

Introduction générale

Les bases de Schiff portent réellement le nom de leur inventeur Hugo Schiff¹ (1834-1915) qui fut le premier chimiste à synthétiser ce type de composés. Depuis, nous devons faire remarquer que la synthèse de ces produits est toujours d'actualité particulièrement durant les deux dernières décennies. Ainsi, leurs complexes continuent à attirer l'attention de nombreuses équipes de recherche dans le monde, que ce soit les universitaires ou les industriels. Les complexes bases de Schiff sont intensivement étudiés^[2-8] à cause de la flexibilité synthétique, la sélectivité et la sensibilité envers une grande variété de métaux. Ils se sont révélés très utiles dans la catalyse^[9-22], dans la médecine comme antibiotiques et agents anti-inflammatoires^[23-27]...etc. Pour cela, il faut noter que la littérature est très abondante quant aux études des propriétés physico-chimiques de divers complexes bases de Schiff^[28-39].

Dans ce contexte, le présent travail s'articule autour de deux thèmes. Le premier thème correspond à une étude structurale et spectrale d'imines complexées, le second quant à lui, traite de la synthèse et le docking moléculaire de diamides. Le présent manuscrit est organisé sous forme de deux parties, chaque partie comprend trois chapitres.

Dans la première partie, nous nous sommes intéressés à la synthèse et à la caractérisation des nouveaux complexes à base de Schiff (imine-CeCl₃) suivie d'une étude spectroscopique vibrationnelle approfondie des modes des vibrations internes de nos complexes (P2, P6 et P8). Dans ce but, nous avons fait recours aux calculs par des méthodes de chimie quantique en utilisant les méthodes semi empirique (PM3) puis la théorie de la fonctionnelle de la densité électronique DFT (avec les fonctionnelles B3LYP, B3PW91, PBEPBE et MPW1PW91).

La présentation générale de cette partie du manuscrit sera la suivante :

Nous présentons ici, des notions générales sur la spectroscopie infrarouge et les modes de vibrations dans les molécules polyatomiques ainsi qu'un aperçu général théorique sur les méthodes de chimie quantique (MQ) et plus précisément la *DFT* en se servant du programme Gaussian, enfin, un rappel bibliographique sur les bases de Schiff ainsi que leurs complexes.

Chapitre 2. Dans ce chapitre, il s'agit d'une mise au point de la synthèse des bases de Schiff en utilisant le CeCl₃.7H₂O comme catalyseur ; nous poursuivons par une mise en

INTRODUCTION GENERALE

œuvre de la synthèse et l'identification des complexes de base de Schiff (imine-CeCl₃), grâce aux méthodes spectroscopiques (IR, RMN, ¹H, ¹³C) et la spectroscopie de masse SM.

Chapitre 3. Ce chapitre est consacré à l'étude conformationnelle et vibrationnelle de nos complexes, obtenue à partir des calculs théoriques (DFT), en utilisant le programme Gaussian^[40]. Nous présenterons successivement les résultats théoriques de la structure de nos complexes, leurs paramètres thermodynamiques, les charges atomiques avec le calcul théorique des fréquences des modes des vibrations internes et de leurs attributions et nous terminerons ce chapitre par une comparaison entre les résultats expérimentaux et calculés

Dans la seconde partie, le travail sera consacré à la synthèse des imines in situ pour l'obtention de diamides, facilement accessible via les réactions multicomposants^[41] et en particulier via la réaction de UGI. Ces composés ont toujours fait l'objet de nombreuses recherches des molécules synthétiques à activité biologique, ce qui fait appel à des approches théoriques permettant de prédire l'activité biologique de ces molécules ne tenant compte que des critères structuraux.

Le travail que nous présentons dans cette partie comprend trois chapitres :

Généralités sur les réactions multicomposants, la réaction de UGI puis un rappel bibliographique sur le docking moléculaire.

