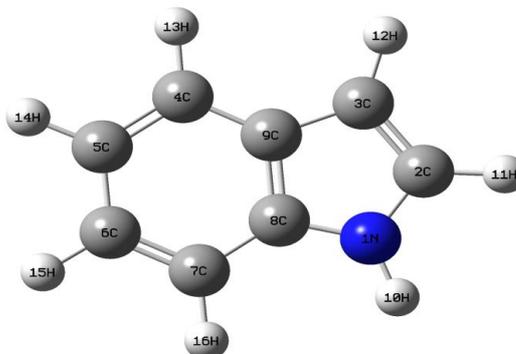


Figure III.4 : Numérotation des atomes de l'indole (GaussView 3.09).

Les longueurs et angles de valence que nous avons obtenue est en bon accord avec les résultats de Philips et al. [24], et les résultats de Takigawa et al. [25].

Nos calculs donnent une valeur relativement faible (1,40 Å) de la liaison (N-C2) calculé par la méthode ab initio/HF avec la base 6-31G+, et (110,02°) d'un angle (N-C2-C3) calculé par la méthode ab initio/HF avec la base 6-31 G++(d,p), comparativement aux résultats expérimentaux.

D'après les résultats obtenus, on peut noter une bonne corrélation entre les valeurs calculées et expérimentales pour les paramètres géométriques.

Dans la suite de ce travail, nous avons effectué une étude spectrale se basant sur la spectroscopie IR afin de déterminer la meilleure méthode à prendre pour cette molécule. En comparant les résultats expérimentaux avec ceux obtenus par nos calculs, nous avons déterminé la meilleure méthode de calcul et la base adéquate pour la molécule étudiée.

Table III.2 : Comparaison entre les paramètres géométriques expérimentales et calculées par les méthodes ab initio/HF et DFT/B3LYP de l'indole. (Pour la numérotation des atomes, voir la figure III.4)

| Paramètres | Exp | | ab initio/HF | | | DFT/B3LYP | | |
|-----------------------------------|------|------|--------------|--------------|---------------|-----------|---------------|----------------|
| | [24] | [25] | 6-31G+ | 6-31G++(d,p) | 6-311G++(d,p) | 6-31G+ | 6-31G++ (d,p) | 6-311G++ (d,p) |
| <i>Longueurs des liaisons (Å)</i> | | | | | | | | |
| N-C2 | 1,43 | 1,38 | 1,38 | 1,37 | 1,37 | 1,40 | 1,38 | 1,38 |
| C2-C3 | 1,36 | 1,34 | 1,36 | 1,35 | 1,35 | 1,38 | 1,37 | 1,37 |
| C3-C9 | 1,44 | 1,45 | 1,45 | 1,44 | 1,44 | 1,44 | 1,44 | 1,44 |

CHAPITRE III. ETUDES DES PROPRIETES STRUCTURALES, VIBRATIONNELLES ET ELECTRONIQUES DE L'INDOLE

| | | | | | | | | |
|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| C9-C4 | 1,37 | 1,40 | 1,40 | 1,40 | 1,40 | 1,41 | 1,41 | 1,41 |
| C4-C5 | 1,38 | 1,39 | 1,38 | 1,38 | 1,38 | 1,40 | 1,39 | 1,39 |
| C5-C6 | 1,37 | 1,39 | 1,41 | 1,41 | 1,41 | 1,42 | 1,41 | 1,41 |
| C6-C7 | 1,39 | 1,40 | 1,38 | 1,38 | 1,38 | 1,40 | 1,39 | 1,39 |
| C7-C8 | - | 1,38 | 1,40 | 1,40 | 1,39 | 1,40 | 1,40 | 1,40 |
| C8-C9 | 1,45 | 1,39 | 1,41 | 1,40 | 1,40 | 1,43 | 1,42 | 1,42 |
| C8-N | 1,39 | 1,41 | 1,38 | 1,37 | 1,37 | 1,39 | 1,38 | 1,39 |
| N-H10 | 1,00 | - | 0,99 | 0,99 | 0,99 | 1,01 | 1,01 | 1,01 |

Angles de valence (°)

| | | | | | | | | |
|----------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| N-C2-C3 | 111,50 | 111,50 | 109,57 | 110,00 | 110,02 | 109,26 | 109,51 | 109,52 |
| C2-C3-C9 | 105,50 | 105,50 | 107,08 | 106,72 | 106,73 | 107,37 | 107,11 | 107,15 |
| C4-C5-C6 | 124,80 | 124,80 | 120,87 | 120,86 | 120,85 | 121,10 | 121,11 | 121,12 |
| C5-C6-C7 | 119,70 | 119,70 | 120,87 | 121,27 | 121,27 | 121,17 | 121,19 | 121,19 |
| C6-C7-C8 | 116,40 | 116,40 | 117,60 | 117,50 | 117,52 | 117,54 | 117,48 | 117,52 |
| C7-C8-C9 | - | - | 122,07 | 122,16 | 122,14 | 122,28 | 122,38 | 122,29 |
| C3-C9-C8 | - | - | 106,83 | 106,70 | 106,71 | 106,99 | 106,89 | 106,89 |
| C2-N-C8 | 107,40 | - | 109,13 | 109,01 | 108,97 | 109,33 | 109,31 | 109,29 |
| N-C8-C9 | - | - | 107,39 | 107,57 | 107,57 | 107,05 | 107,17 | 107,15 |
| C4-C9-C8 | - | - | 119,24 | 119,16 | 119,18 | 118,83 | 118,74 | 118,77 |
| C3-C9-C4 | - | - | 119,24 | 134,14 | 134,11 | 134,17 | 134,37 | 134,34 |
| C9-C4-C5 | 114,60 | 114,60 | 119,02 | 119,04 | 119,05 | 109,26 | 109,51 | 109,52 |
| C7-C8-N | - | - | 130,54 | 130,27 | 130,29 | 107,37 | 107,11 | 107,15 |

3.2. Etude des propriétés vibrationnelles de l'indole

L'analyse et le calcul des spectres de vibration conduire à la prévision des spectres expérimentaux de molécules et vice versa [29]. Grace à ces calculs et en comparaison avec l'expérience, nous avons déterminé qu'elle est la méthode qui est optimale géométriquement puisque elle correspond à la conformation la plus stable [30,31]. Dans ce cadre nous allons présenter une étude des propriétés vibrationnelles de l'indole en faisant appel aux méthodes de mécanique quantique par l'intermédiaire du programme Gaussian 09 [5]. Le but essentiel de cette partie du travail est d'assigner l'ensemble des modes de vibration internes de l'indole pour l'obtention d'une conformation moléculaire calculée similaire à celle donné par l'expérience [32-34].

Dans cette partie du travail est concernée à la sélection de la méthode la plus appropriée pour le calcul théorique des fréquences infrarouges des modes internes dans la molécule indole. Une comparaison complète d'optimisation de la conformation moléculaire par les méthodes *ab initio* de type Hartree-Fock (HF) [6] et la théorie de la fonctionnelle de la densité avec la fonctionnelle B3LYP [7]. Les résultats du calcul et les données expérimentales sont illustrés dans les tableaux III.3.

Une molécule à N atomes possède 3N-6 modes internes de vibration [35-37]. Ainsi, la molécule de l'indole avec 16 atomes possède 42 modes internes. La symétrie moléculaire

relative à la conformation moléculaire calculée la plus stable étant le groupe Cs, les modes de vibration sont partagés en 29 modes de symétrie A' et 13 modes de symétrie A". Les premiers modes sont des modes de vibration dans le plan moléculaire et les autres modes de vibration hors du plan moléculaire respectivement. A noter que, chaque mode correspond à un type de mouvement moléculaire, donc à une fréquence propre avec des propriétés de symétrie spécifiques.

CHAPITRE III. ETUDES DES PROPRIETES STRUCTURALES, VIBRATIONNELLES ET ELECTRONIQUES DE L'INDOLE

Table III.3: Comparaison entre les fréquences Infra Rouge expérimentales et calculées par les méthodes ab initio/HF et DFT/B3LYP de l'indole.

| N° des Modes | Symétrie des modes | Exp.IR | Exp.IR | ab initio/HF | | | DFT/B3LYP | | | Types de mouvements des atomes |
|--------------|--------------------|--------|--------|--------------|-----------|-----------|--------------|---------------|-----------|--------------------------------|
| | | | | [32,33] | [34] | 6-31G+ | 6-31G++(d,p) | 6-31IG++(d,p) | 6-31G+ | |
| 1 | A" | 207 | 224 | 239.6063 | 229.6882 | 228.4514 | 221.0898 | 215.6334 | 212.0320 | γ CCN (Bz-Py) |
| 2 | A" | 241 | 254 | 276.7307 | 263.9532 | 262.0191 | 255.1559 | 245.3052 | 242.805 | γ CNC (Bz-Py) |
| 3 | A" | 387 | - | 439.0845 | 382.9186 | 364.6079 | 410.0881 | 395.4449 | 385.2516 | γ NH (Py) |
| 4 | A' | 398 | 397 | 485.6642 | 430.5851 | 429.1088 | 443.0372 | 403.7544 | 404.1235 | β CCC (Bz-Py) |
| 5 | A" | 419 | 423 | 600.6206 | 470.0529 | 470.7175 | 542.3158 | 432.5648 | 430.3779 | γ CCC (Bz-Py) |
| 6 | A' | 542 | 542 | 614.3093 | 586.0773 | 584.6603 | 561.5664 | 550.6917 | 551.1561 | β CCN (Bz-Py) |
| 7 | A" | 570 | 487 | 652.4777 | 629.8895 | 628.1462 | 594.8637 | 585.0772 | 583.3455 | γ CCC (Bz-Py) |
| 8 | A' | 601 | 575 | 678.6055 | 659.9537 | 659.7233 | 623.7637 | 613.9898 | 613.9536 | γ CH-NH (Bz-Py) |
| 9 | A" | 607 | 607 | 680.3237 | 661.3206 | 661.2355 | 630.5092 | 615.6582 | 617.6049 | β CCC (Bz-Py) |
| 10 | A" | - | - | 834.8967 | 804.4391 | 805.2259 | 745.2136 | 726.7603 | 723.3136 | γ CH (Py) |
| 11 | A' | 714 | 608 | 840.8433 | 822.0861 | 819.1502 | 774.9007 | 753.4474 | 749.6970 | γ CH (Bz) |
| 12 | A" | 738 | 725 | 870.1465 | 832.7144 | 830.8974 | 781.3303 | 773.6568 | 773.6997 | β (Bz-Py) |
| 13 | A" | 759 | 758 | 902.4800 | 853.6219 | 855.2805 | 810.2158 | 779.2829 | 777.6667 | γ (Bz-Py) |
| 14 | A' | - | - | 902.4800 | 945.2620 | 941.9491 | 886.3123 | 857.0529 | 851.9935 | γ CH (Bz-Py) |
| 15 | A" | 840 | 767 | 997.9342 | 954.6229 | 950.5887 | 902.6501 | 867.7829 | 867.0972 | γ CH (Py) |
| 16 | A' | 850 | 848 | 1006.0697 | 975.4497 | 973.6460 | 902.9206 | 884.0373 | 885.9064 | β CCC (Bz-Py) |
| 17 | A" | 876 | 873 | 1062.0478 | 1003.899 | 1001.5273 | 925.0158 | 907.5629 | 910.0774 | β CCN (Py) |
| 18 | A" | 899 | 895 | 1113.5079 | 1066.1012 | 1059.8261 | 969.1292 | 940.2346 | 936.8585 | γ CH (Bz) |
| 19 | A" | 925 | 930 | 1116.621 | 1102.4494 | 1092.4930 | 1012.847 | 979.8852 | 975.2895 | γ CH (Bz) |
| 20 | A' | 960 | 970 | 1165.6746 | 1104.0883 | 1096.8900 | 1043.1726 | 1034.6071 | 1031.8588 | β CH (Bz) |

