

RÉPUBLIQUES ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE MOHAMED BOUDIAF- M'SILA

Faculté des Sciences
Département de Chimie
N° :...../2020



Domaine : Sciences de la Matière
Filière : Chimie
Spécialité : Chimie Organique

MEMOIRE
En vue de l'obtention du
DIPLOME DE MASTER ACADEMIQUE

Thème

**Optimisation et modélisation moléculaire de la
Synthèse de nouveaux analogues de l'azométhine à base
de D-β-glucosamine**

Présenté par: Mr. Hafidi KHIREDDINE

Soutenu le .../09/2020 devant le jury composé de :

M ^{me} . S. ZIDANE	Université Mohamed BOUDIAF - M'sila	Présidente
M ^r . H. BOULEGHLEM	Université Mohamed BOUDIAF - M'sila	Rapporteur
M ^{me} . K. BOUCHELOUCHE	Université Mohamed BOUDIAF - M'sila	Examinatrice

Année Universitaire : 2019/2020

REMERCIEMENT

*Ce travail a été réalisé sous la direction de Monsieur **BOULEGHLEME Hocine**,
Département chimie, Faculté des sciences à l'université Mohamed BOUDIAF- M'sila.*

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

*Je tiens tout d'abord à exprimer ma profonde reconnaissance et gratitude au Monsieur **BOULEGHLEME Hocine** pour m'avoir accepté dans son équipe et d'avoir dirigé ce mémoire.*

Qu'il me soit permis de remercier pour son encadrement scientifique, ses conseils précieux, pour m'avoir indiqué les bienfaits du travail en équipe. Toute ma reconnaissance pour l'excellent directeur pour son engagement et encouragement.

*Je tiens à remercier à Madame **ZIDANE**. S a bien voulu présider notre jury*

*Je remercie également Madame **BOUCHELOUCHE**. K pour avoir accepté d'examiner ce travail.*

Finalement j'exprime mes vifs et sincères remerciements à tous ceux qui m'ont encouragé pendant mes années d'étude.

Dédicaces

A mes parents

A toute ma famille

A tous ceux qui m'ont soutenu et encouragé pendant mes études

A mes amis de promotion de Master 2 chimie organique

2019-2020

A tous mes amis (es)

A tous les personnes ayant connue Khireddine de loin ou de

prés

Khireddine

Résumé

ملخص

Abstract

Résumé

Le présent travail comporte une recherche fondamentale et originale sur une classe de composés d'analogues de l'azométhine à base de *D*- β -glucosamine, dans le but de prédire la synthèse et la réactivité chimique de ces nouvelles séries azométhines.

Les méthodes de modélisation moléculaire utilisées dans notre travail sont : les méthodes de MQ, qui se présente dans DFT et HF. Ces méthodes ont été utilisées pour déterminer les paramètres structuraux, électroniques et énergétiques associés aux molécules étudiées.

Cette étude présente des résultats similaires entre ces différentes méthodes de calcul. En effet, cette étude nous permet de prédire la synthèse des séries azométhines à base de *D*- β -glucosamine. Grâce à l'utilisation des méthodes de calcul théorique, qui sont représentées dans le logiciel Gauss View.6.0, nous avons pu étudier les nouveaux analogues de l'azométhines en prédisant les spectres infrarouges (IR) et le déplacement chimique de résonance magnétique nucléaire (RMN).

Mots clés: Synthèse, Analogues du β -*D*-glucosamine, Aldéhydes, Condensation, Azométhine, Gauss View.6.0.

Abstract

The present work involves a fundamental and original research on a class of compounds, the analogues of azomethine based of the *D*- β -glucosamine in the goal to predict synthesis and chemical reactivity in new azomethine series based of the *D*- β -glucosamine. The molecular modeling methods used in our work are: QM: DFT and HF. These methods were used to determine the structural, electronic and energy parameters associated with the molecules studied. This study presents similar results between these different calculation methods. Indeed, this study allows us to predict the synthesis of azomethine-*D*-glucosamine series. Grace Using theoretical computational methods, which is represented in Gauss View.6.0 software, we were able to study new analogues of azomethines by predicting infrared (IR) spectra and nuclear magnetic resonance (NMR) chemical shift.

Keyword: Synthesis, β -*D*-glucosamine analogues, aldehydes, condensation, Azomethine, Gauss View.6.0.

ملخص

يتضمن العمل الحالي بحثا اساسيا و اصليا على فئة من المركبات, منها مركبات الازوميثين القائمة على بيتاد-د-جلوكوزامين, فالهدف هو التنبؤ بالتوليف و التفاعل الكيميائي في سلسلة الازوميثين الجديدة القائمة على بيتاد-د-جلوكوزامين. طرق النمذجة الجزيئية المستعملة هي طرق ميكانيك الكم و المتمثلة في هار تري فوك و النظرية الوظيفية للكثافة. تم استخدام هذه الطرق لتحديد الاعدادات الهيكلية, و الالكترونية و الطاقة المرتبطة بالجزيئات المدروسة. تقدم هذه الدراسة نتائج مماثلة بين الطرق الحسابية المختلفة في الواقع. تسمح لنا هذه الدراسة بالتنبؤ بتوليف سلسلة من الازوميثين على اساس بيتاد-د-جلوكوزامين . بفضل استخدام الطرق الحسابية النظرية و التي يتم تمثيلها في برنامج قوزفيو 6.0 . تمكنا من دراسة نظائر الازوميثين من خلال التنبؤ بأطياف الاشعة تحت الحمراء و التحول الكيميائي للرنين المغناطيسي النووي.

الكلمات المفتاحية: توليف، نظائر، بيتاد-الجلوكوزامين، تكاثف، الديهد، بيريدين، ازوميثين، قوزفيو.6.0.

Abréviations et Symboles

Ac	Acétyle
Ac₂O	Anhydride acétique
AcOH	Acide acétique
AcCl	Chlorure d'acyle
AINS	Anti-Inflammatoire Non Stéroïdienne
BzCl	Chlorure de benzoyle
Bz	Benzoyle
DDC	Dicyclohexylcarbodiimide
DFT	Théorie fonctionnel de la densité
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
E	Entgegen (opposé)
Et₃N	Triéthylamine
GlcN,HCl	Chlorhydrate de Glucosamine
GPlcN,HCl	Chlorhydrate de <i>Para</i> -anisaldéhyde Glucosamine
GIAO	Orbitale atomique indépendante de la jauge
HF	Hartrée Fock
MM	Mécanique Moléculaire
MQ	Mécanique Quantique
Opt-freq	Optimisation-fréquence
ppm	Parties par million
SCF	Fonction de corrélation spectrale
SCN	Thiocyanate
TFA	Trifluoroacétyle

TBAB	Tétrabutylammoniumbromide
Troc	Trichloroéthoxycarbonyle
IR	Infra-rouge
RMN	Résonance magnétique nucléaire
T.amb	Température ambiante
u.a	unité atomique
VIH	Virus d'immunodéficience humaine
Z	Zusammen (ensemble)
δ	Déplacement chimique

SOMMAIRE

Liste des schémas

Schéma.1. Structure chimique de la <i>D</i> -Glucosamine, la <i>D</i> -Mannosamine et la <i>D</i> -Galactosamine	
Schéma.I.1. Synthèse d'azométhine	1
Schéma.I.2.a. Mécanisme réactionnel de la formation d'azométhine dans le milieu acide	2
Schéma.I.2.b. Mécanisme réactionnel de la formation d'azométhine dans le cas générale	3
Schéma.I.3. Présentation des deux diastéréoisomères	3
Schéma.I.4. Exemple de synthèse d'un dérivé iminique	4
Schéma.I.5. Synthèse d'un dérivé d'azométhine en milieu acide	4
Schéma.I.6. Synthèse d'un azométhine à base de 3-aminophénol en milieu acide	5
Schéma.I.7. Synthèse de dérivée d'azométhine à base de 3-aminopyridine	5
Schéma.I.8. Structure de tétra- <i>O</i> -acétyl- β - <i>D</i> -glucosamine	6
Schéma.I.9. Synthèse de tétra- <i>O</i> -benzoyl- β - <i>D</i> -glucosamine	7
Schéma.I.10. Synthèse de dérivé β - <i>D</i> -glucosamine thiourea	8
Schéma.I.11. Synthèse de β - <i>D</i> -glucosamine-1-phosphate	9
Schéma.I.12. Synthèse de dérivé tétra- <i>O</i> -acétyl- β - <i>D</i> -glucosamine	10
Schéma. I.13. Réduction de la double liaison C=N	11
Schéma. I.14. Réaction de Diels-Alder	11
Schéma. I.15. Réaction de Staudinger	12
Schéma. I.16. Structure d'un dérivé d'azométhine a une activité antibactérienne	14
Schéma.I.17. Structure chimiques des dérivés d'azométhine à base de benzothiazolinonique ayant une activité anti-oxydante	14
Schéma.I.18. Exemple d'azométhine de dérivé 2,4,-dichloro-5-fluorophényl a une activité antifongique	15
Schéma.I.19. Structure d'un dérivé d'azométhine a une activité antivirale	16
Schéma.I.20. Exemple d'un dérivé d'azométhine a une activité antipaludique	16
Schéma.I.21. Exemples des dérivés d'azométhines possédants des activités anticancéreuse	17
Schéma.III.1. Synthèse de <i>N</i> -[(pyridin-2-ylimino)méthyl]-tétra- <i>O</i> -acétyl- β - <i>D</i> -glucosamine	30
Schéma.III.2. Synthèse de <i>N</i> -(pyridin-3-yl-méthylène)-tétra- <i>O</i> -acétyl- β - <i>D</i> -glucosamine	31
Schéma.III.3. Synthèse de <i>N</i> -[(pyridin-4-ylimino)méthyl]-tétra- <i>O</i> -acétyl- β - <i>D</i> -glucosamine	31

Table des figures

Figure.II.1. Interface graphique du logiciel Gauss View.6.0	29
Figure.III.1. Numérotation de produit de départ par le logiciel GaussView.6.0	32
Figure.III.2. Présentation de spectre IR de tétra- <i>O</i> -acétyl- β - <i>D</i> -glucosamine par gauss view.6.0	32
Figure.III.3. Spectre RMN ¹ H du tétra- <i>O</i> -acétyl- β - <i>D</i> -glucosamine à partir gauss view.6.0	33
Figure.III.4. Spectre RMN ¹³ C du tétra- <i>O</i> -acétyl- β - <i>D</i> -glucosamine par logiciel gauss view.6.0	34
Figure.III.5. Numérotation des atomes de <i>N</i> -[(pyridin-2-ylimino)méthyl]-tétra- <i>O</i> -acétyl- β - <i>D</i> -glucosamine par logiciel gauss view.6.0	35
Figure.III.6. Spectre IR de <i>N</i> -[(pyridin-2-ylimino)méthyl]-tétra- <i>O</i> -acétyl- β - <i>D</i> -glucosamine à partir gauss view.6.0	35
Figure.III.7. Spectre RMN ¹ H de <i>N</i> -[(pyridin-2-ylimino)méthyl]-tétra- <i>O</i> -acétyl- β - <i>D</i> -glucosamine à partir gauss view.6.0	36
Figure.III.8. Spectre RMN ¹³ C du <i>N</i> -[(pyridin-2-ylimino)méthyl]-tétra- <i>O</i> -acétyl- β - <i>D</i> -glucosamine par gauss view.6.	37
Figure.III.9. Azométhine à partir 3-pyridinecarboxaldéhyde par logiciel gauss view.6.0	37
Figure.III.10. Spectre IR de <i>N</i> -(pyridin-3-ylméthylène)-tétra- <i>O</i> -acétyl- β - <i>D</i> -glucosamine par gauss view.6.0.	38
Figure.III.11. Spectre RMN ¹ H <i>N</i> -(pyridin-3-ylméthylène)-tétra- <i>O</i> -acétyl- β - <i>D</i> -glucosamine à partir gauss view.6.0	39
Figure.III.12. Spectre RMN ¹³ C du <i>N</i> -(pyridin-3-ylméthylène)-tétra- <i>O</i> -acétyl- β - <i>D</i> -glucosamine par gauss view.6	40
Figure.III.13. Numérotation <i>N</i> -[(pyridin-4-ylimino)méthyl]-tétra- <i>O</i> -acétyl- β - <i>D</i> -glucosamine par logiciel view.6.0.	40
Figure.III.14. Spectre IR de <i>N</i> -[(pyridin-4-ylimino)méthyl]-tétra- <i>O</i> -acétyl- β - <i>D</i> -glucosamine	41
Figure.III.15. Spectre RMN ¹ H de <i>N</i> -[(pyridin-4-ylimino)méthyl]-tétra- <i>O</i> -acétyl- β - <i>D</i> -glucosamine par gauss view.6.0.	42
Figure.III.16. Valeurs de déplacement chimique RMN ¹³ C du <i>N</i> -[(pyridin-4-ylimino)méthyl]-tétra- <i>O</i> -acétyl- β - <i>D</i> -glucosamine par logiciel gauss view.6.0.	42