La prédiction de l'intérêt biologique de diamides cibles pour lesquelles une structure tridimensionnelle (3-D) est disponible, rendent les techniques de criblage virtuel de plus en plus attractives pour des projets d'identification de molécules bioactives, passant par deux types de criblage, un criblage à base du ligand (ligand based): la similarité moléculaire et un criblage à base de la structure (structure based) : docking moléculaire. Nous détaillerons les différentes interactions entre nos molécules et l'enzyme cible «epidermal growth factor (EGF) (tyrosine kinase)» pour les comparer avec le médicament « **ERLOTINIB** ».

La sélection, la synthèse et la caractérisation d'une série de diamides prédites actives vis-à-vis de l'enzyme cible (EGFR), en basant sur plusieurs paramètres : l'énergie totale du complexe, l'énergie de liaison hydrogène et les énergies de Vander Waals.

Enfin, une conclusion générale suivra les résultats de cette thèse et des perspectives seront proposées.

Références bibliographiques

- [1] Schiff H. Mitteilungen aus dem universitäts laboratorium in Pisa: Eineneue reihe organischer basen. *Justus Liebigs Ann Chem.* **1864**;131:118–119.
- [2] M. Rezaeivala and H. Keypour, *Coord. Chem. Rev* **2014**, 280, 203-253.
- [3] T. Hayashi, H. Shibata, S. Orita and T. Akitsu, *Eur. Chem. Bull* **2013**, 2 (1), 49-57.
- [4] M. R. Awual, M. M. Hasan, A. Shahat, M. Naushad, H. Shiwakua and T. Yaitaa, *J. Chem. Eng* **2015**, 265, 210-218.
- [5] A. Terzis, D. Mentzafos and H. A. Tajmir-Riahi, *Inorg. Chim. Acta* **1984**, 84 187-193.
- [6] A. Afkhamia, T. Madrakiana, A. Shirzadmehra, M. Tabatabaeeb and H. Bagheric, *Sens. Actuator B-Chem* **2012**, 174, 237-244.
- [7] S. Afshar and J. I. Bullock, *Inorg. Chim. Acta* **1980**, 38, 145-149.
- [8] D. E. Fenton and P. A. .Vigato, *Chem. Soc. Rev* **1988**, 17, 69-90.
- [9] A.Mouadili, I.Lakehal, A.Takfaoui, F.Halaimia, H.Nacer, M.L.Hamlaoui, B.Hammouti, M.Messali and R.Touzani, *J. Mater. Environ. Sci* **2014**, 5, 715.
- [10] A. Takfaoui, I. Lakehal, I. Bouabdallah, F. Halaimia, H. Nacer, B. Hammouti and R. Touzani, *J. Mater. Environ. Sci* **2014**, 5, 753.
- [11] N. A. Piro, J. R. Robinson, P. J. Walsh and E. J. Schelter, *Coord. Chem. Rev* **2014**, 260, 21-36.
- [12] H. A. Zamani, M. R. Ganjali and M. Adib, *Sens. Actuator B-Chem* **2007**, 120, 545-550.
- [13] D. Maity, S. Chattopadhyay, A. Ghosh, M. G. B. Drew and G. Mukhopadhyay, *Inorg. Chim. Acta* **2011**, 365, 25-31.
- [14] O. Kocyigit, A. N. Kursunlu and E. Guler, *J. Hazard. Mater* **2010**, 183, 334-340.
- [15] P. Bhowmik, M. G. B. Drew and S. Chattopadhyay, *Inorg. Chim. Acta* **2011**, 366, 62-67.
- [16] S. Esmailzadeh, L. Azimian, K. Shekoohi, H. Esfandiari, M. Asadi, Z. Zared, A. R. Nejadd and K. Mohammadie, *Inorg. Chim. Acta* **2013**, 405, 155-162.
- [17] M. A. Ali, C. M. Haroon, M. Nazimuddin, S. M. M.-u.-H. Majumder, M. T. H. Tarafder and M. A. Khair, *Transit. Metal. Chem* **1992**, 17, 133-136.
- [18] M. E. Hossain, M. N. Alam, M. A. Ali, M. Nazimuddin, F. E. Smith and R. C. Hynes, *Polyhedron* **1996**, 15, 973-980.
- [19] X. J. Tan, H. Z. Liu, C. Z. Ye, J. F. Lou, Y. Liu, D. X. Xing, S. P. Li, S. L. Liuc and L. Z. Song, *Polyhedron* **2014**, 71, 119-132.
- [20] G. B. Bagihalli, P. G. Avaji, S. A. Patil and P. S. Badami, *Eur. J. Med. Chem* **2008**, 43, 2639-2649.
- [21] M. P. Sathisha, U. N. Shetti, V. K. Revankar and K. S. R. Pai, *Eur. J. Med. Chem* **2008**, 43, 2338–2346.
- [22] K. RAIKWAL and D. D. AGARWAL, *Orient. J. Chem* **2015**, 30, 547-551.