CHAPITRE III. ETUDES DES PROPRIETES STRUCTURALES, VIBRATIONNELLES ET ELECTRONIQUES DE L'INDOLE

| | | | | | | | | | | |
|----|----|------|------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|---------------------------------------|
| 21 | A' | 1013 | 1010 | 1175.329 | 1172.7636 | 1165.5814 | 1098.6516 | 1090.1285 | 1085.6739 | β CH (Py) |
| 22 | A' | 1067 | 1064 | 1211.7912 | 1188.2205 | 1180.9842 | 1126.6777 | 1111.089 | 1107.7682 | β CH-CN (Py) |
| 23 | A' | 1095 | 1092 | 1247.9085 | 1220.5957 | 1212.8331 | 1163.64 | 1143.6741 | 1140.6255 | β CH (Bz-Py) |
| 24 | A' | 1124 | 1119 | 1284.1643 | 1240.3793 | 1232.3401 | 1207.4215 | 1175.933 | 1174.1003 | β CH (Bz) |
| 25 | A' | 1150 | 1147 | 1332.6664 | 1310.9323 | 1303.5006 | 1245.2434 | 1224.6296 | 1220.4554 | β CH (Bz-Py) |
| 26 | A' | 1204 | 1191 | 1392.4971 | 1364.4870 | 1357.1872 | 1298.1770 | 1269.4226 | 1266.4988 | β CH (Bz-Py) |
| 27 | A' | 1244 | 1203 | 1403.7288 | 1385.0148 | 1370.5340 | 1310.4495 | 1299.8306 | 1293.9979 | β CH (Bz-Py) and ν C-N (Py) |
| 28 | A' | - | - | 1425.7865 | 1392.1279 | 1385.4825 | 1384.4215 | 1375.2498 | 1362.5734 | ν CC (Bz-Py) and ν C-N (Py) |
| 29 | A' | 1334 | 1276 | 1515.7223 | 1501.0736 | 1491.9232 | 1407.3519 | 1386.5387 | 1380.6993 | ν CC (Bz-Py) |
| 30 | A' | 1350 | 1343 | 1574.5054 | 1568.1642 | 1559.3069 | 1456.805 | 1451.0034 | 1442.0664 | ν CC (Bz-Py) and ν C-N (Py) |
| 31 | A' | 1414 | 1412 | 1622.1291 | 1612.5926 | 1603.5568 | 1494.7092 | 1486.2486 | 1477.8833 | ν CC (Bz-Py) |
| 32 | A' | 1458 | 1455 | 1663.9918 | 1652.4865 | 1644.2232 | 1539.8638 | 1527.6709 | 1522.2369 | ν CC (Bz-Py) |
| 33 | A' | 1491 | 1487 | 1695.5330 | 1691.5963 | 1681.6869 | 1559.7395 | 1555.4037 | 1546.1165 | ν CC (Py) |
| 34 | A' | 1577 | 1576 | 1770.7326 | 1768.5483 | 1760.9016 | 1627.2178 | 1622.4504 | 1614.7342 | ν CC (Bz-Py) |
| 35 | A' | 1625 | 1616 | 1808.9807 | 1804.7070 | 1796.8267 | 1669.0688 | 1664.2488 | 1656.2290 | ν CC (Bz) |
| 36 | A' | 3051 | - | 3348.3434 | 3337.7716 | 3314.9439 | 3185.8126 | 3176.4785 | 3160.1229 | ν_{as} CH (Bz) |
| 37 | A' | 3061 | - | 3356.6759 | 3346.1096 | 3323.7842 | 3192.6991 | 3182.5427 | 3166.4195 | ν_s CH (Bz) |
| 38 | A' | 3072 | - | 3369.7649 | 3358.1285 | 3335.6682 | 3204.7323 | 3193.2912 | 3176.9358 | ν_{as} CH (Bz) |
| 39 | A' | 3090 | - | 3384.0178 | 3370.1845 | 3347.4126 | 3218.4111 | 3204.8371 | 3188.4431 | ν_s CH (Bz) |
| 40 | A' | 3119 | - | 3433.0219 | 3410.6631 | 3385.1011 | 3272.7276 | 3253.4916 | 3235.3557 | ν_{as} CH (Py) |
| 41 | A' | 3140 | - | 3460.7085 | 3433.3471 | 3407.7894 | 3297.4526 | 3273.2020 | 3255.0110 | ν_s CH (Py) |
| 42 | A' | 3524 | - | 3942.9868 | 3934.4458 | 3918.1586 | 3695.6044 | 3686.2344 | 3674.4431 | ν NH (Py) |

ν : Vibration de valence ou d'élongation.

ν_s : Vibration de valence ou d'élongation Symétrique.

ν_{as} : Vibration de valence ou d'élongation Asymétrique.

β : Vibrations de déformation dans le plan.

γ : Vibrations de déformation hors du plan.

Une description détaillée est faite décrivant les modes de vibration observés associés aux différents mouvements moléculaires, nous les avons divisés en deux catégories: la première englobe les mouvements atomiques dans le plan moléculaire. Ces derniers peuvent être des étirements (élongations) : mouvements radiaux ou tangentiels des différentes liaisons, où des déformations planes des angles de liaisons (déformation angulaire dans le plan). Ces vibrations sont de symétrie A', la deuxième catégorie correspond aux modes de vibration hors du plan moléculaire communément appelée squelette de la molécule, et sont de symétrie A''.

Les figures de la molécule avec quelques meilleures vues de certains modes de vibration sont les suivant:

3.2.1. Les modes de symétrie A' (modes de vibration dans le plan moléculaire) :

- Mode N° 42 : Le mode de vibration d'élongation de la liaison N-H du cycle pyrrole de l'indole que nous avons calcul par la méthode (B3LYP/6-311 G++(d,p)) est observé à 3674 cm^{-1} , est très proche de celui publiée pour le N-H du pyrrole de tryptamine [38].

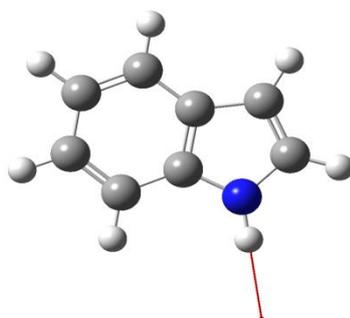


Figure III.5 : Le mode N° 42 de la liaison N-H du cycle pyrrole de l'indole

- Mode N° 36, 37, 38 et 39 : Les absorptions provenant des élongations des vibreurs C-H dans le cycle aromatique apparaît entre $3100\text{-}3000\text{ cm}^{-1}$ [34] [39,40]. Dans le cycle indole les quatre modes de vibrations d'élongation des liaisons C-H, sont observés à $3188, 3176, 3166, 3160\text{ cm}^{-1}$.

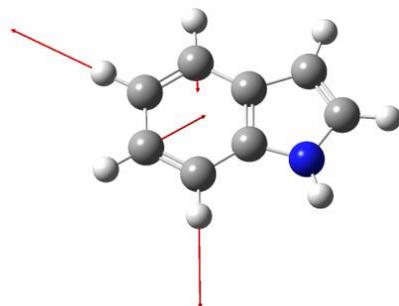


Figure III.6: Le mode N° 36 de la liaison C-H dans le cycle aromatique de l'indole

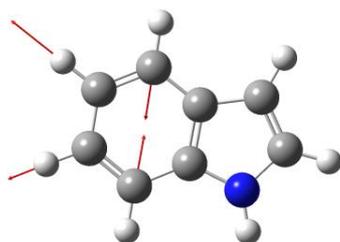


Figure III.7: Le mode N° 37 de la liaison C-H dans le cycle aromatique de l'indole

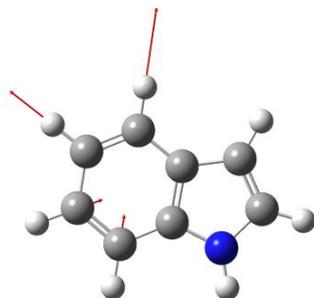


Figure III.8: Le mode N° 38 de la liaison C-H dans le cycle aromatique de l'indole

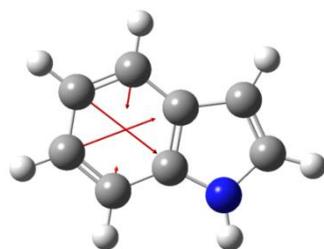


Figure III.9: Le mode N° 39 de la liaison C-H dans le cycle aromatique de l'indole

- Mode N° 40 et 41 : les deux modes observés entre 3255, 3235 cm^{-1} du cycle pyrrole sont en bon accord avec celle obtenu par l'expérience [32,33].

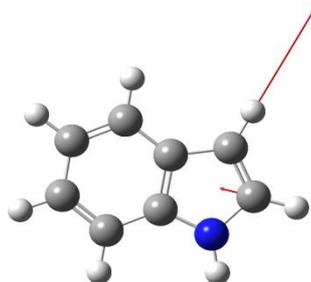


Figure III.10: Le mode N° 40 de la liaison C-H dans le cycle pyrrole de l'indole.

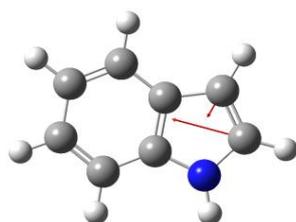


Figure III.11: Le mode N° 41 de la liaison C-H dans le cycle pyrrole de l'indole.

3.2.2. Les modes de symétrie A'' (modes de vibration hors du plan moléculaire) :

Les bandes les plus importantes, et les plus riches en information, dans les spectres de composés aromatiques apparaissent dans la gamme des basses fréquences entre 900 et 675 cm^{-1} [41,42]. Ces fortes bandes d'absorption proviennent des déformations angulaires, hors du plan, des vibrateurs C-H du cycle. Les déformations hors du plan des hydrogènes du cycle sont couplées de manière importante aux atomes d'hydrogènes adjacents. La position des bandes d'absorption de déformation hors du plan est, dès lors, caractéristique du nombre d'atomes d'hydrogène adjacents sur le cycle. Les bandes sont souvent intenses et peuvent être utilisées pour la détermination quantitative des concentrations relatives des isomères dans des mélanges.

- Mode N° 14 : les attributions pour les bandes de déformation angulaire hors du plan des C-H dans les spectres de l'indole apparaissent à 851 cm^{-1} .

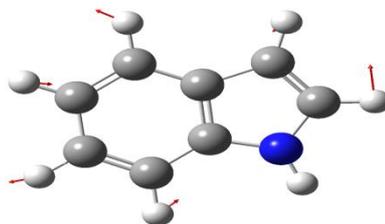


Figure III.12: Le mode N° 14 des liaisons C-H dans le cycle indole.

Mode N° 3 : Mouvement hors du plan des liaisons N-H du cycle indole qui apparaisse à 385 cm^{-1} .

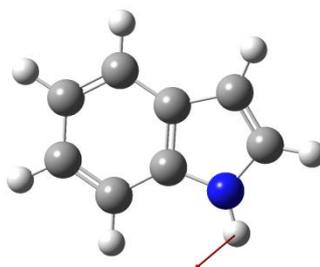


Figure III.13: Le mode N° 3 des liaisons N-H dans le cycle indole.

En conclusion, la base 6-311G++(d,p) conduit à des prédictions de la conformation moléculaire théorique similaire à celle donnée par l'expérience dans le cas de la molécule de l'indole étudiée. Cette conclusion est basée sur l'étude comparative effectuée entre les fréquences des modes internes calculés, en utilisant la conformation moléculaire calculée par la DFT/B3LYP et ab initio/HF, et les fréquences expérimentales.

3.3. Etude des propriétés électroniques

Les propriétés intéressantes de cette molécule proviennent essentiellement de la présence des liaisons doubles conjuguées ainsi que de la délocalisation des électrons π le long de la chaîne. Aussi, un effort considérable a été consacré à la compréhension des propriétés fondamentales de cette molécule. Théoriquement, il est difficile d'étudier les propriétés électroniques de ce système où le désordre structural joue un rôle majeur dans la détermination de leurs propriétés physiques. Les connaissances limitées des propriétés électroniques rendent en général, les démarches insatisfaisantes pour prévoir des molécules à base de l'indole [43].

Nous ont motivé étudier théoriquement les propriétés électroniques de ce type de molécule pour présenter l'influence des modifications structurales sur le gap dans le suivant chapitre.

Les hétérocycles conjugués sont constitués d'une alternance régulière de liaisons simples σ et de doubles liaisons π . Le recouvrement des orbitales π conduisant à la délocalisation électronique, est largement influencé par la géométrie du système. La structure électronique de ces systèmes dépend de différents niveaux de leurs orbitales moléculaires et particulièrement des deux orbitales HOMO et LUMO. On utilise les termes HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) et LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital) pour désigner, respectivement, l'ensemble des niveaux électroniques de plus haute énergie occupés (π liants) et l'ensemble des niveaux plus basse énergie inoccupés (π^* - antiliants) [44,45].