Liste des tableaux

Tbleau.III.1. Principales bandes d'absorption IR de la glucosamine modifiée	33
Tableau.III.2. Principales bandes d'absorption IR de <i>N</i> -[(pyridin-2-ylimino)méthyl]-tétra- <i>O</i> -acétyl- β - <i>D</i> -glucosamine	36
Tableau.III.3. Principales bandes d'absorption IR de <i>N</i> -(pyridin-3-ylméthylène)-tétra- <i>O</i> -acétyl- β - <i>D</i> -glucosamine	38
Tableau.4. Principales bandes d'absorption IR de <i>N</i> -[(pyridin-4-ylimino)méthyl]-tétra- <i>O</i> -acétyl- β - <i>D</i> -glucosamine	41
Tableau.III.5. Principales valeurs de déplacement chimique des protons pour les trois produits d'azométhine	43
Tableau.III.6. Démonstration des valeurs des paramètres électroniques de nouveaux analogues d'azométhine	44

Tables des matières

Introduction générale

Références bibliographiques

CHAPITRE. I:

RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES SUR LES AZOMÉTHINES

I.1. Introduction	1
I.2. Généralité sur les azométhines (Imines)	1
I.2.1. Mode générale de la synthèse d'azométhine	1
I.2.2. Mécanisme réactionnel de la formation des azométhines	1
I.3. Synthèse de quelques dérivés d'azométhine à partir des différentes bases	4
I.3.1. Synthèse de <i>N</i> -(pyridin-4-yl-méthylène) pyridine-3-amine	4
I.3.2. Synthèse de 3-[(pyridin-2-ylimino)méthyl]quinoxalin-2-ol	4
I.3.3. Synthèse de 3-[(3-hydroxyphénylimino)méthyl]quinoxalin-2-ol	4
I.3.4. Synthèse de <i>N</i> -(furan-3-ylméthylène)pyridin-3-amine	5
I.4. Azométhine à base de <i>D</i> -glucosamine	5
I.4.1. Synthèse des dérivés de <i>D</i> -glucosamine	6
I.4.1.a. Synthèse de <i>N</i> -acétyl-1,3,4,6-tétra- <i>O</i> -benzoyl- β - <i>D</i> -glucosamine	7
I.4.1.b. Synthèse de <i>N</i> -[4-(Aminosulfonyl)phenyl]- <i>N'</i> -[3',4',6'-tri- <i>O</i> -acétyl-2'-deoxy- β - <i>D</i> -glucopyranosyl]thiourea	7
I.4.1.c. Synthèse de β - <i>D</i> -glucosamine-1-phosphate	8
I.4.1.d. Synthèse de dérivé de tétra- <i>O</i> -acétyl- <i>N</i> -acétyl- β - <i>D</i> -glucosamine	9
I.5. Application des azométhines	10
I.5.1. Applications des azométhines en synthèse organique	11
1. Réaction de réduction de la double liaison C=N pour conduire à une substance chirale	11
2. Réaction de Diels-Alder-Hétéro (HDA) par cycloaddition	11
3. Réaction de Staudinger pour la préparation de β -lactame	12
I.5.2. Application dans la synthèse et l'analyse chimique	12
I.5.3. Propriétés biologiques, pharmacologiques et médicinales des azométhines	12
I.5.4. Principales activités biologiques des azométhines	13

CHAPITRE. I:

RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES SUR LES AZOMÉTHINES

I.5.4.1. Activité antibactérienne	13
I.5.4.2. Activité anti-oxydante	14
I.5.4.3. Activité antifongique	14
I.5.4.4. Activité antivirale	15
I.5.4.5. Activité antipaludique	16
I.5.4.6. Activité anticancéreuse	16
I.6. Conclusion	17
Références bibliographiques	18

CHAPITRE. II :

DESCRIPTION DES OUTILS DE MODÉLISATION MOLÉCULAIRE

II.1. Introduction	22
II.2. Modélisation moléculaire	22
II.3. Méthodes de la modélisation moléculaire	23
II.3.1. Mécanique moléculaire (MM)	23
II.3.2. Mécanique quantique (MQ)	24
II.3.2.a. Méthodes <i>ab-initio</i> : détermination de la fonction d'onde	25
II.3.2.b. Théorie de la fonctionnelle de densité (DFT)	26
II.3.2.c. Méthode semi-empiriques	27
II.4. GAUSSIAN	28

CHAPITRE. III :**MODÉLISATION MOLÉCULAIRE DANS L'OPTIMISATION DE LA SYNTHÈSE DE NOUVEAUX ANALOGUES DE L'AZOMÉTHINE À BASE DE *D-B-GLUCOSAMINE* PAR GAUSSVIEW.6.0**

III.1. Synthèse d'azométhine à base de β - <i>D</i> -glucosamine et différentes pyridinecarboxaldéhyde	30
III.1.a. Synthèse d'azométhine par 2-pyridinecarboxaldéhyde	30
III.1.b. Synthèse d'azométhine par 3-pyridinecarboxaldéhyde	30
III.1.c. Synthèse d'azométhine par 4-pyridinecarboxaldéhyde	30
III.2. Etude le produit de départ par logiciel GaussView.6.0.16 et le programme GAUSSIAN	31
III.2.a. tétra- <i>O</i> -acétyl- β - <i>D</i> -glucosamine par logiciel GaussView.6.0	32
III.2.b. Spectre Infrarouge	32
III.2.c. Résonance magnétique nucléaire	33
III.3. Etude l'azométhine par le logiciel GaussView.6.0.16 et le programme GAUSSIAN 09	
III.3.a. <i>N</i> -[(pyridin-2-ylimino)méthyl]-tétra- <i>O</i> -acétyl- β - <i>D</i> -glucosamine par Gauss View.6	34
III.3.b. Spectre Infrarouge	34
III.3.c. Résonance magnétique nucléaire	35
III.4. <i>N</i> -(pyridin-3-ylméthylene)-tétra- <i>O</i> -acétyl- β - <i>D</i> -glucosamine par logiciel Gauss View.6.0.	36 37
III.4.a. Spectre Infrarouge	38
III.4.b. Résonance magnétique nucléaire	38
III.5. <i>N</i> -[(pyridin-4-ylimino)méthyl]-tétra- <i>O</i> -acétyl- β - <i>D</i> -glucosamine par logiciel Gauss View.6.0.	40
III.5.a. Spectre Infrarouge	41
III.5.b. Résonance magnétique nucléaire	41
III.6. Discussion des résultats	42
III.7. Conclusion du chapitre	44
Références bibliographiques	45

CONCLUSION GENERALE



INTRODUCTION GENERALE

Introduction générale

La chimie des hétérocycles est un domaine très vaste, vu le nombre de composés hétérocycliques répertoriés et qui ne cesse de s'étendre. Parmi les différentes classes de composés hétérocycliques, les structures principalement azotées sont présentées dans de nombreux composés naturels ou synthétisés. Les composés hétérocycliques de type osamines sont largement distribués et jouent un rôle trop important dans les processus biochimique, ces composés valent l'attention en raison de leur activités biologiques et de leur utilisation en synthèse organique [1,2].

La synthèse organique est certainement le domaine clé de la chimie organique, et le envoûtant par ses perspectives sans fin de création. Son nom est en fait équivoque aujourd'hui, car si le but ultime est de créer des nouvelles molécules bioactives, la démarche impliquant toutes les facettes de la chimie : théorique, physique, analytique, inorganique, ... etc. toutes concourent à l'élaboration d'un enchaînement réactionnelles, fonctionnalisés, avec tous les mécanismes locaux souhaités par le chimiste.

La synthèse organique peut s'effectuer par plusieurs méthodes basées sur les modèles des réactions chimiques, parmi ces réactions, nous pouvons nous concentrer dans ce travail sur la réaction de condensation.

La réaction de condensation est une réaction qui réunit entre deux fonctions de deux molécules ou mono-molécule bi-fonctionnel pour donner un nouveau produit [3]. Cela se fait en attaquant les amines primaires ou secondaires sur les centres pro-chiraux souvent pour former les stéréo-centres [4]. Le départ simultané de certains atomes ou fonctions qui sont portés par l'azote et le carbone (α) par rapport à la fonction du produit secondaire, contribue à la formation de l'azométhine.

En 1864 que la première synthèse de l'azométhine fut réalisée par **Hugo Schiff** [5]. Après que la recherche se soit poursuivie sur cette découverte, et plusieurs études ont montré que les composés iminiques sont impliqués dans de nombreuses utilisations en raison de leur efficacité biologique [6], tel que les composés dérivés d'un produit naturel par exemple l'ancistrocladidine a une activité antipaludique [7], dérivé d'imine supporté par le Chitosane qui possède une activité antifongique [8], et autre dérivé synthétique comme *N*-(salicylidène)-2-hydroxyaniline a une activité antibactérienne, ...etc [9]. Ensuite, les chercheurs ont commencé à synthétiser plusieurs dérivés d'azométhine à partir de différentes bases ; certains auteurs ont parlé sur ces dérivés, **Janrao et coll** [10] qui ont synthétisé le 3-[(pyridin-2-yl-imino) méthyl]quinoxalin-2-ol,

Christudhas et coll., qui a effectué une réaction entre le 4-pyridinecarboxaldéhyde avec 3-amino-pyridine et donnée le *N*-(pyridin-4-yl-méthylène)pyridine-3amine [11].

Synthèse de 3-[(2-hydroxyphénylimino) méthyl] quinoxalin-2-ol fait par *Aghao et coll* [12]. Les structures de ces dérivés se trouvent en partie de synthèse de quelques dérivés d'azométhines, dans ce contexte nous avons choisi la synthèse d'azométhine à base d'osamine modifiée.

Les osamines ce sont des oses aminés dans lesquels une fonction alcool a été substituée par une amine en position 2C. Ils entrent dans la composition des glycoprotéines, des mucopolysaccharides et des glycolipides. Celles que l'on rencontre le plus sont la *D*-glucosamine, la *D*-manosamine et la *D*-galactosamine, le **Schéma.1** montrer la structure chimique de cette osamines [13]. Parmi les trois mentionnées, nous choisirons la β -*D*-glucosamine soumis à la modification chimique.

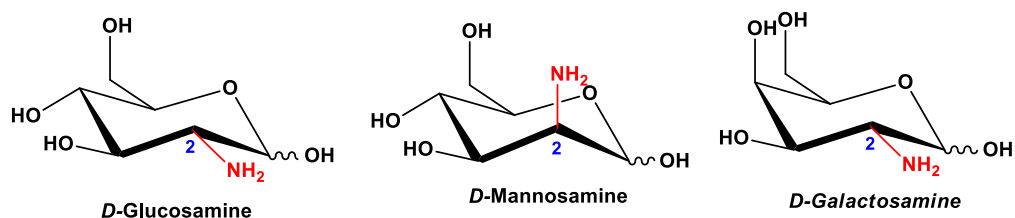


Schéma.1. Structure chimique de la *D*-Glucosamine, la *D*-Mannosamine et la *D*-Galactosamine.

Nous pouvons également donner un aperçu sur la réactivité des carboxaldéhydes. En raison de leur caractère oxydable, ils sont généralement très instables et plus réactif par rapport d'autres composés carbonyles, et sont sensibles aux attaques nucléophiles [14].

Les travaux que nous avons traités dans ce mémoire, se situent dans le cadre de la synthèse et l'étude théorique de l'azométhine qui s'est formé par la réaction de condensation entre les amines cycliques et les carboxaldéhydes aromatique. Notre travail se partage en trois chapitres :

- ✚ Le premier chapitre s'est effectué sur le rappel bibliographique en synthèse des dérivés de β -*D*-Glucosamine et de l'azométhine.
- ✚ Le deuxième chapitre consistant la description des outils de modélisation moléculaire.
- ✚ La troisième concerne la modélisation moléculaire dans l'optimisation de la synthèse de nouveaux analogues de l'azométhine à base de *D*- β -glucosamine par l'application de logiciel GaussView.6.0 et le programme Gaussian 09.

Enfin, ce travail est clôturé par une conclusion générale.

