



République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Med Khider Biskra

Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie

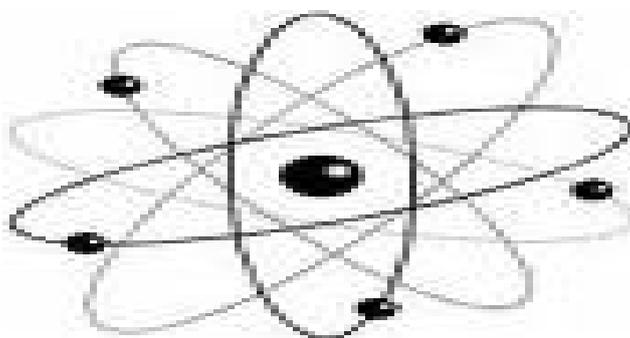


Département des Sciences de la Matière

Domaine des Sciences de la Matière

Filière de Chimie

Spécialité : Chimie Fondamentale et appliquée



**Mémoire de fin d'étude en Master**  
**Intitulé :**

**APPROCHE QUALITATIVE DE LA RELATION STRUCTURE  
ACTIVITE DANS DES DERIVES BIOACTIVES DE 1,2,3-  
TRIAZINE**

Présenté par :  
BOUNEHAS Rima

Devant le jury :

CHADLI Abdelhakim

Université Med Khider Biskra

Président

BOUMEDJANE Youcef

Université Med Khider Biskra

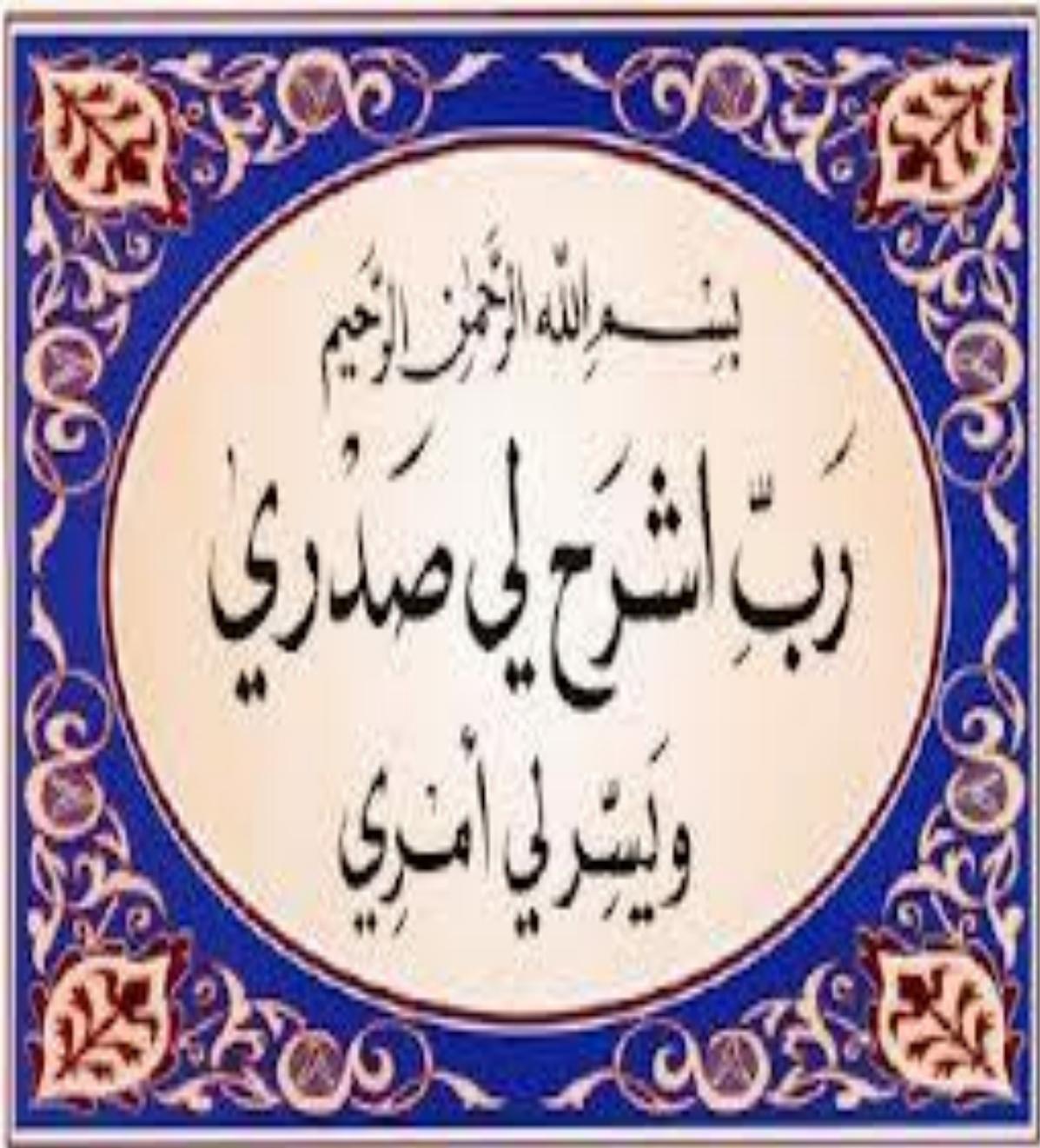
Rapporteur

AGGOUN Siham

Université Med Khider Biskra

Examineur

Année Universitaire  
2013-2014



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

رَبِّ اشْرَحْ لِي صَدْرِي

وَيَسِّرْ لِي أَمْرِي

# REMERCIEMENT

*Je tiens à remercier DIEU le tout puissant pour toute la volonté et le courage qu'il je ouvre a offert pour réaliser ce travail.*

*Ce mémoire a été dirigé par Mr. BOUMEDJANE Youcef Maître de conférences (A) à l'université de Biskra, je tiens à la remercier tout spécialement pour la confiance qu'elle m'a accordée en me proposant ce sujet de recherche. Je la remercie également pour ses précieux conseils en me dirigeant tout au long de la réalisation de ce mémoire.*

*Je remercie chaleureusement à Mr. CHADLI Abdelhakim Maître de Assistant (A) à l'université de Biskra, de m'avoir fait l'honneur de présider le jury de ce mémoire.*

*J'exprime ma profonde et respectueuse gratitude à Mm. AGGOUN Siham Maître de Assistant (B) à l'université de Biskra, pour avoir participé avec intérêt à mon jury de mémoire en qualité d'examineur.*

*Un grand merci à mes professeurs et mes collègues de la spécialité chimie Fondamentale et appliquée de Biskra, Promotion 2014.*

*Je tiens à adresser mes vifs remerciements et l'expression de mon respect à mon collègue Toufik et Iman qui m'a donné un coup de main et m'a beaucoup aidé.*

*Je n'oublie pas de remercier très sincèrement mes collègues de l'équipe de chimie informatique et pharmaceutique de Biskra LMCE : Wafa, Salma, Rim, rencontrés au cours de ces années passées au laboratoire et qui ont contribué à sa bonne ambiance.*

*Enfin je veux dire merci à toute ma famille; surtout à mes parents, mes frères et mes sœurs. Pour leur soutien tout au long de ces années.*

*Soyez assuré de ma profonde gratitude.*

**Rima .Bounehas**

# Sommaire

## LISTE DES TABLEAUX

## LISTE DES FIGURES

## LISTE DES PRINCIPALES ABREVIATIONS

INTRODUCTION GENERALE .....	1
REFERENCES .....	4

## CHAPITRE I : GENERALITES SUR LA REACTIVITE DE LA MOLECULE 1,2,3 TRIAZINE

I.1. GENERALITES ET PRINCIPES DE BASE .....	5
I.1.1. GENERALITES SUR LES HETEROCYCLES .....	5
I.1.2. DEFINITION LES HETEROCYCLES A SIX CHAINONS .....	6
I.1.3. CLASSIFICATION .....	7
I.1.4. NOMENCLATURE .....	7
I.2. CHIMIE DE LA TRIAZINE .....	10
I.2.1. INTRODUCTION .....	10
I.2.2. LA CHIMIE DE 1, 2,3-TRIAZINE .....	11
I.2.2.1. INTRODUCTION .....	11
I.2.2.2. PREPARATION DE 1,2,3-TRIAZINE .....	12
I.2.2.3. LES REACTIONS THERMIQUES ET PHOTOCIMIQUES .....	15
I.2.2.4. LES REACTIONS DE 1, 2,3-TRIAZINE .....	15
I.3. CHIMIE PHARMACEUTIQUE DE 1,2,3-TRIAZINE .....	18
I.3.1. LES DERIVES DES PYRAZOLO [3,4-D] TRIAZINES .....	18
I.3.2. LES NUCLEOSIDES PYRAZOLO[3,4-D][1,2,3]TRIAZINES .....	19
I.3.3. PREPARATIONS DES BASES HETEROCYCLIQUES .....	20
I.3.3.1. SYNTHESE DE 4-HYDROXYPYRAZOLO[3,4-D][1,2,3]TRIAZINE ...	20
I.3.4. PREPARATIONS DES ACYCLONUCLEOSIDES .....	21
I.3.4.1. SYNTHESE DES ACYCLONUCLEOSIDES 4-HYDROXY-7H- PYRAZOLO[3,4-D][1,2,3] TRIAZINES .....	21
I.3.4.2. LES DIVERSES ACTIVITES BIOLOGIQUES DES COMPOSES V- TRIAZINES .....	22
I.4. CONCLUSION .....	24
I.5. REFERENCES .....	25

## CHAPITRE II : METHODES UTILISEES DANS MODELISATION MOLECULAIRE

II.1. DESCRIPTION DES METHODES .....	26
II.1.1. INTRODUCTION .....	26
II.1.2. BASE DE LA CHIMIE QUANTIQUE .....	26
II.2. REPRESENTATION DES METHODES DE CALCUL .....	28
II.2.1. METHODES EMPIRIQUE .....	28
II.2.1.1. MECANIQUE MOLECULAIRE .....	28
II.2.1.1.1. ENERGIES DES INTERACTIONS LIEES .....	29
A) ENERGIE D'ELONGATION .....	29
B) ENERGIE DE ROTATION (FLEXION) .....	30
C) ENERGIE DE TORSION .....	31

II.2.1.1.2.	ENERGIES DES INTERACTIONS INTERMOLECULAIRES - "NON - LIEES" .....	31
A)	INTERACTIONS DE VAN DER WAALS .....	32
B)	INTERACTIONS ELECTROSTATIQUES .....	33
II.2.2.	METHODES QUANTIQUES : AB-INITIO .....	33
II.2.2.1.	METHODE HARTREE-FOCK .....	33
II.2.2.2.	METHODES POST HARTREE-FOCK .....	34
II.2.2.3.	BASES DE FONCTIONS ATOMIQUES .....	34
II.2.2.3.	THEORIE DE LA FONCTIONNELLE DE LA DENSITE (DFT) .....	36
II.2.3.	METHODES SEMI-EMPIRIQUE .....	36
II.3.	METHODE DE RECHERCHE MINIMA .....	37
II.3.1.	MINIMISATION DE L'ENERGIE .....	37
II.4.	DOMAINE D'APPLICATION DE LA MODELISATION MOLECULAIRE .....	38
II.5.	LIMITATION DE LA MODELISATION MOLECULAIRE .....	39
II.6.	PROGRAMMES UTILISES ET MATERIELS .....	39
II.7.	REFERENCES .....	40

### **CHAPITRE III : ETUDE DE LA GEOMETRIE ET DES PROPRIETES ELECTRONIQUES DES DIFFERENTES DE CONFORMATIONS DE 1,2,3- TRIAZINE**

III.1.	PROPRIETES STRUCTURALES ET ELECTRONIQUES DE NOYAU DE BASE .....	43
III.1.1.	INTRODUCTION .....	43
III.1.2.	ETUDE DE NOYAU DE BASE DE 1.2.3-TRIAZINE .....	44
III.2.	ETUDE DE L'EFFET DE LA SUBSTITUTION SUR LE SQUELETTE DE NOYAU DE BASE DU 1.2.3-TRIAZINE .....	49
III.2.1.	INTRODUCTION .....	49
III.2.2.	SUBSTITUTION DU NOYAU DE BASE DE 1.2.3-TRIAZINE .....	50
III.2.2.1.	EFFET D'UN SUBSTITUANT ELECTRODONNEUR SUBSTITUTION PAR METHYLE .....	52
III.2.2.2.	EFFET D'UN SUBSTITUANT ELECTROATTRACTEURS.....	55
A)	LA SUBSTITUTION PAR LE CHLORE .....	55
B)	LA SUBSTITUTION PAR LE CYANURE .....	57
III.3.	CONCLUSION .....	60
III.4.	REFERENCES .....	62

### **CHAPITRE IV : ETUDE DE LA RELATION STRUCTURE-ACTIVITE DANS UNE SERIE DE 1,2,3-TRIAZINE**

IV.1.	INTRODUCTION .....	63
IV.2.	LES PARAMETRES AMPHILOPHIQUES .....	63
IV.2.1.	VOLUME ET SURFACE MOLECULAIRE .....	63
IV.2.2.	POLARISABILITE .....	63
IV.2.3.	L'ENERGIE D'HYDRATATION .....	64
IV.2.4.	REFRACTIVITE MOLLAIRE .....	64
IV.2.5.	L'HYDROPHOBICITE .....	65
IV.2.5.1.	COEFFICIENT DE PARTAGE (P) .....	65

<b>IV.3.</b>	<b>PROPRIETES STRUCTURALES DU NOYAU DE 1,2,3-TRIAZINE ET SES DERIVES .....</b>	<b>66</b>
<b>IV.4.</b>	<b>ETUDE DES PROPRIETES QSAR DES DERIVES DE 1,2,3-TRIAZINE .....</b>	<b>69</b>
<b>IV.5.</b>	<b>CONCLUSION .....</b>	<b>72</b>
<b>IV.6.</b>	<b>REFERENCES .....</b>	<b>73</b>
	<b>CONCLUSION GENERALE .....</b>	<b>74</b>
	<b>ANNEXE(A) : LES ORBITALES MOLECULAIRES HOMO/ LUMO</b>	
	<b>ANNEXE(B) : PRESENTATION EN 3D DES STRUCTURES DES DERIVES DES 1,2,3-TRIAZINES</b>	
	<b>ANNEXE(C) : PRESENTATION EN 3D DES STRUCTURES DES 1,2,3-TRIAZINES SUBSTITUES</b>	

# Liste des tableaux

I.1	<i>Nomenclature de Hantzsch- Widman (préfixe)</i> .....	8
I.2	<i>Nomenclature de Hantzsch- Widman (terminaisons)</i> .....	8
III.1	<i>Distances entre atomes liés en Angström (Å)</i> .....	45
III.2	<i>Les Angles de valence en degré (°)</i> .....	46
III.3	<i>Les Angles dièdres en degré (°)</i> .....	46
III.4	<i>Les Charges Nettes</i> .....	48
III.5	<i>Les Trois séries des 1,2,3-Triazines Substitués</i> .....	51
III.6	<i>Valeurs énergétiques de 1,2,3-triazine et ses dérivés substitués par le CH<sub>3</sub></i> .....	52
III.7	<i>Charges nette atomiques de 1, 2,3-Triazine et ses dérivés substitués par le CH<sub>3</sub></i> .....	53
III.8	<i>Valeurs énergétiques de 1,2,3-triazine et ses dérivés substitués par le Cl</i> .....	55
III.9	<i>Charges nette atomiques de 1, 2,3-Triazine et ses dérivés substitués par le Cl</i> .....	55
III.10	<i>Valeurs énergétiques de 1,2,3-triazine et ses dérivés substitués par le CN</i> .....	57
III.11	<i>Charges nette atomiques de 1, 2,3-Triazine et ses dérivés substitués par le CN</i> .....	58
IV.1	<i>Nomenclature Des Dérivés De 1,2,3-Triazine</i> .....	67
IV.2	<i>Les Paramètres Physico-Chimiques Des Dérivés De 1,2,3-Triazine</i> .....	69

# Liste des figures

I.1	<i>Composé acyclique</i> .....	5
I.2	<i>Composés cycliques</i> .....	5
I.3	<i>Composés hétérocycliques organiques</i> .....	6
I.4	<i>Mécanisme de la déficience électronique des hétérocycles</i> .....	6
I.5	<i>Structure de Oxathiazine (1,4,3-oxathiazine )</i> .....	9
I.6	<i>Système cyclique carboné</i> .....	9
I.7	<i>Trois isomères de triazines</i> .....	10
I.8	<i>Trois isomères de triazine, avec bague de numérotation</i> .....	11
I.9	<i>La structure de 1,2,3-triazine (1a)</i> .....	11
I.10	<i>Structure d'ACV et HBG</i> .....	18
I.11	<i>Structure de 3,6-dihydro-6H-pyrazolo[3,4-d][1,2,3]triazin-4-ones</i> .....	19
I.12	<i>Structure de 3,7-dihydro-7H-pyrazolo[3,4-d][1,2,3]triazin-4-ones</i> .....	19
I.13	<i>Nucléosides pyrazolo[3,4-d][1,2,3]triazines</i> .....	20
I.14	<i>Synthèse de 4-Hydroxypyrazolo[3,4-d][1,2,3]triazine</i> .....	21
I.15	<i>La Réaction D'alkylation Du 4-hydroxy-7H-pyrazolo[3,4-d][1,2,3]triazine</i> .....	22
II.1	<i>Interactions intramoléculaires entre atome liés et non liés</i> .....	29
II.2	<i>Energie de déformation des liaisons</i> .....	29
II.3	<i>Energie de déformation des angles de valence</i> .....	30
II.4	<i>Energies de torsion</i> .....	31
II.5	<i>Courbe d'énergie de Van de Waals</i> .....	32
III.1	<i>Schéma du noyau de base</i> .....	44
III.2	<i>Structure de la molécule V-triazine (Hyperchem 8.08)</i> .....	45
III.3	<i>Les Orbitales Frontières HOMO Et LUMO Du Noyau De Base 1,2,3-Triazine</i> .....	49
III.4	<i>Schéma détaillé du noyau de base 1,2,3-Triazine (Chem Draw)</i> .....	50
III.5	<i>Les Orbitales Moléculaires HOMO Et LUMO Du Composé (4) :6-Méthyl-1,2,3-Triazine En Utilisant La Méthode DFT</i> .....	54
III.6	<i>Les Orbitales Moléculaires HOMO Et LUMO Du Composé (4) :6-chloro-1,2,3-Triazine En Utilisant La Méthode DFT</i> .....	57

# Liste des principales abréviations

C	Carbone
H	Hydrogène
S	Soufre
N	Azote
V-Triazine	1,2,3-Triazine
HF	Hartree-Fock
DFT	Density Functional Theory
B3LYP	Becke 3-Parameter Lee-Yang-Parr
CNDO	Complete Neglecting of Differential
INDO	Intermediate Neglect of Differential Overlapping
MINDO	Modified Neglect of Diatomic Overlap
SAM 1	Semi-ab-intio Model 1
LCAO	Linear Combination of Differential Overlapping
AM1	Austrin Model 1
PM3	Parametric Method 3
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
$\Delta E$	Ecart énergétique
$\mu$	Moment dipolaire
$\text{Å}^\circ$	Angström
UMA	Unité de masse atomique
3D	3-Dimensional
QSAR	Quantitative Structure-Activity Relationships
MR	Molar refractivity
V	Volume moléculaire
MM	Mécanique Moléculaire
MW	Molar Weight
HE	Energie d'hydratation
Pol	Polarisabilité
Log p	Coefficient de partage
SAG	Surface Area Grid



*Introduction  
générale*

### **INTRODUCTION GENERALE**

La chimie assistée par ordinateur (en anglais : Computational Chemistry) appelée aussi chimie théorique ou modélisation moléculaire est une discipline qui permet de prévoir la structure et la réactivité des molécules ou des systèmes de molécules aux moyens de programmes informatiques. Le développement des outils informatiques a permis de mettre au point des techniques de calculs de plus en plus poussées, rendant ainsi possible l'étude des systèmes de plus en plus complexes [1, 2].

Actuellement la chimie computationnelle couvre toutes les branches de la chimie. Son but est l'obtention, par le calcul, de résultats appropriés aux problèmes rencontrés en chimie tels les propriétés thermodynamiques, les grandeurs géométriques, les fréquences de vibration, les constantes de couplage, les chemins réactionnels et d'autres grandeurs qui ne sont pas accessibles par l'expérience comme par exemple les propriétés de l'état de transition [2].

La modélisation moléculaire implique l'utilisation de méthodes de calcul théoriques (mécanique moléculaire, dynamique moléculaire, mécanique quantique ab initio ou semi-empirique par exemple la AM1 ...) permettant de déterminer la représentation graphique de la géométrie ou de la configuration des atomes d'une molécule et d'évaluer les propriétés physico-chimiques associées [3].

Les objectifs de la modélisation moléculaire sont principalement : la visualisation infographique et dessin des molécules à partir de données structurales, l'obtention d'informations sur les mouvements dynamiques des molécules et sur leurs énergies et la prédiction qualitative des propriétés des molécules [4].

Les études théoriques s'orientent actuellement vers la conception rationnelle "Rational design" qui signifie que la connaissance des relations entre les propriétés physico-chimiques et la structure moléculaire des molécules connues permet aux scientifiques de développer des nouvelles molécules, avec une assez bonne anticipation [5].

La comparaison de l'activité biologique de certaines molécules et de leurs structures a permis d'établir dans de nombreux cas des corrélations entre les paramètres structuraux et les propriétés d'une molécule. L'association des variations de l'activité biologique aux

## *Introduction Générale*

---

paramètres structuraux permet d'obtenir un système d'équations qui donne, pour une série chimique donnée et pour une activité définie, une équation de corrélation. L'intérêt essentiel de cette équation est qu'elle doit permettre de déterminer les valeurs des paramètres qui correspondent à une activité biologique maximale et de prédire l'activité des molécules qui n'ont pas encore été synthétisées [6].

La validité d'un modèle QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationships) dépendra donc du choix que l'on aura fait sur les paramètres. Il est ainsi judicieux d'identifier et d'évaluer quantitativement les paramètres les plus pertinents à utiliser en fonction de l'activité et des molécules sélectionnées [4, 5].

L'hétérocycle constitue le squelette de base pour une grande variété de composés d'intérêt chimique, biologique, pharmacologique et industriel [7, 8]. On note que les deux-tiers des composés organiques connus dans la littérature sont des hétérocycles [9]. De ce fait, la chimie hétérocyclique est devenue le centre d'intérêt d'une grande communauté de chimistes expérimentateurs et théoriciens.

La triazine est l'un de trois produits chimiques organiques, isomérique avec l'un l'autre, à qui la formule empirique est  $C_3H_3N_3$  [10]. La structure de la 1,2,3 triazine est un hétérocycle aromatique, analogue au cycle à six atomes du benzène, mais avec trois atomes de carbone remplacés par des atomes d'azote dans les positions 1,2 et 3, peuvent être synthétisées par réarrangement thermique des 2-azidocyclopropènes [11].

D'après les prédictions expérimentales et théoriques, le 1,2,3-triazine (aussi appelé vic-ou v-triazine) est la moins stable des triazines monocycliques. Il est devenu disponible en 1981, tandis que le 3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazine-4 - one est déjà connu pendant 120 ans [12].

Notre travail se place dans le contexte d'une recherche fondamentale et originale sur les 1,2,3-triazine, dont le but d'étudié la relation structure chimique-activité biologique dans des dérivés bioactives de 1,2,3-triazine. En effet le présent travail est divisé en deux parties :

La première partie concerne une synthèse bibliographique, composée de deux chapitres contenant respectivement :

## *Introduction Générale*

---

- Le **premier chapitre**, intitulé **l'étude Bibliographiques sur les hétérocycles**. Au début, on représente un bref aperçu sur les hétérocycles généraux, puis des généralités sur les hétérocycles à six chaînons d'un point de vue structural, puis les activités biologiques. Enfin, on a terminé ce chapitre par un exemple d'étude de la série 1,2,3- triazine (v-triazine).
- Dans le **deuxième chapitre**, nous décrivons le formalisme de la méthodologie choisie : la modélisation moléculaire (mécanique moléculaire, QSAR, AM1 et Ab initio), qui constituent la base des programmes utilisés.

La seconde partie, dans laquelle nous analysons les résultats de nos calculs, est composée de deux chapitres contenant respectivement :

- Le **troisième chapitre**, intitulé **l'étude de la géométrie et des propriétés électroniques du noyau de base 1,2,3-triazine et ses dérivés**; dans ce chapitre on a fait une comparaison structurale et électronique du noyau de base. Nous avons étudié dans ce chapitre l'effet du substituant sur le squelette de base **1,2,3-triazine**.
- Enfin le **quatrième chapitre** concerne l'étude de la relation «structure-activité » dans la série des **1,2,3-triazines**. Ce chapitre est consacré à l'étude des paramètres amphiphiliques à l'interface hydrophobe/hydrophile sur un série des **1,2,3-triazines**

A la fin de ce mémoire une *conclusion générale* qui résume ce travail est donnée.

### **RÉFÉRENCES**

- [1] L. Rivail , "Eléments de chimie quantique à l'usage des chimistes", CNRS Edition, Paris, 1999.
- [2] D. A. Mc Quarrie, J. D. Simon, "Chimie Physique Approche Moléculaire", Dunod, Paris, 2000.
- [3] S. Belaidi, M. Omari, T. Lanez et A . Dibi, J. Soc.Alger. Chim., 2004, 14, 27.
- [4] S. Belaidi, Thèse de doctorat, Université de Batna, 2002.
- [5] J.Acar, La recherche, 1998, 314,50.
- [6] Z.R.Boissier, J.Asselimean, J.P.Zalta "Les antibiotiques, structures et exemples de mode D'action" Herman.Paris .1993
- [7] I. W. Southon, J. Buckingham (Eds.), «Dictionary of Alkaloids,» Chapman & Hall, New York, 1989.
- [8] K. V. Gothelf et K. A. Jørgensen, Chem. Rev., 1998, 98, 863.
- [9] A. Brandi, S. Cicchi, F. M. Cordero and A. Goti, Chem. Rev. 2003, 103, 1213.
- [10] <http://www.nea.fr/html/pt/docs/iem/madrid00/proceedings/paper 14>.
- [11] Benzoguanamine J. K. Simons and M. R. Saxton Organic Syntheses Coll. 4, 78. 33,13
- [12] D. Dopp and H. Dopp,"1,2,3-Triazines and their Benzo Derivatives".Universitat Duisburg-Essen, Essen, Germany@2008 Elsevier Ltd. All rights reserved.

# *Chapitre I*

*Généralités sur la réactivité de la  
molécule 1,2,3-triazine*

## I.1. GENERALITES ET PRINCIPES DE BASE

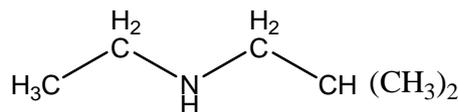
### I.1.1. GENERALITES SUR LES HETEROCYCLES

En chimie organique, la classification des molécules est basée sur le nombre et la diversité des atomes qui les composent, mais aussi sur les différents types de liaisons qui constituent leur structure.

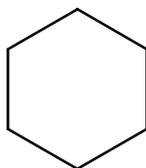
Dans le cas où les atomes forment une chaîne, les composés correspondants sont dits **acycliques**. Au contraire, si l'enchaînement des atomes forme un cycle, on dira qu'il s'agit de composés **cycliques**.

Si le cycle est entièrement composé d'atomes de carbone, il s'agit de **carbocycle**. D'une manière générale, si le cycle est entièrement constitué d'un seul type d'atome, carbone ou autre, on ajoute le préfixe **iso**, **composés iso cycliques**.

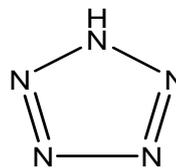
Un cycle qui est constitué d'au moins deux types d'atomes est un **hétérocycle** [1].



*Figure I.1: Composé acycliques*

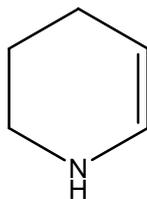


**Carbocycle**  
(Cyclohexane)

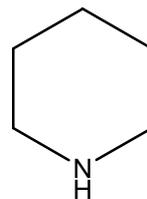


**cycle minéral ou inorganique**  
(pentazole)

*Figure I.2: Composé cycliques*



**Insaturé**  
(1, 2,3 ,4-tétrahydropyridine)



**Saturé**  
(Pipéridine)

## CHAPITRE I : Généralités Sur La Réactivité De La Molécule 1,2,3-Triazine

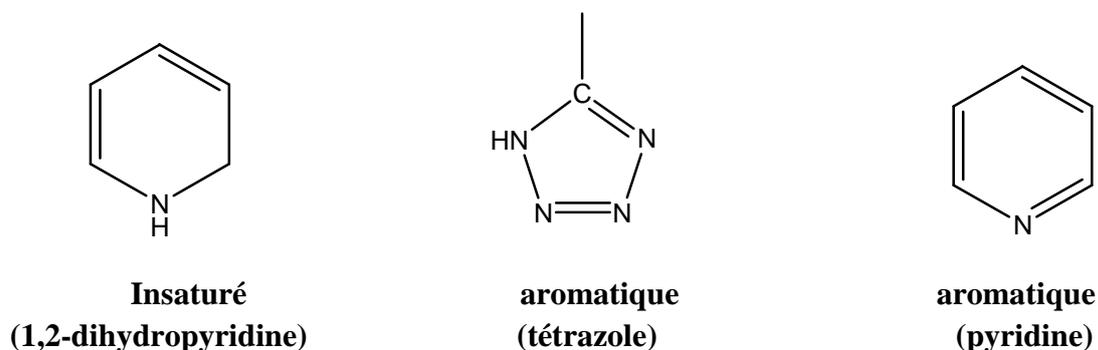


Figure I.3: Composé hétérocycliques organiques [1].

### I.1.2. DEFINITION LES HETEROCYCLES A SIX CHAINONS

La déficience électronique des hétérocycles aromatiques à six membres s'explique par la présence d'un hétéroatome plus électronégatif que le carbone. Le cycle peut donc subir une attaque d'un nucléophile et la charge négative pourra être mieux accommodée par l'hétéroatome que par un carbone, d'où la réactivité de ces cycles comme électrophiles. Comme la paire d'électron sur l'azote dans les aromatiques pauvres en électrons n'est pas impliquée dans l'aromaticité, il est possible d'activer davantage le cycle par N-alkylation [2].