Nous avons présenté les valeurs des orbitales HOMO et LUMO et leur écart d'énergie (ΔE) obtenu par les méthodes *ab initio* de type Hartree-Fock (HF) représenté dans la figure IV.14, et la théorie de la fonctionnelle de la densité avec la fonctionnelle B3LYP en utilisant la 6-311G++ (d,p) représenté dans la figure IV.15.

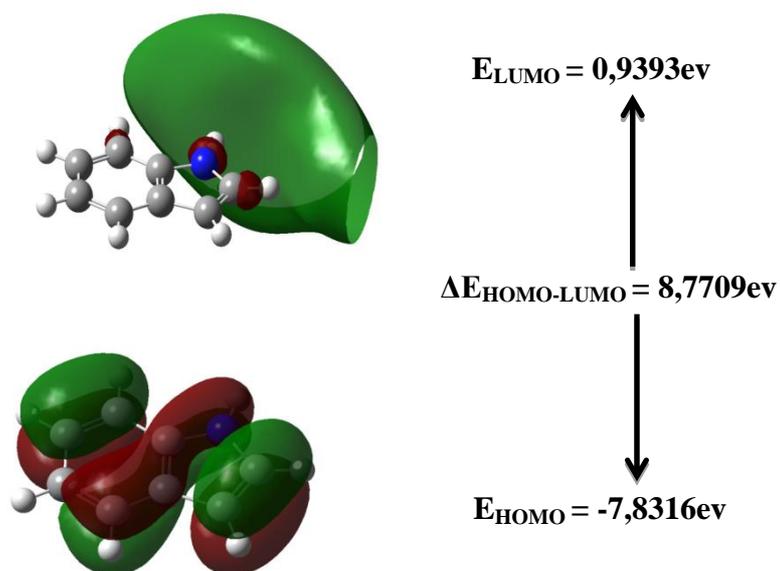


Figure III.14 : les orbitales HOMO, LUMO et leur écart d'énergie (ΔE) obtenu par les méthodes *ab initio* / HF (6-311G++(d,p))

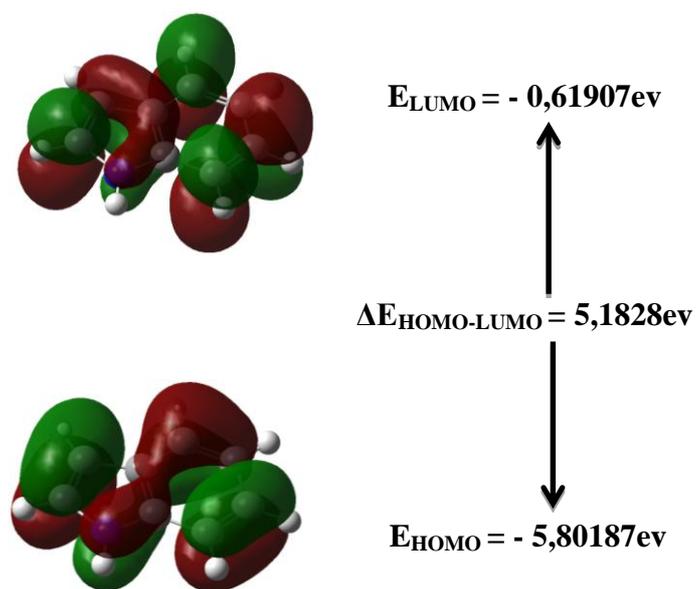


Figure III.15 : les orbitales HOMO, LUMO et leur écart d'énergie (ΔE) obtenu par les méthodes DFT/B3LYP (6-311G++(d,p))

4. Conclusion

Les résultats obtenus de calcul par les méthodes *ab initio* et la théorie de la fonctionnelle de la densité nous permet de déterminer plusieurs propriétés moléculaires de l'indole. La comparaison structurale, électronique et vibrationnelle de noyau de base indole présente des résultats similaires entre les résultats expérimentaux et la méthode de calcul DFT/B3LYP la base 6-311G++(d,p).

Références bibliographiques

- [1] F. Maseras; K. Morokuma, *Journal of Computational Chemistry*. 16 (1995) 1170.
- [2] S. Humbel; S. Sieber; K. Morokuma, *The Journal of chemical physics*. 105 (1996) 1959.
- [3] J. Smith; M. Karplus, *Journal of the American Chemical Society*. 114 (1992) 801.
- [4] J. Stewart, *Journal of Computational Chemistry*. 10 (1989) 221.
- [5] M.J. Frisch; G.W. Trucks; H.B. Schlegel; G.E. Scuseria; M.A. Robb; J.R. Cheeseman; G. Scalmani; V. Barone; B. Mennucci; G.A. Petersson; H. Nakatsuji; M. Caricato; X. Li; H.P. Hratchian; A.F. Izmaylov; J. Bloino; G. Zheng; J.L. Sonnenberg; M. Hada; M. Ehara; K. Toyota; R. Fukuda; J. Hasegawa; M. Ishida; T. Nakajima; Y. Honda; O. Kitao; H. Nakai; T. Vreven; J.A. Montgomery; J.J.E. Peralta; F. Ogliaro; M. Bearpark; J.J. Heyd; E. Brothers; K.N. Kudin; V.N. Staroverov; R. Kobayashi; J. Normand; K. Raghavachari; A. Rendell; J.C. Burant; S.S. Iyengar; J. Tomasi; M. Cossi; N. Rega; J.M. Millam; M. Klene; J.E. Knox; J.B. Cross; V. Bakken; C. Adamo; J. Jaramillo; R. Gomperts; R.E. Stratmann; O. Yazyev; A.J. Austin; R. Cammi; C. Pomelli; J.W. Ochterski; R.L. Martin; K. Morokuma; V.G. Zakrzewski; G.A. Voth; P. Salvador; J.J. Dannenberg; S. Dapprich; A.D. Daniels; Ö. Farkas; J.B. Foresman; J.V. Ortiz; J. Cioslowski; D. J. Fox, *Gaussian, Inc., Wallingford CT, . (2009)*.
- [6] G. Boucekkine, *Méthodes de la chimie quantique*, Techn. Ing., AF6050, 2007.
- [7] F. Jensen; J. Wiley, *Introduction to Computational Chemistry*, Chichester., Angleterre, 1999.
- [8] E.B. Wilson, *Molecular vibrations: the theory of infrared and Raman vibrational spectra*, Courier Dover Publications, 1955.
- [9] X. Zhou; L. Wang; P. Qin, *J. Comput.Theor. Nanosci* 9 (2012) 814.
- [10] É. Biéumont, *Spectroscopie moléculaire: structures moléculaires et analyse spectrale*, De Boeck Supérieur, 2008.
- [11] I. Taleb, *Apport de la spectroscopie vibrationnelle, infrarouge et Raman*, Reims, 2013.
- [12] A. CHEDIN; Z. CIHLA, *Cahiers de Physique*. 21 (1966) 129.
- [13] M. Dalibart, *Spectroscopie Dans l'infrarouge*, Ed. Techniques Ingénieur, 2000.
- [14] J. Darnell; H. Lodish; D. Baltimore, *Biologie moléculaire de la cellule*, 1993.

- [15] Z. Szafran; R. Pike; M. Singh, *Inc. New York.* (1991).
- [16] M. Chavanne; G. Beaudoin; A. Julien; E. Flamand, *Chimie organique expérimentale*, Québec, Canada., 1991.
- [17] M. Hamel, *Influence de la variation de la température ambiante sur les vibrations induites par effet de couronne*, Université du Québec à Chicoutimi Chicoutimi, 1991.
- [18] M. Lutz; W. Mäntele, *Chlorophylls.* (1991) 855.
- [19] S. Shaw; C. Pierre, *Journal of sound and vibration.* 169 (1994) 319.
- [20] T. Eicher; S. Hauptmann; A. Speicher, *The Chemistry of Heterocycles: Structures, Reactions, Synthesis, and Applications 3rd*, John Wiley & Sons, 2013.
- [21] Y. Morino; K. Kuchitsu, *The Journal of Chemical Physics.* 20 (1952) 1809.
- [22] Z. Konkoli; D. Cremer, *International journal of quantum chemistry.* 67 (1998) 1.
- [23] J. Bartol; P. Comba; M. Melter; M. Zimmer, *Journal of Computational Chemistry.* 20 (1999) 1549.
- [24] L.A. Philips; D.H. Levy, *The Journal of Chemical Physics.* 85 (1986) 1327.
- [25] T. Takigawa; T. Ashida; Y. Sasada; M. Kakudo, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 39 (1966) 2369.
- [26] Z. Ates-Alagoz; B. Can-Eke; T. Coban; M. Iscan; E. Buyukbingol, *Archiv der Pharmazie.* 337 (2004) 188.
- [27] H. Buyukuslu; M. Akdogan; G. Yildirim; C. Parlak, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy.* 75 (2010) 1362.
- [28] E. Tarcan; A. Pekparlak; D. Avci; Y. Atalay, *The Arabian Journal for Science and Engineering.* 34 (2009) 55.
- [29] M. Alcolea; F. Palafox; J. Meléndez, *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM.* 459 (1999) 239.
- [30] K. Balci; S. Akyuz, *Journal of Molecular Structure.* 834 (2007) 525.
- [31] S. Ramalingam; S. Periandy, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy.* 78 (2011) 835.
- [32] A. Borin; L. Serrano-Andrés, *Chemical Physics.* 262 (2000) 253.
- [33] R. Santus; M. Bazin; M. Aubailly, *Rev Chem Intermed* 3 (1980) 231.
- [34] W.B. Collier; T.D. Klots, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy.* 51 (1995) 1255.

- [35] W.H. Miller; N.C. Handy; J.E. Adams, *The Journal of Chemical Physics*. 72 (1980) 99.
- [36] S. Krimm; J. Bandekar, *Advances in protein chemistry*. 38 (1986) 181.
- [37] J. Pople; H.B. Schlegel; R. Krishnan; D. Defrees; J. Binkley; M. Frisch; R. Whiteside; R. Hout; W. Hehre, *International Journal of Quantum Chemistry*. 20 (1981) 269.
- [38] J.R. Carney; T.S. Zwier, *The Journal of Physical Chemistry A*. 104 (2000) 8677.
- [39] A. Fujii; S. Morita; M. Miyazaki; T. Ebata; N. Mikami, *The Journal of Physical Chemistry A*. 108 (2004) 2652.
- [40] N. Howell; G. Arteaga; S. Nakai; E. Chan, *Journal of agricultural and food chemistry*. 47 (1999) 924.
- [41] J.R. Scherer; J. Overend, *Spectrochimica Acta*. 17 (1961) 719.
- [42] G. Strazzulla; G. Baratta, *Astronomy and Astrophysics*. 241 (1991) 310.
- [43] S. Potavathri; K. Pereira; S. Gorelsky; A. Pike; A. Bris; B. Boef, *Journal of the American Chemical Society*. 132 (2010) 14676.
- [44] A. Albright; K. Burdett; H. Whangbo, *Orbital interactions in chemistry*, John Wiley & Sons, 2013.
- [45] M. Whangbo; J. Burdett; T. Albright, *Orbital Interactions in Chemistry*. Wiley, New York, 1985.

CHAPITRE IV

ETUDE DE L'EFFET DE SUBSTITUTION SUR LE NOYAU INDOLE

Sommaire

1. Introduction
 2. Principe de la théorie des orbitales moléculaires frontières (FMO)
 3. Effets de substituants sur les orbitales frontières
 - 3.1. L'effet des substituants donneurs
 - 3.2. L'effet des substituants accepteurs
 4. Résultats et discussions
 - 4.1. Etude de l'effet de substituant donneur (méthyle) sur le cycle pyrrole du noyau indole
 - 4.2. Etude de l'effet de la substitution en position C5 sur le cycle benzylique du noyau indole par les groupes (CH₃, CN, F, OH, OCH₃ et NH₂)
 5. Conclusion
- Références bibliographiques

1. Introduction

L'une des questions fondamentales de la chimie est de comprendre l'action d'un substituant sur un substrat donné. Le fait de remplacer un atome d'hydrogène par un autre atome ou par un groupement d'atomes va en effet induire de nombreux changements pour le substrat considéré : sur la géométrie d'équilibre (longueur de liaisons, paramètres angulaires, conformations...), sur la structure électronique, sur les propriétés physico-chimiques (thermodynamiques, spectroscopiques...) et sur la réactivité (constante de vitesse ou d'équilibre, énergie d'activation...) de la molécule.