INTRODUCTION GENERALE

- [23] A. S. ABDULFATAI, U. ADAMU, I. SULAIMAN and A. HAMZA, *Orient. J. Chem* **2015**, *31(4)*, 1985.
- [24] F. A. I. Al-Khodir, *Orient. J. Chem* **2015**, *31*, 1277.
- [25] Y. H. Fan, A. D. Wang, C. F. Bi, Y. Xiao, S. Y. Bia, X. Zhang and Q. Wang, *Synthetic. Met* **2011**, *161*, 1552-1556.
- [26] C. M. d. Silva, D. L. d. Silva, L. V. Modolo, R. B. Alves, M. A. d. Resende, C. V. Martins and A. d. Fatima, *J. Adv. Res* **2011**, *2*, 1.
- [27] M. Kidwai and J. Anwar, *J. Braz. Chem. Soc* **2010**, *21*, 2175.
- [28] M. R. Parra, T. Garcia, E. Lorenzo and F. Pariente, *Sens. Actuator B-Chem* **2008**, *130*, 730-738.
- [29] A. R. Silva, J. L. Figueiredo, C. Freire and B. d. Castro, *Microporous Mesoporous Mater* **2004**, *68*, 83-89.
- [30] S. M. Bruno, S. S. Balula, A. A. Valente, F. A. A. Paz, M. Pillinger, C. Sousa, J. Klinowski, C. Freire, P. Ribeiro-Claro and I. S. Goncalves, *J. Mol. Catal A. Chem* **2007**, *270*, 185-194.
- [31] G. C. Junior, A. P. S. Silva and L. S. Guinesi, *Polyhedron* **2004**, *23*, 1953-1960.
- [32] J. L. Sesslera, T. D. Mody, M. T. Dulay, R. Espinozaa and V. Lyncha, *Inorg. Chim. Acta* **1996**, *246*, 23-30.
- [33] E. N. Jacobsen, W. A. Zhang, A. R. Muci, J. R. Ecker and L. Deng, *J. Am. Chem. Soc* **1991**, *113*, 7063-7064.
- [34] J. F. Larrow, E. N. Jacobsen, Y. Gao, Y. P. Hong, X. Y. Nie and C. M. J. Zepp, *Org. Chem* **1994**, *59*, 1939-1942.
- [35] F. Wang, H. Zhang, L. Li, H. Q. Hao, X. Y. Wanga and J. G. Chena, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2059-2063.
- [36] L. Ding, F. Wang, L. Chen, H. Zhang and Y. Zhao, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2653-2658.
- [37] K.H.Reddey, M.Radha, K.K.Reddey and M.Raju, *polyhydron* **1997**, *16*, 2673-2679.
- [38] L.P.Singh, M.Jitendra and B.Hatnagar, *Talanta Article in press*, **2004**.
- [39] A.Ourari, K.Ouari, W.Moumeni and L.Sibous, *Transit. Metal. Chem* **2006**, *31*, 157-169.
- [40] M. J. F. Gaussian 03 (Revision A.5), G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, J. R. C. M.A. Robb, V.G. Zakrzewski, J.A. Montgomery, R.E. Stratmann, S. D. J.C. Burant, J.M. Millam, A.D. Daniels, K.N. Kudin, M.C. Strain, O., J. T. Farkas, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Menucci, C. Pomelli, C., S. C. Adamo, J. Ochterski, G.A. Petersson, P.Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, A. D. R. D.K. Malick, K. Raghavachari, J.B. Foresman, J. Cioslowski, J.V. Ortiz, G. L. B.B. Stefanov, A. Liashenko, P. Pikorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R.L., D. J. F. Martin, T. Keith, M.A. Al-Laham, C.Y. Peng, A. Nanayakkara, C. Gonzales, P. M. W. G. M. Challacombe, B.G. Johnson, W. Chen, M.W. Wong, J.L. Andres, M. and E. S. R. Head-Gordon, and J.A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA (**2003**).