Références bibliographiques

- [1]. A.T. Balaban, D.C. Oniciu and A.R. Katritzky, *Chem.Rev.*, **2004**, P. 2777-2812.
- [2]. M. Christudhas, *J. Chem. Pharm. Res.*, **2013**, P. 184-191.
- [3]. E.H. Cordes and W. P. Jenks, *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, PP. 2843.
- [4]R.É. Valter, *Ring.chain Isomerism in organic chemistry.*, **1982**, P. 899-903.
- [5]H. Schiff, *Ann. Chem. Paris.*, **1864**, P. 118- 131.
- [6] D.N. Dhar and C.L. Taploo, *Sci. Ind. Res.*, **1982**, PP. 501.
- [7]S. Kumar, D.N. Dhar and P.N. Saxena, *Journal of Sientific & Industrial Research.*, **2009**, P. 68-181.
- [8]Z. Guo, R. Xing, S. Liu, Z. Zhong, X. Ji and L. Wang, *Res.*, **2007**, P, 1329-1332.
- [9]A.O. Souza, F.C.S. Galetti, C.L. Silva, B. Bicalho, M.M. Parma and S.F. Fonseca, *Quim. Nova.*, **2007**, P. 6-1563.
- [10]M. Janrao, *Der Chemica Sinica.*, **2015**, P. 68-72.
- [11]M. Christudhas, *J. Chem. Pharm. Res.*, **2013**, P. 184-191.
- [12]A.K. Aghao, *Der Chemica Sinica.*, **2015**, P. 68-72.
- [13]R. U. Lemieux and T.L. Nagabhushan, *Departement Of Chemistry, University Of Alberta, Edmonton, Alberta Received* **1967**,P. 402-403.
- [14]P.A. Boumendjel, les composés carbonylés aldéhydes et cétones, *Université Joseph Fourier de Grenoble.*, **2012**, PP. 16.

CHAPITRE.I.
RAPPELS
BIBLIOGRAPHIQUE
SUR LES AZOMÉTHINES

I.1. Introduction

Les azométhines sont des composés de formule générales $RR'C=NR''$ sachant que R peut être un groupe alkyl, aryle ou des groupes hétérocycliques. Egalement R' peut être un atome d'hydrogène, alkyl ou aryle. Quant à R'', il peut être soit de la série aliphatique ou aromatique [1]. Les molécules contenant un atome d'azote forment un groupe de composés de très grandes importances en pharmacologies [2]. Plusieurs études [3.4] ont montrés que la présence d'un doublet d'électrons libre dans une orbitale hybridée sp^2 d'un atome d'azote du groupe imine, ont une importance biologique et chimique notable.

Les azométhines ont gagné en importance dans les domaines médicales et pharmaceutiques en raison du large éventail d'activité biologique comme les anti-inflammatoires, les analgésiques, les antimicrobiens, ...etc [5].

I.2. Généralité sur les azométhines (Imines)

I.2.1. Mode générale de la synthèse d'azométhine

L'azométhine est le produit de la réaction entre une amine primaire et un composé carbonyle (aldéhyde ou cétone) accompagnée de l'élimination d'une molécule d'eau (**schéma.I.1.**) [6].

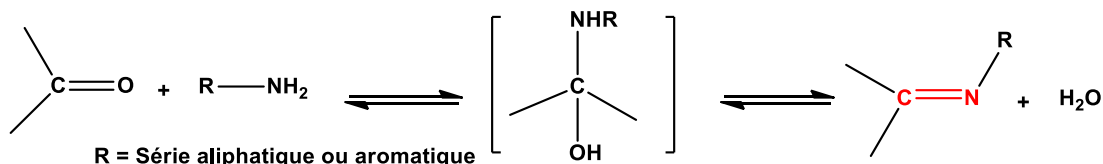


Schéma.I.1. Synthèse d'azométhine.

I.2.2. Mécanisme réactionnel de la formation des azométhines

La première étape consiste en une addition nucléophile d'une amine primaire sur la fonction carbonyle d'un aldéhyde ou d'une cétone. La protonation de l'atome d'oxygène se fait par l'attaque de doublet libre de l'oxygène sur le proton de l'acide conjuguée pour former un intermédiaire, l'autre étape c'est la déprotonation de l'atome d'azote par une base et la formation d'hémi-aminal. Puis vient aussi l'étape de protonation de l'hémi-aminal sur l'atome d'oxygène par l'attaque de doublet libre sur le proton de l'acide conjuguée, cet attaque contribuée à la formation d'un bon groupement partant ($-OH_2^+$), le départ d'eau peut être par le basculement de doublet électronique libre de l'azote avec la formation de cation iminium, finalement la formation d'azométhine se fait

par déprotonation de l'atome d'azote par une base (schéma.I.2.a) montre ce mécanisme, mais dans le cas générale le (schéma.I.2.b) explique le mécanisme réactionnelle [7].

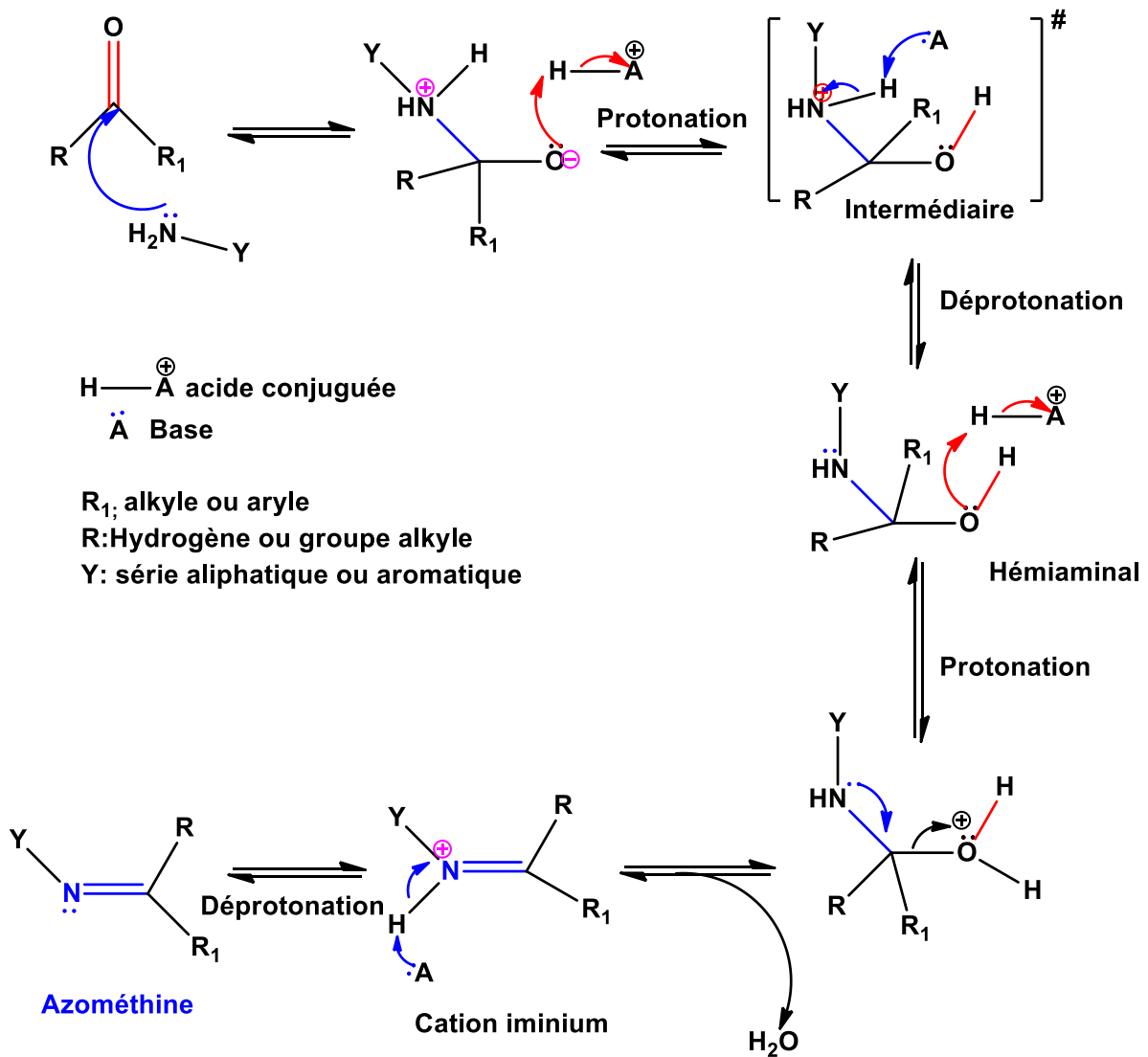
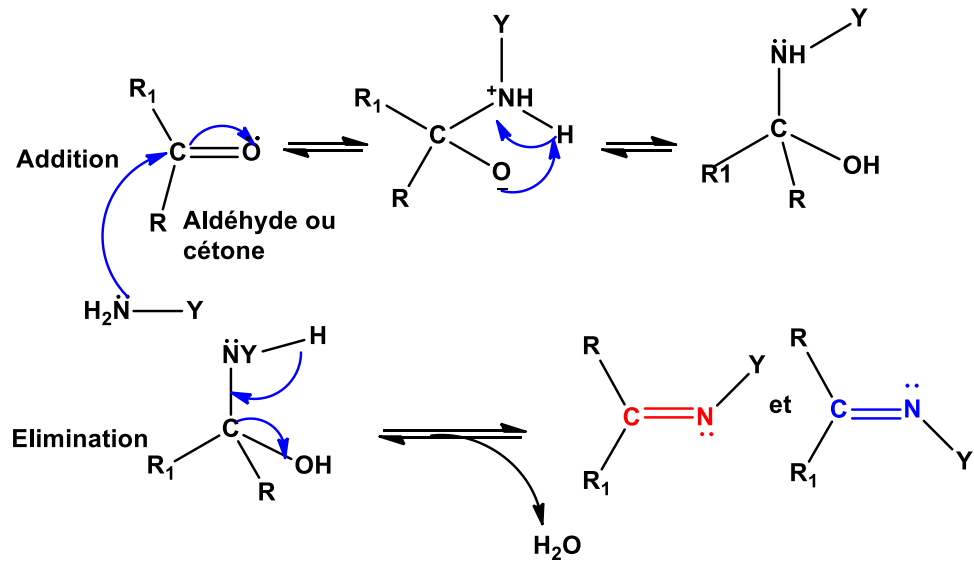


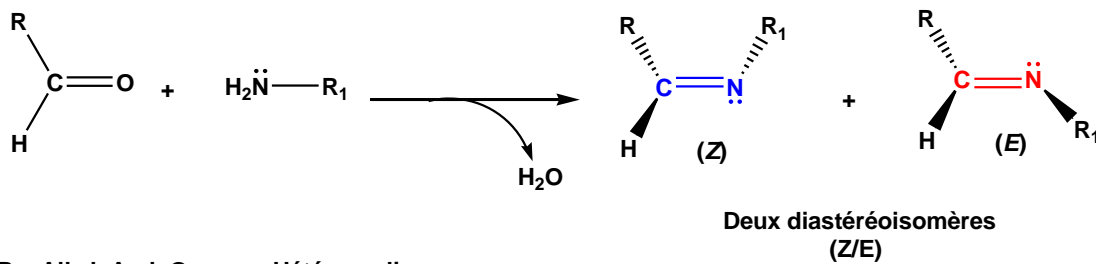
Schéma.I.2.a. Mécanisme réactionnel de la formation d'azométhine dans le milieu acide.



Y = série aliphatique ou aromatique,
 R = groupe Alkyl, Aryl ou des groupes hétérocycliques,
 R₁ = Hydrogène

Schéma.I.2.b. Mécanisme réactionnel de la formation d'azométhine dans le cas générale.

On a aussi la stéréochimie des azométhines présenté dans les deux isomères **Z** et **E** (schéma.I.3). [8].



R = Alkyl, Aryl, Groupes Hétérocycliques
 R₁ = Série aliphatique ou aromatique

Schéma.I.3. Présentation des deux diastéréoisomères.

I.3. Synthèse de quelques dérivés d'azométhine à partir des différentes bases

I.3.1. Synthèse de *N*-(pyridin-4-yl-méthylène) pyridine-3-amine;

D'après la réaction de condensation dans le système de chauffage à reflux entre le 4-pyridinecarboxaldéhyde et le 3-aminopyridine en présence de l'éthanol on obtient finalement le produit *N*-(pyridin-4-yl-méthylène) pyridine-3-amine [9].

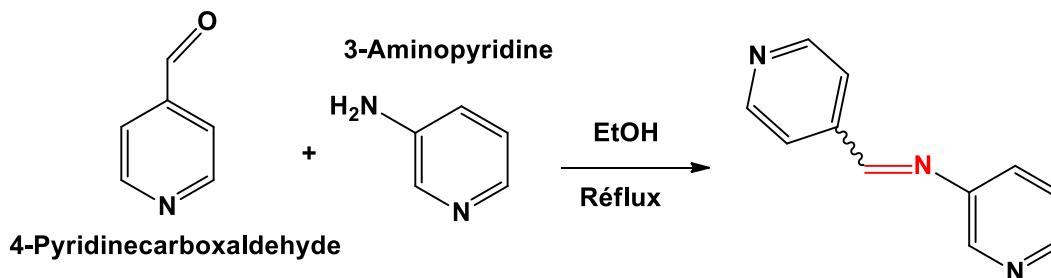


Schéma.I.4. Exemple de synthèse d'un dérivé iminique.