L'étude de la réactivité des hétérocycles aromatiques peut être liée directement à l'étude de leur réaction de substitution [1], vue que ces systèmes sont très riches en électrons. Cette étude a fait l'ambition de plusieurs chimistes expérimentateurs et théoriciens. Le but principal a été de pouvoir répondre à deux questions principales:

- La première est d'ordre global : Pourquoi certaines molécules sont plus réactives que d'autres?
- La deuxième est d'ordre local: Pourquoi certains sites de la molécule sont plus réactifs que d'autres ?

Pour répondre à ce type de questions plusieurs théories ont été élaborées pour l'étude de la réactivité chimique. Parmi celles-ci on peut citer théorie de l'état de transition a ete developpee par Eyring en 1931 [2,3], et la théorie des orbitales moléculaires frontières (Frontier Molecular Orbital Theory) initiée par K. Fukui en 1952 [4,5], ou bien la théorie des acides et des bases durs et mous (Hard and Soft Acids and Bases) introduite par R.G. Pearson en 1963 [6,7]. En 1968, G. Klopman a proposé la théorie de la Fonctionnelle de la densité électronique (DFT) [8,9]. Dans notre travail la réactivité de l'indole s'inscrit dans le cadre de la théorie des orbitales moléculaires frontières (OMF).

2. Principe de la théorie des orbitales moléculaires frontières (OMF)

En 1952, K. Fukui [5] a montré l'existence d'une corrélation entre la densité électronique des orbitales moléculaires frontières et la réactivité chimique des hydrocarbures aromatiques. Ce résultat conduit un groupe de théoriciens à formuler une théorie de la réactivité, l'étendant progressivement a des composes très varies et développant ainsi le concept d'orbitale frontière. Fukui a introduit une simplification majeure qui consiste à dire que les interactions les plus importantes seront celles entre les orbitales frontières (OF). La

théorie des OF permet d'aller plus loin, fait savoir si une réaction est permise ou non. Les orbitales frontières indiquent que la réactivité d'un système est guidée par les énergies de la HOMO et de la LUMO.

A partir de 1970, Fukui s'intéressait au déroulement des réactions chimiques, il visualise le rôle des orbitales frontières en décrivant les diagrammes de leur transformation. D'après Fukui, lorsqu'on étudie une réaction chimique à contrôle frontalier, seules deux orbitales moléculaires présentent un réel intérêt : la plus haute occupée (HOMO) et la plus basse vacante (LUMO) [4].

Ces deux orbitales, qualifiées de "frontières", jouent le même rôle que les orbitales de valence chimique ; la HOMO qui renferme les électrons de plus haute énergie, donc les plus faciles à céder, est en rapport avec le caractère donneur d'électrons de la molécule; la LUMO au contraire renseigne sur le caractère accepteur d'électrons de la molécule. Comme une réaction chimique n'est rien d'autre qu'un échange d'électrons entre les réactifs, on conçoit l'importance de l'hypothèse de Fukui, qui permet d'avoir un aperçu de la réactivité moléculaire.

La théorie OMF est basée sur les approximations suivantes :

- 1- Toutes les interactions entre OM occupées peuvent être négligées.
- 2- Toutes les interactions occupée-vacante, à l'exception des interactions frontalières HOMO-LUMO, peuvent être négligées.
- 3- Le système est correctement décrit par une seule configuration électronique.
- 4- Les OF utilisées dans le traitement standard sont celles des réactifs de départ.
- 5- La théorie des OF ne s'applique qu'aux réactions biomoléculaires. Les systèmes unimoléculaires sont formellement découpés en fragments appropriés, dont la recombinaison est ensuite traitée comme une réaction biomoléculaire.

3. Effets de substituants sur les orbitales frontières

D'après ce que l'on a pu voir jusqu'à présent, la théorie des perturbations couplée avec celle des OF semble être une combinaison intéressante pour traiter des problèmes de réactivité. Si le modèle de Hückel nous paraissait un peu simple au début, il est clair que complété par ces deux méthodes, il devient relativement performant et ce, à un moindre coût. Peut-on aller encore un peu plus loin ? peut-on par exemple, prévoir les déplacements énergétiques des OF en fonction des effets électroniques de substituants ?

On peut distinguer deux classes de substituants, les donneurs et les accepteurs. Ces deux termes sont définis par rapport au système de référence que l'on perturbe. On entend par substituants donneurs, les groupes organiques dont la HOMO est plus basse en énergie que l'OM du système de départ qu'ils vont perturber (Me, OH, NR₂, SR,.....). on appellera substituants accepteurs, des groupes organiques dont la LUMO est plus basse en énergie (CN, CO₂Et, COH.....) que la LUMO du système de départ [10].

3.1. L'effet des substituants donneurs

Plus l'OM perturbatrice est proche de la HOMO, plus le niveau de celle-ci sera relevé. La forme des OM est légèrement modifiée. La modification la plus significative concerne la plus basse en énergie, ce qui parfaitement compréhensible [10].

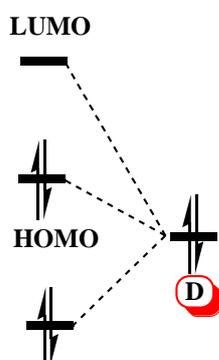


Figure IV.1: Influence du niveau énergétique du groupe donneur (D).

3.2. L'effet des substituants accepteurs

Comme dans le cas de donneurs, les conclusions sont évidentes :

Baisser le niveau de l'OM perturbatrice A conduit à baisser le niveau de la LUMO. La forme de la HOMO n'est presque pas modifiée. Celle de la LUMO est beaucoup plus sensible à la perturbation [10].

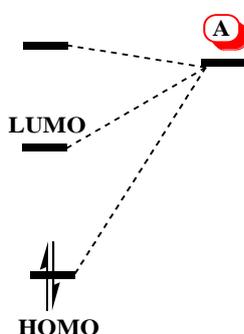


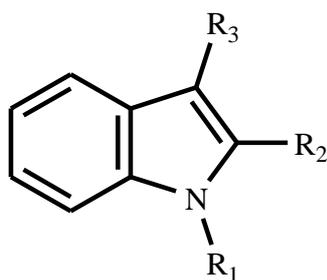
Figure IV.2: Influence du niveau énergétique du groupe accepteur (A).

L'indole, nom trivial de la benzopyrrole est un composé aromatique hétérocyclique. Il peut être décrit formellement comme la fusion d'un cycle benzénique et cycle pyrrole. Pour avoir l'effet de la substitution sur les paramètres électroniques et énergétiques et leur incidence sur la stabilité et la réactivité chimique de l'indole, deux séries de molécules substituées ont été étudiées, la première sur le noyau pyrrole et la deuxième sur le noyau benzénique.

4. Résultats et discussions

4.1. Etude de l'effet de substituant donneur (méthyle) sur le cycle pyrrole du noyau indole

Nous avons étudié l'effet de substitution sur le noyau pyrrole par la méthode DFT (B3LYP/(6-311G++(d,p))). Cette série comporte des molécules substituée par un substituant donneur (méthyle) en position N₁, C₂ et C₃.



1. R₁ = H; R₂ = H; R₃ = H.
2. R₁ = CH₃, R₂ = R₃ = H.
3. R₁ = R₃ = H, R₂ = CH₃.
4. R₁ = R₂ = H, R₃ = CH₃.
5. R₁ = R₂ = CH₃, R₃ = H.
6. R₁ = R₃ = CH₃, R₂ = H.
7. R₁ = H, R₂ = R₃ = CH₃.

Figure IV.3: Structure de dérivés indoliques substitués sur le noyau pyrrole

(ChemDraw Ultra 8.0).

Le tableau IV.1 présente les valeurs calculées de différents paramètres énergétiques tels que la chaleur de formation H_f , HOMO (orbitale moléculaire plus haut occupée), LUMO (orbitale moléculaire plus bas occupée) et la différence ΔE entre les énergies des orbitales HOMO et LUMO. Le tableau IV.1 présente également les valeurs calculées de moment dipolaire μ .

Les paramètres HOMO, LUMO, ΔE et μ ont été calculés par la méthode DFT (B3LYP/(6-311G ++(d,p))) en utilisant logiciel Gaussian 09 [11], par contre la chaleur de formation a été calculée par la méthode semi-empirique PM3 avec l'utilisation de logiciel HyperChem 8.03 [12].

Tableau IV.1: Résultats de calcul des paramètres énergétique et le moment dipolaire des dérivés indoliques substitués sur le noyau pyrrole.

| Composés | Nom | Chaleur de formation (Kcal/mol) | HOMO (a.u.) | LUMO (a.u.) | ΔE (a.u.) | μ (D) |
|----------|-----------------------|---------------------------------|-------------|-------------|-------------------|-----------|
| 1 | Indole | 42.3851 | -0.2132 | -0.0228 | 0.1905 | 2.1323 |
| 2 | 1-méthyle indole | 41.1410 | -0.2083 | -0.0221 | 0.1862 | 2.4611 |
| 3 | 2-méthyle indole | 32.1193 | -0.2073 | -0.0174 | 0.1899 | 2.5974 |
| 4 | 3-méthyle indole | 33.1397 | -0.2052 | -0.0218 | 0.1834 | 2.0597 |
| 5 | 1,2-di-méthyle indole | 31.2875 | -0.2026 | -0.0162 | 0.1864 | 2.9007 |
| 6 | 1,3-di-méthyle indole | 31.9250 | -0.2005 | -0.0215 | 0.1790 | 2.3466 |
| 7 | 2,3-di-méthyle indole | 22.7982 | -0.1999 | -0.0163 | 0.1836 | 2.5412 |

Quand l'écart énergétique HOMO-LUMO est élevé, l'écoulement des électrons à l'état d'énergie plus élevée est difficile, ce qui rend la molécule dur et moins réactif. D'autre part, le gap énergétique HOMO-LUMO plus faible, a pour conséquence un écoulement facile des électrons, ce qui rend la molécule molle, ceci gouverné par le principe de la théorie des orbitales moléculaires frontières (FMO) [4,5].

La présence de ces groupes (donneur) dans la structure de l'indole présente a un effet sur l'énergie des orbitales frontières. Nous notons que l'effet d'un substituants donneur (méthyle) est augmenté l'énergie de la HOMO et celle de la LUMO.

La chaleur de formation est diminuée approximativement de 8 kcal/mol pour chaque addition d'un groupement méthyle.

Dans ce cadre, nous avons étudié l'effet de substitution d'un substituant donneur (méthyle). Dans les dérivés mono-substitués, le 3-méthyle-indole (composé 4) est prévu pour être plus réactif chimiquement, ce composé présente un faible gap énergétique HOMO-LUMO (0,1834).

Dans le cas de l'indole di-substitués, le composé (6) 1,3-diméthyle indole présente un gap énergétique HOMO- LUMO plus petit (0,1790).

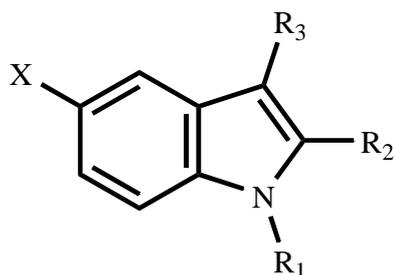
4.2. Etude de l'effet de substitution position C5 sur le cycle benzylique du noyau de l'indole par les groupes (CH₃, CN, F, OH, OCH₃ et NH₂)

Le noyau indole se trouve dans une grande quantité de produits synthétiques et naturels. Le composé le plus important est le tryptophane, un acide aminé essentiel dans l'alimentation humaine qui est un indole substitué en position 1 et 3 [13].

On sait également indole-3- carbinole peut être trouvé dans certains légumes (comme le chou) et ses effets anticancérigènes [14,15] et antioxydantes [16,17]. Un autre dérivé de

l'indole important est l'acide l'indole-3-acétique. Il semble que l'activité biologique des dérivés de l'indole est en relation avec la nature du substituant en position 3, sur le cycle pyrrole.

Nous avons étudié l'effet de substitution sur le noyau benzénique en position C₅ par la méthode DFT (B3LYP/(6-311G ++(d,p))). Cette série, comporte divers substituants ont été étudiés (CH₃, CN, F, OH, OCH₃ et NH₂).



- 1.** R₁= H; R₂= H; R₃= H.
8: R₁= R₃= CH₃; R₂= H; X= CH₃.
9: R₁= R₃= CH₃; R₂= H; X= CN.
10: R₁= R₃= CH₃; R₂= H; X= F.
11: R₁= R₃= CH₃; R₂= H; X= OH.
12: R₁= R₃= CH₃; R₂= H; X= OCH₃.
13: R₁= R₃= CH₃; R₂= H; X= NH₂.