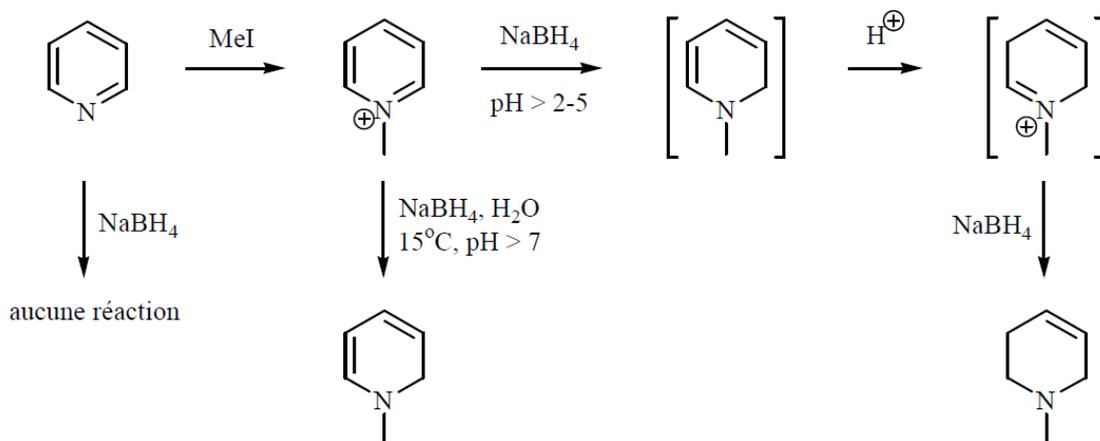


Figure I.4 : Mécanisme de la déficience électronique des hétérocycles

## *CHAPITRE I : Généralités Sur La Réactivité De La Molécule 1,2,3-Triazine*

---

### **I.1.3. CLASSIFICATION**

- par la nature de l'hétéroatome: les hétérocycles oxygénés, soufrés et azotés sont les plus importants.
- par le nombre de chaînons : les hétérocycles à 5 et 6 chaînons sont les plus stables et les plus fréquents.
- par le degré d'insaturation (analogie avec les composés carbocycliques): hétérocycles saturés, hétérocycles éthyléniques (partiellement saturés), hétérocycles aromatiques (insaturés) [3].

### **I.1.4. NOMENCLATURE**

La nomenclature des hétérocycles est régie par des conventions internationales définies par la commission de l'UPAC, International Union of Pure Applied Chemistry.

Deux principaux types de règles IUPAC sont utilisées : celles de **Hantzsch-Widman** et celles dites **de remplacement**.

En ce qui concerne la nomenclature:

**Première règle** (celles de **Hantzsch-Widman**) : règles concernant la dénomination des hétérocycles (préfixes et suffixes).

Cette nomenclature va concerner les composés qui ne comportent pas plus de dix chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatome.

A chaque hétéroatome est attribué un préfixe. Ces préfixes sont ordonnés selon une convention pour la dénomination d'un hétérocycle. dans la **Tableau I.1** sont indiqués les préfixes et leur ordre relatif (préséance des atomes **O > S > Se > N.....**) par exemple, un hétérocycle qui possède dans un atome d'azote et un atome d'oxygène aura un nom dans lequel les préfixes seront, successivement, **oxa (O)**, puis **aza (N)** car **O > N**. Pour que le nom soit lu plus facilement, on écrira non pas « **oxaaza** » mais **oxaza**, avec élision du « **a** » terminal du préfixe devant une voyelle.

## *CHAPITRE I : Généralités Sur La Réactivité De La Molécule 1,2,3-Triazine*

Hétéroatome	Préfixe	Hétéroatome	Préfixe
oxygène (O)	oxa	bismuth (Bi)	bisma
soufre (S)	thia	silicium (Si)	sila
sélénium (Se)	séléna	germanium (Ge)	germa
azote (N)	aza	étain (Sn)	stanna
phosphore (P)	phospha	plomb (Pb)	plomba
arsenic (As)	arsa	bore (B)	bora
antimoine (Sb)	stiba	mercure (Hg)	mercura

*Tableau I.1 : Nomenclature de Hantzsch- Widman (préfixe)*

Le nombre de chaînons constituant le cycle est indiqué par deux suffixes, l'un pour les composés insaturés, l'autre pour les composés saturés, voir la *Tableau I.2*

Nbre de chaînons du cycle	Cycle insaturé	Cycle saturé	
		non azoté	contenant un ou plusieurs N
3	irène, irine (avec 1 N)	irane	iridine
4	ète	étane	étidine
5	ole	olane	olidine
6 (série A)	ine	ane	
6 (série B)	ine	inane	
6 (série C)	inine	inane	
7	épine	épane	
8	ocine	ocane	
9	onine	onane	
10	écine	écane	

*Tableau I.2 : Nomenclature de Hantzsch- Widman (terminaisons) [1]*

Le suffixe du nom d'un cycle à 6 chaînons totalement insaturé comportant plusieurs hétéro éléments dépend de celui qui a rang le plus faible dans l'ordre de préséance des hétéroatomes appartient à l'une des 3 séries A, B, ou C, le suffixe est **ine** ou **inine** selon le cas.

**Série A** : O, S, Se, Te, Bi, Hg.

**Série B** : N, Si, Ge, Sn, Ph.

**Série C** : B, F, CL, Br, I, P, As, Sb.

**Exp :**

cycle insaturé à 6 atomes, **O** > **S** > **N** et **N** se situe dans la **série B** donc Oxathiazine (1,4,3-oxathiazine ) [1].

## CHAPITRE I : Généralités Sur La Réactivité De La Molécule 1,2,3-Triazine

---

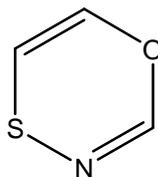
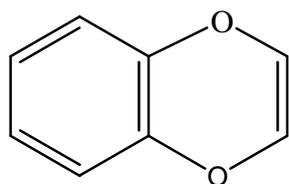


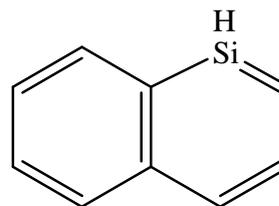
Figure I.5: Structure de Oxathiazine (1,4,3-oxathiazine)

### Deuxième règle (celles de remplacement ou « a » nomenclature) :

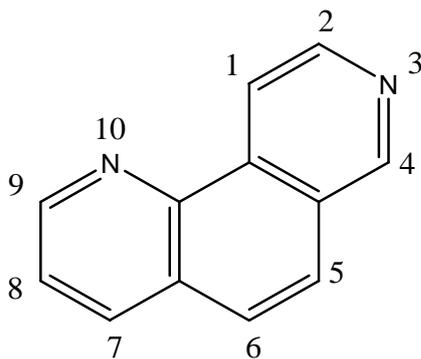
Dans cette nomenclature, on considère que l'hétérocycle est formé par remplacement par un ou plusieurs hétéros éléments d'un ou plusieurs atomes de carbone d'un système cyclique carboné (Fig.1.6). Devant le nom du cycle carboné, on écrit d'abord le préfixe ou les préfixes correspondants aux hétéros atomes figurant dans l'hétérocycle selon les préférences déjà indiquées, et la position ou les positions respectives de l'hétéro élément ou des hétéros éléments suivis (s) d'un tiret [1].



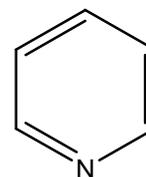
1,4-Dioxanaphthalène



1-Silanaphthalène



3,10-Diazaphénanthrène



Azabenzène (nom trivial : pyridine)

Figure I.6: Système cyclique carboné

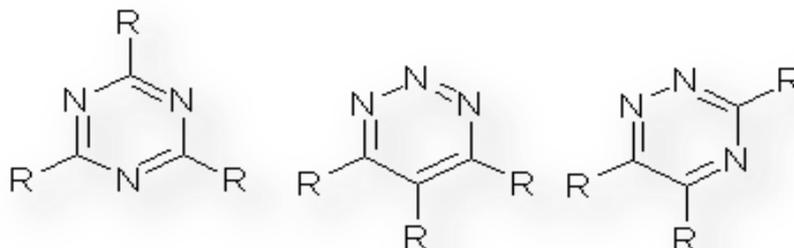
## **I.2. CHIMIE DE LA TRIAZINE**

### **I.2.1. INTRODUCTION**

Les composés carbocycliques sont des molécules cycliques qui sont constitués uniquement d'atomes de carbone. Par contre, les hétérocycles sont leurs analogues dans lesquels un ou plusieurs carbones du cycle ont été remplacés par un hétéroatome tel que l'azote, l'oxygène, le soufre, etc. Ce principe est valable pour tous les types de cycle, aromatique ou non aromatique [4].

L'importance des hétérocycles tant en chimie que dans la nature est très grande. On estime que deux tiers des études chimiques publiées traitent d'une façon ou d'une autre des systèmes hétérocycliques. Plus de la moitié des composés naturels connus sont hétérocycliques et une proportion très importante de médicaments contient des hétérocycles [5].

Une Triazine est l'un des trois produits chimiques organiques, isomérique avec l'un et l'autre, dont la formule moléculaire est  $C_3H_3N_3$ , et sa formule empirique est CHN [6].



**Figure I.7: Trois isomères de triazine [7].**

La structure de la triazine est hétérocycle aromatique, analogue au cycle à six atomes du benzène, mais avec trois atomes de carbone remplacés par des atomes d'azote. Les trois isomères correspondent donc aux emplacements respectifs des atomes de carbone et d'azote sur le cycle. On compte ainsi la 1,2,3-triazine, la 1,2,4-triazine, et la 1,3,5-triazine. Les autres hétérocycles aromatiques courant contenant de l'azote sont les azines (en particulier la pyridine) qui contiennent un atome d'azote, les diazines qui contiennent deux et les tétrazines qui en contiennent quatre. Les triazines sont des bases faibles, plus faibles que la pyridine [4].

## CHAPITRE I : Généralités Sur La Réactivité De La Molécule 1,2,3-Triazine

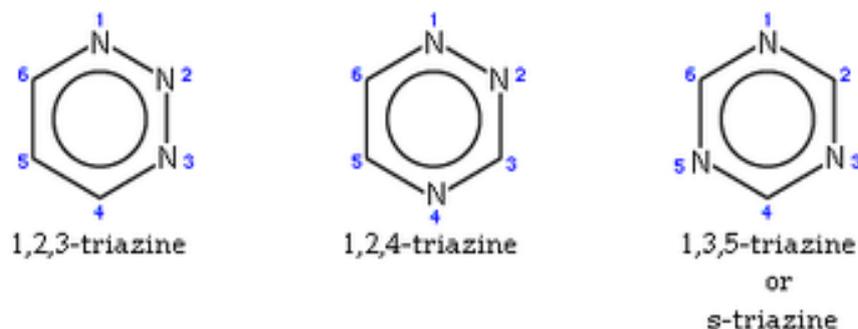


Figure I.8: Trois isomères de triazine, avec bague de numérotation

### I.2.2. LA CHIMIE DE 1, 2,3-TRIAZINE

#### I.2.2.1. INTRODUCTION

Le 1, 2,3-triazine, connue sous le nom de  $\nu$ -triazine, C'est le composé le moins étudié parmi les trois systèmes possibles des triazines. Des études approfondies sur les 1,2,3-triazines ont été donné en 1956, couvrant toute la littérature par Chemical Abstracts 1950 suivie d'une deuxième étude cinq ans plus tard qui a été publié par J.P HORWITZ.

Le nombre des publications sur la chimie de 1, 2,3-triazines a été évalué au cours des vingt dernières années, il est estimé que la revue couvrante toute la littérature sur les 1,2,3-triazines à 1974 (Chemical Abstracts, VOLUME 81) doit être donné en même temps avec la revue de la chimie de 1,2,4-triazines qui suit.

Le composé principal dans la serie de 1,2,3-triazine et est numérotée comme indiqué a la structure ci dessous. Qui porte plusieurs nomenclatures telles que : dans la revue Chemical Abstracts il est appelé 1,2,3-triazine ou  $\nu$ -triazine, dans LE RING INDEX il est le numéro RRI 210 et aussi appelé  $\nu$ -triazine ou 1,2,3-triazine, ainsi, dans la littérature ancienne le nom  $\beta$ -triazine qui peut également être trouvée [8] .

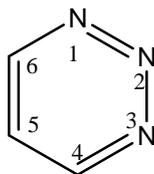
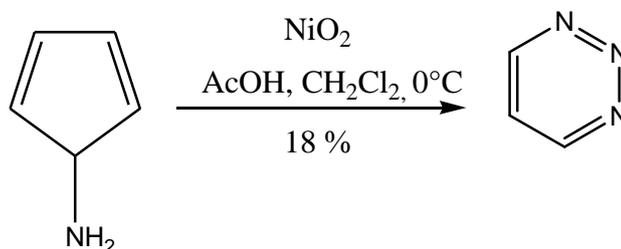


Figure I.9: La structure de 1,2,3-Triazine (1a)

## CHAPITRE I : Généralités Sur La Réactivité De La Molécule 1,2,3-Triazine

### I.2.2.2. PREPARATION DE 1,2,3-TRIAZINE

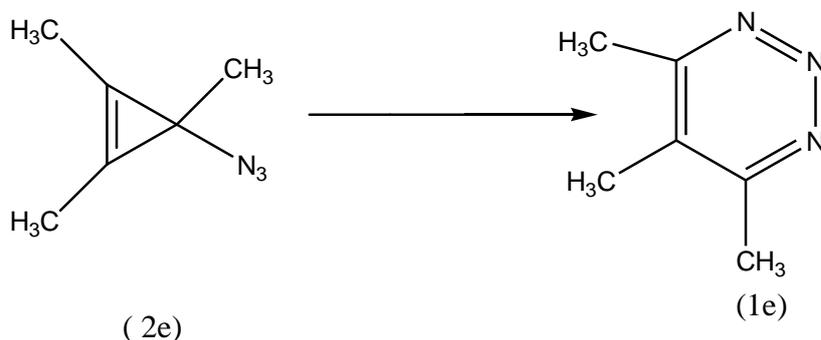
En utilisant différents réactifs 1,2,3-triazines, y compris 1,2,3-triazine elle-même, peuvent être préparés par l'oxydation de 1-aminopyrazoles avec  $\text{NiO}_2$  ou periodate [9].



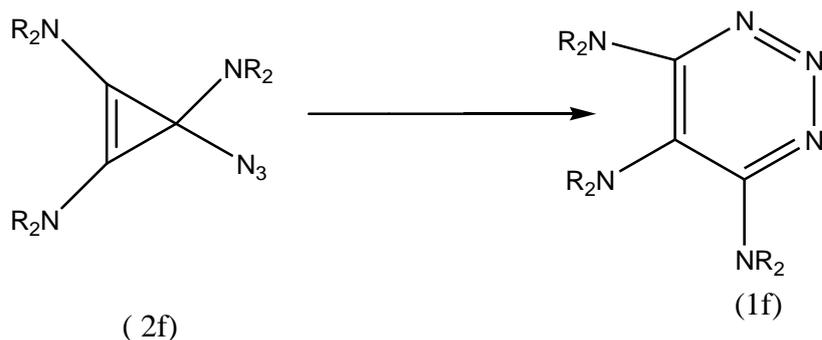
Dans cette étude il y en a pas plusieurs articles traitant les 1,2,3-triazines aromatiques ou hydrogénées qui ont été publiés et la plupart d'entre eux présentent une étude physique sur ce système, seul un petit nombre de rapport de synthèse de-là ou des réactions du système 1,2,3-triazine non condensé.

Aucune tentative de préparer le 1,2,3-triazine non substitué a été rapporté, mais à partir des calculs théoriques, ils ont prévu un certain degré de délocalisation d'électrons et peut être présumé de la stabilité de la 4,5,6-triméthyl-1,2,3-triazine que **1a** aura lieu d'un composé relativement stable.

Par un réarrangement de 1,2,3-tris (tert-butyl) cyclopropényle azide (**2e**) , le produit donne 4,5,6-tris (tert-butyl)- 1,2,3-triazine (**1e**) [8].

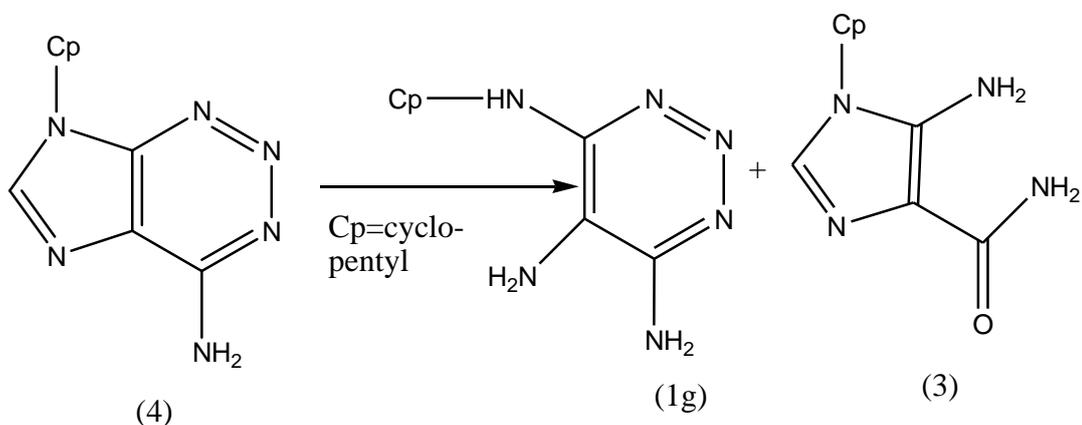


## CHAPITRE I : Généralités Sur La Réactivité De La Molécule 1,2,3-Triazine



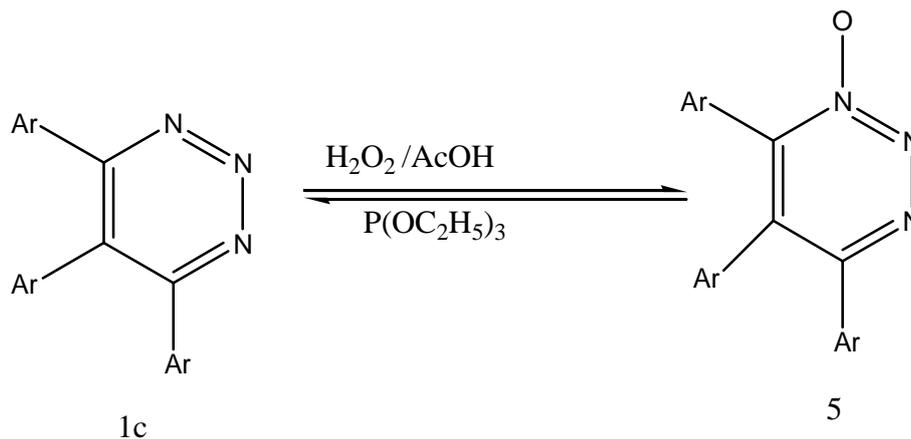
Comme cela a été montré par spectroscopie de RMN (Nuclear Magnetic Resonance), cyclopropényle azides (**2f**) avec deux substituants différents à partir d'un mélange des isomères possibles. Un réarrangement de ce mélange donne un seul 1,2,3-triazine (**1f**), sa structure a été déterminée par spectrométrie de masse, à partir de ces études, ils ont constatés que le substituant à la puissance donneur d'électrons le plus élevé se trouve en position 5 du système 1,2,3-triazine.

Montgomery et Thomas ont isolé 4,5-diamino-6-(cyclopentylamino)- 1,2,3-triazine (**1g**) ainsi que la 4-amino-3-cyclopentylimidazole-5-carboxamide (**3**) quand ils hydrolysent 4-amino -1-cyclopentylimidazo [4,5-d] 1, 2,3-triazine (**4**) [8].

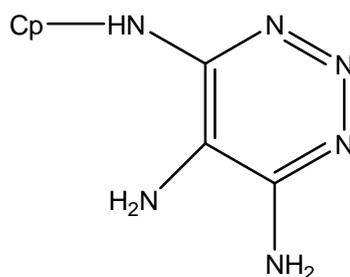


L'oxydation de 4,5,6-triaryl-1,2,3-triazines (**1c**) avec le peroxyde d'hydrogène dans l'acide acétique donne 1,2,3-triazine N-oxydes, dont la structure a été établi que les 1,2,3-triazine 1-oxyde (**5**), en raison d'un fragment M-28, par les spectres de masse de ces N-oxydes (**8**).

## CHAPITRE I : Généralités Sur La Réactivité De La Molécule 1,2,3-Triazine



Les spectres ultraviolets de 1, 2,3-triazine (**1g**) 4,5-diamino-6-(cyclopentylamino)-1,2,3-triazine ont été enregistrés comme suit :



(1g)

à Ph=2 :  $\lambda_{\text{max}}=374(5,720)$  ,  $289(9,300)$  ,  $252(18,800)$  and  $240 \text{ nm}(13,800)$ .

à Ph=7 :  $\lambda_{\text{max}}=318(4,850)$  ,  $286(7,060)$  and  $235 \text{ nm}(25,400)$ .

à Ph=13 :  $\lambda_{\text{max}}=318(4,900)$  ,  $286(7,120)$  and  $236 \text{ nm}(25,700)$ .

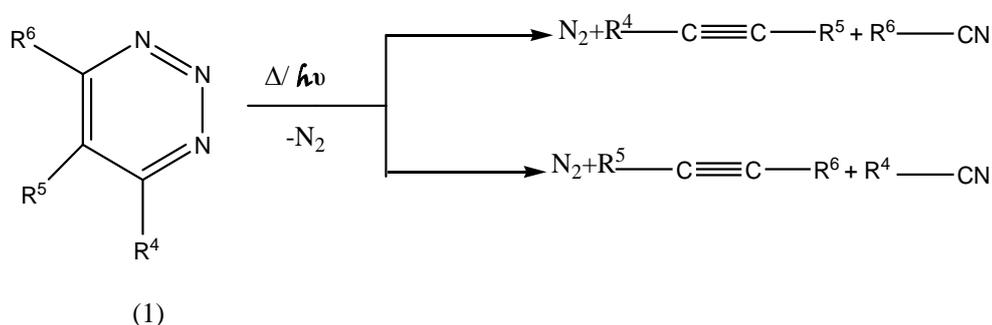
Actuellement, le seul spectre infrarouge qui est publié pour la 4,5,6-triméthyl-1,2,3-triazine (**1e**) (**5**), dont les bandes d'absorption qui sont signalés sont les suivantes: **3000, 1548, 1433, 1399, 1386, 1366, 1241, 1137, 1102, 1033, 991, 898, 769 and 668  $\text{Cm}^{-1}$** .

Les spectres de masse les plus connues des 1,2,3-triazines qui ont été reporté par une fragmentation sur un azote produisant un nitrile et un acétylène [8].

## CHAPITRE I : Généralités Sur La Réactivité De La Molécule 1,2,3-Triazine

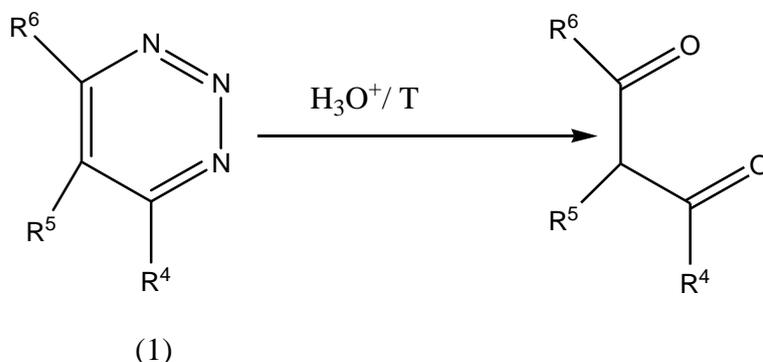
### I.2.2.3. LES REACTIONS THERMIQUES ET PHOTOCHEMIQUES

En dégradations thermiques, les distributions de produits et les voies de dégradation dépendent de la façon d'activation thermique appliqué. Tandis que de faibles pressions et des températures élevées dans la phase vapeur décomposition unimoléculaire relativement propre dominant, le chauffage d'une matière solide ou un liquide, à l'état pur ou en présence d'un médiateur ou d'aucun des réactifs de piégeage intermédiaires attendus, peut conduire à une grande variété de produits, dont certains étant formé à partir de plus d'une molécule de produit de départ [10].



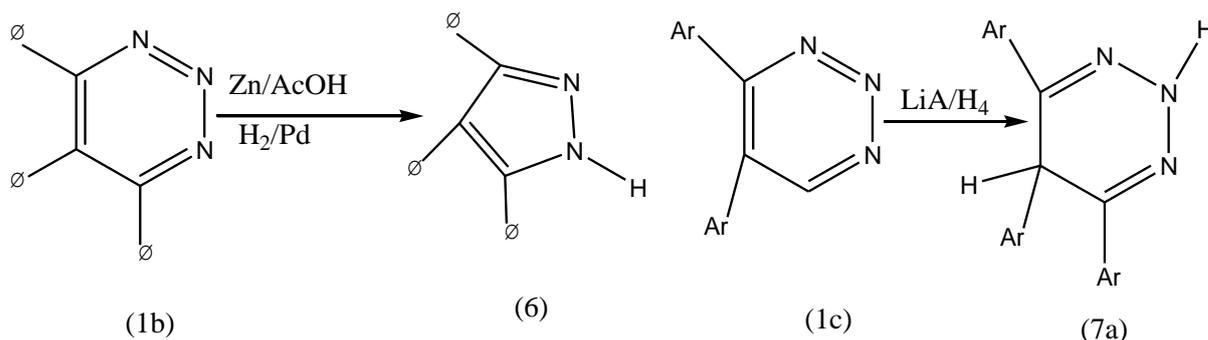
### I.2.2.4. LES REACTIONS DE 1,2,3 TRIAZINE

Actuellement, les réactions de 1, 2,3-triazine (1) ont été rapportées. Ils sont stables aux acides à température ambiante mais ils sont facilement hydrolysés à des températures plus élevées, ce qui donne des composés 1,3-dicarbonylés ou des produits de dégradation ultérieure des composés 1,3-dicarbonylés initialement formées [8].

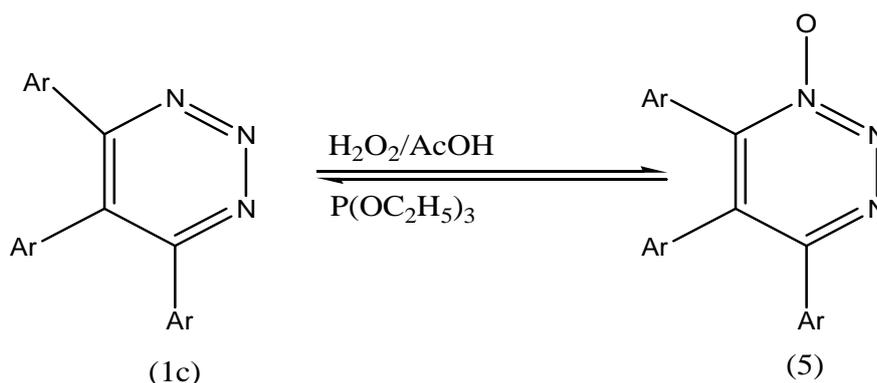


## CHAPITRE I : Généralités Sur La Réactivité De La Molécule 1,2,3-Triazine

La réduction de la 4,5,6-triphényl (**1b**) avec le zinc dans l'acide acétique ou avec l'hydrogène sur le palladium donne 3,4,5-triphénylpyrazole (**6**), tandis que la réduction de 4,5,6-triaryliques-1, 2,3-triazines (**1c**) avec des rendements de lithium-aluminium hydrure dihydro-1, 2,3-triazines, qui sont les mieux formulées que les 2,5-dihydro-1, 2,3-triazines (**7a**).



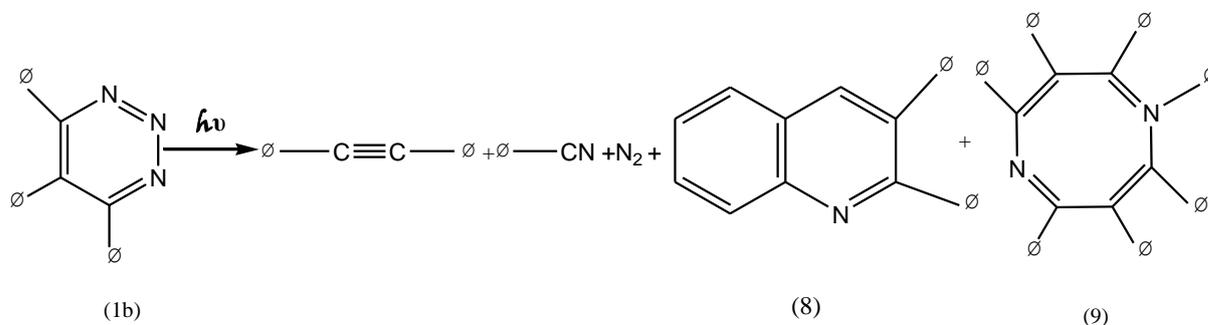
Comme on l'a déjà mentionné, triaryliques-1, 2,3-triazines (**1c**) peut être oxydé par le peroxyde d'hydrogène dans l'acide acétique, ce qui donne 1, 2,3-triazine-1-oxydes (**5**), qui peut être réduit pour donner le composé de départ 1, 2,3-triazines (**1c**) par traitement avec le phosphite de triéthyle.



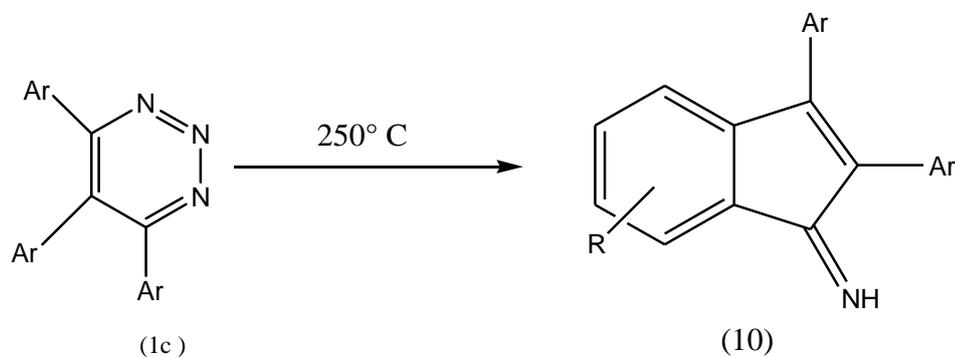
Photolyse de 1,2,3-triazines a été rapporté : dans la plupart des cas les composés formés sont l'acétylène, le nitrile et l'azote ;Burgess et Sanchez ont observé la formation

## CHAPITRE I : Généralités Sur La Réactivité De La Molécule 1,2,3-Triazine

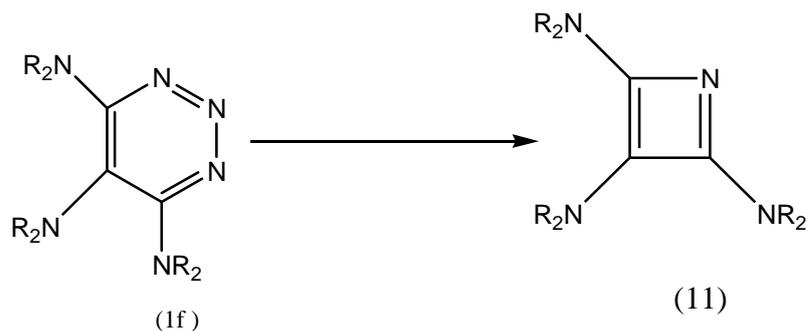
de tolane et benzonitrile quand 4,5,6-triphényl-1, 2,3-triazine (**1b**) a été irradié; 3,4-diphénylquinoline (**8**) et 2,3,4,6,7,8-hexaphényl-1,5-diazocine (**9**) ont également été formées.