I.3.2. Synthèse de 3-[(pyridin-2-ylimino)méthyl]quinoxalin-2-ol ;

Dans le milieu acide on a aussi vu la synthèse de 3-[(pyridin-2-ylimino)méthyl]quinoxalin-2-ol par la réaction de condensation entre le 3-hydroxy-2-carboxaldéhydequinoxaline et 2-aminopyridine [10].

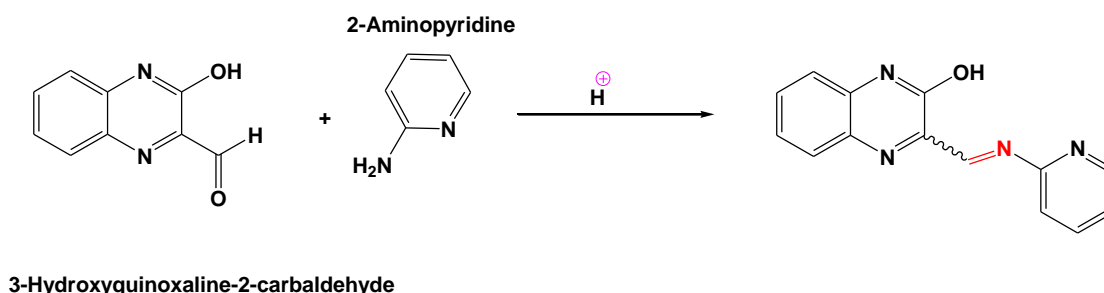


Schéma.I.5. Synthèse d'un dérivé d'azométhine en milieu acide.

I.3.3. Synthèse de 3-[(3-hydroxyphénylimino)méthyl]quinoxalin-2-ol ;

En milieu acide, la réaction de condensation commence par l'attaque de doublet électronique de l'oxygène sur le proton pour activer le site électrophile de l'aldéhyde, puis l'attaque de l'amine comme nucléophile et donc formation d'une nouvelle liaison entre l'amine et l'aldéhyde, le mécanisme de cette réaction termine par le départ d'eau avec la formation du groupement fonctionnelle de l'azométhine [11].

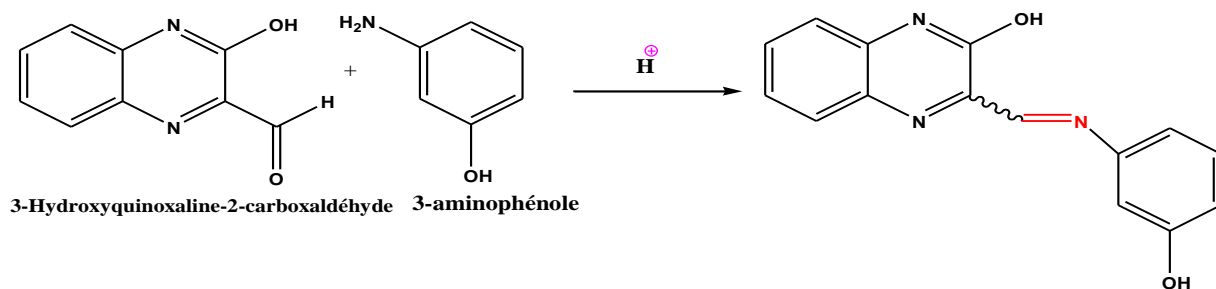


Schéma.I.6. Synthèse d'un azométhine à base de 3-aminophénol en milieu acide.

I.3.4. Synthèse de *N*-(furan-3-ylméthylène)pyridin-3-amine ;

La réaction entre les deux hétérocycles commencez par l'attaque de l'amine sur l'aldéhyde, cette réaction se fait dans le système chauffage à reflux pendant quelques heures, en présence de l'éthanol comme un solvant pour former un mélange isotopique et pour solubiliser l'aldéhyde et l'amine [12].

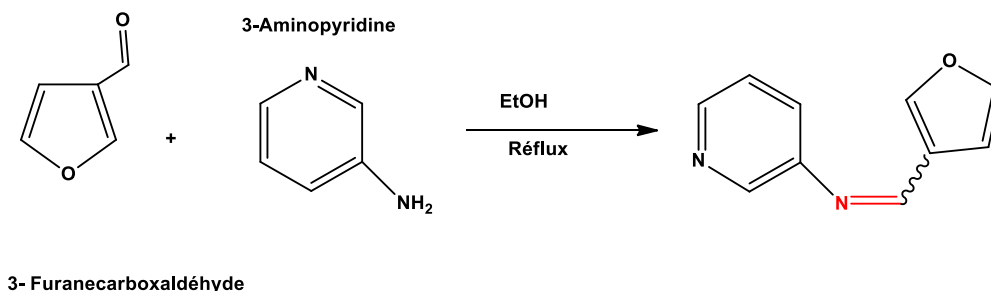


Schéma.I.7. Synthèse de dérivée d'azométhine à base de 3-aminopyridine.

I.4. Azométhine à base de *D*-glucosamine

Les groupements fonctionnelles d'azométhine sont présents dans de nombreux composés organiques car ils jouent un rôle important dans ces composés, que ce soit dans le coté biologique ou industrielle.

Aussi, les dérivés d'azométhine ont été largement étudiés en raison de leurs nombreuses applications dans divers domaines de la chimie et de l'industrie [13].

La synthèse de l'azométhine à partir de 1,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- β -*D*-glucosamine (schéma.I.8.) et pyridine de type carbaldéhyde, ce dernier joue un rôle important dans la stabilité de produit final cela est dû au positionnement d'une fonction aldéhyde en pyridine.

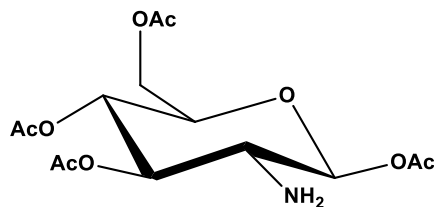


Schéma.I.8. Structure de tétra-*O*-acétyl- β -*D*-glucosamine.

La glucosamine est le précurseur des glucosaminoglycanes, qui sont les principaux composants du cartilage articulaire, et supplément de glucosamine peut influencer la structure de cartilage. Donc ce produit est utilisé pour traiter l'arthrite et soulager les symptômes [14].

En effet, la glucosamine (sous forme de sel de sulfate ou de chlorhydrate) est présenté comme seul principe actif dans cinq médicaments [15].

La glucosamine (2-amino-2-deoxy-*D*-glucose) est un amino-saccharide, constituant naturel des sécrétions muqueuses, de la peau, des tendons, des ligaments et des cartilages, la glucosamine endogène est synthétisée dans l'organisme à partir du glucose, du fructose et de la glutamine. C'est également un précurseur dans les voies métabolique conduit à la synthèse d'héparine, de chondroïtine sulfate ou d'acide sialique. Elle entre aussi, sous forme acétylée, dans la composition de l'acide hyaluronique présent, notamment, dans le liquide synovial.

La présence d'une fonction amine basique explique qu'en pH physiologique la glucosamine soit préférentiellement sous forme de sel [16].

I.4.1. Synthèse des dérivés de *D*-glucosamine

En dernières années les médicaments contenant les dérivés de glucosamine ont été largement utilisés pour traiter et restaurer le cartilage en dommage [17]. L'avantage du médicament contenant glucosamine est le traitement de l'arthrite sans provoquer des effets secondaires.

D'un point de vue synthétique, le groupe amine est plus réactif qu'un groupe hydroxyle, et une meilleur régiosélectivité devrait être présente.

I.4.1.a. Synthèse de *N*-acétyl-1,3,4,6-tétra-*O*-benzoyl- β -*D*-glucosamine ;

Le traitement du (1) avec du 4-méthoxybenzaldehyde comme est décrit précédemment par **Bergman** et **Zervas** a donné (2) [18]. Ensuite la benzoylation de (2) en utilisant du chlorure de benzoyle dans la pyridine a donné (3). L'imine en (3) a été hydrolysé dans des conditions acides pour donner le sel (4). Enfin, l'amine est acétylé avec du chlorure d'acyle pour donner la *N*-acétyl-1,3,4,6-tétra-*O*-benzoyl- β -*D*-glucosamine (5) (**Schéma.I.9**) [19].

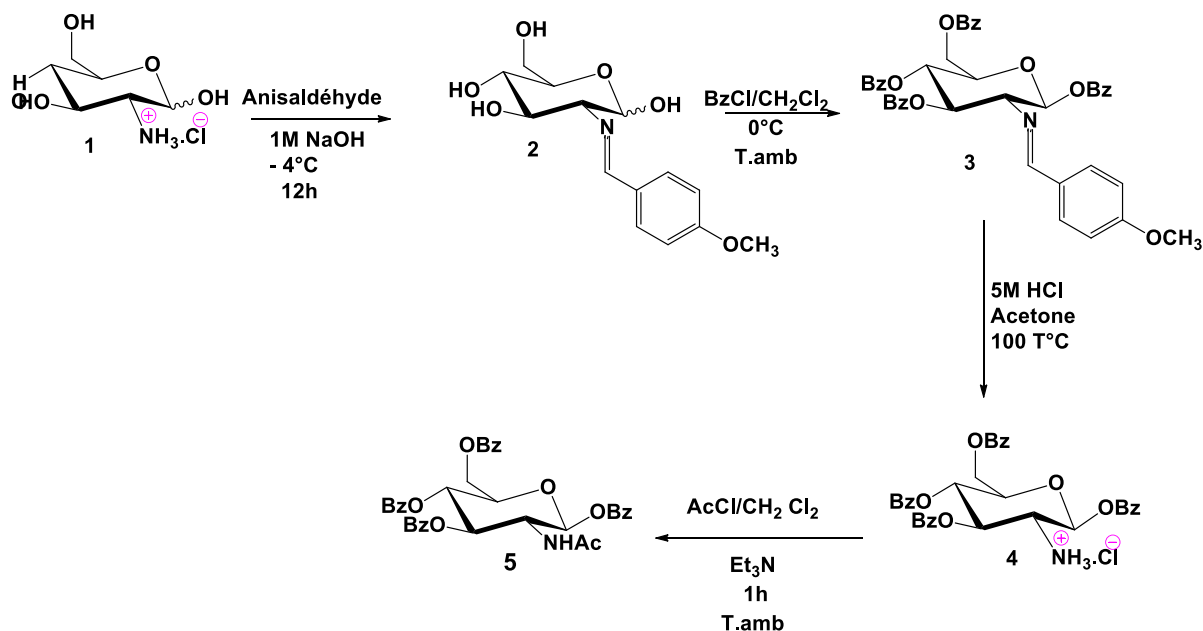
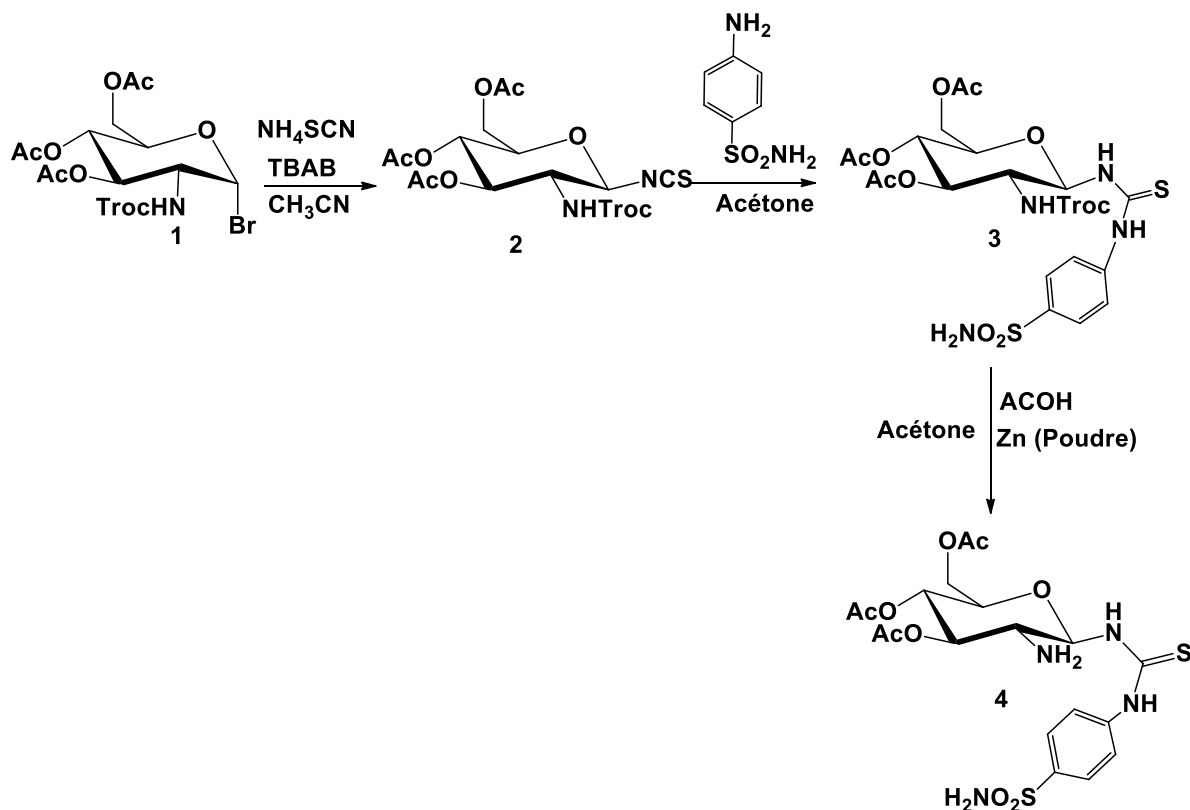


Schéma.I.9. Synthèse de tétra-*O*-benzoyl- β -*D*-glucosamine.