Figure IV.4 : Structure de dérivés indoliques substitués sur le cycle benzylrique
(ChemDraw Ultra 8.0).

Le tableau IV.2 présente les valeurs calculées de différents paramètres énergétiques tels que la chaleur de formation H_f , le moment dipolaire μ , HOMO (orbitale moléculaire plus haut occupée), LUMO (orbitale moléculaire plus bas occupée) et la différence ΔE entre les énergies des orbitales HOMO et LUMO. Le tableau 7 présente également les valeurs calculées de moment dipolaire μ .

Les paramètres HOMO, LUMO, ΔE et μ ont été calculés par la méthode DFT/B3LYP (6-311G ++(d,p) en utilisant logiciel Gaussian 09 [11], par contre la chaleur de formation a été calculée par la méthode semi-empirique PM3 avec l'utilisation de logiciel HyperChem 8.03[12].

Tableau IV.2: Résultats de calcul des paramètres énergétique et le moment dipolaire des dérivés indoliques substitués.

| Composés | Nom | Chaleur de formation (Kcal/mol) | HOMO (a.u.) | LUMO (a.u.) | ΔE (a.u.) | μ (D) |
|-----------|---|---------------------------------|-------------|-------------|-------------------|-----------|
| 1 | Indole | 42.3851 | -0.2132 | -0.0228 | 0.1905 | 2.1323 |
| 8 | N-3-di-methyl-5- CH ₃ indole | 22.8295 | -0.1970 | -0.0212 | 0.1758 | 2.0171 |
| 9 | N-3-di-methyl-5 CN indole | 65.7952 | -0.2233 | -0.0477 | 0.1756 | 7.8885 |
| 10 | N-3-di-methyl-5 F indole | -12.0425 | -0.2088 | -0.0312 | 0.1776 | 4.2255 |
| 11 | N-3-di-methyl-5 OH indole | -12.5867 | -0.1955 | -0.0244 | 0.1712 | 3.2024 |
| 12 | N-3-di-methyl-5 OCH ₃ indole | -5.3018 | -0.1915 | -0.0222 | 0.1692 | 2.6375 |
| 13 | N-3-di-methyl-5 NH ₂ indole | 29.9742 | -0.1771 | -0.0160 | 0.1610 | 0.9321 |

Les énergies de la HOMO et LUMO sont des descripteurs de chimiques quantiques très populaires. L'énergie de la HOMO est directement liée au potentiel d'ionisation et qui caractérise la sensibilité de la molécule à l'attaque par des électrophiles. D'autre part, l'énergie de la LUMO est directement liée à l'affinité électronique et caractérise la sensibilité de la molécule à l'attaque par des nucléophiles.

Dans ce travail nous avons également étudié l'effet de substitution des substituants (CH₃, CN, F, OH, OCH₃ et NH₂) dans la position C5 sur la réactivité de l'indole. Ces dérivés conduits à une augmentation de la réactivité du dérivé d'indole par rapport à l'indole non substitué.

Il est claire que la substitution sur 1,3-di-méthyl-5 NH₂ indole (composé 13) tableau IV.2 présente le plus faible gap (0,1610) est prévu le plus réactif chimiquement.

5. Conclusion

La présente étude fournit une analyse de plusieurs propriétés moléculaires de l'indole par la méthode de la théorie de la fonctionnelle de la densité. La méthode DFT au niveau de B3LYP avec jeu de base 6-311G++ (dp). Cette méthode peut être utilisée tout à fait satisfaisante dans la prédiction de la réactivité chimique des molécules et l'effet de la substitution donneur. La substitution de l'indole dans le N-3-di-méthyl indole montre plus petit écart énergétique HOMO-LUMO (0,1790). Le substituant en position (C5) de spectacles indole qui conduit à une augmentation de la réactivité du dérivé d'indole par rapport à un non substitué.

Références bibliographiques

- [1] H. Chermette, *Spectra 2000*. 22 (1993) 15.
- [2] H. Eyring, *Journal of the American Chemical Society* 53. (1931) 2537.
- [3] H. Eyring, *Chemical Reviews*. 17 (1935) 65.
- [4] K. Fukui, *Theory of Orientation*. Springer. 1975.
- [5] K. Fukui; T. Yonezawa; H. Shingu, *The Journal of Chemical Physics*. 20 (1952) 722.
- [6] R.G. Pearson, *Journal of the American Chemical Society*. 85 (1963) 3533.
- [7] R. Pearson; H. Weinheim, J. Pearson, *Chem. Edu* 45 (1968) 581.
- [8] P. Geerlings; F. Proft; W. Langenaeker, *Chemical reviews*, 103 (2003) 1793.
- [9] R.G. Parr; W. Yang, *Density-functional theory of atoms and molecules*, Oxford university press, 1989.
- [10] P. Floch, *Introduction à la chimie moléculaire par la théorie des orbitales frontières*: École polytechnique, 2005.
- [11] M.J. Frisch; G.W. Trucks; H.B. Schlegel; G.E. Scuseria; M.A. Robb; J.R. Cheeseman; G. Scalmani; V. Barone; B. Mennucci; G.A. Petersson; H. Nakatsuji; M. Caricato; X. Li; H.P. Hratchian; A.F. Izmaylov; J. Bloino; G. Zheng; J.L. Sonnenberg; M. Hada; M. Ehara; K. Toyota; R. Fukuda; J. Hasegawa; M. Ishida; T. Nakajima; Y. Honda; O. Kitao; H. Nakai; T. Vreven; J.A. Montgomery; J.J.E. Peralta; F. Ogliaro; M. Bearpark; J.J. Heyd; E. Brothers; K.N. Kudin; V.N. Staroverov; R. Kobayashi; J. Normand; K. Raghavachari; A. Rendell; J.C. Burant; S.S. Iyengar; J. Tomasi; M. Cossi; N. Rega; J.M. Millam; M. Klene; J.E. Knox; J.B. Cross; V. Bakken; C. Adamo; J. Jaramillo; R. Gomperts; R.E. Stratmann; O. Yazyev; A.J. Austin; R. Cammi; C. Pomelli; J.W. Ochterski; R.L. Martin; K. Morokuma; V.G. Zakrzewski; G.A. Voth; P. Salvador; J.J. Dannenberg; S. Dapprich; A.D. Daniels; Ö. Farkas; J.B. Foresman; J.V. Ortiz; J. Cioslowski; D. J. Fox, *Gaussian, Inc., Wallingford CT, . (2009)*.
- [12] HyperChem (2007) (Molecular Modeling System) Hypercube, Inc., 1115 NW, 4th Street, Gainesville, FL 32601; USA.
- [13] T. Tanaka; T. Kojima; Y. Morishita; H. Mori, *Cancer Science*. 83 (1992) 835.
- [14] J. Weng; C. Tsai; S. Kulp; C. Chen, *Cancer letters*. 262 (2008) 153.
- [15] A. Scozzafava; A. Mastrolorenzo; C. Supuran, *Current cancer drug targets*. 2 (2002) 55.
- [16] S. Štolc, *Life sciences*. 65 (1999) 1943.

[17] S. Bénard, Université Paris Sud-Paris XI, **2011**.

CHAPITRE V

ETUDE QUALITATIVE DE LA RELATION STRUCTURE-PROPRIETES DE DERIVES DE L'INDOLE

Sommaire

1. Introduction
2. Les propriétés QSAR qui caractérisant la structure moléculaire
 - 2.1. Volume et surface moléculaire
 - 2.2. Polarisabilité et réfractivité molaire
 - 2.3. Energie d'hydratation
 - 2.4. Coefficient de partition (Log P)
3. Les propriétés « drug-like »
4. Résultats et discussions
 - 4.1. Etude des propriétés QSAR de la série des vingt molécules bioactives des dérivés de l'indole
 - 4.2. Etude des propriétés « drug-like » de la série des vingt molécules bioactives des dérivés de l'indole
5. Conclusion
Références bibliographiques

1. Introduction

Plusieurs techniques *in silico* sont utilisés dans le processus dans la découverte et la conception de médicaments. La principale technique est les méthodes QSAR, qui étudient les relations qualitatives et quantitatives des structure-activité (QSAR) [1-9]. QSAR sont des tentatives pour corrélérer entre les paramètres physico-chimiques de la structure chimique et leur activité biologique. La reconnaissance que les propriétés ont un effet majeur sur la réalisation d'expériences biologiques de recherche de drogue. La faible solubilité, la mauvaise perméabilité ou la stabilité dans le milieu d'essai modifie les données biologiques utilisées pour élaborer relations structure-activité (SAR), un aspect clé de la découverte de médicaments. Les biologistes utilisent des données de propriété pour optimiser les essais biologiques, des véhicules de dosage, et dans les voies *in vivo* de l'administration. Ainsi, les propriétés de la drogue comme sont devenus importants pour la découverte de la recherche biologique [10,11].

Le terme drogue comme capture l'idée que certaines propriétés des composés sont plus avantageuse appréciée en devenant leurs produits médicamenteux réussis. Le terme est devenu couramment utilisé en suivant le travail essentiel de Lipinski et ses collègues [10]. Leur travail a examiné les propriétés structurales qui influent sur les propriétés physico-chimiques de la solubilité et de la perméabilité et leur effet sur l'absorption du médicament. Le terme propriété drug-like a élargi et a été lié à toutes les propriétés qui affectent ADME / Tox.

2. Les propriétés QSAR qui caractérisant la structure moléculaire

2.1. Volume et surface moléculaire

Le volume moléculaire est souvent calculé par la méthode des grilles [12]. Le volume d'un atome est déterminé à partir de rayon de Van der Waals R donné par :

$$\frac{4}{3}\pi R^3 \quad (1)$$

La figure V.1 donne une représentation d'un atome dont le rayon de Van der Waals est R , entouré d'une grille tridimensionnelle avec même distance entre les points. Le centre de cette grille est le centre de l'atome et les bords de la grille correspondent au rayon de Van der Waals.

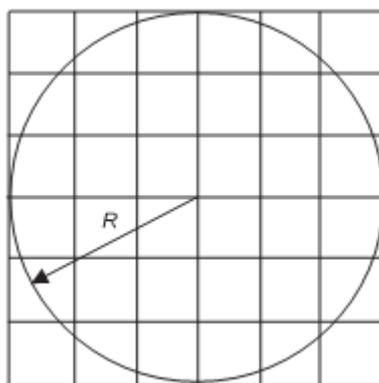


Figure V.1: Atome entouré par une grille.

Pour chaque point de la grille, on calcul sa distance par rapport au centre et on détermine si le point de la grille se trouve à l'intérieur ou à l'extérieur de l'atome. Si n est le nombre total de points de grille et n_a le nombre de points qui se trouvent à l'intérieur de l'atome, le volume est donnée par :

$$\frac{V}{8R^3} = \frac{n_a}{n} \quad (2)$$

Pour un système polyatomique, nous devons donner une attention particulière aux points de la grille qui se trouvent dans la zone de recouvrement. Figure V.2 montre deux atomes A et B, avec des rayons R_A et R_B . La zone de recouvrement est marquée par X.

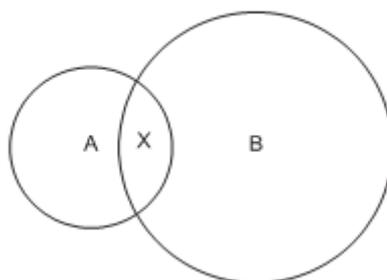


Figure V.2: Atomes A, B et la zone de recouvrement X.

Nous savons que le volume de l'atome A est donné par $\frac{4}{3}\pi R^3$. Nous entourons maintenant l'atome B par une grille comme décrit ci-dessus, et nous testons chaque point de la grille à son tour. Si le point de la grille se trouve dans la sphère B, nous testons pour voir si elle se trouve dans la région X et donc déjà a été considérées comme faisant partie du volume d'atome A.

L'algorithme se produit jusqu'à ce que tous les atomes aient été testés. Le volume moléculaire est obtenu en additionnant toutes les contributions atomiques.

Il existe des méthodes similaires pour l'estimation de la surface moléculaire.

2.2. Polarisabilité et réfractivité molaire

La polarisabilité d'une molécule est définie par la capacité de son système électronique de se déformer par un champ électrique externe, il joue un rôle important dans la modélisation de nombreuses propriétés moléculaires et des activités biologiques [13].