La photolyse de 1, 2,3-triazines est la réaction la plus étudiée de ces composés. Pyrolyse de 4,5,6-triméthyl (**1e**) et 4,5,6-triphényl-1, 2,3-triazine (**1b**) a été signalée pour obtenir de l'azote, l'acétylène, et le nitrile. Le chauffage de 4,5,6-triaryliques-1, 2,3-triazines (**1c**) sans solvant à 250°C donne principalement les imines indenone (**10**).



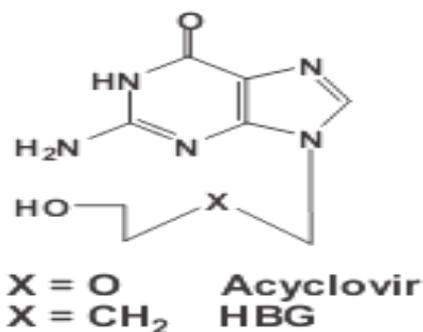
Pyrolyse de 4,5,6-triamino-1, 2,3-triazines (**1f**) donne des produits qui peuvent être formulées comme 2,3,4-triaminoazacyclobutadienes (**11**) [8].



### I.3. CHIMIE PHARMACEUTIQUE DE 1,2,3 TRIAZINE

Cette partie il porte une synthèse et une évaluation biologique de quelques hétérocycles et leurs acyclonucléosides de noyau de base 1,2,3-Triazine (pyrazolo[3,4-d][1,2,3]triazines , 4-Hydroxypyrazolo[3,4-d][1,2,3]triazine).

Depuis la découverte du 9-[(2-hydroxyéthoxy)méthyl]guaninie (acyclovir ou **ACV**) et son utilisation en clinique humaine dans le traitement des maladies herpétiques, un nombre important d'acyclonucléosides, portant des modifications sur la partie hétérocyclique, ont été synthétisés et testés contre différents types de virus. Le 9-(4-hydroxybutyl) guanine (**HBG**) a montré une importante activité anti-herpétique (Fig. 11).



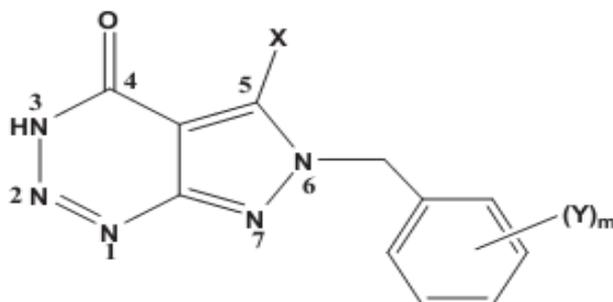
*Figure I.10: Structure d'ACV et HBG [11].*

#### I.3.1. LES DERIVES DES PYRAZOLO [3,4-d] TRIAZINES

Les données de la littérature évoquent peu de travaux concernant les dérivés des pyrazolo[3,4-d]triazine. On cite, à titre d'exemple:

## CHAPITRE I : Généralités Sur La Réactivité De La Molécule 1,2,3-Triazine

- Les 3,6-dihydro-6H-pyrazolo[3,4-d][1,2,3]triazin-4-ones et leurs tautomères substitués en position 6 par le groupe benzyle (Fig. 12) sont utilisés, comme médicaments, en particulier, pour le traitement de diverses formes d'épilepsie.



Y = H, halogène, alkyle, alkoxy,  
trifluorométhyl ou trifluorométhoxy  
m = ortho ou métha  
X = H ou alkyle

Figure I.11: Structure de 3,6-dihydro-6H-pyrazolo[3,4-d][1,2,3]triazin-4-ones

- Les 3,7-dihydro-7H-pyrazolo[3,4-d][1,2,3]triazin-4-ones substituées en positions 3 et 5 (Fig. 13) présentent une activité antimicrobienne et antifongique.

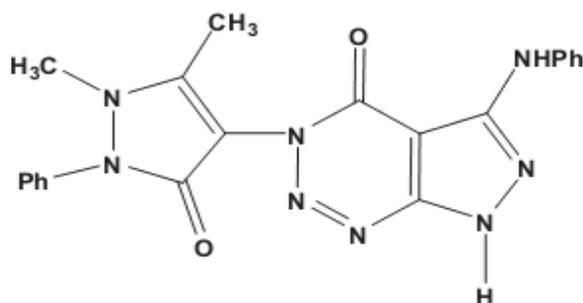


Figure I.12: Structure de 3,7-dihydro-7H-pyrazolo[3,4-d][1,2,3]triazin-4-ones

### I.3.2. LES NUCLEOSIDES PYRAZOLO[3,4-d][1,2,3]TRIAZINES

Les 2-Azapurines et leurs nucléosides ont montré non seulement un large spectre d'activité biologique (antivirale, anticancéreuse, antifongique...), mais aussi des propriétés particulières capables de former des paires de bases d'oligonucléotides. Jusqu'à présent,

## CHAPITRE I : Généralités Sur La Réactivité De La Molécule 1,2,3-Triazine

très peu de nucléosides des 2-azapurines ont été incorporés dans les oligonucléotides en raison de leur instabilité en milieu alcalin.

Le 7-deaza-2,8-diaza-2'-deoxyadenosine (A) (Fig. 14) est un exemple des 2-azapurines qui forme des paires de bases stables avec la guanine et moins stables avec la thymine avec un ordre relatif de stabilité de:  $dG > dT \gg dA \sim dC$ . Ceci peut être expliqué probablement par la présence d'atome d'azote en position 2 de base purique. La substitution de 7-deaza-2,8-diaza-2'-deoxyadenosine (A) par un atome de brome en position 5 (B) (Fig. 14) augmente la stabilité du duplex d'oligonucléotide [11].

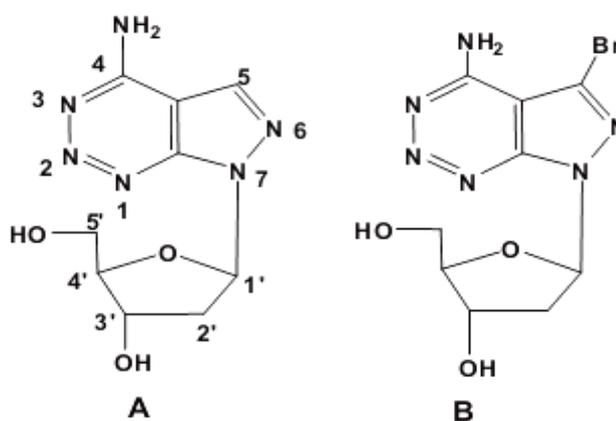


Figure I.13: Nucléosides pyrazolo[3,4-d][1,2,3]triazines [11].

### I.3.3. PREPARATION DES BASES HETEROCYCLIQUES

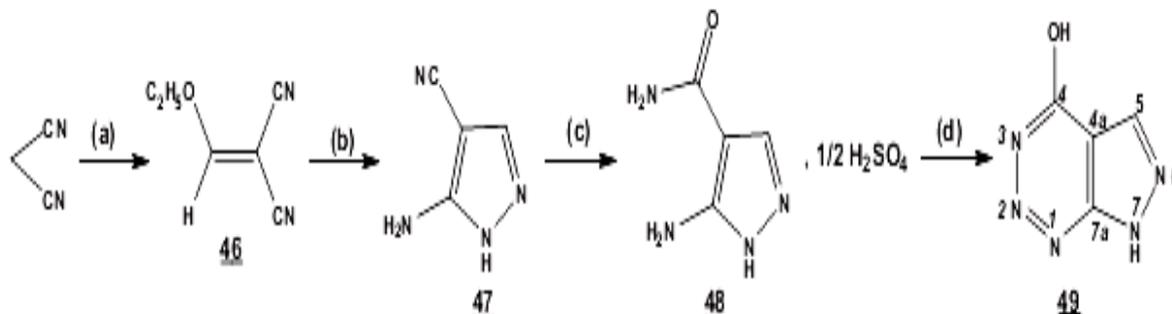
#### I.3.3.1. Synthèse de 4-Hydroxypyrazolo[3,4-d][1,2,3]triazine: 49

La nouvelle base 4-Hydroxypyrazolo[3,4-d][1,2,3]triazine a été synthétisée en quatre étapes à partir des composés simples et moins onéreux.

Ainsi, l'intermédiaire éthoxyméthylènemalonitrile **46** a été obtenu à partir du malonitrile et de l'ortoformiate d'éthyle avec un bon rendement. L'action de l'hydrazine monohydrate sur le composé **46** conduit au composé 3-amino-4-cyanopyrazole **47**. Son hydrolyse en milieu acide conduit au composé **48**. Ce dernier sous l'action du nitrite

## CHAPITRE I : Généralités Sur La Réactivité De La Molécule 1,2,3-Triazine

de sodium conduit avec un bon rendement au 4-Hydroxypyrazolo[3,4-d][1,2,3]triazine **49** (Fig. 15) [11].



(a)  $CH(OC_2H_5)_3$ /anhydride acétique/reflux ; (b) :H<sub>2</sub>NNH<sub>2</sub> ; (c) :H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ;  
(d) :NaNO<sub>2</sub>

Figure I.14: Synthèse de 4-Hydroxypyrazolo[3,4-d][1,2,3]triazine [11].

### I.3.4. PREPARATION DES ACYCLONUCLEOSIDES

#### I.3.4.1. Synthèse des acyclonucléosides 4-Hydroxy-7H-pyrazolo[3,4-d][1,2,3]triazines

La tentative de préparation, de manière régiosélective, des acyclonucléosides des 4-alkylsulfanyl-7H-pyrazolo[3,4-d][1,2,3]triazines nous a posé beaucoup de difficultés au niveau de la sulfuration de la fonction OH en position 4 du 4-hydroxy-7H-pyrazolo[3,4-d][1,2,3]triazine car cette dernière se décompose à chaud.

Devant cette difficulté, nous avons opté pour la méthode de substitution directe en position 7 de la base hétérocyclique **51** par les deux chaînes acycliques de l'ACV et HBG, malgré ses plusieurs centres d'alkylation, susceptibles de conduire à plusieurs régioisomères.

Nous avons donc réalisé la réaction d'alkylation du 4-hydroxy-7H-pyrazolo[3,4-d][1,2,3]triazine **51**, séparément, avec le bromure de (2-acétoxyéthoxy)méthyle **68** et l'acétate de 4-bromobutyle **69**, dans les conditions de la catalyse par transfert de phase solide-liquide (Fig. 15).

## CHAPITRE I : Généralités Sur La Réactivité De La Molécule 1,2,3-Triazine

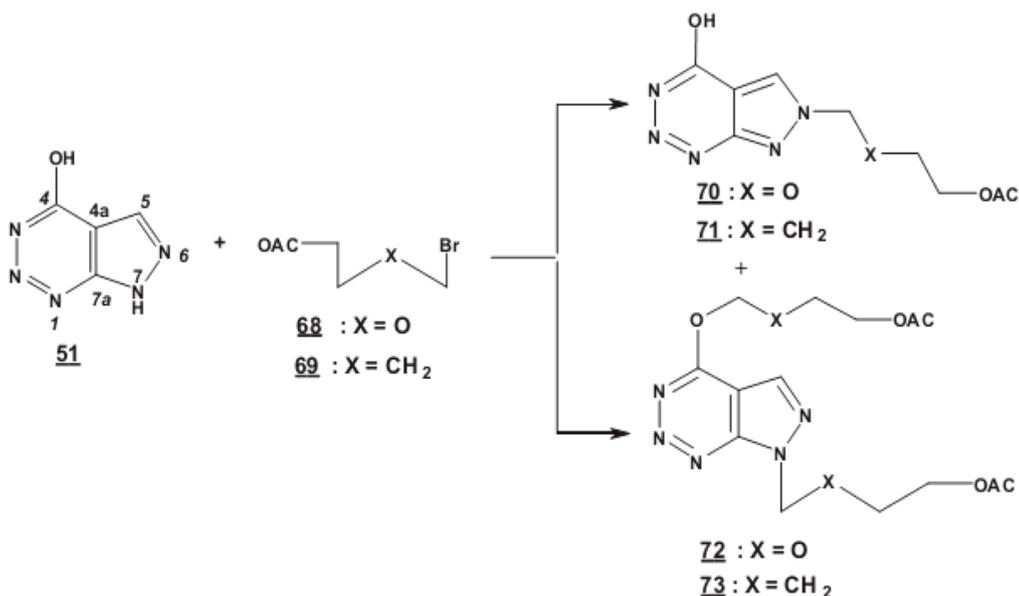


Figure I.15 : La Réaction D'alkylation Du 4-hydroxy-7H-pyrazolo[3,4-d][1,2,3]triazine

Dans tous les cas, la réaction conduit à un mélange de deux acyclonucléosides : monosubstitués (70 et 71) et disubstitués (72 et 73) [11].

### I.3.4.2. LES DIVERSES ACTIVITES BIOLOGIQUES DES COMPOSES V-TRIAZINES

Parmi les composés d'intérêt ici, le [3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazin-4-ones] dominant clairement en ce qui concerne l'activité biologique ou l'utilité comme des réactifs dans les synthèses [10].

Les effets pharmacologiques des composés spécifiques, comme suit:

- ✓ Système nerveux central fort (CNS) stimulation par ' camphortriazine '-2-oxide
- ✓ activité anesthésique locale de la 3 - (2-diethylaminoethylaminocarbonylmethyl) - 3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazine-4-one est comparable à celle de la lidocaïne

## ***CHAPITRE I : Généralités Sur La Réactivité De La Molécule 1,2,3-Triazine***

---

- ✓ une activité antidépressive (excédant celui de la trazodone) de 3 - {3 [4 - (3-chlorophényl) pipérazin-1-yl] propyl} -3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazine-4-ones
- ✓ activité anticonvulsivante de la 3-benzyl-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazine-4-ones

Voici les autres effets biologiques importants qui ont été rapportés:

- ✓ Matrice spécifique metalloprotein inhibition par 2-arylthio-5-(4-oxo-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazin-3-ylmethyl) cyclo-pentanecarboxylic acide et N-hydroxy-2-[2-(4-oxo-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazin-3-yl) éthyle]-3-(4-chlorobiphenyl-4-thio) propionamide
- ✓ photo induit clivage de l'ADN par les espèces radicalaires de ligands libérés de tris (3-hydroxy-3,4-dihydro-1,2,3-benzo-triazine-4-one) fer (III)
- ✓ 3-hydroxy-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazin-4-one 19 d
- ✓ Comme médiateur dans l'oxydation Mn-peroxidase-catalyzed de benzylic alcohols [10].

#### **I.4. CONCLUSION**

Triazine est une classe des hétérocycles largement explorée et exploitée en raison de leur réactivité et leurs possibilités aux transformations cycliques qui permettent la synthèse d'une large gamme de systèmes hétérocycliques ; le caractère électrophile du noyau triazine rend l'addition ou la substitution nucléophile plus facile. La présence de trois atomes d'azote électronégatifs dans le cycle provoque également une ouverture simple du cycle, dans nombreux cas qui peuvent être suivies par recyclisation et aboutit à la formation d'un nouveau composé hétérocyclique substitué. La grande réactivité des triazines et la variété des voies possibles pour d'autres modifications permettent de rendre ces derniers plus attractifs pour la recherche des nouveaux composés bioactifs. En conséquence ; les triazines trouvent une large application dans la synthèse totale des produits naturels ou la conception des nouveaux matériaux avec d'autres propriétés [12].

## *CHAPITRE I : Généralités Sur La Réactivité De La Molécule 1,2,3-Triazine*

---

### **I.5. REFERENCES**

- [1] R. MILCENT. Avec la contribution de François CHAU. « CHIMIE ORGANIQUE HETEROCYCLIQUE ». © EDP Sciences 2003. 2-4, 10.
- [2] G. BÉLANGER. «CHIMIE ORGANIQUE HÉTÉROCYCLIQUE». COR 706. Département de chimie Faculté des sciences UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE.2013.20.
- [3] <http://pharmtox.free.fr/pharmacie/chimie/poly/Heterocycles.htm>
- [4] S. Raw, Wilfred, R. Taylor, J. K. Org, Biomol.Chem, 2004, 2, 788.
- [5] Vollhart, K. P. C; Schore, N. E. In Traité de chimie organique ; 2ème édition ed. ; Edited by De Boeck Université, Ed.; Bruxelles, 1995, 988-1022.
- [6] <http://www.nea.fr/html/pt/docs/iem/madrid00/Proceedings/Paper14.pdf>
- [7] Benzoguanamine J. K. Simons and M. R. Saxton Organic Syntheses Coll. 4, 78. 33,13
- [8] Hans Neunhoeffer, Paul F. Wiley. «The Chemistry of Heterocyclic Compounds» 24 .5-10
- [9] A. John. Joule, Keith Mills “Heterocyclic chemistry.187.
- [10] D. Dopp and H. Dopp. «9.01-1,2,3-Triazines and their Benzo Derivatives» Universitat Duisburg-Essen, Essen, Germany ©2008 Elsevier Ltd. All rights reserved.
- [11] L’Houssaine EL GHayati « Synthèse, Etude RMN, Complexation et Evaluation Biologique De Nouvelles 1 ,5-Benzodiazepines, Pyrazolo[3,4-d][1,2,3]triazines, 6-Methylpyrazolo[3,4-d]Pyrimidines et Leurs Acyclonucleosides », Faculté des sciences Rabat ,2012 .8 ,9, 81-88.
- [12] Gordon W. Gribble, John A. Joule. Joule «Progress in Heterocyclic Chemistry. Copyright ©2012 Elsevier Ltd. All Rights Reserved. »—2012. 24.421.

# *Chapitre II*

*Méthodes Utilisées Dans La  
Modélisation Moléculaire*

## *CHAPITRE II : Méthodes Utilisées Dans Modélisation Moléculaire*

---

### **II.1. DESCRIPTION DES METHODES**

#### **II.1.1. INTRODUCTION**

La recherche et la synthèse de nouveaux composés chimiques sont aujourd'hui souvent associées à une étude par modélisation moléculaire. La modélisation moléculaire est une technique permettant, non seulement de représenter les propriétés et les réactions chimiques mais aussi de manipuler les modèles des structures en deux ou trois dimensions [1].

A cause de la faible puissance des ordinateurs, la modélisation moléculaire ne permettait que l'étude des petits systèmes moléculaires; aujourd'hui, comme les ordinateurs sont plus de plus puissants, les systèmes étudiés contiennent plus d'atomes (molécule de solvant explicite pouvant atteindre des dizaines de milliers d'atomes, protéines, grandes surfaces moléculaires) et avec des équations théoriques moins simplifiées. De ce fait les temps de simulation se sont nettement allongés (de l'ordre de la nanoseconde) et un phénomène de compétition entre la taille des systèmes moléculaires et la puissance des superordinateurs [2].

- Les méthodes de la modélisation moléculaire peuvent être rangées en trois catégories:
  - ✓ Les méthodes empiriques.
  - ✓ Les méthodes semi-empiriques.
  - ✓ Les méthodes quantiques pures.

#### **II.1.2. BASE DE LA CHIMIE QUANTIQUE**

La chimie quantique définit la structure moléculaire comme un noyau autour duquel gravitent des électrons, qui sont décrits par leur probabilité de présence en un point et représentés par des orbitales. Les équations de la chimie quantique sont basées sur la résolution de l'équation de Schrödinger qui s'écrit pour les états stationnaires [3,4].

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

## CHAPITRE II : Méthodes Utilisées Dans Modélisation Moléculaire

---

Ou  $E$  est l'énergie associée à la fonction d'onde  $\Psi(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_n, t)$ , obtenue en résolvant l'équation de Schrödinger indépendante du temps [5].

$\Psi$  : Fonction d'onde de la molécule.

$\hat{H}$  : Hamiltonien totale d'une molécule comportant  $N$  noyaux et  $n$  électrons. Il est défini par la somme de cinq termes (terme cinétique des électrons, terme cinétique des noyaux, terme de répulsion entre électrons, terme de répulsion entre noyaux, et le terme d'attraction électrons -noyaux).

Dans le cas d'un système composé de  $n$  électrons en interaction avec  $N$  noyaux et décrits par la fonction d'onde poly-électronique  $\Psi = \Psi(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_n)$ , d'énergie  $E$ , l'hamiltonien total du système est défini en unités atomiques par :

$$\hat{H} = -\sum_{k=1}^{2n} \frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla_k^2 - \sum_{k=1}^{2n} \sum_{A=1}^N \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \frac{Z_A}{r_{kA}} + \sum_{k=1}^{2n} \sum_{l>k}^{2n} \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \frac{1}{r_{kl}} - \sum_{A=1}^N \frac{\hbar^2}{2M_A} \nabla_A^2 + \sum_{A=1}^N \sum_{B>A}^N \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (2)$$

L'Hamiltonien contient les contributions suivantes :

$$\hat{H} = \hat{T}_e + \hat{V}_{Ne} + \hat{V}_{ee} + \hat{T}_N + \hat{V}_{NN}. \quad (3)$$

On pose :

- énergie cinétique des noyaux :

$$\hat{T}_N = -\sum_{A=1}^N \frac{\hbar^2}{2M_A} \nabla_A^2 \quad (4)$$

- énergie cinétique des électrons :

$$\hat{T}_e = -\sum_{k=1}^{2n} \frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla_k^2 \quad (5)$$

- interaction noyaux – noyaux :

$$\hat{V}_{NN} = \sum_{A=1}^N \sum_{B>A}^N \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (6)$$

## CHAPITRE II : Méthodes Utilisées Dans Modélisation Moléculaire

---

- interaction noyaux –électrons :

$$\hat{V}_{Ne} = -\sum_{k=1}^{2n} \sum_{A=1}^N \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \frac{Z_A}{r_{kA}} \quad (7)$$

- interaction électrons –électrons :

$$\hat{V}_{ee} = \sum_{k=1}^{2n} \sum_{l>k}^{2n} \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \frac{1}{r_{kl}} \quad (8)$$

## II.2. REPRESENTATION DES METHODES DE CALCUL

### II.2.1. METHODES EMPIRIQUE

Les méthodes empiriques essaient d'estimer l'énergie d'interaction en réunissant de manière intuitive les termes que l'expérience a définis comme fondamentaux. Classiquement ces termes regroupent les liaisons hydrogène, les interactions ioniques, la surface de contact ligand -récepteur et les contributions entropiques. Ces fonctions doivent autant que possible équilibrer l'influence des deux forces principales que sont les interactions ioniques et hydrophobes pour pouvoir s'appliquer au plus grand nombre.

#### II.2.1.1. MECANIQUE MOLECULAIRE

La mécanique moléculaire (MM), appelée parfois “calcul par champ de force empirique”, qui est un outil informatique mis à la disposition du chimiste pour étudier la structure 3D des molécules et les propriétés physico-chimiques associées. C'est une méthode non quantique résultante de l'ajustement de résultats expérimentaux sur des fonctions mathématiques simples. L'expression “Mécanique moléculaire” désigne actuellement une méthode de calcul largement utilisée qui permet, a priori, d'obtenir des résultats de géométries et d'énergies moléculaires en se basant sur la mécanique classique [6-8].

## CHAPITRE II : Méthodes Utilisées Dans Modélisation Moléculaire

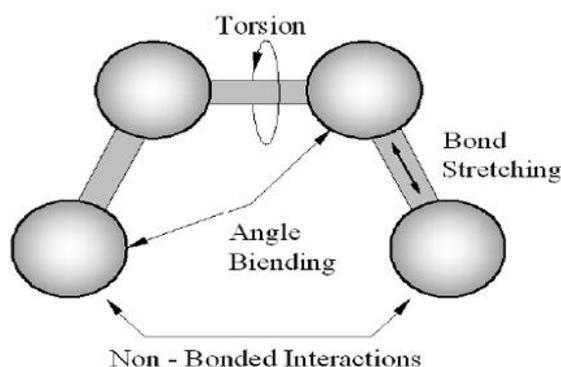


Figure II.1 : Interactions intramoléculaires entre atome liés et non liés.

### II.2.1.1.1. ENERGIES DES INTERACTIONS LIEES

#### A) ENERGIE D'ELONGATION

L'expression de l'énergie de liaison (élongation) est basée sur la loi de Hooke (par premier approximation) et mesure la quantité d'énergie mise en jeu par les variations de longueur des liaisons après extension ou compression de ressort, à partir de leurs valeurs d'équilibre (**Figure II.2**).

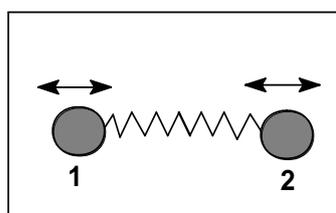


Figure II.2 : Energie de déformation des liaisons.

Ainsi, l'énergie d'élongation est calculée en considérant l'ensemble des liaisons de la structure moléculaire selon la formule suivante :

$$E(L) = \sum_n \frac{1}{2} k_l (L - L_0)^2 \quad (9)$$

Où :

$k_l$  : est la constante.  $L_0$  : la longueur de la liaison de référence (à l'équilibre)

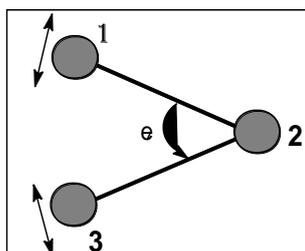
## CHAPITRE II : Méthodes Utilisées Dans Modélisation Moléculaire

---

**L** : la longueur de la liaison dans le modèle et **n** : nombre de liaisons dans la molécule.

### B) ENERGIE DE ROTATION (FLEXION)

L'expression de l'énergie de flexion détermine la quantité d'énergie impliquée par les variations d'angle entre deux liaisons contigües à partir d'un angle de liaison à l'équilibre (**Figure II.3**) [9].



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

De même, l'énergie de flexion est calculée en considérant l'ensemble des angles de la structure moléculaire selon la formule suivante :

$$E_{\theta} = \frac{1}{2} \sum_n k_{\theta} (\theta - \theta_0)^2 \quad (10)$$

Où  $\theta_0$  désigne la valeur de l'angle à l'équilibre entre 3 atomes (en  $^{\circ}$ ),  $k_{\theta}$  la constante de force de flexion associée (en  $\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ ,  $\theta$  désigne la valeur d'angle de liaison entre 3 atomes et  $n$  est un nombre d'angles dans la molécule.

### C) ENERGIE DE TORSION

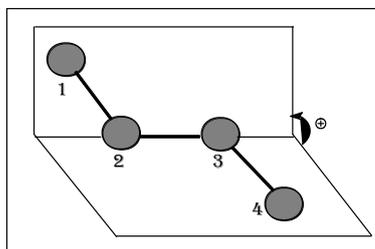
La torsion correspond à la rotation autour d'une liaison simple. L'énergie potentielle s'exprime en fonction de l'angle de rotation  $\mathfrak{S}$  (angle dièdre).

Le terme énergétique de déformation des dièdres  $\mathfrak{S}$  concerne trois liaisons et donc quatre atomes **1**, **2**, **3** et **4** consécutifs. L'angle dièdre  $\mathfrak{S}$  correspond à l'angle entre les

## CHAPITRE II : Méthodes Utilisées Dans Modélisation Moléculaire

---

liaisons **1-2** et **3-4**, donc à la rotation autour de la liaison **2-3**. Ce terme contribue à la barrière d'énergie lors de la rotation d'une liaison (**Figure II.4**) [9].



**Figure II.4: Energies de torsion.**

L'expression mathématique la plus commune permettant de décrire comment l'énergie d'une molécule évolue en fonction de l'angle de torsion est la série de Fourier dans **AMBER** (**A**ssisted **M**olecular **B**uilding and **E**nergy **R**efinement), le terme de torsion est défini de la manière suivante :

$$E_{tors} = \sum_{n \text{ dièdres}} \frac{V_n}{2} (1 + \cos(n\phi - \gamma)) = \sum_{n \text{ dièdres}} C_n (\cos(\phi))^n \quad (11)$$

Où **V<sub>n</sub>** et **C<sub>n</sub>** sont des constantes paramétriques (sont les valeurs de la barrière de rotation d'ordre **n** (en **kcal.mol<sup>-1</sup>**), **ϳ** représente l'angle de torsion autour de la liaison **2-3**, **γ** est le facteur de phase qui représente l'angle où l'énergie de torsion passe par un minimum (en °).

### II.2.1.1.2. ENERGIES DES INTERACTIONS INTERMOLECULAIRES - "NON - LIEES"

Les énergies s'expriment en fonction de la distance **r** entre les atomes :

Les interactions sont décrites par deux termes : un terme de **LENNARD-JONES**, aussi appelé terme de **VAN DER WAALS** et un terme électrostatique.

#### A) INTERACTIONS DE VAN DER WAALS

Les interactions de **VAN DER WAALS** sont représentées par un potentiel en **6-12** dont l'expression est la suivante :

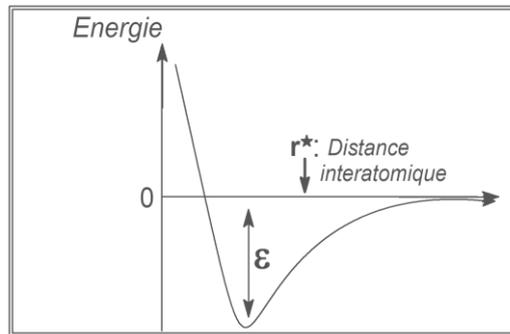
## **CHAPITRE II : Méthodes Utilisées Dans Modélisation Moléculaire**

---

$$E_{vdw} = \sum_{i < j} \left[ \varepsilon_{ij} \left( \frac{R_{ij}^*}{r_{ij}} \right)^{12} - 2\varepsilon_{ij} \left( \frac{R_{ij}^*}{r_{ij}} \right)^6 \right] = \frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} \quad (12)$$

Où  $\varepsilon_{ij}$  et  $R_{ij}^*$  sont les paramètres de **LENNARD-JONES** pour les interactions entre les atomes  $i$  et  $j$ , et  $\varepsilon_{ij}$  représente la profondeur du puits de **VAN DER WAALS** à la distance  $R_{ij}^*$ . Le terme en  $-r_{ij}^6$  représente la dispersion attractive de **LONDON** entre deux atomes et celui en  $r_{ij}^{12}$  la répulsion due à l'exclusion de **PAULI**. Comme **A** et **B** sont des paramètres de Van der Waals.