1. Introduction

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

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

La recherche et la synthèse de nouveaux composés chimiques et biochimiques sont aujourd'hui souvent associées à une étude par modélisation moléculaire. La modélisation moléculaire est une méthodologie couramment utilisée, elle s'est imposée progressivement comme un outil de choix pour la découverte et la conception orientée de nouvelles molécules actives. Auparavant, n'étaient pratiqués que des tests biologiques systématiques sur un grand nombre de molécules et, souvent, seule la chance permettait de mettre en évidence une piste intéressante ^[3].

La modélisation moléculaire est un outil destiné aux chercheurs préoccupés par la structure et la réactivité des molécules. La connaissance de la structure des édifices moléculaires permet de comprendre ce qui est réalisé dans une transformation physique, chimique ou biologique. La compréhension comme la prévision sont considérablement facilitées lorsque l'on peut visualiser les structures. Une molécule est correctement décrite par sa géométrie et ses propriétés, structurales, vibrationnelles, électroniques et thermodynamiques. La visualisation doit rendre compte de l'ensemble de ces caractéristiques. L'intérêt essentiel est de représenter une molécule sur l'écran de la façon la plus proche possible de la "réalité" ^[4].

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

Le but principal de la spectroscopie vibrationnelle est la détermination des fréquences de vibration d'une molécule. Ces fréquences dépendent de la masse des atomes impliqués dans le mode normal de vibration ainsi que de la force des liaisons interatomiques. Par conséquent, des informations précises sur la structure d'une molécule

peuvent être déduites à partir d'un spectre vibrationnel ^[5,6]. Les vibrations moléculaires ont lieu à différentes fréquences (ν_{vib}) qui dépendent de la nature des liaisons ainsi que de leur environnement. Ces fréquences correspondent au domaine infrarouge du rayonnement électromagnétique ^[7].

2.1. Principe de la spectroscopie infrarouge

2.1.1. Rayonnement électromagnétique

Les interactions entre la matière et un rayonnement auquel elle est soumise sont nombreuses. Les plus intéressantes et les plus étudiées font appel aux phénomènes d'absorption (les molécules peuvent absorber les quanta d'énergie de certaines radiations). Dans ce cas, leurs états énergétiques fondamentaux sont modifiés par passage, ou transition, à des états excités d'énergie supérieure. Chaque état de la matière est quantifié et l'excitation a lieu par absorption d'une quantité discrète d'énergie ΔE ^[8]. Pour être absorbée, la radiation doit être à la même fréquence correspondant à cette quantité d'énergie. L'enregistrement de l'énergie absorbée ou transmise en fonction de la fréquence ou de la longueur d'onde, constitue le spectre d'absorption du composé dans la région spectrale étudiée ^[9,10]. La fréquence ν d'une onde électromagnétique est reliée à sa longueur d'onde par la relation ^[8,10]:

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

Où c : représente la vitesse de propagation de la lumière dans le vide

λ : la longueur d'onde.

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

Elle s'écrit :

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

Où h représente la constante de Planck.

L'ensemble des radiations électromagnétiques forme le spectre électromagnétique. Normalement, un spectre devrait se présenter comme une succession de raies fines. En fait, il existe pour une molécule une succession d'états énergétiques proches les uns des autres.

D'où l'obtention de pics ou de bandes d'absorption plus ou moins larges même avec un appareillage à haut pouvoir de résolution.