Une molécule très polarisée peut donner des attractions fortes avec d'autres molécules. La polarisabilité d'une molécule peut également améliorer sa solubilité aqueuse [14].

La réfractivité molaire (MR) est un critère important dans la mesure des facteurs stériques. Elle est généralement désignée comme une simple mesure du volume occupé soit par un atome individuel ou par un groupe d'atomes [15]. La réfractivité molaire est particulièrement importante dans une situation où le substituant possède les électrons π ou les doublets électroniques libres.

La réfractivité molaire est donnée par la relation suivante :

$$MR = \frac{(n^2-1)}{(n^2+2)} \cdot \frac{MW}{d} \quad (3)$$

où

n: indice de réfraction.

MW: masse moléculaire.

d: densité.

MW/d: volume.

$(n^2 - 1) / (n^2 + 2)$: facteur correctif.

La détermination expérimentale de la polarisabilité basée sur l'équation de Lorentz-Lorentz. Cette équation établit une relation entre l'indice de réfraction d'une molécule et sa polarisabilité (α). La forme générale de cette équation est donnée par :

$$MR = \frac{(n^2-1)}{(n^2+2)} \cdot \frac{MW}{d} = \frac{4\pi}{3} N\alpha \quad (4)$$

2.3. Energie d'hydratation

La liaison hydrogène (ou liaison H) est de type électrostatique (charge partielle, dipôle) et stérique entre deux groupements d'une même molécule ou de deux molécules voisines.

La liaison hydrogène joue un rôle primordial dans solubilité des molécules médicamenteuse et leurs interactions avec les récepteurs biologiques [16].

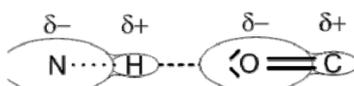


Figure V.3: La liaison hydrogène.

Dans le figure V.3, l'oxygène (O) est appelé l'accepteur (accepteur de proton H⁺) et l'azote (N) est appelé le donneur (donneur de proton H⁺).

Les liaisons hydrogènes sont à la fois plus longues et plus faibles que les liaisons covalentes établies entre les mêmes atomes. La solubilité des substances dans un milieu aqueux dépend fortement de leur capacité de former des liaisons hydrogènes avec l'eau.

Hine et Mookerjee ont proposé un modèle qui considère que l'énergie libre des interactions entre les petites molécules et l'eau peut être estimée par une fonction additive de leurs groupes constitutifs [17].

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

$$\Delta G_{\text{Hyd}} = \sum_{i=1}^N \Delta G_{\text{fr}_i} \quad (5)$$

où ΔG_{fr_i} est l'énergie libre d'hydratation du fragment i et N est le nombre total de fragments dans l'molécule.

Dans le modèle proposé, les systèmes aromatiques sont traités dans une représentation de Kekulé pour l'analyse fragmentaire, mais l'énergie obtenue avec les groupes C=C doit être corrigée comme suit:

$$\Delta G_{\text{Hydaro}} = n \times \Delta G_{\text{C=C}} - m \times 1.8 \quad (6)$$

où

n est le nombre de doubles liaisons dans la représentation de Kekulé, et m le nombre des centres aromatiques du système, par exemple:

dans le benzène $n = 3$ et $m = 1$.

dans le naphthalène $n = 5$ et $m = 2$.

Ce qui donne les valeurs -1.05 et -2.1 kcal/mole de l'énergie d'hydratation pour ces molécules respectivement.

2.4. Coefficient de partition (Log P)

Le partage d'une molécule entre une phase aqueuse et une phase lipidique conditionne en partie ses propriétés biologiques telles que le transport, le passage à travers les membranes, la biodisponibilité (distribution et accumulation), l'affinité pour un récepteur et la fixation par une protéine, l'activité pharmacologique ou encore la toxicité.

Depuis les travaux de Collander à la fin des années 1950, puis ceux du groupe de Hansch quelques années plus tard, le coefficient de partage P d'une molécule dans un système biphasique constitué de deux solvants non-miscibles (le plus souvent le système n-octanol/eau), est reconnu pour sa faculté à mimer le passage de cette molécule à travers les membranes biologiques. Pour des solutions diluées, ce coefficient de partage n-octanol/eau est le rapport de la concentration d'une molécule de soluté dans le n-octanol sur sa concentration dans l'eau lorsque le système biphasique est en équilibre [18].

Log P , est l'un des paramètres largement utilisées dans des études de relations structure-activité quantitatives (QSARs) dans les sciences pharmaceutiques, biochimiques, toxicologiques et dans les sciences de l'environnement. La lipophilie intéresse donc tout autant la communauté qui étudie les problèmes de santé humaine que celle qui est impliquée dans les problèmes de l'environnement.

Un médicament doit être caractérisé par une balance correcte entre ses propriétés hydrophiles et hydrophobes. Pendant leur parcours à travers du corps, les molécules médicamenteuses doivent se dissoudre dans les milieux aqueux de cytoplasme et des liquides extracellulaires ainsi que dans le milieu apolaires de la membrane cellulaire (figure V.4). Ainsi, la solubilité dans des milieux à la fois polaires et apolaires joue un rôle important dans la disponibilité et de la distribution des médicaments.

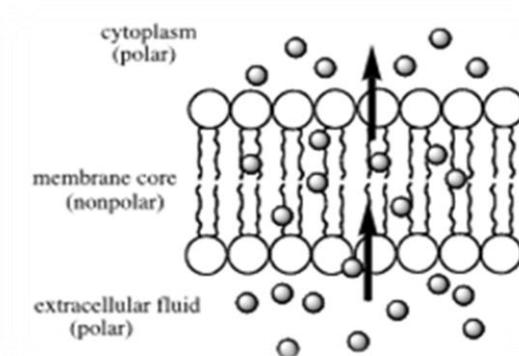


Figure V.4: Polarité des différents milieux cellulaires.

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

Le solvant organique couramment utilisés pour mesurer expérimentalement le coefficient de partage des molécules médicamenteuses est le 1-octanol.

Le coefficient de partage P se calcule de la manière suivante:

$$\text{Log } P = \frac{\text{Concentration du composé en solution dans l'octanol}}{\text{Concentration du composé en solution dans l'eau}} \quad (7)$$

La phase aqueuse est habituellement tamponnée à pH 7,4.

Log P , est souvent appelée la constante de lipophilie d'une molécule.

Une valeur positive pour log P , ($P > 1$), indique que le composé est lipophile.

Une valeur négative pour log P , ($P < 1$) indique que le composé est hydrophile.

La plupart des méthodes expérimentales de détermination de log P souffrent du même inconvénient, à savoir que leur domaine d'application est relativement étroit. D'autre part, du fait de la nature intrinsèque de certaines molécules, leurs log P sont inaccessibles à l'expérience. C'est le cas en particulier des surfactants qui ont tendance à s'accumuler à l'interface du système biphasique au lieu de se disperser dans les deux phases [18]. Enfin, dans le domaine de la conception assistée par ordinateur ou dans le domaine de la chimie combinatoire, les chercheurs travaillent sur des modèles moléculaires avant même que les molécules aient été synthétisées. Ceci explique le succès des nombreuses méthodes d'estimation de log P qui ont été décrites dans la littérature depuis plus de trente ans. Les plus anciennes sont des méthodes fragmentales dans

lesquelles une molécule est divisée en fragments prédéfinis et les contributions correspondantes sont sommées pour conduire à une valeur estimée du log P [19,20].

Parmi les méthodes utilisées dans l'estimation de log P, on trouve la méthode Hansch.

Cette méthode repose sur l'utilisation de paramètre d'hydrophobicité d'un substituant qui mesure l'intensité hydrophobe du substituant en question par rapport à celle de l'hydrogène.

On peut mesurer log P expérimentalement pour un composé donné sans et avec le substituant X en utilisant l'équation suivante:

$$\Pi_x = \log P_x - \log P_H \quad (8)$$

Une valeur positive de π indique que le substituant est plus hydrophobe que l'hydrogène.

Une valeur négative signifie que moins hydrophobe que l'hydrogène.

La méthode de Rekker permet de calculer le coefficient de partage octanol/ eau. Elle consiste à décomposer la molécule en fragments à chacun desquels on attribue une lipophilie f appelée constante fragmentale hydrophobe.

La formule générale de Rekker est donnée par:

$$\log P = \sum f + k.CM \quad (9)$$

avec k entier et $CM = 0, 219$ (l'entier k dépend du type d'interaction).

3. Les propriétés « drug-like »

Bien que les chimistes médicaux et pharmaceutiques scientifiques ont utilisé les propriétés structurelles de diverses manières depuis de nombreuses années, les règles sont devenues plus importantes et définies dans le domaine du rapport par Lipinski et al. [10] de la «règle des 5», ou ce qui est devenu connu sous le nom des «règles de Lipinski ». Ces règles sont un ensemble de valeurs de propriété qui ont été tirés de la classification des propriétés physico-chimiques des composés clés de la drogue, etc.

La règle de Lipinski [10] est la plus utilisée pour caractériser les composés « drug-like ». Nous rappelons que cette règle a pour but d'identifier et sélectionner les composés posant des problèmes d'absorption et de perméabilité, et qu'elle a été établie à partir d'une liste de

composés ayant passé avec succès les tests cliniques de phase II. D'autres règles ont depuis été introduites.

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

- Le poids moléculaire du composé ne doit pas être supérieur à 500 u.m.a.
- Le logarithme décimal du coefficient de partage eau / 1-octanol, noté logP, doit être inférieur à 5.
- Le nombre de donneurs de liaisons hydrogène doit être inférieur à 5.
- Le nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène doit être inférieur à 10.

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

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

4. Résultats et discussions

4.1. Etude des propriétés QSAR de la série des vingt molécules bioactives des dérivés de l'indole

Un objectif important de cette étude était d'évaluer le domaine physico-chimique des dérivés d'indoles rapportés dans la littérature à une activité biologique. Nous avons sélectionné une série bioactives de dérivés de l'indole. Les structures des vingt de ses molécules bioactives sont représentées dans la figure V.5.

Une caractérisation basée sur des profils de propriétés physico-chimiques tels que calculés Polarisabilité [21], le coefficient de partage (log P) [22-25], hydratation énergie [26-28], Volume moléculaire [29], surface et masse moléculaires [30]. Toutes les propriétés physico-chimiques des vingt dérivés sélectionnés ont été optimisées par la méthode de mécanique

*CHAPITRE V. ETUDE QUALITATIVE DE LA RELATION STRUCTURE-PROPRIETES DE
DERIVES DE L'INDOLE*

moléculaire (champ de force MM+) puis calculées par le module « propriété QSAR » en utilisant le logiciel HyperChem 8.03.

Les résultats de calculs des paramètres physicochimiques de cette série sont représentés dans le tableau V.1.