On peut donc représenter cette énergie en fonction de la distance interatomique «  $r$  » de la manière suivante :



**Figure II.5: Courbe d'énergie de Van de Waals.**

### **B) INTERACTIONS ELECTROSTATIQUES**

Les interactions coulombiennes sont représentées par un potentiel en  $r_{ij}$

$$E_{elec} = K \sum_{ij} \left( \frac{q_i \cdot q_j}{r_{ij}} \right) = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \cdot \sum_{ij} \frac{q_i \cdot q_j}{r_{ij}} \quad (13)$$

## CHAPITRE II : Méthodes Utilisées Dans Modélisation Moléculaire

---

Où  $q_i$  et  $q_j$  sont les charges partielles des atomes  $i$  et  $j$ ,  $\epsilon_0$  étant la permittivité dans le vide et  $r_{ij}$  distance séparant deux atomes  $i$  et  $j$ .

La distribution des électrons, considérée comme implicite, est localisée sur les liaisons et représentée par des charges partielles atomiques. Ces charges peuvent être ajustées de façon à reproduire le moment dipolaire de la molécule ou la surface de potentiel électrostatique obtenue par des calculs de mécanique quantique Ab initio.

### II.2.2. METHODES QUANTIQUES : AB-INITIO

Les méthodes ab initio sont des méthodes non empiriques, toutes les intégrales sont rigoureuses et il n'y a pas d'approximation à faire sauf celle de Born Oppenheimer et l'approximation **OM-CLOA** [10].

#### II.2.2.1. METHODE HARTREE-FOCK

En 1927, Hartree propose une méthode permettant de calculer des fonctions d'ondes poly-électroniques approchées en les écrivant sous la forme de produits de fonctions d'ondes mono-électroniques [11].

La méthode de Hartree-Fock permet une résolution approchée de l'équation de Schrödinger d'un système quantique à  $n$  électrons et  $N$  noyaux dans laquelle la fonction d'onde poly-électronique  $\Psi_{\text{HF}}$  est écrite sous la forme d'un déterminant de Slater composé de spin-orbitales mono-électroniques qui respecte l'antisymétrie de la fonction d'onde [12] :

$$\Psi(1,2,\dots,N) = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \phi_1\alpha(1) & \phi_1\beta(1) & \dots & \phi_{N/2}\alpha(1) & \phi_{N/2}\beta(1) \\ \phi_1\alpha(2) & \phi_1\beta(2) & \dots & \phi_{N/2}\alpha(2) & \phi_{N/2}\beta(2) \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ \phi_1\alpha(n) & \phi_1\beta(n) & \dots & \phi_{N/2}\alpha(n) & \phi_{N/2}\beta(n) \end{vmatrix} \quad (14)$$

Fock eut l'idée de corriger la méthode de Hartree en utilisant le principe variationnel dans laquelle la fonction d'onde approchée est écrite sous la forme d'un déterminant de Slater. La répulsion coulombienne électron-électron n'est pas spécifiquement prise en compte. Seul son effet moyen est inclus dans le calcul. Des développements supplémentaires sont nécessaires pour résoudre l'équation de Schrödinger pour des systèmes poly-

## **CHAPITRE II : Méthodes Utilisées Dans Modélisation Moléculaire**

---

électroniques. La méthode de Roothaan est basée sur la méthode LCAO ("linear combination of atomic orbitals") qui décrit les orbitales moléculaires en terme de combinaison linéaire d'orbitales atomiques. Les orbitales atomiques utilisées pour représenter les orbitales moléculaires constituent ce qui est appelé les "bases " du système; plus ces bases sont étendues plus les orbitales moléculaires seront proches de celles obtenues en résolvant directement les équations HF, avec la limite HF pour des bases de dimensions infinies. La carence majeure de la méthode HF est le manque de corrélation électronique.

### **II.2.2.2. METHODS POST HARTREE-FOCK**

Afin de pallier ces désavantages, des méthodes, dites post Hartree-Fock, ont été développées. La corrélation  $y$  est traitée comme une perturbation de l'hamiltonien de référence.

Dans la méthode de Hartree-Fock classique, seules les orbitales occupées sont considérées dans l'expression de la fonction d'onde. En considérant l'ensemble des états excités on obtient un ensemble fini de configurations qui sont fonctions propres de l'opérateur poly-électronique  $\Sigma F(\mathbf{i})$  différant de l'hamiltonien réel du système par le terme d'interaction électronique [13].

### **II.2.2.3. BASES DE FONCTIONS ATOMIQUES**

Il y a deux sortes de fonctions de bases qui sont d'un usage commun : Le premier type de bases est formé d'orbitales de type Slater (*STO*) [14]  $n, l$  et  $m$  qui sont des nombres quantiques principale effectif, secondaire et magnétique  $r, \theta$  et  $\varphi$  sont les coordonnées sphériques définissant la position de l'électrons,  $Y(\theta, \varphi)$  sont les harmoniques sphériques et  $\alpha$  est l'exposant des Slater, s'inscrivent dans leur forme générale.

$$\Psi_{n,l,m,\alpha}(r, \theta, \varphi) = N \cdot r^{n-1} \cdot e^{-\alpha r} Y_l^m(\theta, \varphi)$$

Le second type de bases est formé de *gaussiennes* (*GTO*), ont été proposées par Boys

## CHAPITRE II : Méthodes Utilisées Dans Modélisation Moléculaire

---

[15]. Ces fonctions sont des puissances de  $x, y, z$  multiplié par  $\exp(-\alpha r^2)$ ,  $\alpha$  étant une constante déterminant l'extension radiale de la fonction. Bien que les bases de Slater soient moins facilement commodes d'utilisation pour des calculs numériques, elles présentent l'avantage de décrire raisonnablement les orbitales atomiques, elles sont de la forme.

$$\Psi_{l_x, l_y, l_z, \alpha}(x, y, z) = N \cdot e^{-\alpha r^2} \cdot x^{l_x} \cdot y^{l_y} \cdot z^{l_z}$$

Les bases gaussiennes, par contre ont une représentation des orbitales atomique assez pauvre car elles n'ont pas le comportement exact à l'origine (dérivée non nulle) ni aux grandes distances (décroissance trop rapide avec  $r$ ) par contre leur intérêt est que toutes les intégrales impliquées dans les calculs peuvent être calculées explicitement sans recours à une intégration numérique. Pour compenser cette représentation incomplète des orbitales atomiques par les fonctions gaussiennes, on utilise des combinaisons linéaires de gaussiennes comme fonctions de bases. Ces fonctions sont appelées fonction gaussiennes contractées. Il y a une multitude de bases de gaussiens possibles pour effectuer un calcul **SCF** les plus communément utilisées sont celles développées par Pople et al [16]. La base plus simple est STO-3G encore appelée base minimale. Ceci signifie que les orbitales de type Slater sont représentées par trois fonctions gaussiennes. Le niveau suivant développé par Pople et al [16], comprend les bases split-valence telles que (3-21G, 4-31G et 6-31G) où le premier nombre représente le nombre de gaussiennes utilisées pour représenter les orbitales 1s. Les orbitales de valence sont représentées par deux fonctions qui sont composées des nombres de gaussiennes donnée dans la seconde partie des deux numéros de la dénomination de la base. Ainsi la base 6-31G aura six gaussiennes pour l'orbitale 1s. Trois gaussiennes pour une fonction représentant l'orbitale 2s et 1s gaussienne pour l'autre fonction, et l'orbitale 2p aura aussi trois gaussiennes pour une des fonctions et une gaussienne pour l'autre. Pour une plus grande flexibilité on peut rajouter les fonctions de polarisation. La dénomination la plus ancienne pour l'ajout de ces fonctions de polarisation est l'ajout d'un astérisque sur la base en question par exemple 6-31G\*, dans une désignation plus récente le caractère de la fonction ajoutée est explicitement donné 6-31G(d). La base 6-31G\* ou 6-31G(d) signifie qu'un jeu de fonction d a été ajouté à tous les atomes (sauf H) dans la molécule, alors que 6-31G\*\* ou 6-31G(p, d), signifie qu'un jeu

## **CHAPITRE II : Méthodes Utilisées Dans Modélisation Moléculaire**

---

de fonctions P a été ajouté aux hydrogénés et que des fonctions d ont été ajoutés aux Autres atomes.

### **II.2.2.3. THEORIE DE LA FONCTIONNELLE DE LA DENSITE (DFT)**

Les bases de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) ont été élaborées en 1927 par Thomas et Fermi qui calculèrent l'énergie d'un atome en représentant son énergie cinétique en fonction de la densité électronique [17]. En 1928, Dirac introduit le terme d'échange prédit par Hartree mais il n'y a toujours aucune prise en compte de la corrélation électronique qui fût finalement ajoutée par Wigner. Dans ce modèle, les  $n$  électrons dépendants de  $3n$  coordonnées d'espace sont remplacés par leur densité  $\rho(\mathbf{r})$  qui ne dépend plus que de 3 variables.

L'état fondamental de ce système est décrit par la fonction d'onde  $\Psi_0(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_n)$  qui correspond à une unique densité électronique  $\rho(\mathbf{r})$ . Cette fonction d'onde, et l'énergie  $E_0$  qui lui est associée, sont déterminées par la minimisation de l'énergie totale du système. Le potentiel externe  $v_{\text{ext}}(\mathbf{r})$  créé par les  $N$  noyaux du système est alors complètement déterminé et fixe donc l'hamiltonien. Ainsi, le nombre d'électron  $n$  et le potentiel  $v_{\text{ext}}(\mathbf{r})$ , définissent toutes les propriétés de l'état fondamental [18].

### **II.2.3. METHODES SEMI-EMPIRIQUE**

Les méthodes semi-empiriques sont exclusivement basées sur l'expérience. Elles sont dérivées des méthodes ab-initio dont elles reprennent le principe en ne considérant que les électrons de la couche de valence de chaque atome et en négligeant certaines intégrales rendant compte du recouvrement des orbitales entre elles. Ces approximations sont alors compensées par la mise en jeu de grandeurs physiques expérimentales.

Les méthodes semi empiriques sont généralement utilisées pour traiter de grosses molécules, afin d'obtenir une première description de ses propriétés moléculaires (structure, réactivité). On distingue plusieurs variantes : **CNDO**, **INDO**, **MINDO/3**, **MNDO**, **AM 1**, **PM 3**, **SAM 1** [19-21].

### **METHODE SEMI EMPIRIQUE PM3 ET AM1**

Parmi les méthodes semi-empiriques les plus couramment utilisées on retrouve les calculs **AM1** et **PM3**. La méthode **AM1** est une méthode très populaire pour la

## ***CHAPITRE II : Méthodes Utilisées Dans Modélisation Moléculaire***

---

modélisation des composés organiques. Généralement, cette méthode prédit correctement les chaleurs de formation. Cependant, quelques exceptions incluant l'atome de brome ont été documentées.

Dépendamment du système et des informations désirées, les méthodes **AM1** et **PM3** donneront un résultat beaucoup plus précis pour des molécules organiques qu'inorganique. On connaît aussi quelques forces et limitations dans les résultats obtenus à partir de ces méthodes. Par exemple, **AM1** tend à donner des résultats plus précis que **PM3** pour l'aluminium, alors que l'atome de bore n'est habituellement pas défini dans les méthodes **PM3**. Il y a quelques limitations connues aux énergies **AM1**. La prédiction des barrières rotationnelles est à un tiers de la barrière actuelle et dans la prédiction des cycles à cinq, elle est trop stable. La prédiction de la chaleur de formation est inadéquate pour les molécules ayant une grande quantité de localisations de charges. Il y a également des erreurs systématiques dans la prédiction de l'énergie des groupements alkyles. Finalement, les liens hydrogène ont tendance à être prédits sous une mauvaise orientation.

La méthode **PM3** utilise presque les mêmes équations que la méthode **AM1** avec un ensemble amélioré de paramètres. Comparativement à la méthode **AM1**, elle est plus précise pour la prédiction de l'angle des liens hydrogènes, mais beaucoup moins précise pour la prédiction de l'énergie de ces liens. Les méthodes **AM1** et **PM3** sont des méthodes très populaires notamment à cause de la possibilité de considérer les effets de solvation lors des calculs. La méthode **PM3** comporte également quelques points faibles tel une mauvaise précision dans l'affinité des protons.

En somme, la méthode **PM3** aurait tendance à prédire les énergies et les géométries mieux que la méthode **AM1** [22].

### **II.3. METHODE DE RECHERCHE MINIMA**

#### **II.3.1. MINIMISATION DE L'ENERGIE**

Les méthodes de minimisation ont deux rôles principaux. Le premier est celui d'auxiliaire d'autres méthodes, par exemple pour effectuer une analyse et avant d'entreprendre le calcul d'une trajectoire de dynamique moléculaire, il peut s'avérer nécessaire d'optimiser une structure, c'est à dire d'éliminera toutes les interactions stériques fortement défavorables [23].

## ***CHAPITRE II : Méthodes Utilisées Dans Modélisation Moléculaire***

---

Le second rôle est celui de l'exploration dans l'espace conformationnelle. Cela permet d'avoir une estimation de la barrière de potentiel entre deux conformations. L'objectif des méthodes de minimisation est extrêmement simple : étant donné une fonction d'une ou plusieurs variables indépendantes, il s'agit de trouver la variable pour laquelle la fonction est la plus faible.

Les principales méthodes de minimisation :

- ✓ La méthode de minimisation **steep** est **descent**
- ✓ La méthode de minimisation **conjugate gradient**
- ✓ La méthode de minimisation de **Newton-Raphson**
- ✓ La méthode du **recuit simulé**

### **II.4. DOMAINE D'APPLICATION DE LA MODELISATION MOLECULAIRE**

Il existe un nombre important des travaux qui utilisent la modélisation moléculaire comme technique d'analyse des argiles minérales. Deux types d'études peuvent être différenciés :

- 1- l'étude de la structure des argiles et leurs interaction avec des contreions et leurs hydratations [24,25].
- 2- l'étude des systèmes composites à base d'argile et des polymères [26,27].

D'autre part, quelques études concernent la modélisation de l'adsorption des composés organiques, d'acides aminés, de protéines ou des substances humiques sur diverses surfaces minérales comme la beidellite, la muscovite, la hydrotalcite, la pyrophyllite ou la montmorillonite.

Néanmoins, aucune étude par modélisation moléculaire n'a été reportée précédemment pour l'étude de l'adsorption des exopolysaccharides bactériens sur la montmorillonite sodique [28-32].

- ✓ 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.

## ***CHAPITRE II : Méthodes Utilisées Dans Modélisation Moléculaire***

---

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'inter conversion 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.

### **II.5. LIMITATION DE LA MODELISATION MOLECULAIRE**

Les limites de la mécanique moléculaire sont tributaires des facteurs suivants : La paramétrisation d'un champ de force nécessite une base expérimentale adéquate. Contrairement aux méthodes quantiques la MM ne peut pas fournir de renseignement sur des types de molécules qui n'existe pas ou type de déformation ou d'interaction non paramétrée .

La mécanique moléculaire, ne s'applique bien que lorsqu'on étudie des molécules voisines de celles qui ont servi à établir le champ de force. Il est difficile d'avoir un champ de force général et on s'oriente plutôt vers des champs de force spécifique, sur les hydrocarbures conjugués, les protéines, les peptides et les polymères,...etc [33].

### **II.6. PROGRAMMES UTILISÉS ET MATERIELS**

Ce travail de ce mémoire a été effectué au sein de l'équipe de chimie informatique et pharmaceutique du laboratoire LMCE (Laboratoire de chimie moléculaire et environnement) à l'université de Biskra.

L'étude des propriétés électroniques et structurales du 1.2 .3-Triazine et ses dérivés, a été réalisé par la modélisation moléculaire (mécanique moléculaire, Ab-initio, AM1 et QSAR), en utilisant le logiciel HyperChem (8.0.7) et le logiciel Gaussian (09) dans un PC (Dell Inspiron N5010 ; Intel® Core (TM) i5-2450M CPU @ 2.50GHz 2.50 GHz ).

### **II.7. REFERENCES**

## **CHAPITRE II : Méthodes Utilisées Dans Modélisation Moléculaire**

---

- [1] J. Debord, Introduction à la modélisation moléculaire, 2004,,37-41.
- [2] P. Bartol, M. Comba. Melter, M. Zimmer, Journal of Computational Chemistry, .20.14, 1549-1558, (1999).
- [3] E. Schrödinger, Ann. Phys. Leipzig, Chapitre 79, 361, 489,734 (1926).
- [4] G. Boucekkine, Méthodes de la chimie quantique. Techn. Ing., AF6050, (2007).
- [5] N. Vulliermet, Thèse de doctorat, Université de Genève(Suisse), 2000.
- [6] U. Bukert, N. L. Allinger, Molecular Mechanics, American Chemical Society monograph , 1982, 177, Washington, DC.
- [7] J. E. Williams, P. J. Strang, P. von R. Schleyer, Ann. Rev. Phys. Chem., 1968, 19, 531.
- [8] BENHAMED Karima, thème de Magister, Université de Tlemcen, 2010.
- [9] S. Belaidi, Thèse de doctorat, Université de BATNA, 2002.
- [10] G. Boucekkine, Méthodes de la chimie quantique. Techn.Ing., AF6050, (2007).
- [11] D. R. Hartree, Proc. Camb. Phil. Soc. 24 (1928) 89 ; ibid 24 (1928) 111.
- [12] J.-L. Rivail, Eléments de chimie quantique à l'usage des chimistes, 2ième éd., CNRS Edition (1999). C. Møller, M. S. Plesset, Phys. Rev. 46 (1934) 618-622.
- [13] L. H. Thomas, Proc. Camb. Phil. Soc. 23 (1927) 542. (b) E. Fermi, Z. Physik 48 (1928) 73-79.
- [14] S. F. Boys, Proc.Roy.Soc.(london) A200,542(1950).
- [15] W. J. Heher, R.F.Stewart, et J.A.Pople, *J. Chem .Phys.*51, 2657 (1969).
- [16] Steven., Bachrach, Population Analysis and Electron Densities from Quantum Mechanics, 171-227 (1974).
- [17] P. A. M. Dirac, Proc. Roy. Soc. London A117 (1928) 610-624. (b) P. A. M. Dirac, Proc. Roy. Soc.London A118 (1928) 351-361.
- [18] J. A. Pople, D. P. Santry, G. A. Segal, J. Chem. Phys. , 1966, 43, S129.

## ***CHAPITRE II : Méthodes Utilisées Dans Modélisation Moléculaire***

---

- [19] J. A. Pople, D. L. Beveridge, P. A. Dobosh, J. Chem. Phys. , 1967, 47, 2026.
- [20] BENHAMED Karima, thèse de Magister, Université de Tlemcen, 2010.
- [21] A , Dafali , B Hammouti , H , Oudda , S , Kertit , R , Touzani and A , Ramadani.
- [22] Young, D., «Computational Chemistry: A practical guide for applying techniques to real world problems», Chapitre 4, éditions Wiley Inter-Science, (2001), p.32-41.
- [23] Skipper NT, Chang F-RC, Sposito G: Monte Carlo simulation of interlayer molecular structure in swelling clay minerals. 1. Methodology. Clays and Clay Minerals 1995, 43(3):285-293.
- [24] Teppen BJ, Rasmussen K, Bertsch PM, Miller DM, Schaefer L: Molecular Dynamics Modeling of Clay Minerals. 1. Gibbsite, Kaolinite, Pyrophyllite, and Beidellite. Journal of Physical Chemistry B 1997, 101(9):1579-1587.
- [25] Capkova P, Pospisil M, Weiss Z: Combination of modeling and experiment in structure analysis of intercalated layer silicates. Journal of Molecular Modeling 2003, 9(3):195-205.
- [26] Pospisil M, Kalendova A, Capkova P, Simonik J, Valaskova M: Structure analysis of intercalated layer silicates: combination of molecular simulations and experiment. Journal of Colloid and Interface Science 2004, 277(1):154-161.
- [27] Yu CH, Newton SQ, Norman MA, Schafer L, Miller DM: Molecular dynamicssimulations of adsorption of organic compounds at the clay mineral/aqueous solution interface. Structural Chemistry 2003, 14(2):175-185.
- [28] Yu C-H, Newton SQ, Norman MA, Miller DM, Schafer L, Teppen BJ: Molecular dynamics simulations of the adsorption of methylene blue at clay mineral surfaces. Clays and Clay Minerals 2000, 48(6):665-681.
- [29] Newman SP, Di Cristina T, Coveney PV, Jones W: Molecular Dynamics Simulation of Cationic and Anionic Clays Containing Amino Acids. Langmuir 2002, 18(7):2933-2939

## ***CHAPITRE II : Méthodes Utilisées Dans Modélisation Moléculaire***

---

[30] Yu CH, Norman MA, Newton SQ, Miller DM, Teppen BJ, Schafer L: Molecular dynamics simulations of the adsorption of proteins on clay mineral surfaces. *Journal of Molecular Structure* 2000, 556(1-3):95-103.

[31] Sutton R, Sposito G: Molecular simulation of a humic substance – Camontmorillonite complexes. *Geochimica et Cosmochimica Acta* 2006, 70:3566-3581.

[32] N. L. Allinger, F. Li and L. Yan, *J. Am. Chem. Soc.* , 1990, 117, 868.

[33] P. W. Schiller et M. Goodman, *Biopolymers*, 1990, 29, 179.

# *Chapitre III*

*Etude de la géométrie et des propriétés électroniques des différentes conformations de 1,2,3 triazine*

# **CHAPITRE III : Etude De La Géométrie Et Des Propriétés Electroniques Des Différentes De Conformations De 1,2,3-Triazine**

---

## **III.1. PROPRIETES STRUCTURALES ET ELECTRONIQUES DE NOYAU DE BASE**

### **III.1.1. INTRODUCTION**

Dans le chapitre précédent, nous avons vu que les méthodes de chimie quantique, que ce soient celles qui sont basées sur la fonction d'onde ou celles basées sur la théorie de la fonctionnelle de la densité, Les propriétés physiques et chimiques des atomes et molécules tirent leurs origines des interactions de nature coulombienne entre électrons et noyaux. Dans les calculs de la structure électronique ou encore dans la description de la nature des liaisons chimiques entre les atomes d'une molécule, il est essentiel de tenir compte correctement de ces interactions.

La chimie théorique propose deux grandes méthodes pour le calcul de l'énergie potentielle : mécanique classique, mécanique quantique.

Dans la première catégorie, l'énergie potentielle d'une molécule est obtenue par un calcul très rapide (par rapport à un calcul quantique) utilisant ce que l'on appelle un «champ de forces ». La molécule est alors représentée par un ensemble de masses portant des charges (atomes) et reliées entre-elles par des ressorts, L'avantage réside dans la rapidité du calcul et l'inconvénient majeur est la non-description explicite des électrons, et donc l'impossibilité d'obtenir des propriétés électroniques (charges, orbitales donc HOMO/LUMO, cassures ou formation de liaisons) : la réactivité chimique ne peut pas être étudiée par ces méthodes classiques.

Dans les méthodes de chimie quantique [1] la théorie de la fonctionnelle de la densité, est une méthode, maintenant standard, acceptée par la communauté de chimie théorique. Il s'agit d'un outil d'étude fiable des réactions chimiques impliquant aussi bien des molécules à couches fermées que des molécules à couches ouvertes (espèces possédant un ou plusieurs électrons célibataires). Il est ainsi possible de caractériser des réactifs, des produits et des états de transition, c'est à dire des mécanismes réactionnels, pour une grande variété de composés grâce à cette méthode [2].

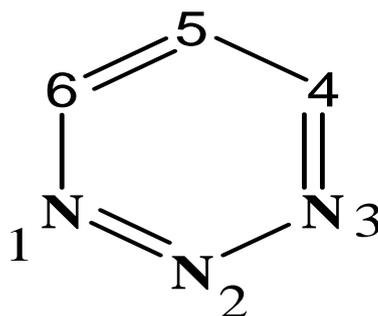
Notre travail pour le but de l'étude de la géométrie et les différents propriétés structurales et électronique du noyau de base 1,2,3 Triazine et ses dérivés.

## CHAPITRE III : Etude De La Géométrie Et Des Propriétés Electroniques Des Différentes De Conformations De 1,2,3-Triazine

---

### III.1.2. ETUDE DE NOYAU DE BASE DE 1.2.3-TRIAZINE

Dans cette partie nous avons étudié en détail les paramètres structuraux et électronique (distance, angle, angle de torsion, charge) de la conformation privilégiée de noyau base du : **1.2.3-Triazine**



*Figure III. 1 : Schéma du noyau de base.*

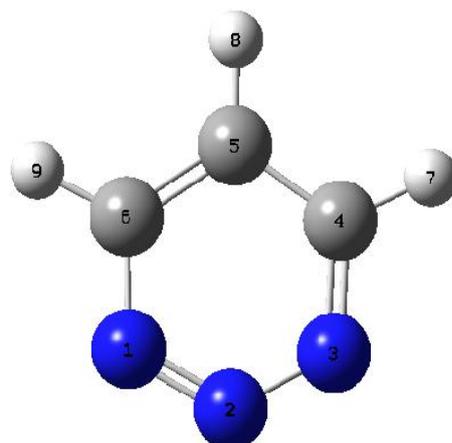
On a utilisé les méthodes de calcul théorique suivantes :

- ✓ Semi-empirique **AM1** : (logiciel **HyperChem 8.0.7**)
- ✓ La méthode quantique **Ab initio/HF** : base large (**6-31G+ (d,p)** et **6-311G+ (d,p)**) (Logiciel **Gaussian09**).
- ✓ La théorie de densité fonctionnelle **DFT /B3LYP** : base large (**6-31G+ (d,p)** et **6-311G+ (d,p)**) (Logiciel **Gaussian09**).

Les calculs visent les caractéristiques suivantes :

- ✓ Les distances entre les atomes liés (*Tableau N°III-01*).
- ✓ Les angles de valence formés par trois atomes liés (*Tableau N°III-02*).
- ✓ Les angles dièdres formés par quatre atomes successifs (*Tableau N°III-03*).
- ✓ Les charges de chaque atome par la méthode DFT et la méthode HF Ab-initiation (*Tableau N°III-04*).

## CHAPITRE III : Etude De La Géométrie Et Des Propriétés Electroniques Des Différentes De Conformations De 1,2,3-Triazine



*Figure III. 2: Structure de la molécule V-triazine (Hyperchem 8.08).*

*Tableau N°III-01 : Distances Entre Atomes Liés En Angström (Å)*

<i>Distance</i>	AM1	HF Ab-initio		DFT B3LYP		Exp [11]
		6-31G+(d,p)	6-311G+(d,p)	6-31G+(d,p)	6-311G+(d,p)	
<b>N1-N2</b>	1.323	1.291	1.289	<b>1.326</b>	1.323	<b>1.326</b>
<b>N2-N3</b>	1.323	1.291	1.289	<b>1.326</b>	1.323	<b>1.326</b>
<b>N3-C4</b>	1.338	1.322	1.321	<b>1.341</b>	1.338	<b>1.346</b>
<b>C4-C5</b>	1.384	1.376	1.374	1.388	1.384	<b>1.382</b>
<b>C5-C6</b>	1.384	1.376	1.374	<b>1.388</b>	1.384	<b>1.388</b>
<b>C6-N1</b>	1.338	1.322	1.321	1.341	1.338	<b>1.345</b>
<b>C4-H7</b>	1.084	1.074	1.074	1.086	1.084	<b>1.085</b>
<b>C5-H8</b>	1.083	1.073	1.073	<b>1.085</b>	1.083	<b>1.085</b>
<b>C6-H9</b>	1.084	1.074	1.074	1.086	1.084	-

**CHAPITRE III : Etude De La Géométrie Et Des Propriétés  
Electroniques Des Différentes De Conformations De 1,2,3-Triazine**

---

*Tableau N°III-02 : Angle De Valence En Degré (°)*

<i>Angle de valence</i>	AM1	HF Ab-initio		DFT B3LYP		Exp [11]
		6-31G+(d,p)	6-311G+(d,p)	6-31G+(d,p)	6-311G+(d,p)	
(N2-N1-C6)	119.705	120.262	120.241	119.806	119.824	<b>119.8</b>
(N1-N2-N3)	124.531	121.848	121.906	121.459	121.453	<b>121.6</b>
(N2-N3-C4)	119.709	120.263	120.241	119.808	119.826	<b>119.6</b>
(N3-C4-C5)	120.448	121.653	121.664	122.042	121.998	<b>121.9</b>
(N3-C4-H7)	116.732	115.609	115.620	115.332	115.375	<b>113.6</b>
(C5-C4-H7)	122.819	122.737	122.715	122.625	122.625	<b>120.2</b>
(C4-C5-C6)	115.157	114.318	114.281	114.840	114.897	<b>115.4</b>
(C4-C5-H8)	122.444	122.842	122.860	122.578	122.550	<b>120.2</b>
(C6-C5-H8)	122.398	122.839	122.857	122.581	122.552	<b>123.3</b>
(N1-C6-C5)	120.447	121.653	121.664	122.044	122.000	<b>121.7</b>
(N1-C6-H9)	116.762	115.609	115.620	115.338	115.382	<b>115.0</b>
(C5-C6-H9)	122.790	122.736	122.714	122.617	122.616	<b>123.3</b>

*Tableau N°III-03 : Angles Dièdres En Degré (°)*

<i>Angles de dièdres</i>	AM1	HF Ab-initio		DFT B3LYP	
		6-31G+(d,p)	6-311G+(d,p)	6-31G+(d,p)	6-311G+(d,p)
C6-N1-N2-N3	0	0	0	0	0
N2-N1-C6-C5	0	0	0	0	0
N1-N2-N3-C4	0	0	0	0	0
N2-N3-C4-C5	0	0	0	0	0
N3-C4-C5-C6	0	0	0	0	0
C4-C5-C6-N1	0	0	0	0	0

## **CHAPITRE III : Etude De La Géométrie Et Des Propriétés Electroniques Des Différentes De Conformations De 1,2,3-Triazine**

---

### **❖ INTERPRETATIONS DES RESULTATS OBTENUS**

D'après les résultats obtenus, on peut noter :

✓ **Pour les distances atomiques :**

- l'écart varie de [0.001Å à 0.008Å] entre les résultats obtenus par la méthode **AM1** et les valeurs expérimentales.
- l'écart varie de [0.001Å à 0.008Å] entre les résultats obtenus par la méthode **DFT** et les valeurs expérimentales.
- et il varie de [0.002Å à 0.035Å] entre les résultats obtenus par la méthode **Ab-initio** et les valeurs expérimentales.