2.1.2. L'infrarouge

Compris entre le visible et les micro-ondes (Figure I.1), l'infrarouge se subdivise en trois parties : le proche infrarouge situé entre $13\ 000$ et $4\ 000\ \text{cm}^{-1}$, l'infrarouge moyen situé entre $4\ 000$ et $200\ \text{cm}^{-1}$, et l'infrarouge lointain situé entre 200 et $10\ \text{cm}^{-1}$ ^[8]. Dans notre investigation, nous nous sommes limités au domaine de l'infrarouge moyen (dans la région de 4000 à $400\ \text{cm}^{-1}$).

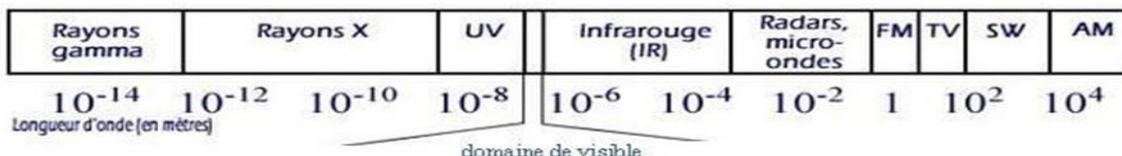


Figure I. 1 : Les divers domaines spectraux du rayonnement électromagnétique.

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

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

2.1.3. Absorption infrarouge

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

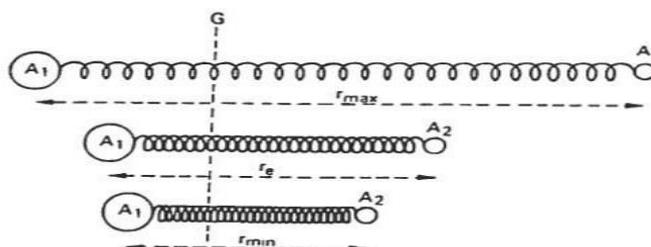


Figure I. 2: Mouvement des atomes lors du phénomène de vibration.

CHAPITRE I.ASPECTS THEORIQUES

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

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

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

k : constante égale à $1/2\pi c$

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

m_1 et m_2 : valeurs des masses attachées au ressort (masses des atomes unis)

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

Les énergies de l'absorption de radiation correspondent à des mouvements d'élongation, ou de déformation de la plupart des liaisons covalentes des molécules. Dans le processus d'absorption, les fréquences des radiations infrarouges coïncident avec celles des fréquences de vibration naturelles des molécules ^[11]. Les liaisons ne sont pas toutes capables d'absorber l'énergie infrarouge même si leur fréquence coïncide parfaitement à celle de mouvement de la liaison. Seul les groupements dont le moment dipolaire varie lors de la vibration donnent lieu à des liaisons qui admettent un moment dipolaire et par la suite capables d'absorber la radiation infrarouge ^[10]

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

Dans le cas de la spectroscopie infrarouge, la molécule absorbe la lumière infrarouge si et seulement si le moment dipolaire de la molécule change pendant la vibration ^[11]. L'avantage avec ce type de spectroscopie, c'est d'éviter des réactions photochimiques ou de luminescence non désirées.

Pour comprendre le phénomène de vibration atomique, il faut le visualiser comme l'interaction de deux particules reliées entre elles par un ressort ^[11,12]. Lorsqu'on tire sur ce ressort et qu'on le relâche, les deux particules entrent en mouvement d'étirement. L'amplitude de leur mouvement est non seulement fonction de la masse des particules

mais aussi de la force du ressort (voir Figure I.2). Au cours du phénomène de vibration, d'autres mouvements peuvent être décrits: étirements, repliements, torsions, balancements, cisaillement. Dans les membranes biologiques, ces mouvements deviennent d'autant plus complexes que les structures chimiques des constituants membranaires sont plus élaborées.

2.2. Classification des modes de vibrations

Les vibrations peuvent être classées en deux catégories : dans le plan et hors du plan ^[13,14].