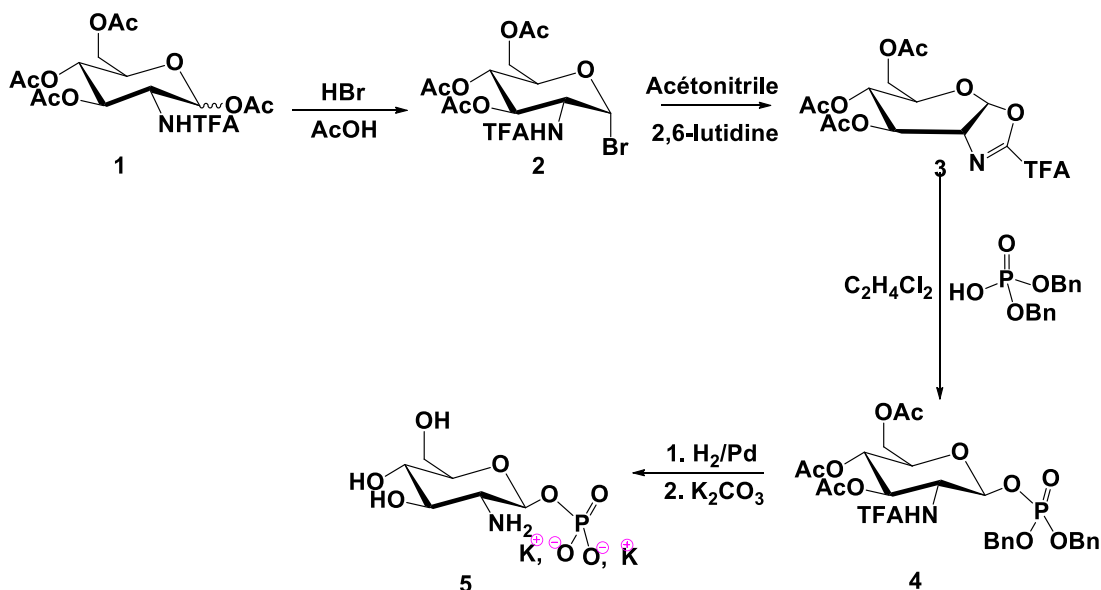
I.4.1.b. Synthèse de *N*-[4-(Aminosulfonyl)phenyl]-*N'*-[3',4',6'-tri-*O*-acétyl-2'-deoxy- β -*D*-glucopyranosyl]thiourea ;

La voie de synthèse a commencé avec du bromure de glycosyle (1), qui a été préparé comme décrit précédemment [20]. Traitement de (1) avec le thiocyanate d'ammonium (NH_4SCN) a donné de l'isothiocyanate (2) [21]. Qui a été couplé avec de sulfonamide (3) pour donner de composé thiouré (4). La partie Troc du composé (3) a été éliminée avec du Zn poudre dans l'acide acétique [22-23]. (**Schéma.I.10**).

Schéma.I.10. Synthèse de dérivé β -D-glucosamine thiourea.

I.4.1.c. Synthèse de β -D-glucosamine-1-phosphate ;

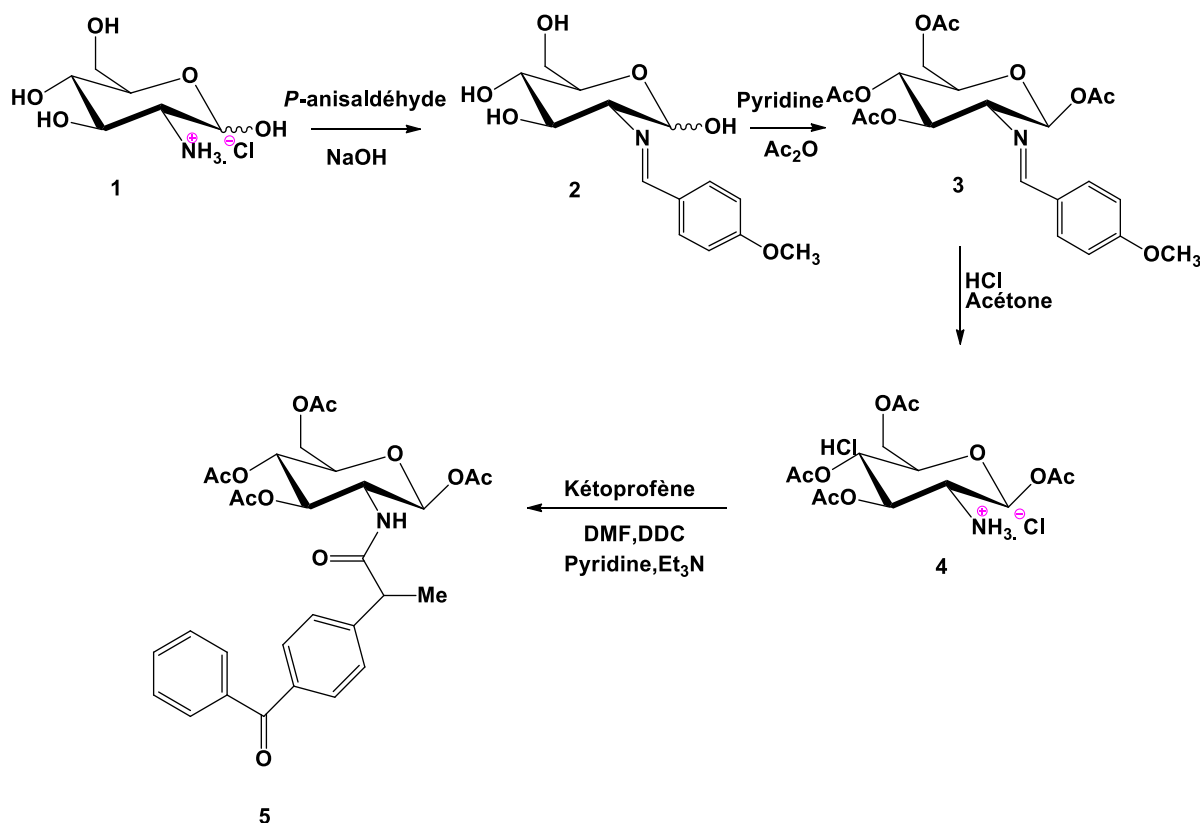
Les péricétates de *N*-trifluoroacétyl-*D*-glucosamine (1) ont été convertis en bromures (2) en utilisant HBr dans l'acide acétique [24]. Les bromures labiles étaient traités immédiatement avec de la 2,6-lutidine (2,6-diméthylpyridine) (1,1 équivalent) dans de l'acétonitrile [25]. Il donnait ainsi les trifluorométhylloxazoline (3) [26], Composé (4) s'est avéré être un précurseur pratique des dérivés du β -D-glucosamine-1-phosphate. Les phosphates de benzyle ont été hydrogénéolysés et le mono ester résultant a été neutralisé avec K_2CO_3 pour donner le β -phosphate (5) (schéma.I.11.).

Schéma.I.11. Synthèse de β -D-glucosamine-1-phosphate.

I.4.1.d. Synthèse de dérivé de tétra-*O*-acétyl-*N*-acétyl- β -D-glucosamine ;

Les dérivés de glucosamines contenant à la fois des groupes *N*-acétyl ou les groupes *O*-acétyl ont été préparé par deux manières. Tout d'abord le 1, 3, 4, 6-tétra-*O*-acétyl-*N*-acétylglucosamine qui a été généré en deux étapes à partir de GlcN.HCl disponible dans le commerce, a été synthétisé par *N*-acétylation, réaction de GlcN.HCl réalisé avec les anhydrides acétique dans une solution d'hydroxyde de sodium pour donner le composé de *N*-acétyl. L'estérification de ces composés a ensuite été effectuée par traitement avec anhydride d'acide en présence de la pyridine comme la méthode précédemment d'écrite [27].

Dans cet exemple de synthèse, nous prenons un dérivé de *D*-glucosamine contient kétoprofène, est un anti-inflamatoire non stéroïdien (AINS) avec analgésique et effet antipyrétique [28]. Le composé (2) a été obtenu à partir de GPIcN.HCl par une procédure utilisant du *P*-anisaldéhyde pour la protection du groupe amine. Acétylation et élimination de groupe *P*-méthoxybenzylidène avec HCl dans l'acétone devait donner (3) et (4). L'ester (5) a été obtenu par estérification kétoprofène avec le composé amine glycosilique (4) on présence de DDC, DMF, pyridine et Et₃N (Schéma.I.12).

Schéma.I.12. Synthèse de dérivé tétra-*O*-acétyl- β -*D*-glucosamine.

I.5. Application des azométhines

Au cours de ces dernières années, les chercheurs ont coordonné des études sur la grande importance de synthétiser et de caractériser les azométhines. De quelles amines dérivent aldéhydes aromatique qui ont une large gamme d'application dans de nombreux domaines, par exemple : biologique, inorganique et analytique [29.30]. Ils sont également utilisés dans des sondes optiques et électrochimiques, ainsi que dans diverse méthode chromatographique, pour permettre la détection due à l'augmentation de sélectivité [31- 33].

Les azométhines sont souvent utilisés dans le domaine de synthèse chimique comme intermédiaire réactionnel dans plusieurs types de réactions telles les réactions de réductions, d'oxydation, d'hydrolyse et certaine réaction de décomposition ou de dégradation [34.35].

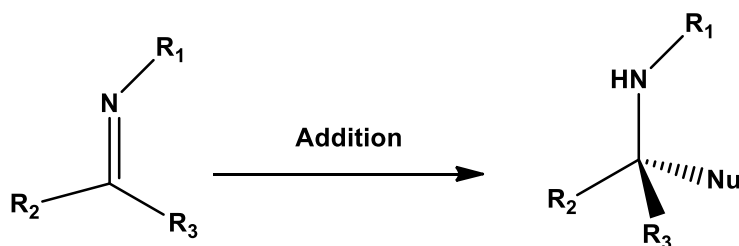
En chimie analytique, les azométhines sont utilisés pour séparer de quelques ions présents dans un mélange à partir des méthodes de précipitation. On trouve la technique de précipitation aussi dans les applications en métallurgie. On peut par exemple solubilisés l'or contenu dans un minerai sous forme d'un complexe à base de cyanure, puis traité la solution par des réactions de décomplexation pour récupérer enfin l'or solide par précipitation [36.37].

I.5.1. Applications des azométhines en synthèse organique

Beaucoup de publications et de brevets liés à ce type de composés et leurs applications ont été publiés, en particulier trois réactions montrent l'importance des azométhines en synthèse organique :

1. Réaction de réduction de la double liaison C=N pour conduire à une substance chirale

La synthèse la plus simple correspond à l'addition sur la liaison iminique, qui consiste à une addition d'un nucléophile en milieu apolaire (**schéma. I.13**) [38]. Pour aboutir une substance chirale.

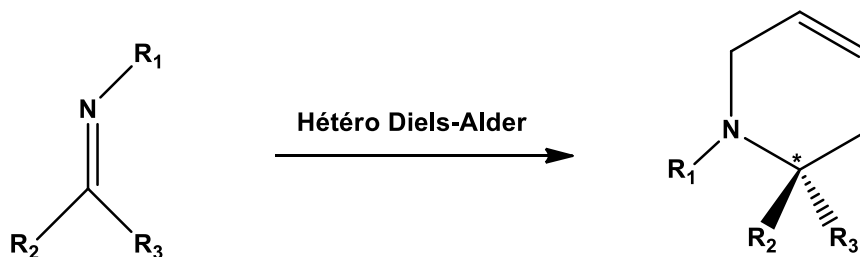


R₁ : Aliphatique ou Aromatique
 R₂ : Alkyl, Aryl ou Hétérocycliques
 R₃ : Hydrogène.