Donc, l'écart varie de **(0.001Å à 0.035Å)** entre les résultats obtenus par les différentes méthodes **AM1**, **Ab-initio**, **DFT** et les valeurs expérimentales.

✓ **Pour les angles de valence :**

- l'écart varie de [0.09° à 3.13°] entre les résultats obtenus par la méthode **AM1** et les valeurs expérimentales.
- l'écart varie de [0.03° à 2.66°] entre les résultats obtenus par la méthode **Ab-initio** et les valeurs expérimentales.
- l'écart varie de [0.006° à 2.42°] entre les résultats obtenus par la méthode **DFT** et les valeurs expérimentales.

**Pour les angles de torsion** on remarque : que tous les angles sont **nuls**, donc on dit que le **1.2.3-Triazine** a une structure **plane parfaite**.

D'après les résultats obtenus, on conclut qu'il y a une **similitude** entre les résultats de calcul par les différentes méthodes et les résultats expérimentaux.

**Remarque :**

Les résultats obtenus par la méthode **DFT** sont le plus proches aux résultats expérimentaux, donc on peut déduire que la méthode **DFT** est la meilleur méthode pour approfondir notre étude sur les propriétés structuraux et électroniques de la molécule de **1.2.3-Triazine**.

## CHAPITRE III : Etude De La Géométrie Et Des Propriétés Electroniques Des Différentes De Conformations De 1,2,3-Triazine

---

*Tableau N°III-04 : Charge Nettes.*

Charges nettes	HF		DFT	
	6-31G+(d,p)	6-311G+(d,p)	6-31G+(d,p)	6-311G+(d,p)
<b>N1</b>	-0.191	-0.168	<b><u>-0.079</u></b>	<b><u>-0.079</u></b>
<b>N2</b>	0.121	0.177	-0.017	0.076
<b>N3</b>	-0.191	-0.168	<b><u>-0.079</u></b>	<b><u>-0.079</u></b>
<b>C4</b>	-0.182	-0.205	-0.318	-0.270
<b>C5</b>	0.046	0.084	0.342	0.155
<b>C6</b>	-0.182	-0.205	-0.318	-0.270
<b>H7</b>	0.185	0.163	<b><u>0.157</u></b>	<b><u>0.158</u></b>
<b>H8</b>	0.208	0.158	0.156	0.163
<b>H9</b>	0.185	0.163	<b><u>0.157</u></b>	<b><u>0.158</u></b>

### ❖ INTERPRETATIONS DES RÉSULTATS OBTENUS

**Pour les charges nettes :**

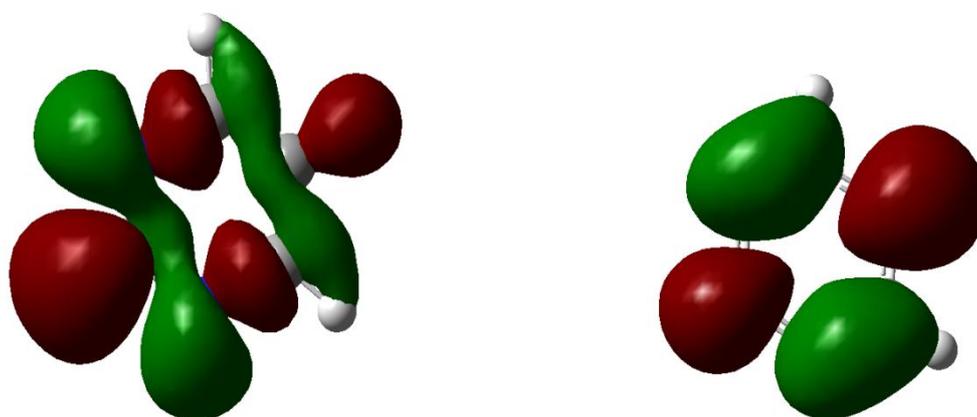
- ✓ l'écart varie de 0.02° à 0.3° entre les résultats obtenus par la méthode Ab-initio et DFT pour la base 6-31G+ (d,p).
- ✓ l'écart varie de 0.005° à 0.1° entre les résultats obtenus par la méthode Ab-initio et DFT pour la base 6-311G+ (d,p).

Concernant les charges, l'écart varie de **0.005°** à **0.3°** entre les résultats obtenus par DFT et Ab-initio.

D'après des résultats de l'optimisation géométrique des distances, angles et les charges nettes on remarque aussi qu'il y a une symétrie dans la structure du noyau de base 1.2.3-Triazine, qui correspond à la symétrie C<sub>2v</sub>.

## CHAPITRE III : Etude De La Géométrie Et Des Propriétés Electroniques Des Différentes De Conformations De 1,2,3-Triazine

---



*Figure III. 3 : Les Orbitales Frontières HOMO Et LUMO Du Noyau De Base 1,2,3-Triazine.*

### III.2. ETUDE DE L'EFFET DE LA SUBSTITUTION SUR LE SQUELETTE DE NOYAU DE BASE DU 1.2.3-TRIAZINE

#### III.2.1. INTRODUCTION

La modélisation moléculaire met en jeu des méthodes de calcul théorique dont les principales font appel à la mécanique moléculaire, la dynamique moléculaire et à la mécanique quantique afin de déterminer la géométrie des atomes d'une molécule ainsi que ses propriétés physicochimiques [3-5].

Les méthodes de chimie quantique jouent un rôle important dans l'obtention des géométries moléculaires et prévoir diverses propriétés [6,7].

La comparaison de l'activité biologique de certaines molécules et de leurs structures a permis d'établir dans de nombreux cas corrélations entre les paramètres structuraux et les propriétés d'une molécule [8,9].

### CHAPITRE III : Etude De La Géométrie Et Des Propriétés Electroniques Des Différentes De Conformations De 1,2,3-Triazine

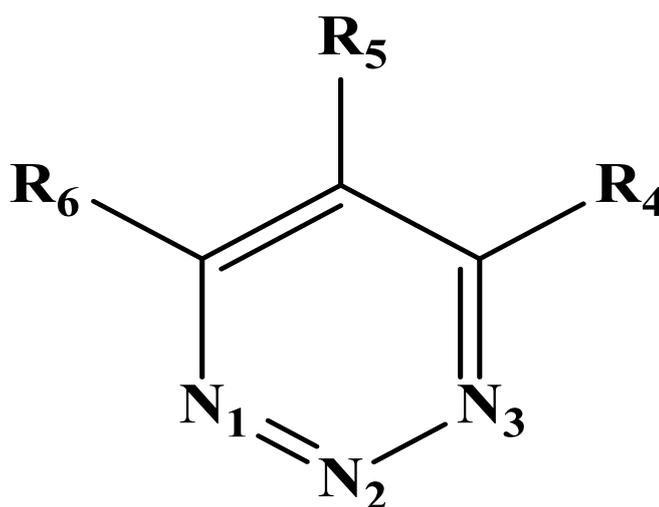
---

Pour étudier la réactivité chimique du **1.2.3-Triazine** .et leur dérivés, on va étudier les effets de la substitution du groupe méthyle sur le noyau de base par la méthode de DFT par : gaussian9.0 [10].

Cette partie de travail se place dans l'axe de recherche fondamentale sur la relation structure-activité dans des **1.2.3-Triazines** substitués.

#### III.2.2. SUBSTITUTION DU NOYAU DE BASE DE 1.2.3-TRIAZINE

Afin d'étudier le rôle qui peut jouer un nouveau substituant sur la stabilité conformationnelle et son effet sur la réactivité chimique, on a introduit un radical **méthyle**, un autre radical **chlore** et **cyanure** dans diverses positions dans le noyau **1.2.3-Triazine**



*Figure III. 4 : Schéma Détaillé Du Noyau De Base 1 ,2 ,3--Triazine (Chem Draw).*

Les différentes positions des substitutions pour les trois séries sont présentées dans le tableau suivant :

## CHAPITRE III : Etude De La Géométrie Et Des Propriétés Electroniques Des Différentes De Conformations De 1,2,3-Triazine

*Tableau N°III-05 : Les Trois Séries Des 1,2,3-Triazines Substitués.*

Serie1			Serie2			Serie3		
<b>1</b>	<b>1,2,3-Triazine</b>	R4,R5,R6 =H	<b>1</b>	<b>1,2,3-Triazine</b>	R4,R5,R6=H	<b>1</b>	<b>1,2,3-Triazine</b>	R4,R5,R6=H
<b>2</b>	<b>4-méthyl-1,2,3-Triazine</b>	R4=CH3; R5,R6=H	<b>2</b>	<b>4-chloro-1,2,3-Triazine</b>	R4=Cl; R5,R6=H	<b>2</b>	<b>4-cyano-1,2,3-Triazine</b>	R4=CN; R5,R6=H
<b>3</b>	<b>5-méthyl-1,2,3-Triazine</b>	R5=CH3; R4,R6=H	<b>3</b>	<b>5-chloro-1,2,3-Triazine</b>	R5=Cl; R4,R6=H	<b>3</b>	<b>5-cyano-1,2,3-Triazine</b>	R5= CN; R4,R6=H
<b>4</b>	<b>6-méthyl-1,2,3-Triazine</b>	R6=CH3; R4,R5=H	<b>4</b>	<b>6-chloro-1,2,3-Triazine</b>	R6=Cl; R4,R5=H	<b>4</b>	<b>6-cyano-1,2,3-Triazine</b>	R6= CN; R4,R5=H
<b>5</b>	<b>4,5-Diméthyl-1,2,3-Triazine</b>	R4,R5=CH3; R6=H	<b>5</b>	<b>4,5-Dichloro-1,2,3-Triazine</b>	R4,R5=Cl; R6=H	<b>5</b>	<b>4,5-Dicyano-1,2,3-Triazine</b>	R4,R5= CN; R6=H
<b>6</b>	<b>5,6-Diméthyl-1,2,3-Triazine</b>	R5,R6=CH3; R4=H	<b>6</b>	<b>5,6-Dichloro-1,2,3-Triazine</b>	R5,R6=Cl; R4=H	<b>6</b>	<b>5,6-Dicyano-1,2,3-Triazine</b>	R5,R6= CN; R4=H
<b>7</b>	<b>4,6-Diméthyl-1,2,3-Triazine</b>	R4,R6=CH3; R5=H	<b>7</b>	<b>4,6-Dichloro-1,2,3-Triazine</b>	R4,R6=Cl; R5=H	<b>7</b>	<b>4,6-Dicyano-1,2,3-Triazine</b>	R4,R6= CN; R5=H
<b>8</b>	<b>4,5,6-Triméthyl-1,2,3-Triazine</b>	R4,R5,R6=CH3	<b>8</b>	<b>4,5,6-Trichloro-1,2,3-Triazine</b>	R4,R5,R6=Cl	<b>8</b>	<b>4,5,6-Tricyano-1,2,3-Triazine</b>	R4,R5,R6= CN

## **CHAPITRE III : Etude De La Géométrie Et Des Propriétés Electroniques Des Différentes De Conformations De 1,2,3-Triazine**

### **III.2.2.1. EFFET D'UN SUBSTITUANT ELECTRODONNEUR SUBSTITUTION PAR METHYLE**

Dans le tableau suivant on a calculé le **moment dipolaire**, **HOMO**, **LUMO** et leur différence  $\Delta E$  qui se rapporte au *1, 2,3-Triazine* et ses dérivés.

\* $\Delta E$  : écart (**LUMO-HOMO**) : **HOMO (u.a)**, **LUMO (u.a)**,  $\mu$  (**debye**) par **Gaussian 9.0**

On été calculés par la méthode **DFT (B3LYP 6-31G+ (dp))**.

*Tableau N°III-06 : Valeurs Energétiques De 1,2,3-Triazine Et Ses Dérivés Substitués Par  
Le CH3*

	<b>Composé</b>	<b>HOMO (u.a)</b>	<b>LUMO (u.a)</b>	<b><math>\Delta E</math> (u.a)</b>	<b><math>\mu</math>(debye)</b>
<b>1</b>	<b>1, 2,3-Triazine</b>	-0.2696	-0.0859	0.1837	5.2426
<b>2</b>	<b>4-Méthyl-1,2,3-Triazine</b>	-0.2623	-0.0784	0.1838	5.4115
<b>3</b>	<b>5-Méthyl-1,2,3-Triazine</b>	-0.2646	-0.0772	<b>0.1874</b>	5.9472
<b>4</b>	<b>6-Méthyl-1,2,3-Triazine</b>	-0.2624	-0.0804	<u>0.1820</u>	5.4974
<b>5</b>	<b>4,5-Diméthyl-1,2,3-Triazine</b>	-0.2575	-0.0689	<u>0.1886</u>	6.0415
<b>6</b>	<b>5,6-Diméthyl-1,2,3-Triazine</b>	-0.2575	-0.0718	0.1856	5.5253
<b>7</b>	<b>4,6-Diméthyl-1,2,3-Triazine</b>	-0.2558	-0.0735	<b>0.1823</b>	<b>6.1110</b>
<b>8</b>	<b>4, 5,6-Triméthyl-1,2,3-Triazine</b>	-0.2509	-0.0638	0.1871	6.0848

#### **Remarque :**

Quand l'écart énergétique **LUMO-HOMO** est **élevé**, l'écoulement des électrons n'est pas facile, qui rend la molécule dure et moins réactive, par contre quand le gap énergétique **LUMO-HOMO** est faible, à pour conséquent un écoulement facile des électrons, ce qui rend la molécule molle et plus réactive, ceci est gouverné par le principe de **HSAB** (**H**ard **S**oft **A**cide and **B**ase)

## CHAPITRE III : Etude De La Géométrie Et Des Propriétés Electroniques Des Différentes De Conformations De 1,2,3-Triazine

*Tableau N°III-07 : Charges Nette Atomiques De 1, 2,3-Triazine Et Ses Dérivés Substitués  
Par Le CH3*

<b>1</b>	<b>N-1</b>	<b>N-2</b>	<b>N-3</b>	<b>C-4</b>	<b>C-5</b>	<b>C-6</b>	<b>H-4</b>	<b>H-5</b>	<b>H-6</b>
	-0.079	-0.017	-0.079	-0.318	0.342	-0.318	0.157	0.156	0.157
<b>2</b>	<b>N-1</b>	<b>N-2</b>	<b>N-3</b>	<b>C-4</b>	<b>C-5</b>	<b>C-6</b>	<b>ME-4</b>	<b>H-5</b>	<b>H-6</b>
	-0.074	-0.069	-0.032	-0.157	0.475	-0.338	-0.626	0.147	0.153
<b>3</b>	<b>N-1</b>	<b>N-2</b>	<b>N-3</b>	<b>C-4</b>	<b>C-5</b>	<b>C-6</b>	<b>H-4</b>	<b>ME -5</b>	<b>H-6</b>
	-0.031	-0.060	-0.045	-0.251	0.719	-0.297	0.150	-0.851	0.148
<b>4</b>	<b>N-1</b>	<b>N-2</b>	<b>N-3</b>	<b>C-4</b>	<b>C-5</b>	<b>C-6</b>	<b>H-4</b>	<b>H-5</b>	<b>ME -6</b>
	-0.034	-0.053	-0.081	<b>-0.337</b>	<b>0.515</b>	-0.139	0.153	0.149	-0.701
<b>5</b>	<b>N-1</b>	<b>N-2</b>	<b>N-3</b>	<b>C-4</b>	<b>C-5</b>	<b>C-6</b>	<b>ME -4</b>	<b>ME -5</b>	<b>H-6</b>
	-0.065	-0.037	-0.020	-0.185	1.052	-0.345	-0.535	-1.039	0.143
<b>6</b>	<b>N-1</b>	<b>N-2</b>	<b>N-3</b>	<b>C-4</b>	<b>C-5</b>	<b>C-6</b>	<b>H-4</b>	<b>ME -5</b>	<b>ME -6</b>
	-0.065	-0.037	-0.020	-0.185	1.052	-0.345	0.143	-0.535	-1.039
<b>7</b>	<b>N-1</b>	<b>N-2</b>	<b>N-3</b>	<b>C-4</b>	<b>C-5</b>	<b>C-6</b>	<b>ME -4</b>	<b>H-5</b>	<b>ME -6</b>
	-0.049	-0.066	-0.054	<b>-0.168</b>	<b>0.558</b>	-0.147	-0.559	0.140	-0.692
<b>8</b>	<b>N-1</b>	<b>N-2</b>	<b>N-3</b>	<b>C-4</b>	<b>C-5</b>	<b>C-6</b>	<b>ME -4</b>	<b>ME -5</b>	<b>ME -6</b>
	-0.046	-0.035	-0.040	-0.167	1.027	-0.050	-0.522	-1.019	-0.686

### INTERPRETATIONS DES RÉSULTATS OBTENUS

❖ Dans les dérivés alkyles monosubstitués en méthyle, le composé (4) :

**6-Méthyl-1,2,3-Triazine** présente comme le plus faible gap HOMO-LUMO égale (0.1820 u.a), donc il est le plus actif chimiquement et la charge positive la plus importante se trouve sur le carbone C<sub>5</sub> (0.515) donc le carbone C<sub>5</sub> est le plus privilégié de recevoir des attaque nucléophile. Le carbone C<sub>4</sub> présent la charge négative la plus importante (-0.337), donc il est le plus privilégié pour subir une attaque électrophile.

✚ Par contre si on prend le composé (03) : **5-Méthyl-1,2,3-Triazine**, où on trouve que l'écart énergétique LUMO-HOMO est plus élevé (0.1874) donc l'écoulement des électrons n'est pas facile qui rend la molécule moins réactive.

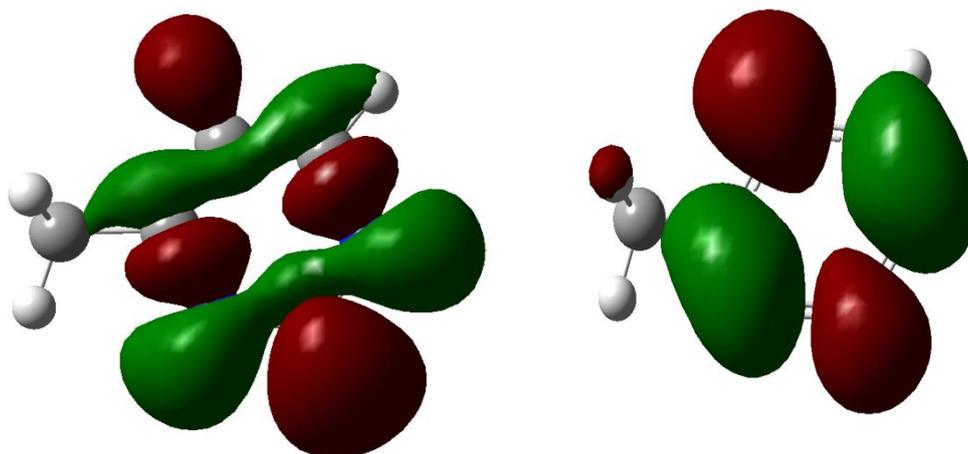
**Remarque :** le composé (4) est le plus active chimiquement pour tous les **1,2,3-triazines** substitués par un **Méthyle**, donc l'écoulement des électrons facile, ce qui rend la molécule molle et plus réactive.

### CHAPITRE III : Etude De La Géométrie Et Des Propriétés Electroniques Des Différentes De Conformations De 1,2,3-Triazine

❖ Pour les disubstitués *1,2,3-Triazine* en méthyle le composé (7):

**4,6-Diméthyl-1,2,3-Triazine** présente le plus **faible** gap **HOMO-LUMO (0.1823)** il est donc le plus actif chimiquement et la charge **négative** la plus importante se trouve sur le carbone **C<sub>4</sub>(-0.168)**. Le carbone **C<sub>4</sub>** est plus privilégié pour subir une attaque **électrophile**. Le carbone **C<sub>5</sub>** présente la charge **positive** la plus importante (**0.558**), donc il est plus privilégié de recevoir des attaques **nucléophiles** et il y a un moment dipolaire très important **6.1110debye**.

✚ Par contre si on prend le composé (05) : **4,5-Diméthyl-1,2,3-Triazine**, où on trouve que l'écart énergétique **LUMO-HOMO** est plus **élevé (0.1886)** dans tous les *1,2,3-triazines* substitués par un **Méthyle**, donc l'écoulement des électrons n'est pas facile qui rend la molécule dure et moins réactive.



*Figure III. 5 : Les Orbitales Moléculaires HOMO Et LUMO Du Composé (4) :  
6-Méthyl-1,2,3-Triazine En Utilisant La Méthode DFT.*

## CHAPITRE III : Etude De La Géométrie Et Des Propriétés Electroniques Des Différentes De Conformations De 1,2,3-Triazine

### III.2.2.2. EFFET D'UN SUBSTITUANT ELECTROATTRACTEURS (CHLORE ET CYANURE)

#### A) LA SUBSTITUTION PAR LE CHLORE

On a fait la substitution par la méthode DFT (B3LYP/6-31G+ (d,p))

Les résultats obtenus sont regroupés dans les tableaux suivants :

*Tableau N°III-08 : Valeurs Energétiques De 1,2,3-Triazine Et Ses Dérivés Substitués Par Le Cl*

	Composé	HOMO (u.a)	LUMO (u.a)	$\Delta E$ (u.a)	$\mu$ (debye)
1	1, 2,3-Triazine	-0.2696	-0.0859	0.1837	5.2426
2	4-chloro-1,2,3-Triazine	-0.2829	-0.0992	<b>0.1837</b>	4.7124
3	5-chloro-1,2,3-Triazine	-0.2832	-0.0953	0.1879	3.8852
4	6-chloro-1,2,3-Triazine	-0.2829	-0.0992	<b>0.1837</b>	4.7124
5	4,5-dichloro-1,2,3-Triazine	-0.2922	-0.1046	<b>0.1876</b>	3.6997
6	5,6-dichloro-1,2,3-Triazine	-0.2922	-0.1046	<b>0.1876</b>	3.7001
7	4,6-dichloro-1,2,3-Triazine	-0.2944	-0.1103	0.1841	3.9911
8	4,5,6-trichloro-1,2,3-Triazine	-0.3002	-0.1122	<b>0.1880</b>	3.3560

*Tableau N°III-09 : Charges nette atomiques de 1, 2,3-Triazine et ses dérivés substitués par le Cl*

1	N-1	N-2	N-3	C-4	C-5	C-6	H-4	H-5	H-6
	-0.079	-0.017	-0.079	-0.318	0.342	-0.318	0.157	0.156	0.157
2	N-1	N-2	N-3	C-4	C-5	C-6	Cl-4	H-5	H-6
	-0.035	-0.051	0.018	<b>-0.527</b>	<b>0.517</b>	-0.393	0.134	0.173	0.165
3	N-1	N-2	N-3	C-4	C-5	C-6	H-4	Cl-5	H-6
	-0.026	-0.046	-0.026	-0.414	0.399	-0.414	0.174	0.180	0.174
4	N-1	N-2	N-3	C-4	C-5	C-6	H-4	H-5	Cl-6
	0.018	-0.051	-0.035	<b>-0.527</b>	<b>0.517</b>	-0.393	0.165	0.173	0.134
5	N-1	N-2	N-3	C-4	C-5	C-6	Cl-4	Cl-5	H-6
	-0.025	-0.022	0.041	-0.646	0.617	-0.526	0.150	0.230	0.179
6	N-1	N-2	N-3	C-4	C-5	C-6	H-4	Cl-5	Cl-6
	0.041	-0.022	-0.024	-0.527	0.618	-0.647	0.179	0.230	0.151
7	N-1	N-2	N-3	C-4	C-5	C-6	Cl-4	H-5	Cl-6
	0.035	-0.047	0.035	-0.605	0.655	-0.605	0.173	0.188	0.173
8	N-1	N-2	N-3	C-4	C-5	C-6	Cl-4	Cl-5	Cl-6
	0.048	-0.008	0.048	<b>-0.793</b>	<b>0.840</b>	<b>-0.793</b>	0.195	0.269	0.195

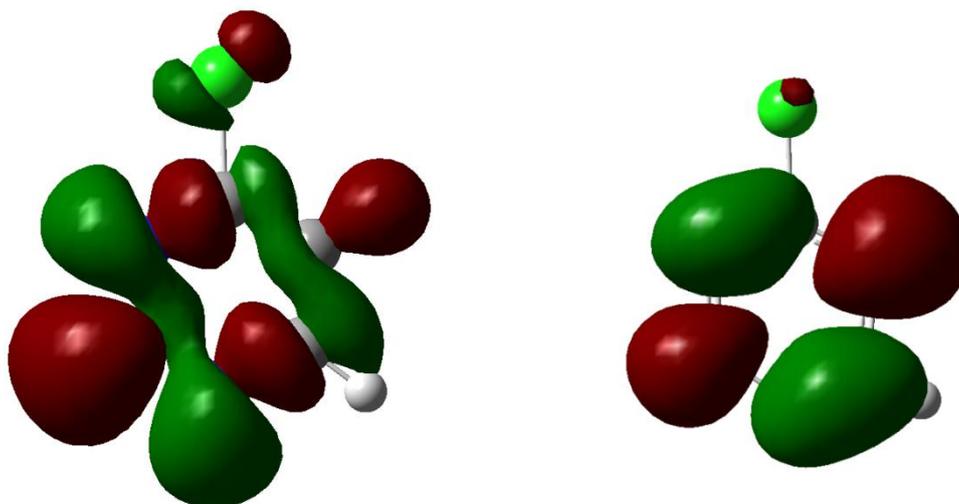
### CHAPITRE III : Etude De La Géométrie Et Des Propriétés Electroniques Des Différentes De Conformations De 1,2,3-Triazine

---

#### INTERPRETATIONS DES RÉSULTATS OBTENUS

- ✓ On remarque dans les *1,2,3-Triazine* mono substitués, les composés (2) **4-chloro-1,2,3-Triazine** et (4) **6-chloro-1,2,3-Triazine** présentent le même gap énergétique LUMO -HOMO (**0.1837ev**), donc ils sont équivalents chimiquement, parce que la molécule *1,2,3-Triazine* présente une symétrie avec un moment dipolaire équivalent ( **$\mu = 4.7124$  debye**).
- ✓ Même remarque pour les *1,2,3-Triazine* bisubstitués, que les composés (5) **4,5-dichloro-1,2,3-Triazine** et (6). **5,6-dichloro-1,2,3-Triazine** présentent le même gap énergétique LUMO -HOMO (**0.1876ev**), donc ils sont équivalents chimiquement, parce que la molécule *1,2,3-Triazine* présente une symétrie avec un moment dipolaire équivalent ( **$\mu = 3.700$  debye**).
- ✓ dans les *1,2,3-Triazine* disubstitués, le composé (7) : **4,6-dichloro-1,2,3-Triazine** présente comme le plus faible gap **HOMO-LUMO** égale (**0.1841**) donc il est le plus actif chimiquement.
- ✓ les composés (2) et (4) est le plus active chimiquement pour tous les *1,2,3-triazines* substitués par **chlorure**, donc l'écoulement des électrons facile, ce qui rend la molécule molle et plus réactive.

### CHAPITRE III : Etude De La Géométrie Et Des Propriétés Electroniques Des Différentes De Conformations De 1,2,3-Triazine



*Figure III. 6 : Les Orbitales Moléculaires HOMO Et LUMO Du Composé (4) :  
6-chloro-1,2,3-Triazine En Utilisant La Méthode DFT.*

#### B) LA SUBSTITUTION PAR LE CYANURE

\* $\Delta E$  : écart (LUMO-HOMO) : HOMO (u.a), LUMO (u.a),  $\mu$  (debye) par Gaussian 9.0

*Tableau N°III-10 : Valeurs Energétiques De 1,2,3-Triazine Et Ses Dérivés Substitués  
Par Le CN*

	Composé	HOMO (u.a)	LUMO (u.a)	$\Delta E$ (u.a)	$\mu$ (debye)
1	1, 2,3-Triazine	-0.2696	-0.0859	0.1837	5.2426
2	4-cyano-1,2,3-Triazine	-0.2945	-0.1241	<b>0.1704</b>	4.8826
3	5-cyano-1,2,3-Triazine	-0.2945	-0.1310	0.1635	1.2546
4	6-cyano-1,2,3-Triazine	-0.2945	-0.1241	<b>0.1704</b>	4.8826
5	4,5- dicyano-1,2,3-Triazine	-0.3058	-0.1465	<u>0.1593</u>	2.8612
6	5,6- dicyano-1,2,3-Triazine	-0.3170	-0.1577	<u>0.1593</u>	2.9771
7	4,6- dicyano-1,2,3-Triazine	<b>-0.31661</b>	<b>-0.15222</b>	<b>0.1644</b>	<b>1.9980</b>
8	4,5,6-tricyano-1,2,3-Triazine	-0.3348	-0.1760	0.1588	0.8655

### CHAPITRE III : Etude De La Géométrie Et Des Propriétés Electroniques Des Différentes De Conformations De 1,2,3-Triazine

*Tableau N°III-11 : Charges nette atomiques de 1, 2,3-Triazine et ses dérivés substitués par le CN*

<b>1</b>	<b>N-1</b>	<b>N-2</b>	<b>N-3</b>	<b>C-4</b>	<b>C-5</b>	<b>C-6</b>
	- 0.079	-0.017	-0.079	-0.318	0.342	-0.318
<b>2</b>	<b>N-1</b>	<b>N-2</b>	<b>N-3</b>	<b>C-4</b>	<b>C-5</b>	<b>C-6</b>
	-0.049	-0.031	-0.021	0.170	0.599	-0.293
<b>3</b>	<b>N-1</b>	<b>N-2</b>	<b>N-3</b>	<b>C-4</b>	<b>C-5</b>	<b>C-6</b>
	-0.008	-0.045	-0.008	-0.147	0.895	-0.147
<b>4</b>	<b>N-1</b>	<b>N-2</b>	<b>N-3</b>	<b>C-4</b>	<b>C-5</b>	<b>C-6</b>
	-0.021	-0.031	-0.049	-0.293	0.599	0.170
<b>5</b>	<b>N-1</b>	<b>N-2</b>	<b>N-3</b>	<b>C-4</b>	<b>C-5</b>	<b>C-6</b>
	-0.246	0.001	-0.301	0.334	0.154	0.157
<b>6</b>	<b>N-1</b>	<b>N-2</b>	<b>N-3</b>	<b>C-4</b>	<b>C-5</b>	<b>C-6</b>
	-0.002	0.049	-0.049	-0.123	1.672	0.039
<b>7</b>	<b>N-1</b>	<b>N-2</b>	<b>N-3</b>	<b>C-4</b>	<b>C-5</b>	<b>C-6</b>
	-0.005	-0.021	-0.005	0.110	0.869	0.110
<b>8</b>	<b>N-1</b>	<b>N-2</b>	<b>N-3</b>	<b>C-4</b>	<b>C-5</b>	<b>C-6</b>
	-0.020	0.082	-0.020	0.167	1.949	0.167

<b>1</b>	<b>H-4</b>		<b>H-5</b>		<b>H-6</b>	
	0.157		0.156		0.157	
<b>2</b>	<b>CN-4</b>		<b>H-5</b>		<b>H-6</b>	
	-0.243	-0.478	0.178		0.168	
<b>3</b>	<b>H-4</b>		<b>CN -5</b>		<b>H-6</b>	
	0.178		-0.404	-0.490	0.178	
<b>4</b>	<b>H-4</b>		<b>H-5</b>		<b>CN -6</b>	
	0.168		0.178		-0.243	-0.478
<b>5</b>	<b>CN -4</b>		<b>CN -5</b>		<b>H-6</b>	
	0.348	-0.433	0.244	-0.432	0.173	
<b>6</b>	<b>H-4</b>		<b>CN -5</b>		<b>CN -6</b>	
	0.188		-0.700	-0.483	-0.136	-0.457
<b>7</b>	<b>CN -4</b>		<b>H-5</b>		<b>CN -6</b>	
	-0.136	-0.491	0.196		-0.136	-0.491
<b>8</b>	<b>CN -4</b>		<b>CN -5</b>		<b>CN -6</b>	
	-0.152	-0.455	-0.630	-0.482	-0.152	-0.455

### CHAPITRE III : Etude De La Géométrie Et Des Propriétés Electroniques Des Différentes De Conformations De 1,2,3-Triazine

---

#### ❖ INTERPRETATIONS DES RÉSULTATS OBTENUS

- ✓ On remarque dans les *1,2,3-Triazine* mono substitués, les composés (2) : **4- cyano -1,2,3-Triazine** et (4) : **6- cyano -1,2,3-Triazine** présentent le même le plus **faible** gap énergétique LUMO -HOMO (**0.1704** ev), donc ils sont équivalents chimiquement, parce que la molécule *1,2,3-Triazine* présente une symétrie avec un moment dipolaire équivalent ( $\mu = 4.8826$  debye).
- ✓ Même remarque pour les *1,2,3-Triazine* bisubstitués, que les composés (5) **4,5- dicyano -1,2,3-Triazine** et (6). **5,6- dicyano -1,2,3-Triazine** présentent le même le plus **faible** gap énergétique LUMO -HOMO (**0.1593**\_ev), donc ils sont équivalents chimiquement, parce que la molécule *1,2,3-Triazine* présente une symétrie avec un moment dipolaire presque equivalent.
- ✓ les composés (5 et 6) est le plus active chimiquement pour tous les *1,2,3-triazines* substitués par **cyanure**, donc l'écoulement des électrons facile, ce qui rend la molécule molle et plus réactive.