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

• **Hors du plan** : il s'agit des déformations angulaires hors d'un plan moléculaire qui peuvent induire un mouvement collectif de la molécule correspondant à des mouvements de torsion (IJ) ou de balancement (\hat{U}).

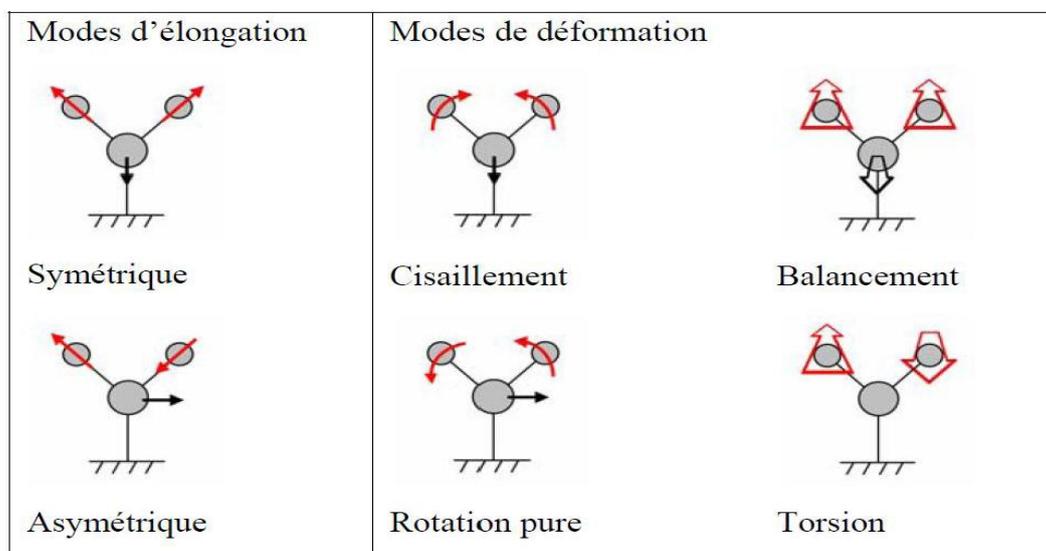


Figure I. 3: Mouvements associés aux modes normaux de vibration d'une molécule contenant 3 atomes.

2.3. Vibration dans les molécules poly-atomiques

Considérons une molécule composée de N atomes. $3N$ coordonnées sont alors nécessaires pour repérer les différentes positions des atomes. Le mouvement global de cette molécule est repéré par 6 coordonnées (3 pour la translation du centre de gravité, et 3 pour les

rotations du système autour de celui-ci) ou seulement 5 dans le cas des molécules linéaires (la rotation autour de l'axe de la molécule n'a pas de signification physique), il reste par conséquent $3N-6$ (ou $3N-5$ pour les molécules linéaires) variables attribuées aux mouvements de vibration ^[15,16].

2.3.1. Cas d'une molécule linéaire : le dioxyde de carbone

Composée de trois atomes, la molécule de dioxyde de carbone (CO_2) possède quatre mouvements de vibration indépendants sur lesquels tout mouvement de vibration peut se décomposer. Ces mouvements sont appelés modes propres de vibration. Ces différents mouvements sont présentés dans la figure I.4.



Figure I. 4: Les quatre modes propres de vibration du dioxyde de carbone.

D'un point de vue général, les différents modes sont classés en fonction de deux paramètres :

- un mode de vibration qui modifie les longueurs des liaisons est dit d'élongation, sinon, c'est une vibration de déformation angulaire (plane ou non).
- un mode de vibration qui conserve la symétrie moléculaire est dit symétrique, il est asymétrique s'il conduit à la perte d'un ou plusieurs éléments de symétrie de la molécule.

Parmi les différents modes de vibration du dioxyde de carbone, seuls trois modifient le moment dipolaire électrique de la molécule (dont deux sont dégénérés) et seront donc actifs en infrarouge. En pratique le dioxyde de carbone présente une absorption à 2349 cm^{-1} , souvent observée sur les spectres utilisant l'air comme milieu de référence du fait d'une mauvaise compensation.