Schéma. I.13. Réduction de la double liaison C=N.

2. Réaction de Diels-Alder-Hétéro (HDA) par cycloaddition

Réaction de Diels-Alder-Hétéro par cycloaddition, ce fait par l'addition [2+4] sur un diénophile pour conduire un hétérocycle a 6 chaînons (**schéma. I.14.**) [39] :



R₁ : Aliphatique ou Aromatique
 R₂ : Alkyl, Aryl ou Hétérocycliques
 R₃ : Hydrogène

Schéma. I.14. Réaction de Diels-Alder-Hétéro (HDA).

3. Réaction de Staudinger pour la préparation de β -lactame

L'application de la réaction de Staudinger sur le groupement imine pour la préparation d'un β -lactame, ce produit est très récitatif en chimie pharmaceutique (il joue le rôle d'un antibiotique) (schéma. I.15.) [40.41].

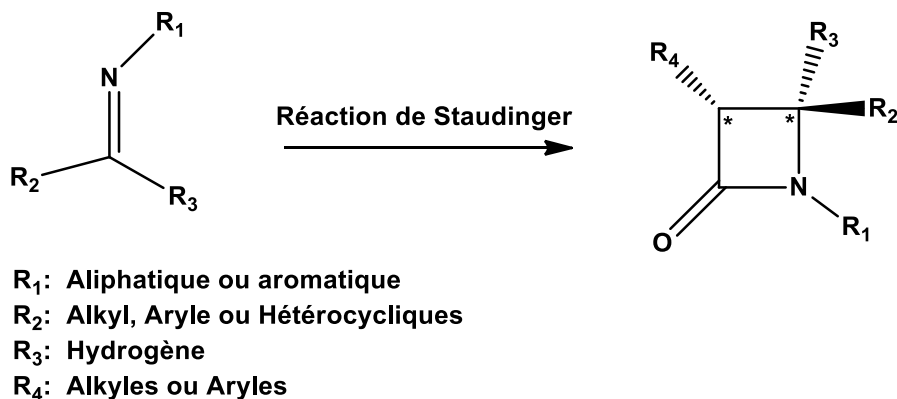


Schéma. I.15. Réaction de Staudinger.

I.5.2. Application dans la synthèse et l'analyse chimique

Parmi les composés organiques qui forment une classe d'intermédiaire organique trop important, nous trouvons les azométhines, qui sont très souvent utilisées dans la synthèse et l'analyse chimique. Elles sont utilisées dans la production de l'industrie pharmaceutique et agrochimique. Dans la synthèse, les azométhines se réagissent avec l'acide cyanhydrique, elles peuvent formées des précurseurs d' α -amino-acides (synthèse de Strecker). De plus, les azométhines qui contiennent les centres chiraux sont utilisées comme produit de départ pour la synthèse asymétrique des acides α -aminoacides, et en tant que catalyseurs dans la synthèse asymétrique. En outre, les composés iminiques obtenues à partir de la réaction entre les arylamines et les carbonyles ont permis de déterminer un groupe d'intermédiaire utilisé dans la préparation des composés importants tels que les arenediazonium nitrates, *N*-arylarene carboxamides et β -lactames [42].

I.5.3. Propriétés biologiques, pharmacologiques et médicinales des azométhines

Les azométhines sont appliquées dans différents domaines, à savoir la pharmacologie, la médecine et la biologie, en raison de sa diversité structurale [43].

En effet, les azométhines sont utilisées comme transporteurs des principes actifs, ils sont placés dans de nombreux travaux dans le domaine de fabrication des médicaments.

Les composés d'azométhines à propriétés pharmacologiques peuvent être classés en deux grandes familles :

- Système ayant un effet pharmacologique global, due aux propriétés chimiques et physicochimiques de l'ensemble de la molécule.
- Système biologiquement inertes et utilisés donc comme support de médicaments libérables d'une manière contrôlée [44].

Certaines études récentes ont montré que les structures de ces systèmes sont analogues pour certains composés trouvés dans les systèmes vivants, en particulier dans le foie, qui consistent à la localisation de nombreuses réactions d'oxydation, par le cytochrome [45]. Les dérivés d'azométhines sont utilisées aussi dans la composition des certains médicaments pour le traitement des maladies. Les structures de ces systèmes on peut l'utiliser par exemple comme agent anti-inflammatoires, anticancéreux, antiviraux, anti-tumeurs et cytotoxique. Quelques complexes de platine des composés iminiques, sont utilisés dans le traitement de certains types de cancer [46].

Les groupes d'imines (C=N), l'hydroxyle (OH) et methoxy qui constituent les structures des dérivés d'azométhine peut être déterminé les propriétés biologique, c'est la même chose pour les halogènes et les hétéroatomes qui existent dans les parties cycliques des molécules, tel que l'azote, l'oxygène et le soufre [47].

L'activité antibactérienne de ces systèmes a été étudiée vis-à-vis de plusieurs souches bactériennes, telle que *Escherichia coli*, *Staphylococcus Aureus*, *Bacillus Subtilise* et *Candida Albicans*. Leur activité antifongique vis-à-vis de plusieurs champignons a été également étudiée [48].

I.5.4. Principales activités biologiques des azométhines

Les composés de la famille d'azométhine présentent des activités biologiques dans de nombreux domaines conduisent à leur large exploitation depuis le 19^{ème} siècle, y compris des propriétés antifongiques, antibactériennes, antipaludiques, antiprolifératives, anti-inflammatoires, antivirales et antipyrétiques [49.50]. Les diverses composés naturels, dérivés naturels et non naturels (semi-synthétique) qui contient des groupes imines, ont une forte efficacité biologique [51].

I.5.4.1. Activité antibactérienne

Des besoins médicaux urgents ont conduit au développement d'agents antibactériens avec des mécanismes d'action spécifiques et plus efficaces [52]. Les azométhines ont été d'écrites comme agents antibactériennes des promoteurs telle les dérivés de l'isatine. On a aussi parmi les dérivés de l'isatine qui possèdent cette activité [53.54].

Le **Schéma.I.16** montrent la structure du composé azométhine, c'est un dérivé de 2-(2-formyl-4-nitrophénoxy)alkanoate d'alkyle, a été synthétisé par **Goszczyńska** et coll [55].

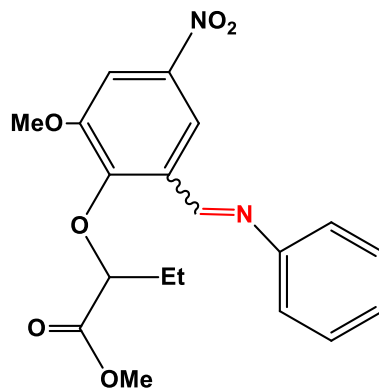


Schéma. I.16. Structure d'un dérivé d'azométhine a une activité antibactérienne.

I.5.4.2. Activité anti-oxydante

Depuis le début des travaux sur les composés iminiques, plusieurs de ses dérivés qui ont été découverte ont une activité anti-oxydante élevée tels les dérivés d'azométhine à base benothiazolinoniques, (**schéma.I.17**) [56].

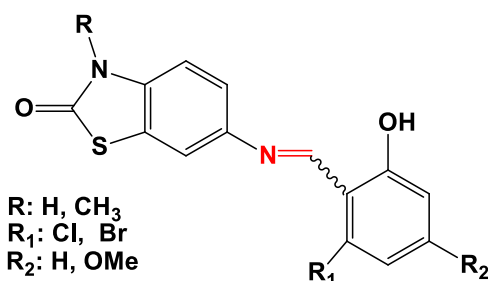
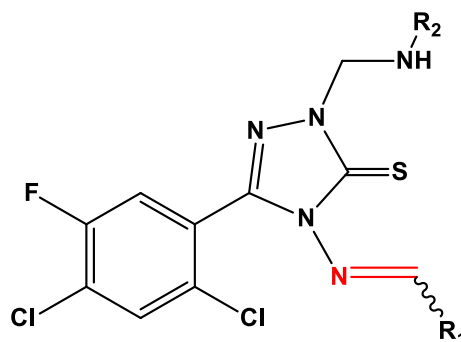


Schéma.I.17. Structure chimiques des dérivés d'azométhine à base de benzothiazolinonique ayant une activité anti-oxydante.

I.5.4.3. Activité antifongique

Les dernières années ont vu une augmentation spectaculaire de l'indice des infections fongiques potentiellement mortelles [57]. Cela peut être attribué à l'augmentation du nombre de patients immunodéprimés en raison de l'augmentation continue du nombre de personnes infectée

par le VIH, de la chimiothérapie anticancéreuse et de l'utilisation aveugle d'antibiotiques [58]. Par conséquent, il existe une forte demande pour de nouveau antifongique appartenant à un large éventail de classes structurales agissant sélectivement sur de nouvelles cibles avec moins d'effet secondaires [59]. Parmi les nouveaux antifongiques, nous trouvons certains dérivés d'azométhine ayant une portion de 2,4-dichloro-5-fluorophényl (**schéma.I.18**), ces dérivés sont des inhibent de la croissance des différents champignons comme *Aspergillus flavus*, *Penicillium marneffeii*, *Aspergillus fumigatus* et *Trichophyton mentagrophyter*, aussi ces dérivés ont montré une activité intéressante contre *Microsporium audouinni* et *Microsporium gypseum* [60].



R₁ = 4-F-C₆H₄, (Ph avec F dans la position 4), 3-Cl-4-F-C₆H₃
 R₂ = 4-Cl-C₆H₄

Schéma.I.18. Exemple d'azométhine de dérivé 2,4,-dichloro-5-fluorophényl a une activité antifongique.

I.5.4.4. Activité antivirale

Ganguly et *coll.*, ont synthétisé une série des dérivés d'azométhine à base de 3-amino-2-phenylquinazoline-4(3H)-one avec divers composés carbonylés substituées (**schéma.I.19**). La cytotoxicité et l'activité antivirale de ces dérivés ont été évaluées contre les virus de l'herpès simplex-1 et -2, le virus de la vaccine, virus corona félin (FIPV), le virus de la stomatite vésiculeuse... etc. [61].

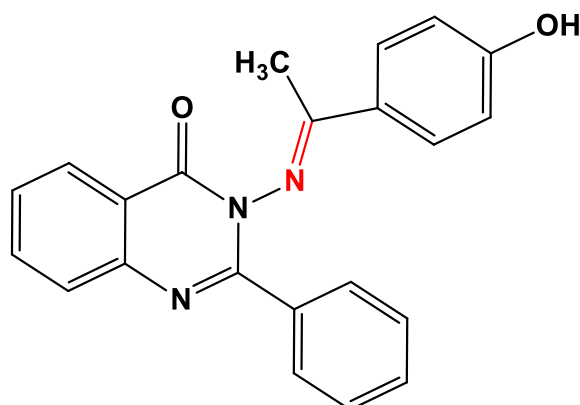


Schéma.I.19. Structure d'un dérivé d'azométhine a une activité antivirale.

I.5.4.5. Activité antipaludique

Le paludisme est une maladie négligée qui continue de causer de graves problèmes dans la santé générale. Ce qui a conduit à la recherche de découverte de médicament et de vaccins.

Rathelot et *coll*, ont montré que les dérivés d'azométhine étaient des fragments intéressante pour la conception d'agent antipaludiques, parmi ces composés iminiques, le dérivé d'aldimine et d'hydrazone isoquinoléine ont une activité antipaludique (**schéma.I.20**), ont été obtenus après des réactions à la 1-formyl-5-nitroisoquinoléine [62].

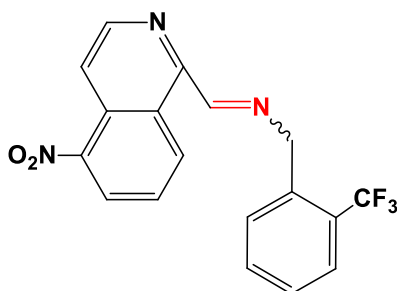


Schéma.I.20. Exemple d'un dérivé d'azométhine a une activité antipaludique.

I.5.4.6. Activité anticancéreuse

La synthèse des dérivés d'azométhine à base de triméthoprim a été réalisée par **Pandeya** et *coll*, tous ces dérivés ont montré qu'ils ont une activité contre le *vibro-Cholerae*, *Shigella boydii*, *enterbacter faecalis* et *édward siella tard*, et d'autre composés font partie de ces dérivés il s'est avéré efficace contre la *salmonelle typhis* et *vibrio cholerae cholerae*, le **schéma.I.21** explique la structure de ce dérivé (a) [63.64].

Eshbha et *coll.*, ont synthétisé de nouveau dérivé d'azométhine à base de 5-aminothiazolidin-2,4-dione qui a une activité anti-leucémique (**schéma.I.21** (b)), la présence d'un groupement diméthylamino dans la structure de ce dérivé a montré une activité plus importante [65].