## CHAPITRE III : Etude De La Géométrie Et Des Propriétés Electroniques Des Différentes De Conformations De 1,2,3-Triazine

---

### III.3. CONCLUSION

- ✓ On a réalisé une comparaison structurale et électronique avec des différentes méthodes théoriques (**Ab-initio**, **DFT**) et on a trouvé une **similitude** entre les résultats obtenus par les deux méthodes.
- ✓ Par la comparaison entre les résultats .on remarque que la méthode de **DFT** la méthode la **plus proche** aux **résultats expérimentaux** et la plus approprié pour faire des calculs sur le noyau *1,2,3-Triazine*.
- ✓ L'étude géométrique permet de voir clairement que la forme générale de *1,2,3-Triazine* est **plane parfait**, on remarque aussi qu'il y a une **symétrie** ( $C_{2v}$ ).
- ✓ L'étude de l'effet de la substitution sur notre noyau par les groupements donneurs : **méthyle** et les groupements accepteurs : **chlore** et **cyanure** se présente comme suit :
- ✓ L'influence de la substitution par un **méthyle** sur *1,2,3-Triazine* montre que :

Par comparaison entre les gaps **HOMO-LUMO** en montre que les plus actives chimiquement sont :

- le composé (4) pour les *1,2,3-Triazine* monosubstitués par **méthyle**.
- le composé (7) pour les *1,2,3-Triazine* disubstitués par **méthyle**.

Le composé le plus actif pour tous les *1,2,3-Triazine* substitués par **méthyle** est le composé (4) par ce qu'il présente le plus **faible** gap **HOMO-LUMO** (0.1820) .

- ✓ L'étude de l'effet de la substitution sur le noyau de base de *1,2,3-Triazine* par le groupement **chlore** et **cyanure** montre que :

Par comparaison entre les gaps **HOMO-LUMO** en montre que les plus actives chimiquement sont :

- les composés (2) et (4) ont le même gap **HOMO-LUMO** pour les *1,2,3-Triazines* monosubstitués par **chlorure**. (0.1837)
- Le composés (5) et (6) ont le même gap **HOMO-LUMO** pour les *1,2,3-Triazines* disubstitué par **chlorure**.(0.1876)

### CHAPITRE III : Etude De La Géométrie Et Des Propriétés Electroniques Des Différentes De Conformations De 1,2,3-Triazine

---

Le composé le plus actif pour tous les **1,2,3-Triazines** substitués par **chlore** est le composé (2) et (4) par ce qu'il présente le **plus faible gap HOMO-LUMO (0.1837)**.

- ✓ Dans le composé (4): **6-Méthyl-1,2,3-Triazine**, la charge **positive** la plus importante se trouve sur le carbone **C<sub>4</sub> (0.515)**, donc cette position est la plus privilégiée pour subir une attaque **nucléophile**, et la charge **négative** la plus importante se trouve sur le carbone **C<sub>5</sub> (-0.337)** donc il est le plus privilégié pour subir une attaque **électrophile**.
- ✓ On remarque pour chaque substitution d'un atome d'hydrogène par d'un groupement **chlorure sur le noyau de base**, le gap **HOMO-LUMO augmente**.
- ✓ On remarque pour chaque substitution d'un atome d'hydrogène par d'un groupement **cyanure sur le noyau de base**, le gap **HOMO-LUMO diminue**.

On a comparé les composés **monosubstitués** par des substitutions différentes de **chlore**, **cyanure** et **méthyle**, on trouve que les composés **monosubstitués** en **méthyle** sont **le plus actifs**, ils présentent un gap (HOMO-LUMO) le **plus faible**.

## **CHAPITRE III : Etude De La Géométrie Et Des Propriétés Electroniques Des Différentes De Conformations De 1,2,3-Triazine**

---

### **III.4. REFERENCES**

- [1] Atelier thématique « Modélisation des propriétés de molécules : pratique du logiciel Gaussian » Reims - 2009
- [2] Frisch J.M. et al. Gaussian 03, Revision B.05, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.
- [3] Frenkel D., Smit B., Understanding molecular simulation: from algorithms to applications. Academic Press, London, 2nd ed., 2002.
- [4] Leach A.R., Molecular modeling. Principles and applications. Prentice Hall, Harlow, 2nd ed., 2001
- [5] Santiso E.E., Gubbins K.E., Multi-scale molecular modeling of chemical reactivity. Molecular Simulation 30, 699-748, 2004
- [6] W.J. Hehre, Practical Strategies for Electronic Structure Calculations, Wave functions", Inc., Irvine, California 1995.
- [7] E. R. Davidson, "Quantum theory of matter: introduction," Chemical Reviews, vol. 91, p. 649, 1991.
- [8] G. Grant W .Richards, "computational Chemistry" Oxford chemistry Primers Oxford ,1995.
- [9] N.H. de Leeuw D. Mkhonto, and C .R. A.Caltow, J.Phys .chem.B.,2003,107,1
- [10] A.Kumar. .B.P .Yadav .and D. Tripathi, Asian J. Chem., 2006, 4, 2458-2462 B. Bak, D. Christensen, L. Hansen-Nygaard, J. Rastrup-Andersen, J. Mol. Spectrosc. 7 (1961) 58.T. Ogata, K. Kozima, J. Mol. Spectrosc. 42 (1972) 38.
- [11] D. Dopp and H. Dopp "1,2,3-Triazines and their Benzo Derivatives" Universitat Duisburg-Essen, Essen, Germany @ 2008 Elsevier Ltd. All rights reserved.

# *Chapitre IV*

*Etude de la relation structure-  
activité dans une série de 1,2,3  
triazine*

# CHAPITRE IV : Etude De La Relation Structure-Activité Dans une Série de 1,2,3-Triazine

---

## IV.1. INTRODUCTION

La Relation Quantitative Structure et Activité (QSAR) est un outil permet d'expliquer l'interaction des composés chimiques avec les sujets actuels, le principe des méthodes QSAR est comme leur nom l'indique, de mettre en place une relation mathématique reliant de manière quantitative des propriétés moléculaires, appelées descripteurs, avec une observable macroscopique (activité biologique, toxicité, propriété physico-chimique, etc.), pour une série des molécules biologiquement actives à l'aide des méthodes d'analyse de données [1].

Dans ce travail, nous nous intéressons à l'étude des propriétés physico-chimiques de **1,2,3-Triazine** et ses dérivés qui permettent de prévoir les paramètres physicochimiques qui sont influents sur l'activité biologique, afin de prédire l'activité biologique de nouvelles molécules, c'est pour cette raison on a met le choix d'une série de douze dérivés de **1,2,3-Triazine** avec des différents descripteurs physico-chimiques [2].

## IV.2. LES PARAMETRES AMPHIPHILIQUES

### IV.2.1.VOLUME ET SURFACE MOLECULAIRE

Le volume moléculaire et la surface moléculaire sont défini par détermination du volume (ou la surface) occupé par l'enveloppe de Van der Waals de la molécule considérée.

Le volume est défini par la relation

$$V = \frac{MW}{d} \quad (1)$$

Où:

**MW:** est la masse moléculaire.

**D:** est la densité [3]

### IV.2.2. POLARISABILITE

La polarisabilité désigne un phénomène causé par le moment des charges électriques de l'atome. Une molécule placée dans un champ électrique E subit une

## CHAPITRE IV : Etude De La Relation Structure-Activité Dans une Série de 1,2,3-Triazine

---

déformation et acquiert un moment électrique dipolaire induit proportionnel au champ E [4], les polarisabilités sont exprimées en Å<sup>3</sup>. Elles ont la dimension d'un volume. La polarisabilité atomique augmente avec la taille des atomes.

$$P_{(e)} = \epsilon_0 \alpha E \quad (2)$$

Où :

$P_{(e)}$  : Coefficient de polarisabilité.

$\epsilon_0$  : Constante diélectrique.

$\alpha$  : Moment électrique dipolaire induit.

### IV.3. L'ENERGIE D'HYDRATATION

L'hydratation est un des facteurs clé qui déterminent la conformation, la stabilité et les interactions des protéines et donc leurs fonctions biologiques. Par exemple, dans les liaisons qui impliquent des sites d'interactions principalement hydrophobes, l'hydratation est la contribution énergétique principale.

Il a été montré que l'hydratation représente jusqu'à 50% de l'affinité et de la spécificité dans les mécanismes de reconnaissance moléculaire. L'association entre une protéine et un ligand (ou principe actif) est généralement accompagnée par un départ de molécules d'eau. Celui-ci fournit une contribution à la fois entropique et enthalpique à l'énergie qui provient de la différence d'activité de l'eau entre la solution et la sphère d'hydratation de la protéine et du ligand. Par conséquent un changement de l'activité de l'eau peut modifier les propriétés de la liaison. Ces mécanismes ont un impact important dans la conception de principes actifs qui doivent posséder une affinité importante et spécifique pour une cible thérapeutique donnée [5].

### IV.2.4. REFRACTIVITE MOLAIRE

Un autre moyen d'évaluer le facteur stérique est fourni par un paramètre qu'on appelle la réfractivité molaire (RM).il s'agit cette fois une mesure du volume qui est occupé par un atome ou par un groupe d'atomes.la RM s'obtient grâce à l'équation suivante :

## CHAPITRE IV : Etude De La Relation Structure-Activité Dans une Série de 1,2,3-Triazine

---

$$MR = \frac{(n^2 - 1)}{(n^2 + 2)} \times \frac{MM}{d}$$

OU :

**n**: est l'indice de réfraction

**MM** : masse molaire moléculaire

Le terme **MM /d** définit un volume.

Tandis que  $(n^2-1) / (n^2+2)$  représente un facteur de correction qui prend en considération la facilité avec laquelle le substituant peut être polarisé. Ceci est particulièrement important si le substituant possède des électrons  $\pi$  ou des paires électroniques libres [6].

### IV.2.5. L'HYDROPHOBICITE

Le caractère hydrophobe d'une drogue est crucial en ce qui concerne la facilité avec laquelle elle traverse les membranes cellulaires et peut également être un facteur important lors de ses interactions avec le récepteur, il est donc important de pouvoir le quantifier.

#### IV.2.5.1. LE COEFFICIENT DE PARTAGE (P)

Il serait avantageux de n'être pas obligé de synthétiser chaque composé pour mesurer son coefficient de partage.

L'algorithme du coefficient rapport [7] :

**P = concentration de la drogue dans l'octanol / concentration de la drogue dans l'eau**

## CHAPITRE IV : Etude De La Relation Structure-Activité Dans une Série de 1,2,3-Triazine

---

Permet d'estimer la biodisponibilité d'une molécule

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

Dans cette partie du travail, nous nous intéressons à l'étude de la lipophilie des **1,2,3-Triazine** biologiquement actives à une interface hydrophobe/hydrophile [3].

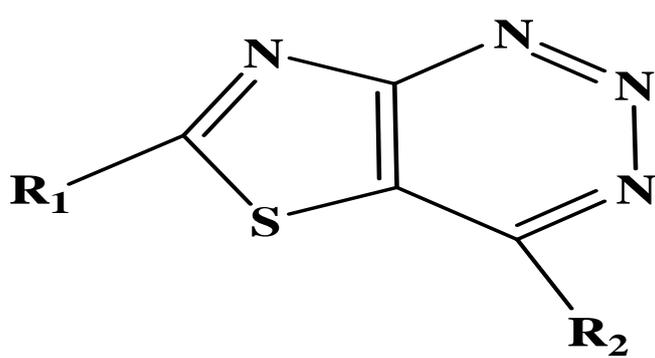
### IV.3. PROPRIETES STRUCTURALES DU NOYAU DE 1,2,3-TRIAZINE ET SES DERIVES

La structure de base de la série des dérivés de 1,2,3-triazine possède une activité Anti-angiogenic (INHIBITEUR VEGFR-2) [8].

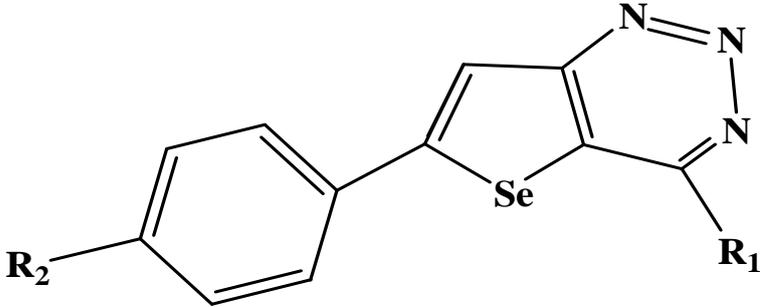
La différence structurale entre le noyau de base de 1,2,3-triazine et ses dérivés est affichée dans le tableau suivante.

## CHAPITRE IV : Etude De La Relation Structure-Activité Dans une Série de 1,2,3-Triazine

Tableau IV.1 : Nomenclature Des Dérivés De 1,2,3-Triazine

Comp. de Série	Structure	Nomenclature selon l'UPAC	Réf.
 <p style="text-align: center;"><b>thiazolo[4,5-<i>d</i>][1,2,3]triazine</b></p>			
	R1	R2	[8].
<b>1</b>	S-Me	Cl	4-chloro-6-(methylthio)thiazolo[4,5- <i>d</i> ][1,2,3]triazine [8].
<b><u>2</u></b>	NH-Ph	Cl	<u>4-chloro-N-phenylthiazolo[4,5-<i>d</i>][1,2,3]triazine-6-amine</u> [8].
<b>3</b>	1-Pyrrolidinyl	Cl	4-chloro-6-(pyrrolidin-1-yl)thiazolo[4,5- <i>d</i> ][1,2,3]triazine [8].
<b><u>4</u></b>	1-Pyrrolidinyl	1-Pyrrolidinyl	<u>4,6-di(pyrrolidin-1-yl)thiazolo[4,5-<i>d</i>][1,2,3]triazine</u> [8].

## CHAPITRE IV : Etude De La Relation Structure-Activité Dans une Série de 1,2,3-Triazine

Comp. de Série	Structure	Nomenclature selon l'UPAC	Réf.	
	 <p style="text-align: center;"><b>Selenopheno[3,2-d][1,2,3]triazine</b></p>			
	<b>R<sub>1</sub></b>	<b>R<sub>2</sub></b>	<b>[8].</b>	
<b>5</b>	<b>Cl</b>	<b>H</b>	<b>4-chloro-6-phynylselenopheno[3,2-d][1,2,3]triazine</b>	<b>[8].</b>
<b>6</b>	<b>Cl</b>	<b>Cl</b>	<b>4-chloro-6-(4-chlorophenyl) selenopheno[3,2-d][1,2,3]triazine</b>	<b>[8].</b>
<b>7</b>	<b>Cl</b>	<b>CH<sub>3</sub></b>	<b>4-chloro-6-p-tolylselenopheno[3,2-d][1,2,3]triazine</b>	<b>[8].</b>
<b>8</b>	<b>Cl</b>	<b>OCH<sub>3</sub></b>	<b>4-chloro-6-(4-methoxyphenyl) selenopheno[3,2-d][1,2,3]triazine</b>	<b>[8].</b>
<b>9</b>	<b>1-Pyrrolidinyl</b>	<b>Cl</b>	<b>6-(4-chlorophenyl)-4-(pyrrolidin-1-yl) selenopheno[3,2-d][1,2,3]triazine</b>	<b>[8].</b>
<b>10</b>	<b>1-Pyrrolidinyl</b>	<b>H</b>	<b>6-phenyl-4-(pyrrolidin-1-yl) selenopheno[3,2-d][1,2,3]triazine</b>	<b>[8].</b>

## CHAPITRE IV : Etude De La Relation Structure-Activité Dans une Série de 1,2,3-Triazine

### IV.4. ETUDE DES PROPRIETES QSAR DES DERIVES DE 1,2,3-TRIAZINE

Dans cette partie de notre étude, on a étudié quelque propriété physico-chimique de dérivés de 1,2,3-Triazine.

L'estimation des paramètres amphiphiles a été réalisée par la méthode QSAR en utilisant le logiciel Hyper Chem 8.0.8 [9] pour le calcul des paramètres à l'interface octanol/eau.

La polarisabilité a été calculée à l'aide d'une formule empirique par addition d'incrémentes Atomiques suivant la méthode de Miller [10], avec une précision sur le calcul de 3%.

Nous avons étudié sept propriétés physico-chimiques de la série de dix dérivés de 1,2,3-Triazine, les propriétés mis en jeu sont :

La surface grille (**SAG**), le volume moléculaire (**V**), l'énergie d'hydratation (**HE**), la lipophile (**Log P**), la réfractivité molaire (**MR**), la polarisabilité (**Pol**) et la masse moléculaire (**W**) représentées sur le tableau suivant :

**Tableau IV.2 : Les Paramètres Physico-Chimiques Des Dérivés De 1.2.3-Triazine**

Comp (A)	V(Å <sup>3</sup> )	SAG (Å <sup>2</sup> )	W (amu)	Pol (Å <sup>3</sup> )	MR (Å <sup>3</sup> )	Log P	HE (Kcal/mol)
<b>1</b>	<b>533.05</b>	<b>322.37</b>	<b>218.68</b>	<b>20.06</b>	<b>56.93</b>	2.82	-14.74
<b>2</b>	658.18	336.07	263.70	26.24	77.32	2.79	<b><u>-17.77</u></b>
<b>3</b>	623.50	334.36	241.70	23.15	65.28	<b><u>2.85</u></b>	-12.68
<b>4</b>	787.70	379.63	276.36	29.14	80.97	2.78	<b><u>-9.31</u></b>
<b>5</b>	661.31	338.55	298.63	26.40	73.32	-0.70	-13.45
<b>6</b>	705.07	375.88	333.08	28.33	78.04	-0.92	-13.11
<b>7</b>	714.58	383.69	312.66	28.23	77.60	<b><u>-0.54</u></b>	-12.26
<b>8</b>	739.81	399.83	328.66	28.87	79.69	-1.69	-15.06
<b>9</b>	<b>865.05</b>	<b>404.09</b>	<b>367.74</b>	<b>34.31</b>	<b>93.73</b>	-0.99	-9.95
<b>10</b>	820.86	366.19	333.29	32.39	89.01	-0.77	-10.29

## CHAPITRE IV : Etude De La Relation Structure-Activité Dans une Série de 1,2,3-Triazine

### INTERPRETATION DES RESULTATS DU TABLEAU IV.2

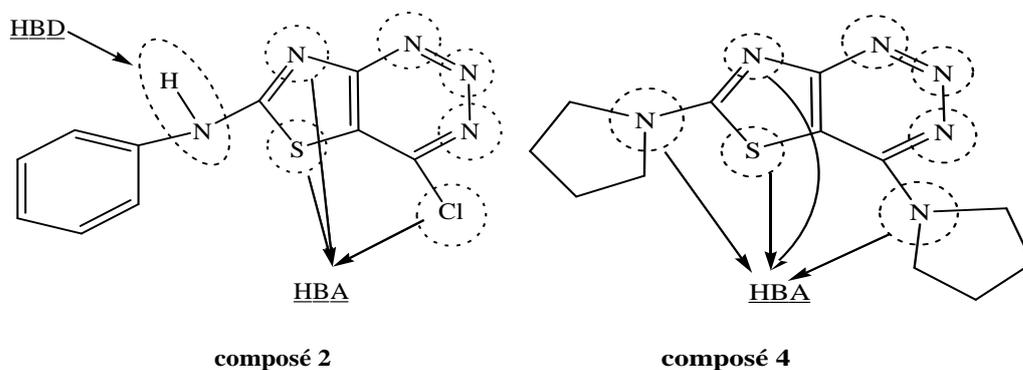
A lumière de ces résultats, on remarque que les valeurs de la polarisabilité sont généralement proportionnelles aux valeurs des surfaces et des volumes, l'ordre croissance de la polarisabilité pour ces composés est : **9-10-4-8-6-7-5-2-3-1**.

L'ordre de la polarisabilité est presque le même pour les volumes, mais il est un peu différent pour l'ordre des surfaces ; cela est dû essentiellement au repliement des surfaces de quelques structures par rapport à la majorité des structures étendus. Ceci s'explique aussi par la relation entre la polarisabilité et le volume, pour les molécules relativement non polaires. Ces derniers sont liés directement, car les centres de gravité des charges négatives et positives, en absence de champ extérieur se coïncident et le moment dipolaire de la molécule est nul. La polarisabilité de la molécule ne dépend que de son volume, l'agitation thermique des molécules non polaires n'a aucune influence sur l'apparition de moments dipolaires dans ces molécules, donc la polarisabilité ne dépend pas de la température.

Par contre pour les molécules polaires, la polarisabilité de la molécule ne dépend pas uniquement du volume mais dépend aussi d'autres facteurs à savoir la température, en raison de la présence du dipôle permanent [11].

L'énergie d'hydratation en valeur absolue, la plus importante est celle de composé **2** (17.77 kcal/mol) et la plus faible est celle de la composé **4** (9.31 kcal/mol).

Le composé 2 possède un site donneur de proton (NH sur le groupement alkyl) et six sites accepteurs de proton (1N, 1S sur le groupement alkyl et 3N, 1Cl sur le cycle principal). Par contre Le composé 4 ne possède pas de site donneurs mais il a sept sites accepteurs (3N, 1S, sur le groupement alkyl, et 3N sur le cycle principal).



## CHAPITRE IV : Etude De La Relation Structure-Activité Dans une Série de 1,2,3-Triazine

---

La différence essentielle entre ces composés, que le deuxième composé a la valeur d'énergie d'hydratation la plus faible est le manque de sites donneurs de protons pour le second. Cette propriété favorise le premier composé, qui a une activité biologique Anti-angiogenic, non seulement par la fixation sur le récepteur, mais en plus l'active, c'est-à-dire déclenche une série de réactions enzymatiques. Il s'agit donc d'un antagoniste par rapport au récepteur.

On remarque que les valeurs de réfractivités molaires est proportionnelles aux valeurs des volumes dans les composés. Aussi les valeurs en pris entre [56.93---93.73] A<sup>o3</sup> dans cette série.

En effet dans les milieux biologiques les molécules polaires, s'entourent de molécules d'eau. Il s'établit des liaisons hydrogènes entre une molécule d'eau et ces molécules. Les sites donneurs de proton interagissent avec l'atome d'oxygène de l'eau et les sites accepteurs de proton avec l'atome d'hydrogène. Les premiers correspondent aux complexes avec la plus forte liaison hydrogène. Ces molécules hydratées se déshydratent au moins partiellement avant et lors de leurs interactions. Ces interactions de faible énergie, que l'on observe notamment entre messagers et récepteurs, sont généralement réversibles [12].

Les résultats obtenus par calcul de Log P de dérivés de 1,2,3-triazine, montrent que toutes les composés de la molécule (A) présentent le coefficient de partage Log P > 0. ces composés ont le caractère hydrophobe.

Les valeurs de Log P des composés (1-2-3-4) sont dans le domaine des valeurs optimales (0 < Log P < 3) donc on peut dire que ces composés ont une activité biologique optimale (perméabilité, solubilité).

On trouve aussi quelques valeurs de Log P < 0 comme pour les composés de la molécule (B) : 5-6-7-8-9-10 qui sont trop hydrophiles (mauvaise perméabilité de bicouche lipidique), et ces composés présentent une meilleure tolérance gastrique.

## CHAPITRE IV : Etude De La Relation Structure-Activité Dans une Série de 1,2,3-Triazine

---

### IV.5. CONCLUSION

- ✓ *Les valeurs de la polarisabilité sont presque proportionnelles aux valeurs des surfaces, des volumes, et même pour les valeurs des masses.*
- ✓ *L'énergie d'hydratation en valeur absolue, la plus importante dans les deux séries est celle de composé (2) (17.77 Kcal/mol), et la plus faible est celle de composé (4) (9.31 Kcal/mol). Donc le composé (2) a par conséquence une meilleure distribution dans les tissus.*
- ✓ *Les valeurs de réfractivités molaires est proportionnelles aux valeurs des volumes, les valeurs des réfractivités molaires varié entre [56.93---93.73] A<sup>•3</sup>.*
- ✓ *Le composé 7 (-0.54) possède la valeur la plus basse de Log P. Ce composé sont trop hydrophiles (mauvaise perméabilité de bicouche lipidique).*

## CHAPITRE IV : Etude De La Relation Structure-Activité Dans une Série de 1,2,3-Triazine

---

### IV.6. REFERENCE

- [1] G. Fayet, Développement de modèles QSAR pour la prédiction des propriétés d'explosibilité des composés nitroaromatiques, Thèse de doctorat de l'université pierre et marie curie, Paris VI, 2010.
- [2] J. Lavrado, R. Moreira, Antitrypanosomal and cysteine protease inhibitor activities of alkyldiamine cryptolepine derivatives, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* vol 22. 6256–6260, 2011.
- [3] Y. Cohen, "Pharmacologie moléculaire", *Masson*, paris, 1978.
- [4] TAMMO (Theoretical Analysis of Molecular Membrane Organization) *Editions CRC, Press*: Boca Raton, Florida, USA (1995).
- [5] <http://www.lps.ens.fr/-Postdoc-thesis-training-offer->
- [6] livre chimie pharmaceutique page 271.
- [7] Chimie Pharmaceutique ou Chimie Médicinale, BCM 400, YvesDory, Yves. Dory @ U She rbroke.
- [8] E. Perspicace, V. Jouan-Hureau, R. Ragno, F. Ballante, S. Sartini, C. La Motta, F. Da Settimo, B. Chen, G. Kirsch, S. Schneider, B. Faivre, S. Hesse ( Design, synthesis and biological evaluation of new classes of thieno [3,2-d]pyrimidinone and thieno[1,2,3]triazine as inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor-2 (VEGFR-2) ), *European Journal of Medicinal Chemistry* 63.(2013).765-781
- [9] HyperChem 8.0.8 (Molecular Modelling System) Hyper Chem, Inc., 1115 NW 4<sup>th</sup> Street, Gainesville, FL 32601; USA, (2002).
- [10] K. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, 112, 8533.
- [11] B. Yavorski et A. Detlaf, "Aide-mémoire de physique", p.376, *Editions Mir, Moscou*, 1980
- [12] S. Belaidi, M. Omari, T. Lanez et A. Dibi, *J. Soc. Alger. Chim.*, 2004, 14, 27.

*Conclusion  
générale*

### CONCLUSION GENERALE

Le présent travail se place dans le contexte d'une recherche fondamentale et originale sur le **1,2,3-triazines** et ses dérivés.

Ce travail aspirait à un double objectif :

Le premier est l'étude des propriétés structurales et électronique du noyau de base **1,2,3-Triazine** par les différentes méthodes de calculs :

- ✓ La méthode semi-empirique :AM1,
- ✓ La méthode quantique ab-initio /HF,
- ✓ La théorie de densité fonctionnelle DFT.

Les résultats montrent que la comparaison structurale et électronique pour un exemple type du noyau de base de **1,2,3-Triazine** révèle des résultats similaires entre les résultats expérimentales et les différentes méthodes de calcul, et on a trouvé que DFT/B3LYP: (6-31G+ (d,p) ) est le plus appropriés au valeurs expérimentales.

Puis, nous avons étudié l'influence d'un substituant sur la stéréosélectivité où on a introduit un radical méthyle, chlore et cyanure dans diverses positions sur le noyau de base.

On a trouvé dans la série de la **1,2,3-Triazine** substituée par le méthyle que les composés les plus actifs chimiquement sont :

- le composé (4) pour les **1,2,3-Triazine** monosubstitué par le méthyle.
- le composé (7) pour les **1,2,3-Triazine** disubstitué par le méthyle.

Le composé le plus actif pour tous les **1,2,3-triazines**, substitués par le méthyle, est le composé (04) par ce qu'il présente le plus faible gap HOMO-LUMO (**0.1820**). Les charges négatives les plus importantes se trouvent sur le carbone **C<sub>4</sub>** (**-0.337**). Le carbone **C<sub>4</sub>** est le plus privilégié pour subir une attaque électrophile. Les charges positives les plus importantes se trouvent sur le carbone **C<sub>5</sub>** (**0.515**) et c'est ce carbone qui est le plus privilégié pour subir une attaque nucléophile.