Tableau V.1 : Propriétés QSAR des dérivés de l'indole.

| Composés | Volume moléculaire (Å ³) | Surface moléculaire (Å ²) | Masse moléculaire (uma) | Coefficient de partition (Log P) | Energie d'hydratation (Kcal/mol) | Polarisabilité (Å ³) |
|----------|--------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| 1 | 881.675 | 529.254 | 321.335 | -0.25 | -9.971 | 34.360 |
| 2 | 919.405 | 552.285 | 337.396 | 0.73 | -12.784 | 37.520 |
| 3 | 879.429 | 531.789 | 307.352 | 0.01 | -9.938 | 34.274 |
| 4 | 935.098 | 564.296 | 321.379 | 0.02 | -8.675 | 36.109 |
| 5 | 1084.945 | 640.521 | 383.449 | 0.99 | -9.301 | 43.934 |
| 6 | 1119.936 | 644.201 | 397.476 | 1.04 | -8.034 | 45.769 |
| 7 | 1190.020 | 671.568 | 425.530 | 1.54 | -5.806 | 49.439 |
| 8 | 1157.470 | 514.830 | 426.540 | 1.81 | -11.330 | 49.730 |
| 9 | 1138.380 | 475.910 | 418.560 | 2.38 | -7.930 | 48.470 |
| 10 | 1183.260 | 531.490 | 442.540 | 0.27 | -12.690 | 50.370 |
| 11 | 950.984 | 566.623 | 351.426 | 0.07 | -14.338 | 39.585 |
| 12 | 1015.380 | 475.580 | 371.400 | -1.39 | -13.370 | 40.400 |
| 13 | 1147.863 | 682.806 | 418.452 | -1.35 | -8.250 | 44.780 |
| 14 | 1135.360 | 542.440 | 419.440 | -0.66 | -9.750 | 44.070 |
| 15 | 1044.510 | 460.040 | 399.410 | -1.77 | -10.150 | 42.470 |
| 16 | 1152.020 | 520.950 | 423.470 | 0.93 | -6.650 | 47.140 |
| 17 | 1011.590 | 484.580 | 361.400 | -0.22 | -5.090 | 39.310 |
| 18 | 1037.104 | 611.008 | 359.428 | -0.13 | -4.114 | 40.870 |
| 19 | 1157.756 | 670.385 | 422.486 | 0.87 | -9.858 | 48.212 |
| 20 | 1206.860 | 697.110 | 423.510 | 0.97 | -4.940 | 48.890 |

CHAPITRE V. ETUDE QUALITATIVE DE LA RELATION STRUCTURE-PROPRIETES DE
DERIVES DE L'INDOLE

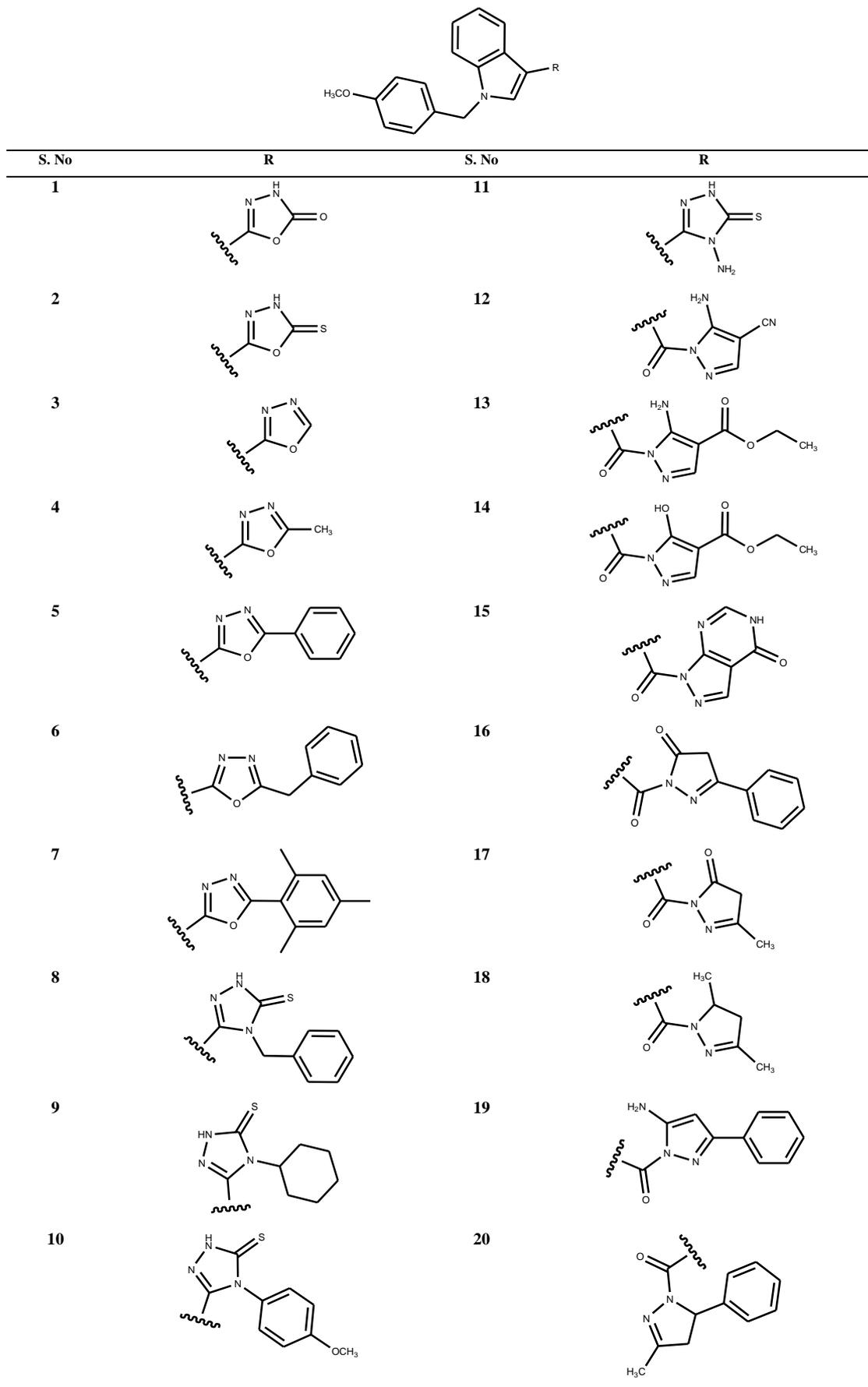


Figure V.5: Structure chimique des dérivés de l'indole.

Un guide général pour l'absorption gastro-intestinal optimale par perméabilité de diffusion passive après l'administration par voie orale est d'avoir un Log P modéré (intervalle 0-3). Dans cet intervalle, il existe la bonne balance de la perméabilité et la solubilité. Les composés ayant un faible log P sont plus polaires et ont une mauvaise perméabilité dans la bicouche lipidique. Les composés ayant un Log P supérieur sont plus non polaires et ont une faible solubilité aqueuse. Par conséquent, tend à favoriser l'absorption et rend les composés plus sensibles au métabolisme et/ou à la clairance biliaire. L'influence de la lipophilicité sur la clairance métabolique des médicaments est attribuée principalement à l'affinité accrue des médicaments pour les enzymes [11,31].

La lipophilicité augmente proportionnellement avec le caractère d'hydrophobicité du groupe substituant. Comme on le voit dans (Tableau VI), les composés 2, 5, 6, 7, 8, 16, 19 et 20 qui portent respectivement, les valeurs de log P 0.73, 0.99, 1.04, 1.54, 1.81, 0.93, 0.87 et 0.97 ces molécules ont une bonne absorption intestinale dû à une bonne balance entre la solubilité et la perméabilité par diffusion passive. En fait, le métabolisme est minimisé à cause de la faible fixation avec les enzymes métaboliques.

Les composés 15, 12 et 13 présentent un faible coefficient de division (-1.77), (-1.39) et (-1.351) respectivement. Ces composés offrent une bonne solubilité mais une mauvaise absorption et pénétration dans le cerveau, à cause de la faible perméabilité à diffusion passive. En outre, ces molécules tendent à être libérées fortement par le rein, en raison de leur polarité. Ces composés peuvent avoir aussi, une perméabilité para cellulaire si leur poids moléculaire est faible.

Abraham et al. [32,33] ont montré que Log P est affecté par plusieurs propriétés structurales fondamentales du composé. Le volume moléculaire est relié avec la masse moléculaire et affecte le volume de la cavité qui doit être formée dans le solvant pour solubiliser la molécule. La dipolarité affecte l'alignement polaire de la molécule avec le solvant. La liaison hydrogène d'acidité est liée à la liaison hydrogène de donation, et la liaison hydrogène de basicité est liée à la liaison d'hydrogène d'acceptation. Ils affectent la liaison hydrogène avec le solvant [19,34].

L'énergie d'hydratation la plus importante en valeur absolue, est celle du composé 11 (-14.338 kcal/mol) et la plus faible est celle du composé 18 (-4.114 kcal/mol) (Tableau VI). En effet, dans l'environnement biologique les molécules polaires sont entourées par les molécules d'eau. Elles sont établies des liaisons hydrogène entre les molécules d'eau et ces molécules. Les sites donneurs du proton interagissent avec l'atome d'oxygène de l'eau et les sites accepteurs du proton interagissent avec l'atome d'hydrogène. Le premier correspond au complexe avec la forte

liaison hydrogène. Ces molécules hydratées sont déshydratées au moins en partie avant et au moment de leur interaction. Ces interactions de faible énergie, qu'on observe particulièrement entre les messagers et les récepteurs, sont généralement réversibles[35]. Le composé 11 contient deux sites donneurs de proton (NH₂ et NH sur le groupe alkyle) et sept sites accepteurs de proton (S, O et 4N sur les groupes alkyle et N sur le cycle principal). D'autre part, le composé 18 ne possède pas de site donneur mais il possède cinq sites accepteurs (2O et 2N sur les groupes alkyles et 1N sur le cycle principal). Cette propriété prend en charge le composé 18, non seulement en fixant le récepteur, mais également l'activité. Il s'agit donc d'un agoniste. Il a pour conséquence une meilleure répartition dans les tissus.

Les valeurs de la polarisabilité sont généralement proportionnelles aux valeurs de surface et volume, l'ordre décroissant de la polarisabilité pour ces indoles étudiés est : 10, 8, 7, 20, 9, 19, 16, 6, 13, 14, 5, 15, 18, 12, 11, 17, 2, 4, 1 et 3 (Tableau VI). La surface et la distribution du volume de ces molécules sont définitivement plus élevées pour des molécules plus polaires comme les lipopeptides ou les bêta-lactames. Par exemple, Deleu et al. Utilisant le programme Tammo sur les surfactins C13, C14 et C15 qui ont des noyaux similaires aux macrolides. Ils ont trouvé que leurs surfaces varient entre 129 et 157 Å²[36], contrairement pour les dérivés de l'indole, leurs surfaces varient entre 460.04 Å² et 697.11 Å²[36]. Ces dérivés de l'indole ont une grande variation pour la distribution du volume, en particulier le composé 20 et le composé 7 qui ont ces volumes respectivement : 1206.86 Å³ et 1190.02 Å³ (Tableau VI).

Par exemple, la figure V.6 montre la conformation favorisée en 3D du composé 2.

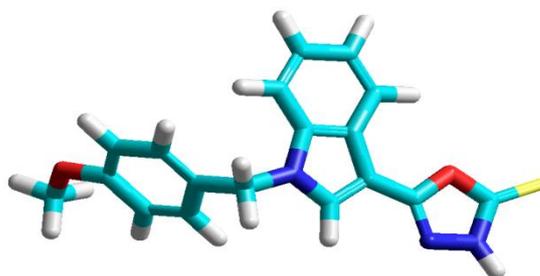


Figure V.6: 3D Conformation of compound 2 (HyperChem 8.03)

4.2. Etude des propriétés « drug-like » de la série des vingt molécules bioactives des dérivés de l'indole

Les semblables aux médicaments (Drug-like) apparaissent comme un modèle prometteur pour coder la balance des propriétés moléculaires d'un composé qui influent sur ses propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques et optimisent finalement son absorption, distribution, métabolisme et excrétion (ADME) dans le corps humain comme médicament. Les conditions empiriques pour satisfaire les règles de Lipinski et manifeste une bonne biodisponibilité orale impliquant un équilibre entre la solubilité aqueuse d'un composé et sa capacité à diffuser passivement à travers les différentes barrières biologiques.

Ces paramètres permettent de déterminer l'absorption orale ou la perméabilité de la membrane qui se produit lorsque la molécule évalué suit la règle de cinq de Lipinski, la masse moléculaire ≤ 500 u.m.a, le coefficient de partage octanol-eau $\log P \leq 5$, liaison hydrogène donneurs, atomes d'azote ou oxygène avec un ou plusieurs atomes d'hydrogènes ≤ 5 et liaison hydrogène accepteurs, atomes d'azote ou oxygène ≤ 10 .

Tableau V.2: Les propriétés de la règle de de cinq de Lipinski pour des molécules dérivés de l'indole.

| Composés | MW (u.m.a) | LogP | HBD | HBA | No. de violations de la règle de Lipinski |
|----------|------------|-------|-----|-----|---|
| 1 | 321.335 | -0.25 | 1 | 6 | 0 |
| 2 | 337.396 | 0.73 | 1 | 6 | 0 |
| 3 | 307.352 | 0.01 | 0 | 5 | 0 |
| 4 | 321.379 | 0.02 | 0 | 5 | 0 |
| 5 | 383.449 | 0.99 | 0 | 5 | 0 |
| 6 | 397.476 | 1.04 | 0 | 5 | 0 |
| 7 | 425.530 | 1.54 | 0 | 5 | 0 |
| 8 | 426.540 | 1.81 | 1 | 5 | 0 |
| 9 | 418.560 | 2.38 | 1 | 6 | 0 |
| 10 | 442.540 | 0.27 | 1 | 7 | 0 |
| 11 | 351.426 | 0.07 | 3 | 7 | 0 |
| 12 | 371.400 | -1.39 | 2 | 7 | 0 |
| 13 | 418.452 | -1.35 | 2 | 8 | 0 |
| 14 | 419.440 | -0.66 | 1 | 8 | 0 |
| 15 | 399.410 | -1.77 | 1 | 8 | 0 |
| 16 | 423.470 | 0.93 | 0 | 6 | 0 |
| 17 | 361.400 | -0.22 | 0 | 6 | 0 |
| 18 | 359.428 | -0.13 | 0 | 5 | 0 |
| 19 | 422.486 | 0.87 | 2 | 6 | 0 |
| 20 | 423.510 | 0.97 | 0 | 5 | 0 |

Les molécules qui ne vérifient pas ces règles peuvent avoir des problèmes avec la biodisponibilité. Par conséquent, cette règle établit des paramètres structuraux pertinents pour la prédiction théorique du profil de biodisponibilité orale, il est largement utilisé dans la conception de nouveaux médicaments. Toutefois, les classes de composés qui sont des substrats pour les transporteurs biologiques tels que les antibiotiques, les antifongiques, les vitamines et les glucosides cardiotoniques, sont des exceptions à la règle [37,38].