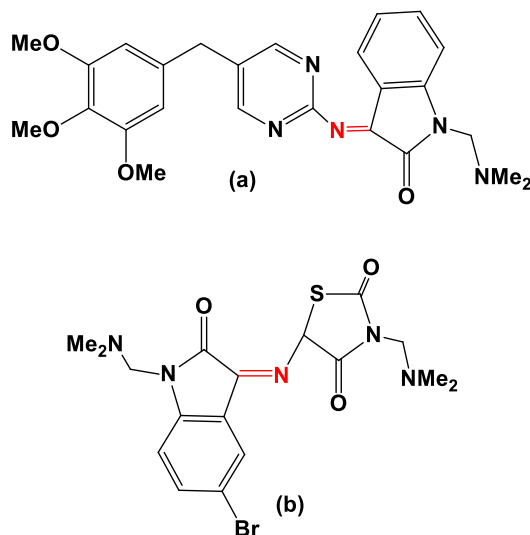


Schéma.I.21. Exemples des dérivés d'azométhines possédants des activités anticancéreuse.

I.6. Conclusion

Dans ce chapitre nous avons donc vu que la synthèse d'un dérivé d'azométhine diffère d'un composé à l'autre, et aussi vu que les dérivés de l'azométhine occupent une place appréciable dans plusieurs domaines biologiques, inorganiques et analytiques. Les azométhines sont utilisés comme transporteurs des principes actifs et placés de nombreux travaux dans le domaine de fabrication des médicaments. Ils sont présentés un très grand nombre d'activité biologique parmi lesquelles, on peut citer les propriétés antifongiques, anti-oxydante et antibactériennes.

References bibliographies

- [1] L.M. Greig and D. Phelip, *Chem. Soc. Rev.*, **2001**, P. 287-302.
- [2] K.B.G. Torssell, Natural Product Chemistry, *Mechanistic and biosynthetic approach to secondary metabolism*, Wiley & Sons, Bath, UK., **1983**, P. 401- 402.
- [3] B.F. Perry, A.E. Beezer, R.J. Miles and B.N. Smith, *J. Miller and M.G. Nascimento, Microbois.*, **1988**, P. 45-181.
- [4] M. Valcarcel and M.D. Laque de castro, *Elsevier.*, Amsterdam, **1994**, P. 37-42.
- [5] D.N. Dhar and C.L. Taploo, *Sci. Ind. Res.*, **1982**, P. 501-506.
- [6] F.Z. Chibouh Fellah, These de Doctorat en chimie, synthèse et détermination structurale de métaux de transition et d'entités, *Universités de Toulouse.*, **2008**, P. 178-185.
- [7] I.A. Savich, A.K. Pikaev, I.A. Lebedev and V.I. Spitsyn, *Vestnik. Moskov. Univ.*, **1956**, PP. 225.
- [8] R. Milcent, stéréochimie, entités réactives et réactions, *Chimie Organique.*, **2007**, PP. 185.
- [9] M. Christudhas, *J. Chem. Pharm. Res.*, **2013**, P. 184-191.
- [10] M. Janrao, *Der Chemica Sinic.*, **2015**, P. 68-72.
- [11] A.K. Aghao, *Der Chemic Sinic.*, **2015**, P. 68-72.
- [12] C. Rai, M. Christudhase, G. Raj, *Assian Journal of Research in Chemistry.*, **2011**, PP. 1768 .
- [13] C. çelik, M. Tumer and S. Serin, *Synth. React. Inorg. Met. –Org. Chem.*, **2002**, PP. 1839.
- [14] T. Towhedd, L. Maxwell, T.P. Anastassides, B.Shea, J.B. Houpt, V. Welch and M.C. Hochberg and G.A.Well, *Glucosamine therapy for treating ostarthritis.*, ed. G. Musculoskeleted, john wiley & son, New york, U.S.A, **2009**, P.3-10.
- [15] Al-Razzuqi, R. AM., et A. A. Al-Jeboori, *International Journal of Diabetes in Developing Countries.*, **2011**, P. 37-40.
- [16] Al-Razzuqi, R. AM., et A. A. Al-Jeboori, *International Journal of Diabetes in Developing Countries.*, **2011**, P. 37-40.
- [17] K. Azuma, T. Osak, T. Wakuda, T. Tsuka, T. Imagwa, Y. Okamoto and S. Minami, *inflammation.*, **2012**, PP. 1465.
- [18] M. Bergman, L. Zervas, *Berichte der Dtsch. Chem.Gesellschaft.*, **1931**, PP. 987.
- [19] C.D. Salvo, K.A. Fox, J. Laughanki and P.V. Murphy, *Synthesis of benzoylated beta-D-glucosamine derivative.*, **2017**, P. 99-107.
- [20] S.A. Mitchell, M.R. Pratt, V.J. Hruba and R. Polt, *J. Org. chem.*, **2001**, P. 2327-2342.

- [21] J. Moeker, K. Teruya, S. Rossit, B.L. Wilkinson, M. Lopes, L.F. Bornaghi, A. Innocenti, C.T. Supuran, S.A. Poulsen. *Bioorg. Med. Chem.*, **2012**, P. 2392-2404.
- [22] G.F. Wei, S.S. Cui, W.J. Luan, S. Wang, Z. Hou, Y.X. Liu, Y. Liu and M.S Cheng, *Eur. J. Med. Chem.*, **2016**, P. 92-101.
- [23] B. Wang, Y. Liu, Y.S. Wang, X. Liu and M.S. Cheng, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2012**, P. 7110-7113.
- [24] M.L. Wolfrom and H.B. Bhat, *J. Org. Chem.*, **1967**, P. 1821-1823.
- [25] G. Blatter, J.M. Beau and J.C. Jacquinet. *Carbohydr. Res.*, **1994**, P. 189-202.
- [26] R. Martin. A convenient synthesis of alpha and beta-D-Glucosamine-1-phosphate and derivative., **1998**, P. 8101- 8102.
- [27] S.J. Warden, *The physician and sport medicine.*, **2010**, P.132-138.
- [28] C.H. Dng, C.H. Nguyen, T.H. Nguyen and C. Im, *RCV. Adv.*, **2014**, P. 6239-6245.
- [29] A. Elmali, M. Kabak and Y. Elerman, *Mol. Struct.*, **2000**, P. 151-477.
- [30] B.F. Perry, A.E. Beezer, R.G. Miles, B.W. Smith and J.G.M. Miller, *Nascimento, Microbois.*, **1988**, PP, 181.
- [31] M. Valcarcel and M.D. Castro, *Flow-Through Biochemical Sensors, Elsevier, Amsterdam.*, **1994**, PP. 107.
- [32] U. Wiley-VCH, Weinheim, *Spichiger-Keller.*, **1998**, P. 1-125.
- [33] J.F. Lawrence and R.W. Frei, *Elsevier.*, **1976**, P. 212-213.
- [34] M. Mikuria, T. Sasaki, A. Anjiki, S. Ikenoue and T. Tokii, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1992**, P. 333-334.
- [35] R. Robson, *Aust. J. Chem.*, **1970**, P. 2216- 2217.
- [36] I.E. Dickson and R.R. Robson, *Ibid.*, **1974**, P. 1300- 1301.
- [37] Y. Nishida and S. Kida, *J. Chem. Soc. Dalton.Trans.*, **1986**, PP, 2633.
- [38] S. Kobayashi, Y. Mori, J.S. Fossey and M.M. Slater, *Chem. Rev.*, **2011**, P. 2626-2704.
- [39] G. Masson, C. Lalli, M. Benohoud and G. Dagousset, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, P. 902-923.
- [40] A.D. Allen and T.T. Tidwell, *Eur. J. Org.Chem.*, **2012**, P. 1081-1096.
- [41] M. D'hooghe, W. van Brabandt, S. Dekeukeleire, Y. Dejaegher and N. de Kimpe., *Chem, Eur. J.*, **2008**, P. 6336-6340.

- [42]M. Ashraf, A. Wijid, K. Mahmoud and M. Maah, *Orient. J. Chem.*, **2011**, P. 363-372.
- [43]A. Nishinaga, T. Yamada, H. Fujisawa and K. Ishizaki, *Mol Catal.*, **1988**, P. 249-264.
- [44]R.H. Holm and M.J. O'connor, *Pro. Inorg. Chem.*, **1971**, P. 14-245
- [45]P. Singleton, *Bactériologie, DUNOD.*, **1999**, PP. 424.
- [46]Yu-Ye Yu, H. -D. Xion, Ji-F. Lur and G. -L. Zhao, *Molecules.*, **2009**, P. 1747-1754.
- [47]R. Sreekala and K.K. Yussuf, *Chem. Abstr.*, **1999**, PP. 511.
- [48]D. Sinha, A.K. Tiwari, S. Singh, G. Shikla, P. Mishra, H. Chandra and A.K. Mishra, *Eur. J. Med. Chem.*, **2008**, PP, 165.
- [49] C.M. Da Silva, D.L. Da Silva, L.V. Modolo, R.B. Alves, M.A. de Resend, C.V. Martins and B.A. de Fatima, *J. Adv. Research.*, **2011**, PP, 2.
- [50]P. Anand, V.M. Patil, V.K. Sharma, R.L. Khosa and N. Masand, *Int. J. Drug Design and Dis.*, **2012**, PP. 851.
- [51]C.M. Da Silva, D.L. Da Silva, L.V. Modolo, R.B. Alves, M.A. de Resend, C.V. Martins and B.A. de Fatima, *J. Adv. Research.*, **2011**, PP. 2.
- [52]L.B. Rice, *Biochem. Pharmacol.*, **2006**, P. 5-991.
- [53]S.N. Pandeya, D. Sriram, G. Nath and E. de Clercq, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **1999**, P. 1- 2.
- [54]A. Jarrahpour, D. Khalili, E. de Clercq, C. Salami and J.M. Brunel, , *Molecules.*, **2007**, PP. 2.
- [55]A. Goszczynska, H. Kwiecien and K. Fijalkowski, *Med. Chem. Res.*, **2015**, P. 3561-3577.
- [56]M. Sugumaran, R. Hemachander, Synthesis, *Der Pharma Chemica*, **2011**, P. 1112 -1816.
- [57]S. Sundryal, R.K. Sharma and R. Jain, *Curr. Med. Chem.*, **2006**, P. 1321-1335.
- [58]M. Nucci and K.A. Marr, *Clin Infec Dis.*, **2005**, P. 521-526.
- [59]C.V.B. Martins, D.L. Silva and A.T.M. Neres, *Journal of Advanced Research .*, **2011**, PP. 18.
- [60]G. Bringmann, M. Dreyer, J.H. Faber, P.W. Dalsgaard and D. Staerk, *J. Nat. Prod.*, **2004**, P. 743-748.
- [61]S. Ganguly. K.S. Kumar, R. Veerasany and E.D. Clercq, *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, P. 5474-5479.

[62]P. Rathelot, P.Vanelle, M. gasquet, F. Delmas, M.P. Crozet and P. Timon-David, *Eur. J. Med. Chem.*, **2003**, P. 275- 290.

[63]S.N. Pandeya and D. Sriram, *Act. Pharm. Turc.*, **2005**, P. 27- 46.

[64]S.N. Pandeya, D. Sriram, G. Nath and E. de Clercq, *Arzneim. Forsch.*, **2000**, P. 55- 59.

[65]N.H. Eshbha and H.M. Salama, *Pharmazie.*, **2011**, P. 925-927.

CHAPITRE.II.

DESCRIPTION DES OUTILS DE MODÉLISATION MOLÉCULAIRE

II.1. Introduction

Le développement au cours de ces dernières années des moyens informatiques (ordinateurs puissants, logiciel, ...etc.) a permis à la chimie de s'enrichir d'outils spécialement dédiés à la représentation des molécules par la modélisation moléculaire [1]. Il est aujourd'hui nécessaire, sinon obligatoire de faire appel à une description physique et tridimensionnelle et la compréhension de certains aspects en chimie générale et plus particulièrement en chimie médicinale et biologique. L'émergence du criblage virtuel comme économie aux ressources techniques ont été appliquées avec succès à identifier des molécules potentiellement biologiquement actives. Ce développement se fait à l'aide des logiciels des calculs.

II.2. Modélisation moléculaire

On définit la modélisation moléculaire comme une application des méthodes théoriques et des méthodes de calcul pour résoudre des problèmes impliquant la structure moléculaire et la réactivité chimique.

La modélisation moléculaire a pour but de prévoir la structure et la réactivité des molécules ou de système des molécules [2].

Principe : Modéliser une molécule consiste à préciser, à partir de calculs :

- La position des atomes qui la constituent dans l'espace ;
- L'énergie de la structure ainsi engendrée ;
- Faire une représentation « la plus proche possible de la réalité » correspondant à une structure de la plus basse énergie.