L'étude de l'effet de la substitution sur le noyau de base de **1,2,3-Triazine** par le groupement chlore et cyanure montre que : par comparaison entre les gaps HOMO-LUMO, les molécules les plus actives chimiquement sont :

## Conclusion Générale

---

- les composés (2) et (4) ont le même gap **HOMO-LUMO** pour les **1,2,3-Triazines monosubstitués** par le chlore. Même résultats pour les substitués par le cyanure.
- On remarque pour chaque substitution d'un atome d'hydrogène par un groupement chlorure sur le noyau de base, le gap **HOMO-LUMO** augmente.
- On remarque pour chaque substitution d'un atome d'hydrogène par un groupement cyanure sur le noyau de base, le gap **HOMO-LUMO** diminue.
- En comparant les composés monosubstitués par des substitutions différentes, le chlore, cyanure et méthyle, on trouve que les composés monosubstitués en méthyle sont le plus actifs, ils présentent un gap (HOMO-LUMO) le plus faible.

Le deuxième objectif est l'étude de la relation structure-activité dans des dérivés de **1,2,3-Triazine** dont le but de montrer les motifs structuraux dans l'activité biologique et les propriétés tensioactives des **1,2,3-Triazine** à l'interface hydrophobe/ hydrophile.

Les valeurs de la polarisabilité sont généralement proportionnelles aux valeurs des surfaces, des volumes et même des valeurs des masses.

L'énergie d'hydratation en valeur absolue la plus importante est celle de composé **2** (**17.77 kcal/mol**) et la plus faible est celle du composé **4** (**9.31kcal/mol**). Donc le composé (2) a par conséquence les meilleures distributions dans les tissus.

Les valeurs de Log P des composés (1-2-3-4) sont dans le domaine des valeurs optimales ( $0 < \log P < 3$ ), donc on peut dire que ces composés ont une activité biologique optimale (perméabilité, solubilité).

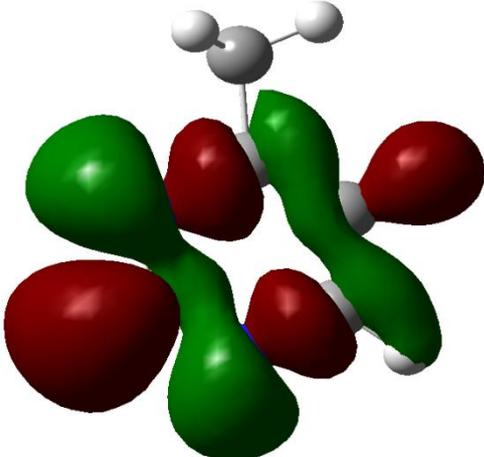
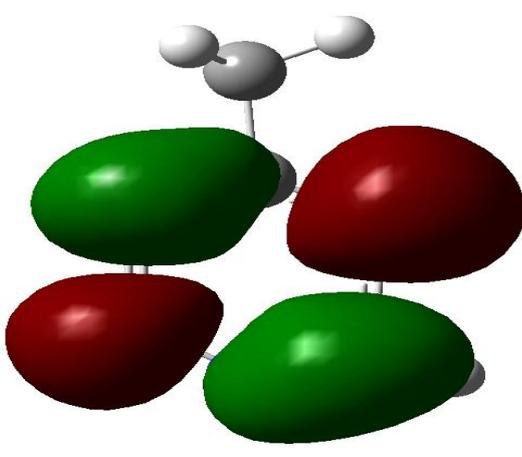
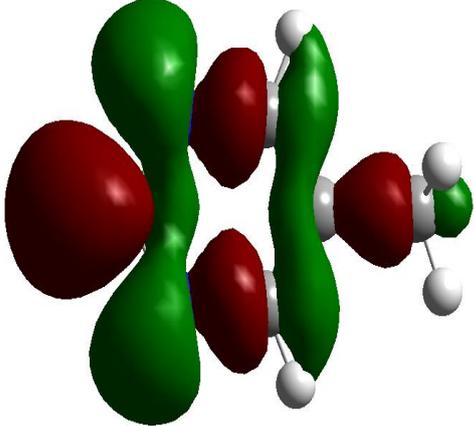
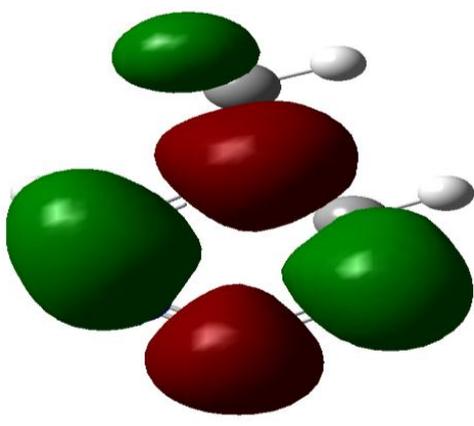
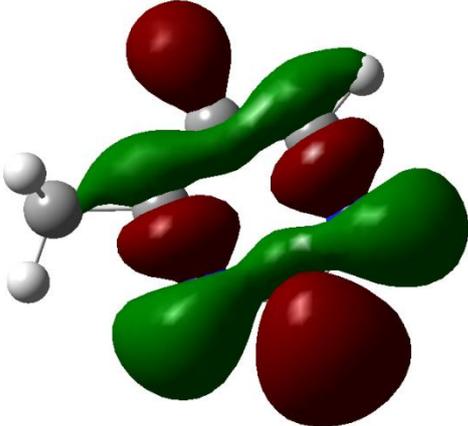
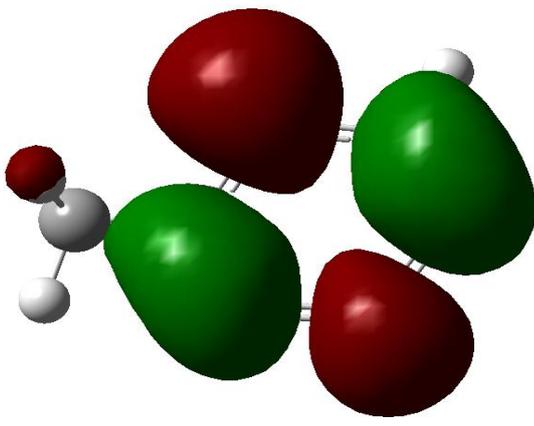
On trouve aussi quelques valeurs de Log P < 0 comme pour les composés de la molécule (B) : **5-6-7-8-9-10** qui sont trop hydrophiles (mauvaise perméabilité de bicouche lipidique).

Le composé **7** (**-0.54**) possède la valeur la plus basse de Log P. Ce composé est trop hydrophiles.

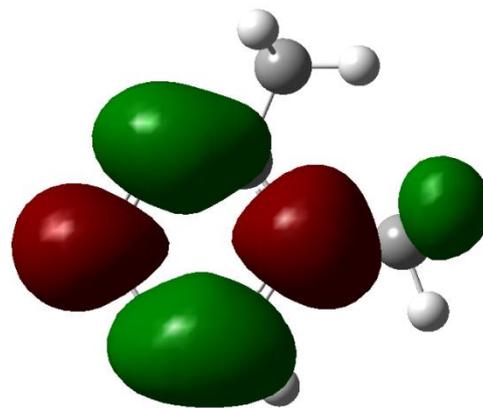
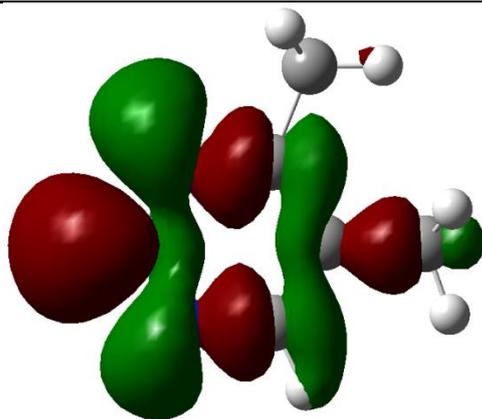
*Annexe*

*A*

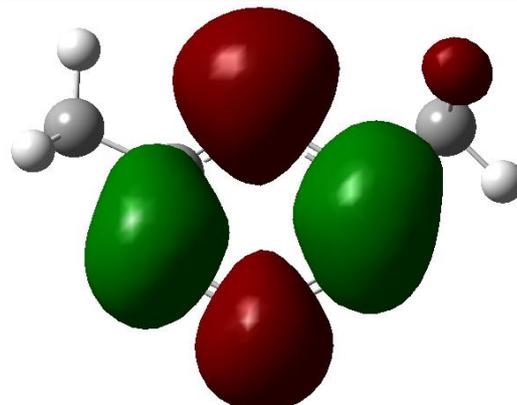
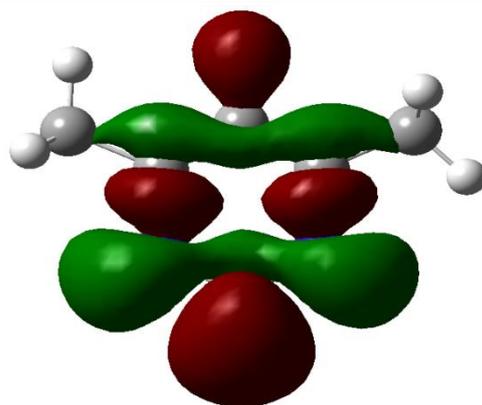
## *Substitution par Méthyle*

<i>Comp.</i>	<i>HOMO</i>	<i>LUMO</i>
4-méthyl- 1,2,3- Triazine		
5-méthyl- 1,2,3- Triazine		
6-méthyl- 1,2,3- Triazine		

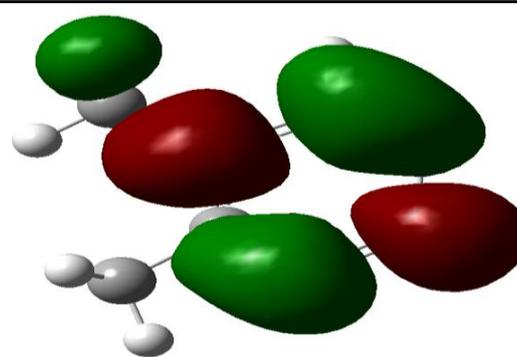
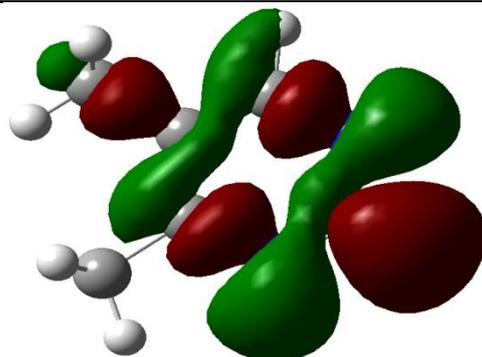
4,5-Diméthyl-1,2,3-Triazine



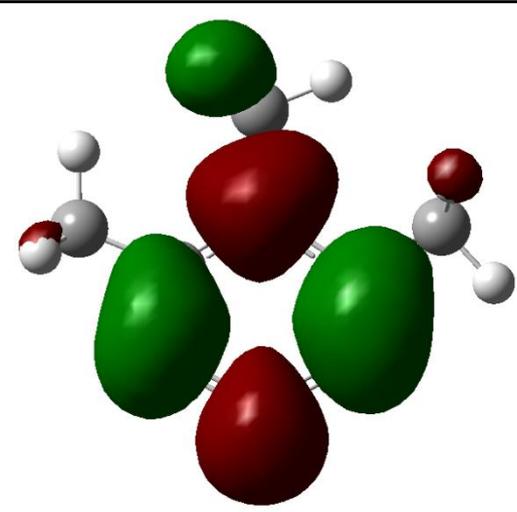
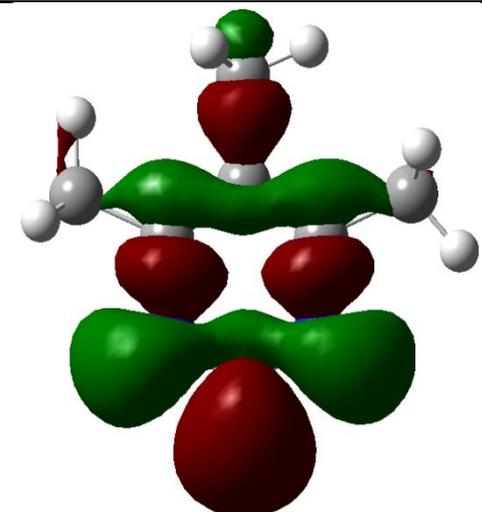
4,6-Diméthyl-1,2,3-Triazine



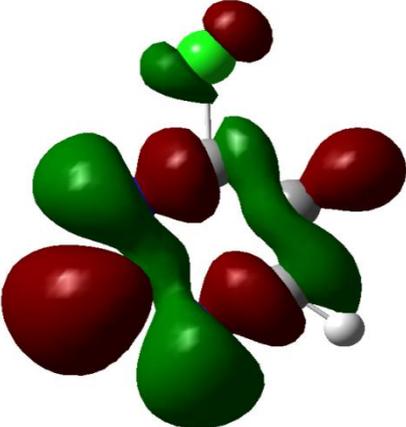
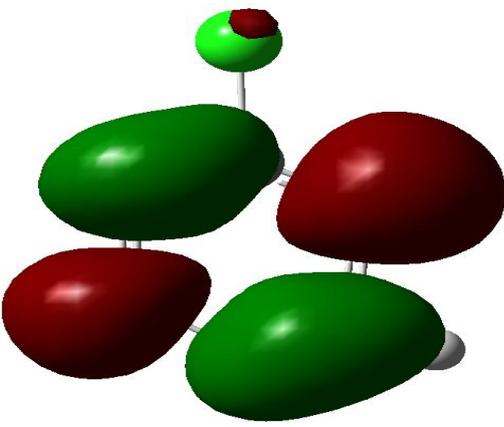
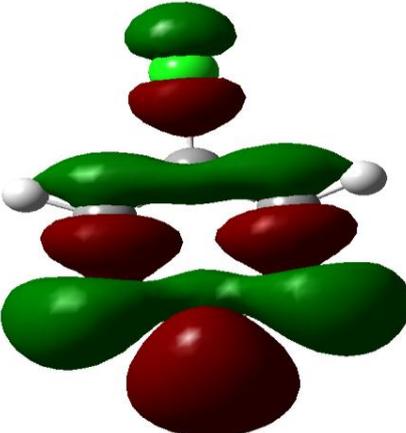
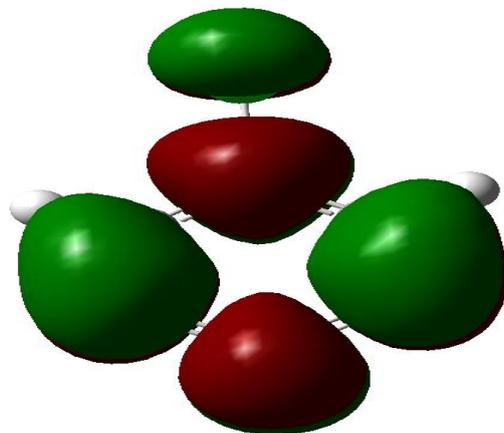
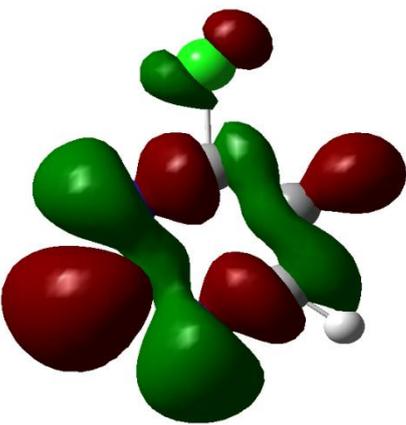
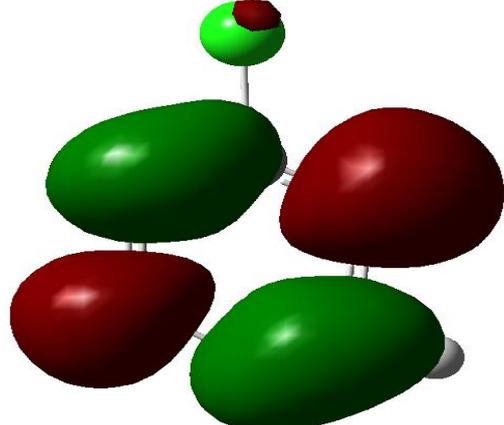
5,6-Diméthyl-1,2,3-Triazine



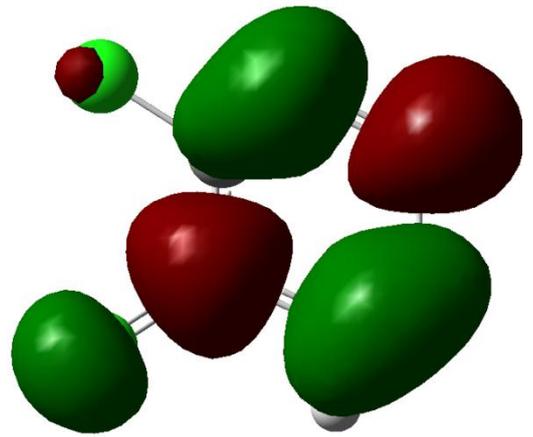
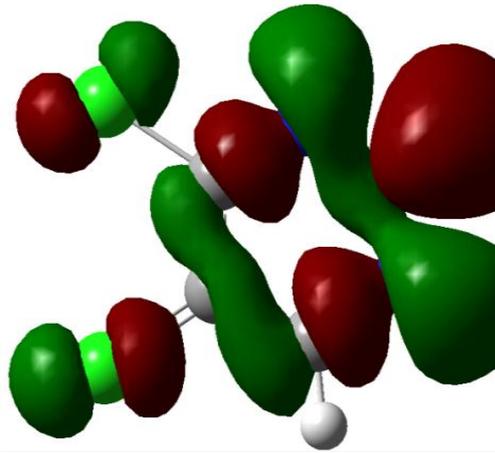
4,5,6-Triméthyl-1,2,3-Triazine



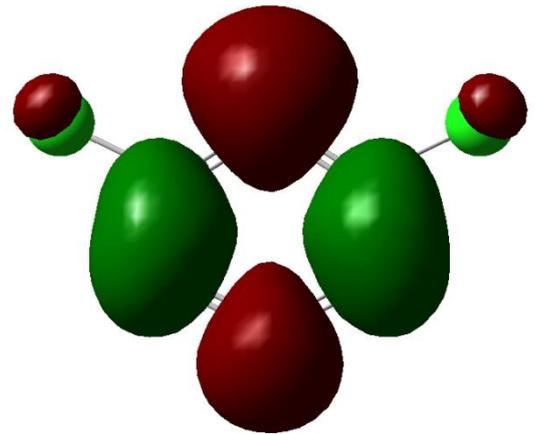
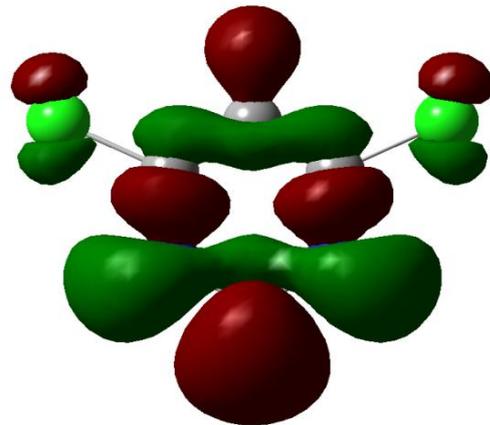
## *Substitution par Chlorure*

<i>Comp.</i>	<i>HOMO</i>	<i>LUMO</i>
4-chloro-1,2,3-Triazine		
5-chloro-1,2,3-Triazine		
6-chloro-1,2,3-Triazine		

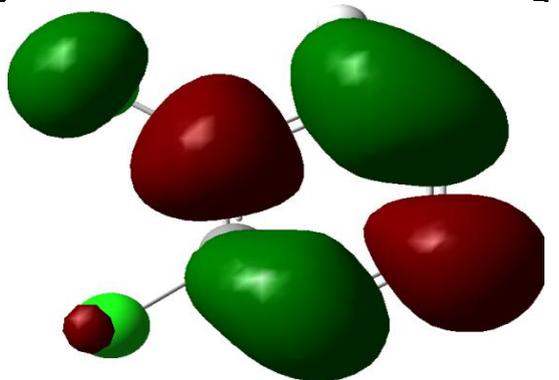
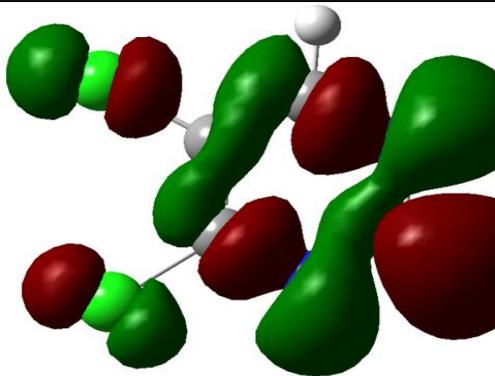
4,5-  
Dichloro-  
1,2,3-  
Triazine



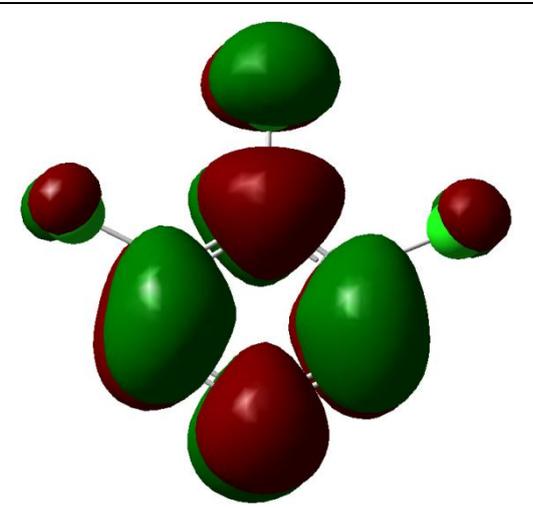
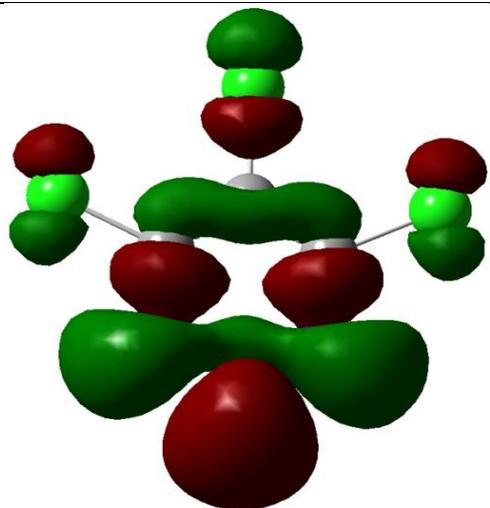
4,6-  
Dichloro-  
1,2,3-  
Triazine