Les résultats de calcul qui se représente dans le tableau V.2 montrent que tous les composés sont en accord avec les règles de cinq de Lipinski, ce qui suggère que ces composés théoriquement n'auront pas des problèmes avec la biodisponibilité orale.

5. Conclusion

Dans cette étude les composés 2, 5, 6, 7, 8, 16, 19 et 20 qui ont un Log P dans la plage des normes (intervalle 0-3), ces composés ont pour conséquence une meilleure distribution dans les tissus c'est-à-dire une bonne solubilité et une perméabilité efficace. Tous les critères de la règle de la Lipinski sont vérifiés pour la série des molécules étudiée.

Références bibliographiques

- [1] S. Belaidi; M. Mellaoui, *Organic Chemistry International*. (2011) 7.
- [2] S. Belaidi; N. Melkemi; D. Bouzidi, *International Journal of Chemical Research*. 4 (2012) 134.
- [3] M. Mellaoui; S. Belaidi; D. Bouzidi; N. Gherraf, *Quantum Matter*. 3 (2014) 1.
- [4] N. Melkemi; S. Belaidi, *Journal of Computational and Theoretical Nanoscience*. 11 (2014) 801.
- [5] S. Belaidi; M. Mellaoui; M. Lemchouchi; O. Youcef, *Proceedings of the 8th Congress of the Algerian Society of Chemistry, Bejaia, Algeria, May*. (2009).
- [6] M. Narayanan; A. Peter, *Quantum Matter*. 1 (2012) 53.
- [7] H. Langueur; K. Kassali; N. Lebgaa, *Journal of Computational and Theoretical Nanoscience*. 10 (2013) 86.
- [8] S. Belaidi; R. Mazri; H. Belaidi; T. Lanez; D. Bouzidi, *Asian Journal of Chemistry*. 25 (2013) 9241.
- [9] S. Belaidi; Z. Almi; D. Bouzidi, *Journal of Computational and Theoretical Nanoscience*. 11 (2014) 1.
- [10] C. Lipinski; F. Lombardo; B. Dominy; P. Feeney, *Advanced Drug Delivery Reviews*. 64, Supplement (2012) 4.
- [11] R. Borchardt; E. Kerns; C. Lipinski; D. Thakker; B. Wang, *Scientific, educational and communication issues associated with integrating and applying drug-like properties in drug discovery*. (2004) 451.
- [12] G. Barcellos; I. Pauli; R. Caceres; M. Timmers; L. Saraiva; R. Dias; J. Azevedo; W. Filgueira, *Current drug targets*. 9 (2008) 1084.
- [13] J. Wang; X. Xie; T. Hou, *The Journal of Physical Chemistry A*. 111 (2007) 4443.
- [14] Z. Qaneinasab, *J. Chem. Pharm. Res*. 3 (2011) 561.
- [15] H. Patrick; W. Langenacker; J. Tollenaere, *Computational Medicinal Chemistry for Drug Discovery*, marcel dekker, new york, 1995.
- [16] L. Autin, Paris 5, 2005.
- [17] G. Pèpe; G. Guiliani; S. Loustalet; P. Halfon, *European journal of medicinal chemistry*. 37 (2002) 865.
- [18] A. Carpy, *Analisis*. 27 (1999) 3.

- [19] R. Mannhold; G. Poda; C. Ostermann; I. Tetko, *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 98 (2009) 861.
- [20] H. Kubinyi, *Quantitative Structure-Activity Relationships*. 21 (2002) 348.
- [21] R. Verma; A. Kurup; C. Hansch, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 13 (2005) 237.
- [22] W. Lyman, *Rosenblatt, Eds.; American Chemical Society: Washington. DC.* (1990) 1.
- [23] A. Sabljic; H. Guesten; J. Hermens.A. Opperhuizen, *Environmental Science & Technology*. 27 (1993) 1394.
- [24] C. Hansch; A. Leo, *Wiley: New York.* (1979).
- [25] T. Suzuki; Y. Kudo, *J Computer-Aided Mol Des*. 4 (1990) 155.
- [26] A. Khalafi; M. Soltani ; H. Mohabatkar; Z. Asrari; B. Hemmateenejad, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 13 (2005) 1931.
- [27] H. Liu; Y. Du; J. Kennedy, *Carbohydrate Polymers*. 68 (2007) 598.
- [28] G. Chudinov; D. Napolov; M. Basilevsky, *Chemical Physics*. 160 (1992) 41.
- [29] P. Leeson; A. Davis, *Journal of Medicinal Chemistry*. 47 (2004) 6338.
- [30] M. Yadav, *Bioinformation*. 7 (2011) 388.
- [31] E. Kerns, *Academic Press, USA, 43-47.* (2008).
- [32] M. Abraham; H. Chadha; R. Leitao; R. Mitchell; W. Lambert; R. Kaliszan; A. Nasal; P. Haber, *Journal of Chromatography A*. 766 (1997) 35.
- [33] M. Abraham; J. Gola; R. Kumarsingh; J. Cometto; W. Cain, *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*. 745 (2000) 103.
- [34] K. Valko; C.Du; C. Bevan; D. Reynolds; M. Abraham, *B. Testa, H. van de Water-beemd, G. Folkers, & R. Guy (Eds.),* (2001).
- [35] K. Linb, *Academic Press, New York, NY, USA.* (1981).
- [36] D. Musn, *Thesis Ph.D, FUSAGX, Belgique.* (2000).
- [37] W. Gul; M. Hamann, *Life Sciences*. 78 (2005) 442.
- [38] G. Vistoli; A. Pedretti; B. Testa, *Drug Discovery Today*. 13 (2008) 285.

CONCLUSION GENERALE

CONCLUSION GENERALE

Dans ce travail, nous avons présenté une étude computationnelle dans le champ d'application est a priori très étendu puisque les méthodes de la chimie théorique et informatique sont désormais capables de reproduire la plupart des grandeurs physico-chimiques ou de la réactivité de manière satisfaisante. Différentes méthodes de modélisation moléculaire ont été utilisées dans notre travail.

Nous avons décrit dans cette étude, les propriétés structurales, électroniques et vibrationnelles pour l'obtention d'une information suffisamment complète sur le noyau indole. Les résultats obtenus seront comparés aux données expérimentales.

Les propriétés géométriques et vibrationnelles ont été déterminées et elles confirment bien la structure du noyau indole avec différentes méthodes de calcul : HF/6-31G+, 6-31G++ (d,p), 6-311G++ (d,p), et B3LYP/6-31G+, 6-31G++ (d,p), 6-311G++ (d,p). Cette étude démontre que les calculs établis par la méthode DFT/B3LYP avec la base 6-311G ++ (d,p) , présente une approche puissante pour comprendre les spectres de vibration des composés organiques de taille moyenne.

La comparaison structurale, électronique et vibrationnelle de noyau de base indole présente des résultats similaires entre les résultats expérimentaux et les différentes méthodes de calcul. Cette étude démontre que les calculs réalisés par la méthode DFT/B3LYP présente une approche puissante pour comprendre les spectres de vibration des composés organiques de taille moyenne.

Ensuite nous avons étudiés l'effet de la substitution sur les paramètres électroniques et énergétiques de noyau de base l'indole. En effet, cette étude nous permet de prédire la réactivité chimique des dérivés de l'indole. Il peut être décrit formellement comme la fusion d'un cycle benzénique et cycle pyrrole. Pour avoir l'effet de la substitution sur les paramètres électroniques et énergétiques et leur incidence sur la stabilité et la réactivité chimique de l'indole, deux séries de molécules substituées ont été étudiées, l'effet de substitution sur le noyau pyrrole en position N1, C2 et C3 et l'effet de substitution sur le noyau benzénique en position C5.

La substitution de l'indole dans le N-3-di-méthyl indole montre plus petit écart énergétique HOMO-LUMO (0,1790), la position C3 est prévue pour être le principal centre de la réactivité de l'indole. La substitution en position (C5) dans indole conduit à une augmentation de la réactivité du dérivé d'indole par rapport à un indole non substitué.

Finalement une étude qualitative de la relation structure-propriétés et activités a été réalisée sur les dérivés indoliques. Les molécules étudiées présentent une activité pharmacologique. La nature des groupements qui se lient sur le noyau de base des molécules étudiées affecte sur leurs propriétés physicochimiques et par conséquent sur leurs propriétés pharmacologiques. Tous les critères de la règle de la Lipinski sont vérifiés.

Résumé :

Dans ce travail, une recherche fondamentale et originale sur l'hétérocycle indole est réalisée dans le but est de prédire de la réactivité et de l'activité biologique du composé étudié et ses dérivés.

Les paramètres structuraux, électroniques et les fréquences de vibration de l'indole ont été calculés par les méthodes: PM3, ab initio / HF et DFT/B3LYP. Les paramètres géométriques optimisés ont été trouvé en bon accord avec les valeurs expérimentales. La comparaison des fréquences de vibration obtenus par la méthode DFT/B3LYP (6-311G++ (d,p)), sont les plus proches aux données expérimentales. La nature de type de substituant influe sur les paramètres électroniques et énergétiques de noyau de base indole. En effet, cette étude nous permet de prédire la réactivité chimique des dérivés de l'indole.

Enfin, une étude qualitative de la relation structure-propriétés a été effectuée également pour une série bioactive de dérivés de l'indole.

Mots Clés: Indole, Modélisation moléculaire, Spectre de vibration, Effet de substitution, QSAR, ab initio, DFT.

Abstract:

In this work a fundamental and original research on the indole heterocyclic, the aim is to predict the reactivity and biological activity of the compound studied and its derivatives.

The structural parameters, electronics and vibrational frequencies of indole at the ground state have been calculated by using, PM3, ab initio/HF and DFT/B3LYP methods. The optimized geometrical parameters are in good agreement with experimental values. Comparison of the obtained fundamental vibrational frequencies of Indole result by DFT/B3LYP (6-311G++(d,p)) method, are in a close agreement with the experimental data. The nature of such substituent affects the electronic and energy parameters of basic core of indole. Indeed, this qualitative study allows us to predict the chemical reactivity of derivatives of indole.

Finally, a study of structure- properties has been carried out for a series of bioactive derivatives of indole.

Keywords: Indole, Molecular modelling, Vibrational Spectra, Substitution Effect, QSAR, ab initio, DFT.

المخلص :

في هذا العمل بحث أساسي وأصلي حول حلقة الأندول الغير متجانسة، والهدف من ذلك هو توقع الفعالية والنشاط البيولوجي للمركب المدروس ومشتقاته. المعايير الهيكلية، الإلكترونية و ترددات الذبذبات للأندول في حالته الأساسية تم حسابها باستخدام الطرق التالية: ab initio/HF PM3 و DFT/B3LYP المعايير الهندسية المحسوبة هي متوافقة مع القيم التجريبية.

وبمقارنة ترددات الذبذبات إندول التي تم حسابها بطريقة DFT/B3LYP (6-311G++(d,p)) نجد أنها متطابقة مع البيانات التجريبية . طبيعة المستبدل تؤثر هذه المعايير الإلكترونية والطاقوية للنواة الأساسية للأندول. في الواقع، فإن هذه الدراسة النوعية تسمح لنا بتوقع الفعالية الكيميائية لمشتقات الأندول. أخيراً، تم إجراء دراسة نوعية للبنية والخصائص أيضاً لسلسلة من مشتقات الأندول النشطة بيولوجياً.

الكلمات الأساسية : إندول ، النمذجة الجزيئية ، طيف الاهتزاز ، تأثير الاستبدال، QSAR ، ab initio, DFT.