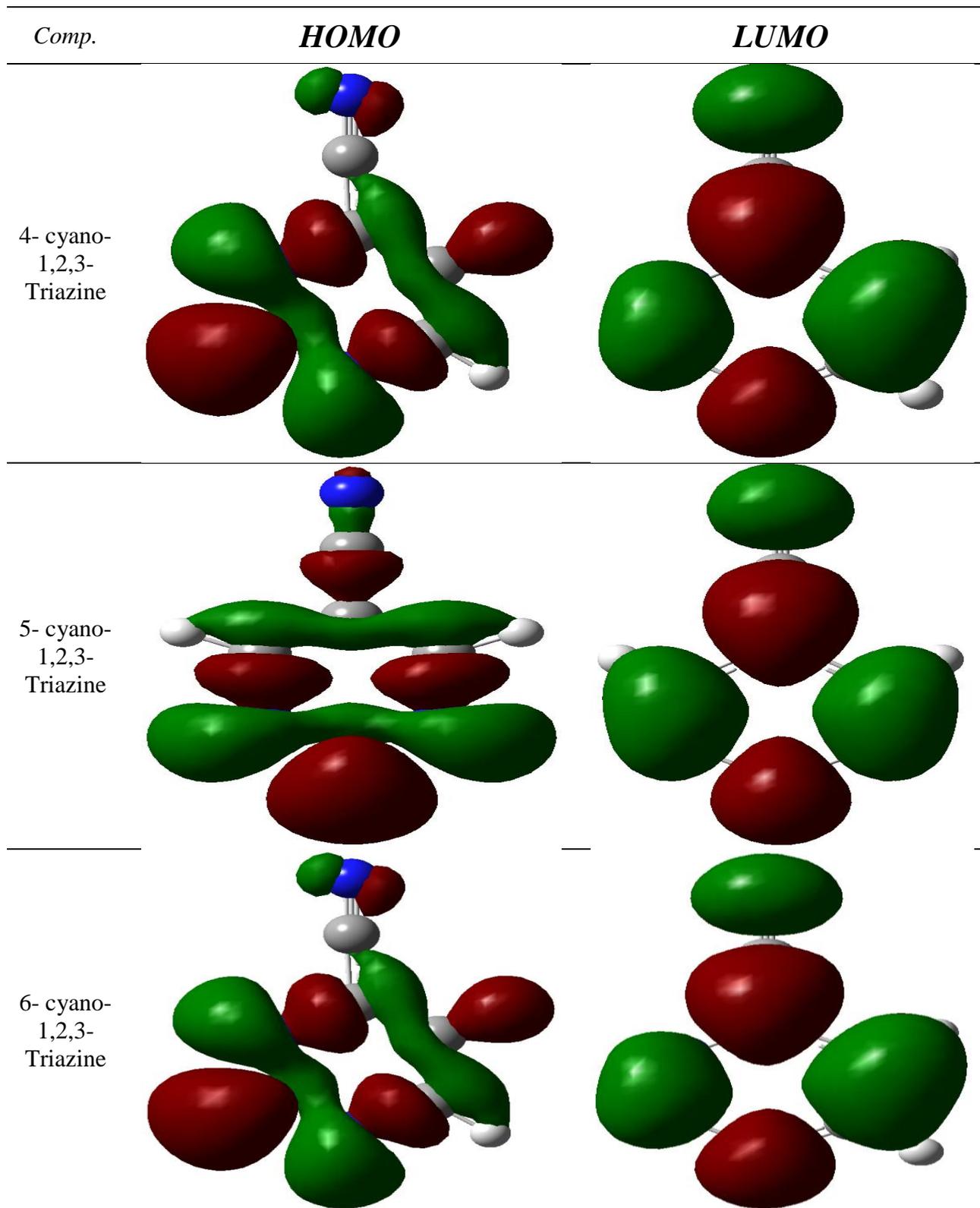
5,6-  
Dichloro-  
1,2,3-  
Triazine



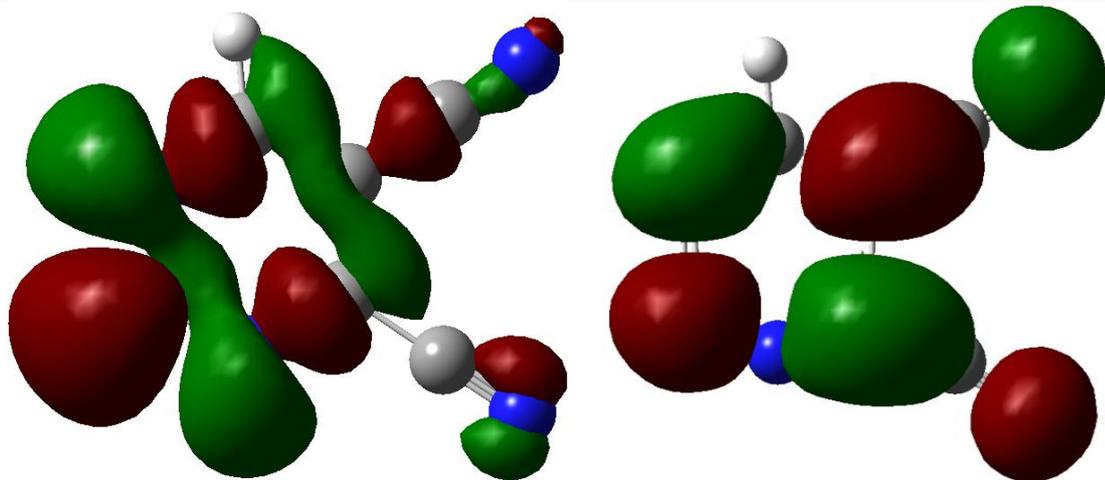
4,5,6-  
Trichloro-  
1,2,3-  
Triazine



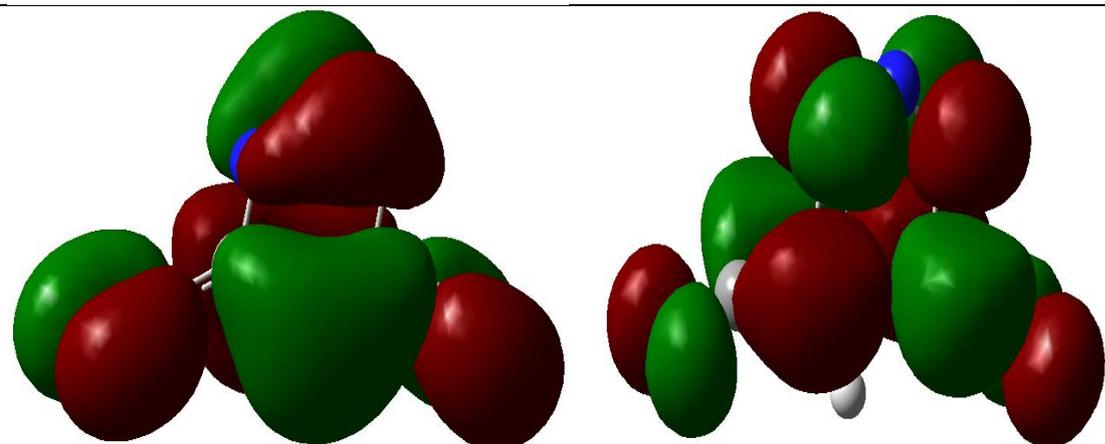
## *Substitution par Cyanure*



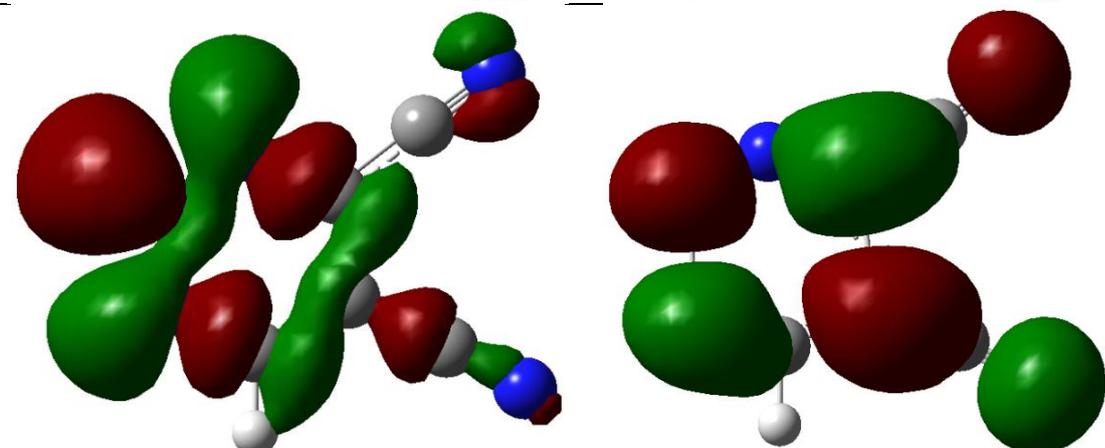
4,5-Dicyano-1,2,3-Triazine



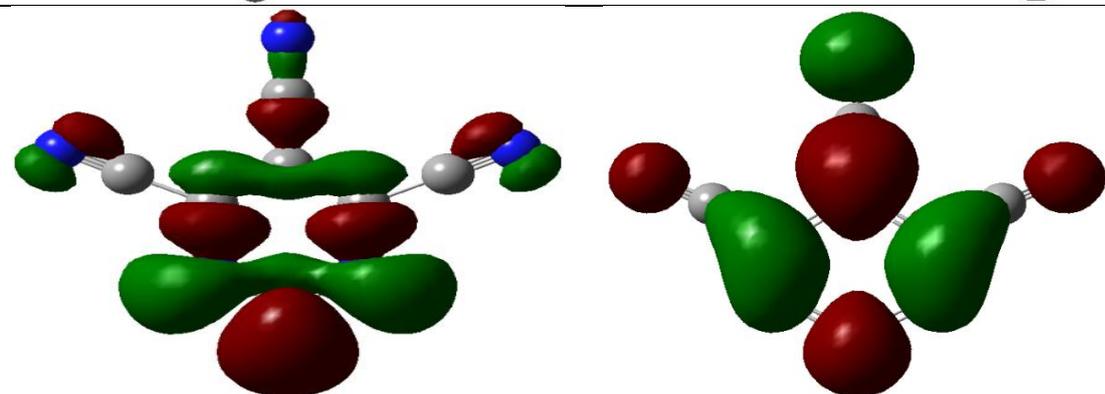
4,6-Dicyano-1,2,3-Triazine



5,6-Dicyano-1,2,3-Triazine

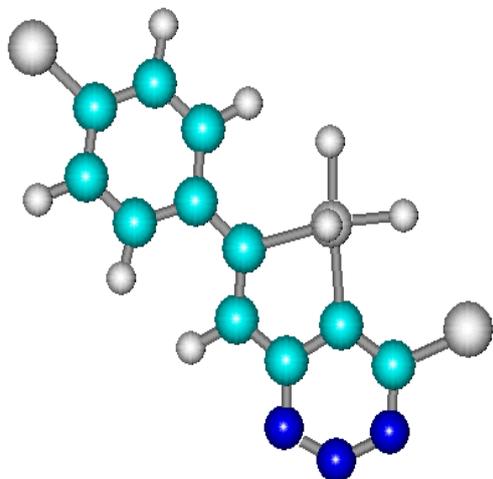


4,5,6-Tricyano-1,2,3-Triazine

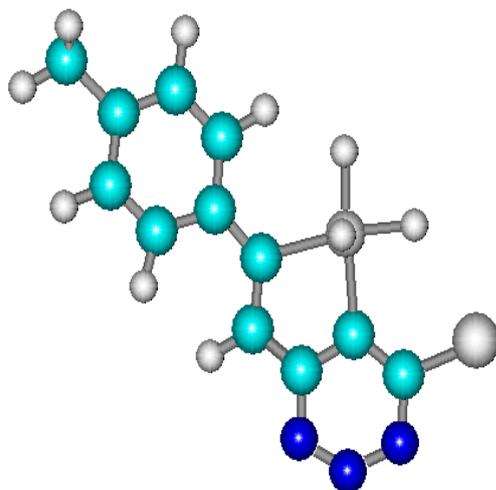


*Annexe*

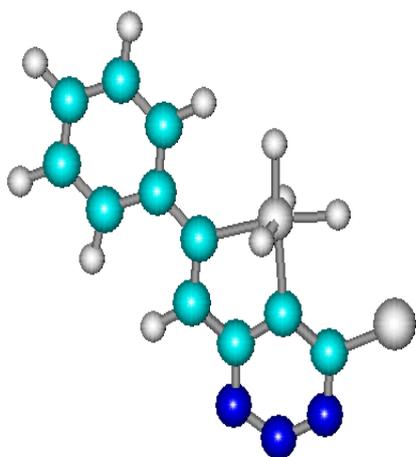
*B*



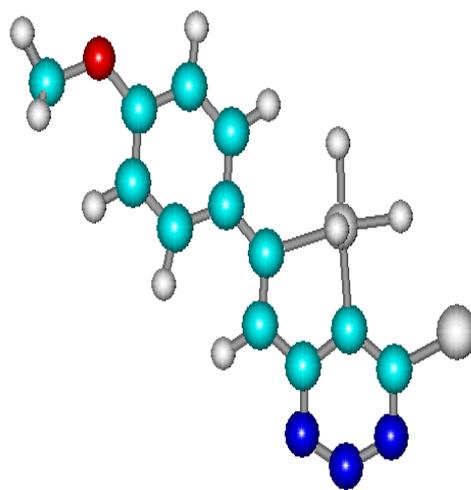
Composé 5



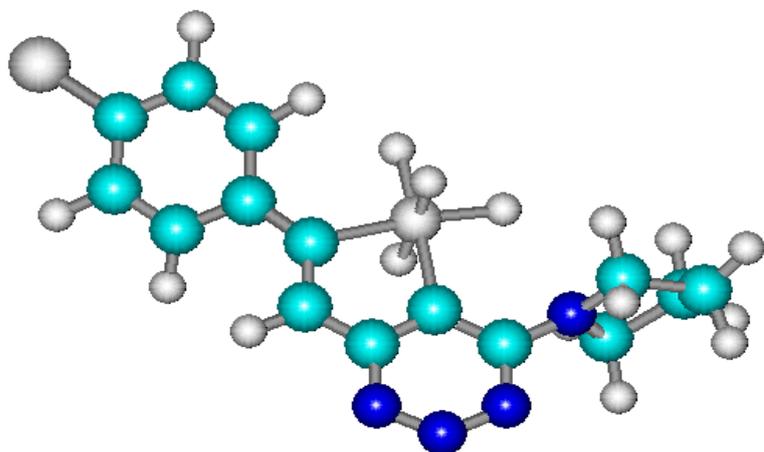
Composé 6



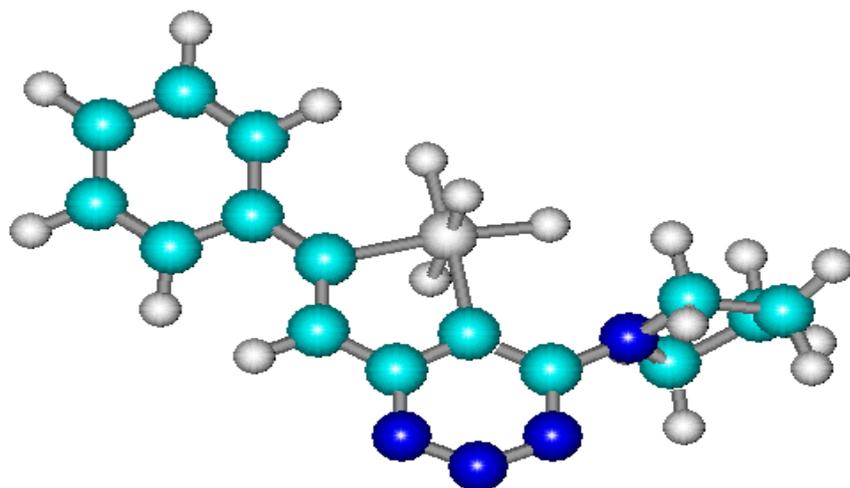
Composé 7



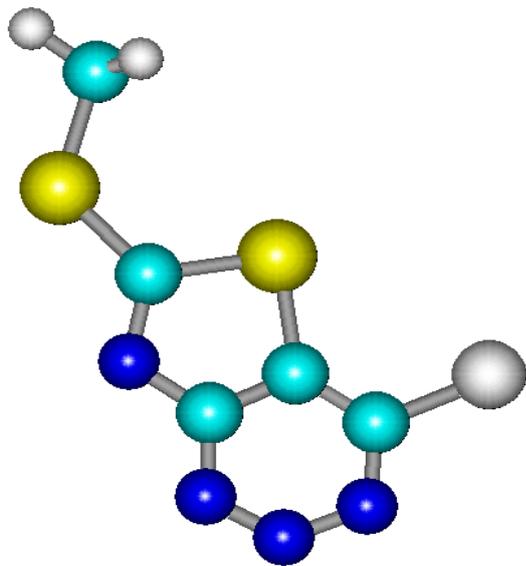
Composé 8



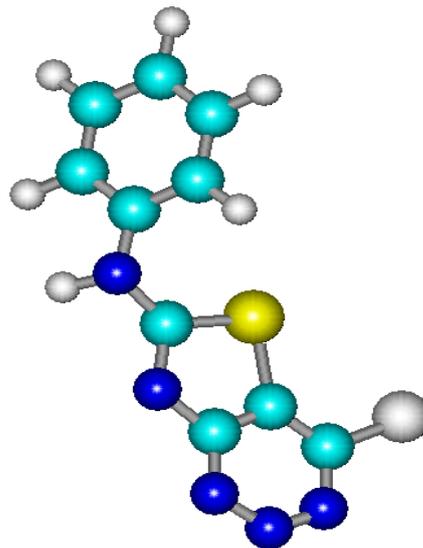
**Composé 9**



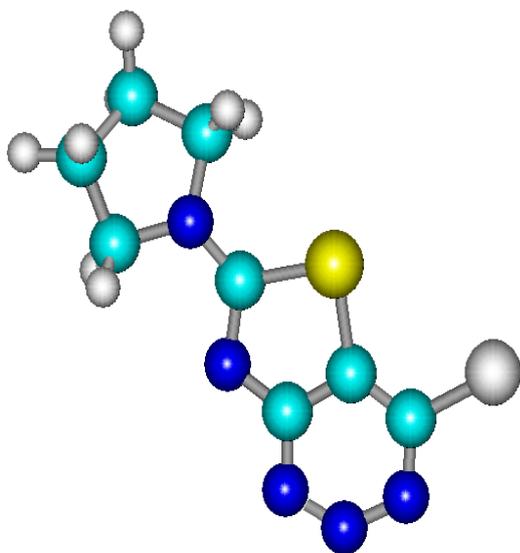
**Composé 10**



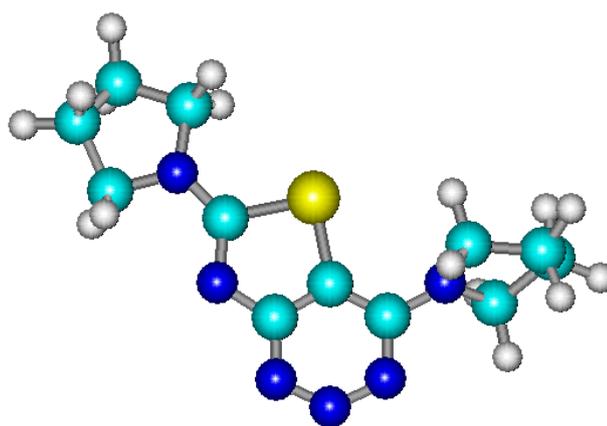
Composé 1



Composé 2



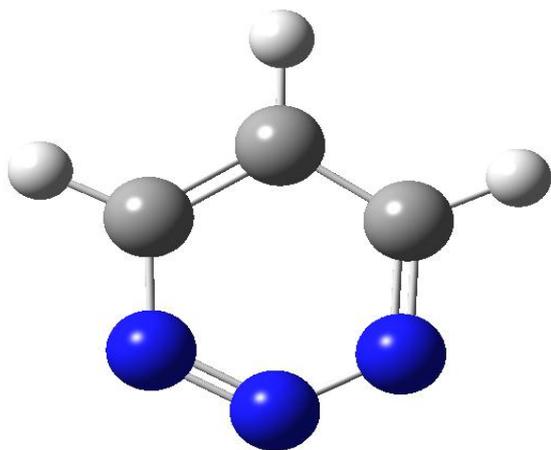
Composé 3



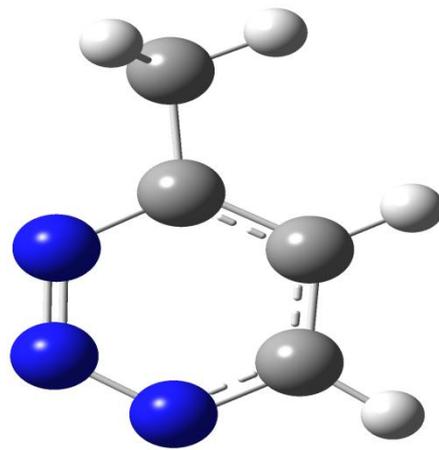
Composé 4

*Annexe*

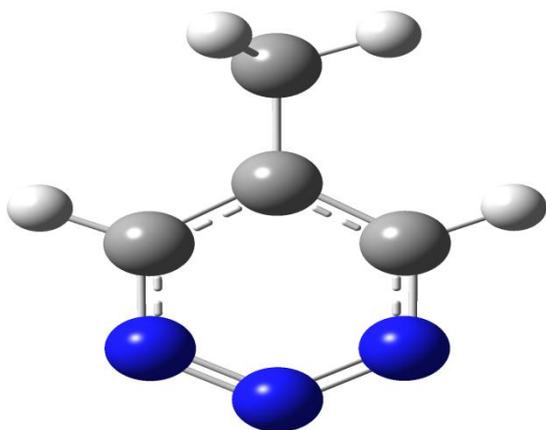
C



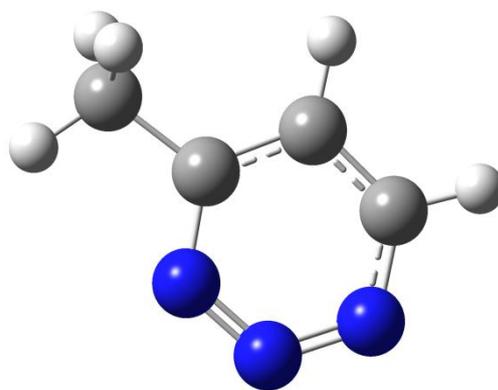
*1,2,3-Triazine*



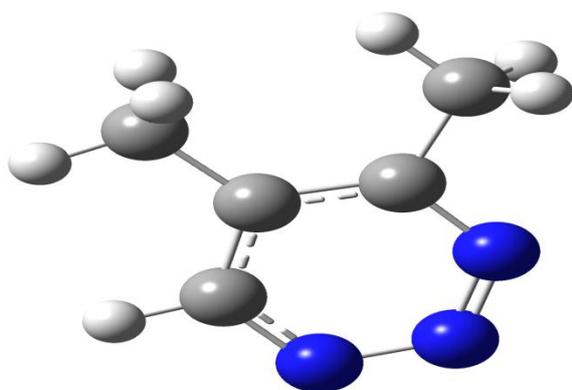
*4-méthyl-1,2,3-Triazine*



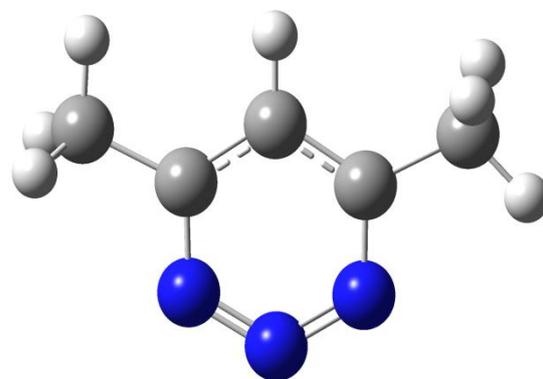
*5-méthyl-1,2,3-Triazine*



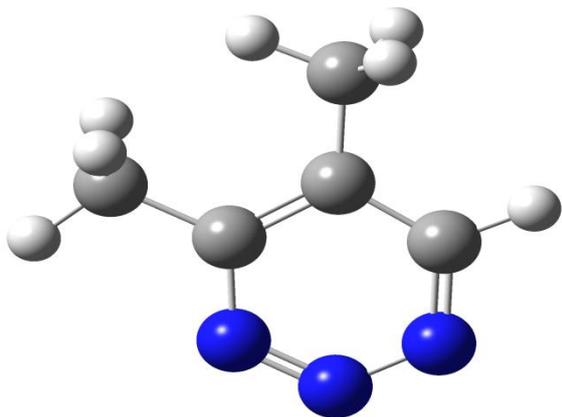
*6-méthyl-1,2,3-Triazine*



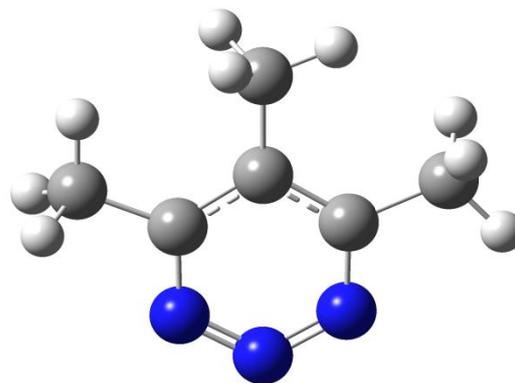
*4,5-Diméthyl-1,2,3-Triazine*



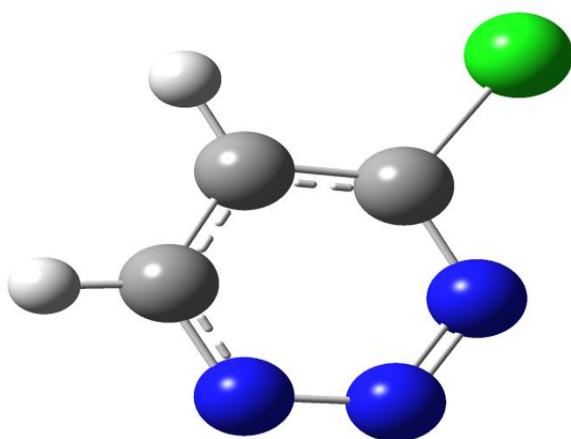
*4,6-Diméthyl-1,2,3-Triazine*



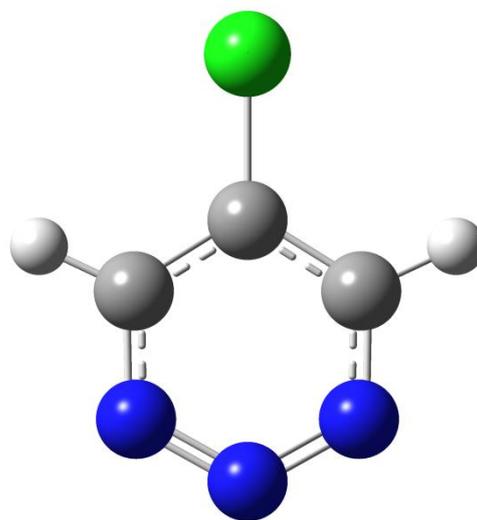
*5,6-Diméthyl-1,2,3-Triazine*



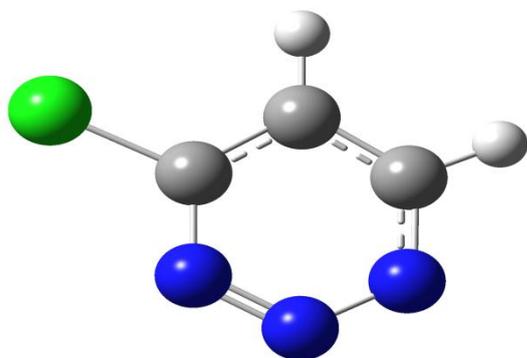
*4,5,6-Triméthyl-1,2,3-Triazine*



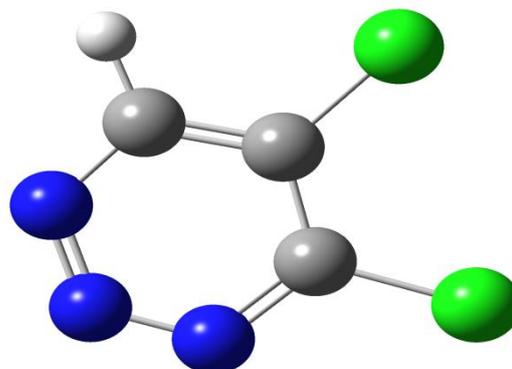
*4-chloro-1,2,3-Triazine*



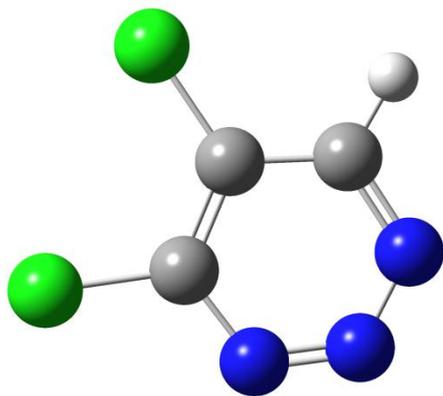
*5-chloro-1,2,3-Triazine*



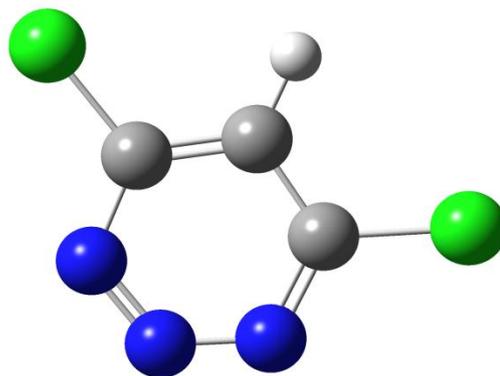
*6-chloro-1,2,3-Triazine*



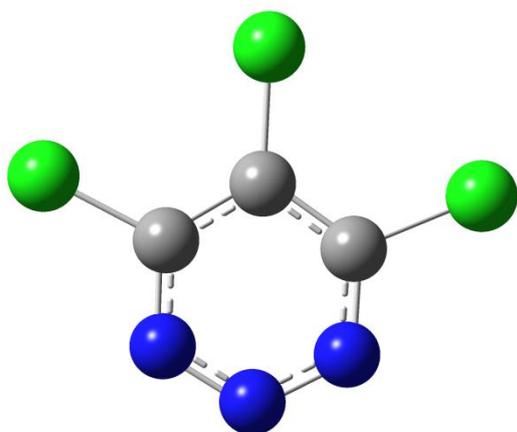
*4,5-Dichloro-1,2,3-Triazine*



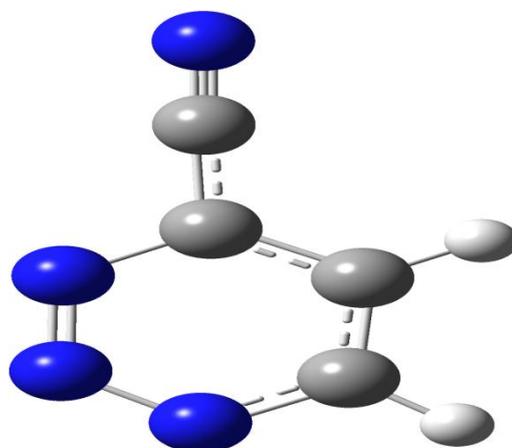
*4,6-Dichloro-1,2,3-Triazine*



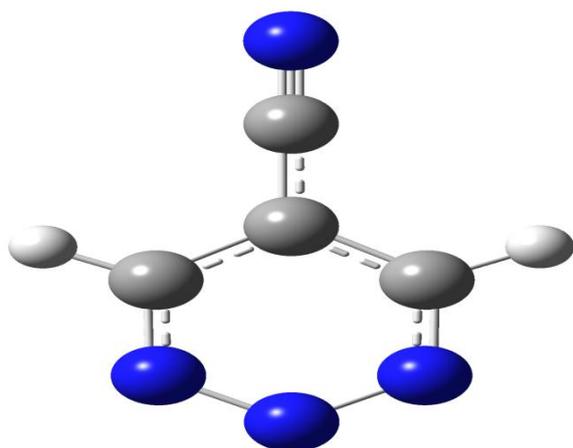
*5,6-Dichloro-1,2,3-Triazine*



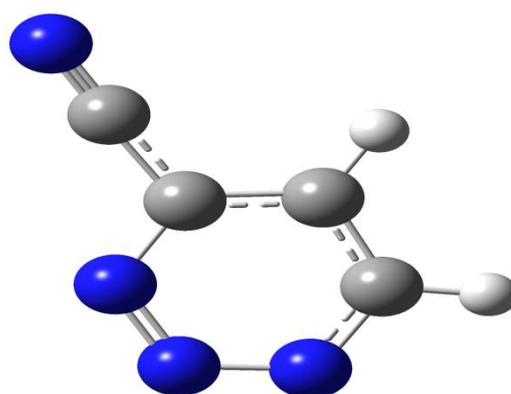
*4,5,6-Trichloro-1,2,3-Triazine*



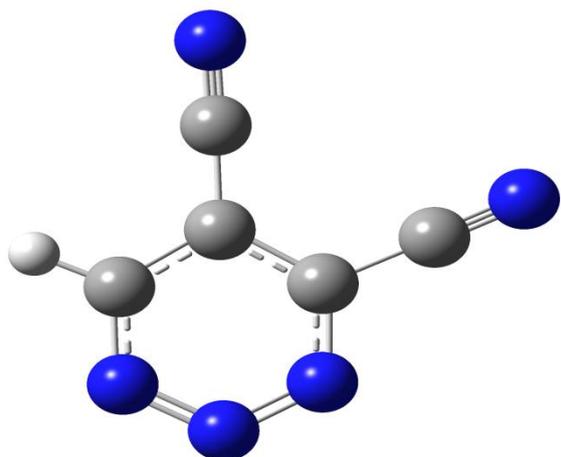
*4-cyano-1,2,3-Triazine*



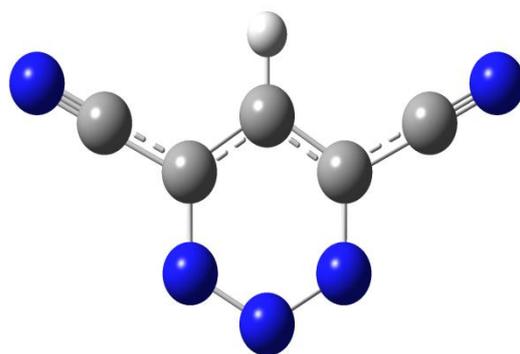
*5-cyano-1,2,3-Triazine*



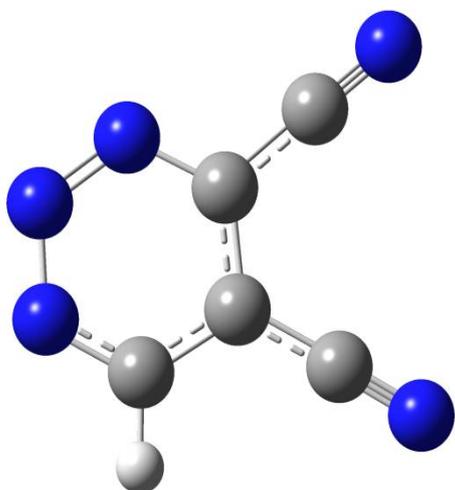
*6-cyano-1,2,3-Triazine*



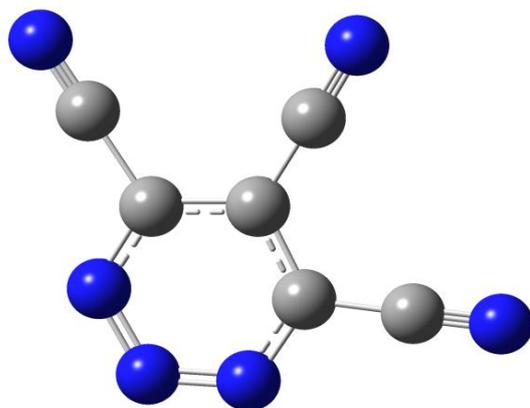
*4,5- Dicyano -1,2,3-Triazine*



*4,6- Dicyano-1,2,3-Triazine*



*5,6- Dicyano-1,2,3-Triazine*



*4,5,6-Tricyano -1,2,3-Triazine*

## RESUME

**L**a modélisation de propriétés et d'activités biologiques de molécules constitue un champ de recherche important, qui permet par exemple de guider la synthèse des médicaments et l'étude de leurs réactivités chimiques.

Dans le cadre de ces travaux de recherche, nous sommes intéressés à l'étude de la relation structure-activité des dérivés de Triazine par des différentes méthodes de modélisation moléculaire. Par comparaison entre les résultats du calcul et les résultats expérimentaux, on a trouvé une similitude entre les résultats obtenus, et la méthode (DFT) est la méthode appropriée pour faire des calculs sur le noyau de base. La méthode DFT, permet d'étudier les propriétés structurales et l'effet de substitution.

Les études QSAR ont été effectuées sur Dix dérivés de Triazine qui possèdent une activité inhibiteur, dans cette étude on a trouvé une relation entre les propriétés physicochimiques telles que l'énergie d'hydratation, la lipophile, le volume moléculaire ...etc.

**MOTS-CLÉS :** DFT, modélisation moléculaire, structure-activité, QSAR,

## ملخص

تعتبر نمذجة الخصائص الجزيئية و نشاطها البيولوجي مجال بحث مهم جدا للجزيئات و التي تسمح بتوجيه تركيب الادوية كيميائيا ودراسة مختلف التفاعلات الكيميائية لها.

**ت**

في إطار عملنا هذا، نسعى الى الاهتمام بدراسة العلاقة بين البنية الكيميائية والنشاط البيولوجي لمجموعة من مشتقات التريازين بواسطة طرق مختلفة للنمذجة الجزيئية للجزيئات، أين استنتجنا أن طريقة (DFT) هي الأمثل لأنها تسمح لنا بدراسة دقيقة للخصائص البنوية و تأثير المستبدلات. هذه الدراسة أكدت لنا صحة النتائج المتحصل عليها بالمقارنة مع القيم التجريبية.

استخلصنا من خلال دراسات طريقة (QSAR) التي طبقناها في عملنا هذا على عشرة مشتقات للتريازين و التي تملك نشاط مثبط - العلاقة التي تربط بين مختلف الخصائص الفزيو-كيميائية : كطاقة التمييه، الحجم الجزيئي، .....الخ.

**الكلمات المفتاحية :** DFT، النمذجة الجزيئية، البنية-النشاط، QSAR.