Calcul : cette méthode s'adresse à un grand nombre de disciplines :

- Physique et science de matériaux... ;
- Domaine des polymères et de la catalyse ;
- Chimie en générale et plus particulièrement la chimie organique et biologique où les développements ont été les plus spectaculaires avec deux grandes applications ;
- La conception rationnelle de médicament et plus récemment le screening virtuel ;
- La génération des protéines.

En fin concernant les utilisateurs de cette technique ils se divisent en deux groupes :

- + Ceux qui font des calculs relativement précis sur des petites molécules (environ 100 atomes).
- + Ceux qui cherchent par des méthodes plus approximatives à déterminer la structure des macromolécules.

II.3. Méthodes de la modélisation moléculaire

Les méthodes de calculs utilisées répondent plus ou moins à ces deux types de préoccupation :

II.3.1. Mécanique moléculaire (MM) :

Basée sur les calculs de mécanique classique qui permet de calculer l'énergie stérique du système. Elle utilise comme outil le « **champ de force** » [3].

La mécanique moléculaire permet de calculer l'énergie d'une molécule en fonction de paramètre géométrique comme les angles de liaison entre les atomes ou les longueurs de ces liaisons.

Les calculs de la mécanique moléculaire peuvent être exécutés rapidement mais ils ne donnent aucune information quant aux propriétés électronique des molécules puisque les électrons n'ont pas été pris en considérations.

II.3.2. Mécanique quantique (MQ) :

La mécanique quantique décrit la matière comme un ensemble de noyaux atomiques autour desquels gravitent des électrons, eux-mêmes décrits explicitement par leur probabilité de présence en un point et représentés par des fonctions d'onde [4].

En d'autres termes, en appliquant les lois de la mécanique ondulatoire aux électrons, elle permet de déterminer l'état électronique d'un système d'atomes, mais aussi l'ensemble de ses propriétés observables (structurales : géométries, angles, longueurs... ; énergétiques : énergie de liaison, d'excitation ... ; spectroscopiques : fréquence de vibration, spectres UV-visible, IR et micro-ondes... ; électroniques, magnétique et réactionnelles : barrières d'activation...) [5].

Les bases du calcul quantique ont été posées en 1925 par *Heisenberg*, *Born* et *Jordan*, puis finalisées en 1926 par *Schrödinger* et sa fameuse équation (1) [6], dont le formalisme permet de décrire rigoureusement la nature microscopique de la matière.

$$\hat{H}\Psi(r_1, r_2, \dots, r_n) = E\Psi(r_1, r_2, \dots, r_n) \dots \dots \dots (1)$$

Où \hat{H} est l'opérateur *hamiltonien* du système et E l'énergie propre associée à l'état quantique de la particule décrit par la fonction d'onde stationnaire Ψ .

Pour une molécule composée de M noyaux de masse m_A , de charge $+Z_Ae$ de position R_A et de N électrons de masse m_e , de charge $-e$ et de position r_i , l'*hamiltonien* peut s'écrire sous la forme (2) [7] :

$$\hat{H} = T_N + T_e + V_{e,e} + V_{e,N} + V_{N,N} \dots \dots \dots (2)$$

Où T_N et T_e sont les opérateurs énergie cinétique respectivement des noyaux et de électrons explicités par les équations (3) :

$$T_N = -\sum_A^M \frac{\hbar^2}{2m_A} \nabla_A^2 \dots\dots\dots(3)$$

ET

$$T_e = -\sum_i^N \frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla_i^2 \dots\dots\dots(4)$$

$V_{e,e}$, $V_{e,N}$ et $V_{N,N}$ décrit par les relations (5,6 et 7) sont les opérateurs d'énergie potentielle électron-électron, électron-noyau et noyau-noyau :

$$V_{e,e} = \sum_i^N \sum_{j>i}^N \frac{e^2}{|r_i - r_j|} \dots\dots\dots(5)$$

$$V_{e,N} = -\sum_A^M \sum_i^N \frac{Ze^2}{|r_i - R_A|} \dots\dots\dots(6)$$

$$V_{N,N} = -\sum_A^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B e^2}{|R_B - R_A|} \dots\dots\dots(7)$$

Les propriétés moléculaires qui peuvent être calculées par la résolution de l'équation de Schrödinger sont multiples [8].

On peut citer entre autre :

- Structure et énergies moléculaires.
- Energies et structure des états de transition.
- Fréquence de vibration, spectre IR.
- Propriétés thermodynamiques.
- Energie de liaison.
- Chemins réactionnels.
- Orbitale moléculaire.
- Charge atomique.
- Moments multipolaires.
- Déplacement chimique RMN et susceptible magnétiques...etc.

On distingue principalement trois niveaux d'approximation évaluant plus ou moins finement les interactions entre électrons, et permettant donc de traiter des systèmes de taille plus ou moins importante [9]. Par ordre d'approximation croissante :

- Les méthodes *ab-initio* (Hartree-Fock-Roothaan) ;
- Les approximations de champ moyen (DFT) ;
- Les méthodes semi-empiriques.

II.3.2.a. Méthodes *ab-initio* : détermination de la fonction d'onde

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

Dans les méthodes *ab-initio*, toutes les particules (noyaux et électrons) sont traitées explicitement. On n'utilise aucun paramètre empirique dans le calcul de l'énergie.

L'hamiltonien d'un système à n électrons et N noyaux est donné par :

$$\hat{H} = T_N + T_e + V_{e,e} + V_{e,N} + V_{N,N} \dots \dots \dots (8)$$

Avec :

T_e : l'énergie cinétique des n électrons

T_N : l'énergie cinétique des N noyaux

$V_{e,e}$: l'énergie de répulsion électron-électron

$V_{e,N}$: l'énergie d'attraction électrons-noyaux

$V_{N,N}$: l'énergie de répulsion noyau-noyau

D'après l'approximation de *Born Oppenheimer* qui suppose que les noyaux sont fixes, l'énergie cinétique des noyaux s'annule et l'énergie de répulsion entre noyaux se ramène à une constante.

$$\hat{H} = T_e + V_{e,e} + V_{e,N} + V_{N,N} \dots \dots \dots (9)$$

Avec :

H électronique = $T_e + V_{e,e} + V_{e,N}$

H nucléaire = $V_{N,N}$

Et d'après le théorème des électrons indépendants l'énergie totale sera égale à :

$$E_{\text{totale}} = E_{\text{électronique}} + E_{\text{nucléaire}}$$

Donc le problème réside dans le calcul de l'énergie électronique et l'équation à résoudre est la forme :

$$H_{\text{électronique}} \Psi_{\text{électronique}} = E_{\text{électronique}} \Psi_{\text{électronique}}$$

II.3.2.b. Théorie de la Fonctionnelle de Densité (DFT)

La théorie de la fonctionnelle de densité (DFT) *Liu et Parr (2000)* se distingue des méthodes *ab-initio* basées sur les équations **HF**, car elle s'appuie sur la notion de densité électronique $p(r)$ et non sur celle de fonction d'onde multiélectronique. Cette approche est basée sur deux théorèmes dus à *Hohenberg et Kohn (1964)*. La première stipule que l'énergie totale d'un système dans son état fondamental ne dépend

que de la densité électronique $p(r)$ (l'énergie est donc une fonction de la densité électronique) [10]. Toute propriété de l'état fondamentale, dont l'énergie, peut s'écrire comme une fonction de la densité électronique. Le deuxième théorème est l'analogue du principe variationnel appliqué à la densité, et montre que la densité est stationnaire pour l'état fondamental. *Sham et Kohn* (1965), ils ont proposé ensuite une méthode pour obtenir la densité et l'énergie d'un système. Pour un potentiel externe $v(\mathbf{r})$ donné, la fonctionnelle énergie électronique de l'état fondamental d'un système s'écrit comme la somme de plusieurs termes :

$$E[p(\mathbf{r})] = T[p(\mathbf{r})] + \int p(\mathbf{r})V(\mathbf{r})d(\mathbf{r}) + V_{ee}[p] + Exc[p] \dots \dots \dots (10)$$

Où $T[p(\mathbf{r})]$ est l'énergie cinétique d'un système d'électrons sans interaction possédant la même densité $p(\mathbf{r})$ que le système réel. Les deux termes suivants caractérisant respectivement l'énergie d'attraction noyaux-électrons et l'énergie de répulsion biélectronique. Le dernier terme $Exc[p]$ est l'énergie d'échange-corrélation. Il contient les contributions d'échange de corrélation ainsi que la différence entre $T[p(\mathbf{r})]$ et l'énergie cinétique réelle du système d'électrons en interaction.

En considérant que $E[p(\mathbf{r})]$ doit être stationnaire lors d'une légère variation de la densité électronique et quelle doit être soumise à la condition de normalisation, le principe variationnel conduit alors à des équations auto-cohérentes analogue aux équations de *Hartree-Fock*, les équations de *Kohn-Sham* :

$$\left[-\frac{1}{2}\Delta + V(\mathbf{r}) + V_{ee}[p(\mathbf{r})] + V_{xc}[p(\mathbf{r})]\right]\psi_i = \epsilon_i \dots \dots \dots (11)$$

Ces équations seraient exactes si le potentiel d'échange-corrélation V_{xc} était connu. La précision de la méthode réside donc dans le choix des fonctionnelles $Exc[p]$. Trois principaux types de fonctionnelles existent :

Les fonctionnelles locales (LDA) qui dépendent uniquement de la densité électronique *Parr (2009)* en chaque point du système et négligent toute influence de l'inhomogénéité du système. Cette approximation est correcte lorsque la densité varie suffisamment lentement. Ces fonctionnelles (S, Xa, VWN) ne sont plus utilisées à présent de façon régulière.

Les fonctionnelles à correction de gradient (CGA) qui introduisent dans leurs expression le gradient de la densité permet de tenir compte de l'inhomogénéité de la distribution électronique. Les fonctionnelles les plus employées sont : *Becke (B88)*, *Perdew (P86)*, *Perdew et Wang (PW91)* et *Lee-Yang et Parr (LYP)*. *Les fonctionnelles hybrides* ce sont les fonctionnelles les plus utilisées est celle connue sous l'acronyme *B3LYP*. *BLYP* indique qu'il s'agit d'un calcul DFT avec la fonctionnelle d'échange de *Becke (B88)* et la fonctionnelle de corrélation de *Lee-Yang-Parr (LYP)* [11].

III.3.2.c. Méthode semi-empiriques

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

Une méthode semi empirique est une méthode dans laquelle une partie des calculs nécessaires aux calculs *Hartree-Fock* est remplacé par des paramètres ajustés sur des valeurs expérimentales (l'hamiltonien est toujours un paramètre par comparaison avec des références). En générale toutes ces méthodes sont très précises pour des familles de produits données voisines de celles utilisées pour la paramétrisation.

Les méthodes semi-empiriques ne considèrent que les électrons de la couche de valence ; les électrons des couches internes sont inclus dans le cœur nucléaire.

Parmi les méthodes semi empirique existantes, nous pouvons citer :

NCCD/2; (*Négligence Complète Chevauchement Différentiel/version 2*) est la première méthode semi empirique, a été proposée par **Pople, Segal et Santry** en **1965**. Méthode présentant certains défauts entre autre: elle ne tient compte de la règle de **Hund**.

NICD; (*Négligence Intermédiaire du Chevauchement Différentiel*) proposé par **Pople Beveridge et Dobosh** en **1967**. Elle permet de distinguer entre les états singulets et les états triplets d'un système en conservant les intégrales d'échange.

MINDO/3 ; proposée par **Bingham, Dewar et Lo** en **1975**. La parametisation est effectuée en se referent aux résultats expérimentaux et non pas aux résultats *ab-initio*, de plus l'algorithme d'optimisation utilisé est très efficace (*Davidon-Fletcher-Powel*).

Cependant, elle surestime la chaleur de la formation des systèmes insaturés et sous-estime celle des molécules contenant des atomes voisins ayant des paires libres.

NMCD; (*Négligence Modifiée du Chevauchement Diatomique*) proposé par **Dewar et Thiel** en **1977**. Méthode basée sur l'approximation NCDD (*Négligence du Chevauchement Différentiel Diatomique*) qui consiste à négliger le recouvrement différentiel entre orbitales atomiques sur des atomes différents. Cette méthode ne traite pas les métaux de transition et présente des difficultés pour les systèmes conjugués.

AM 1 ; (*Austin Model 1*) proposée par **Dewar** en **1985**. Il a tenté de corriger les défauts de NMCD.

MP 3 ; (*Méthode Paramétrique 3*) proposée par **Stewart** en **1989**. Présente beaucoup de points en commun avec AM1, D'ailleurs il existe toujours un débat concernant les mérites de paramétrisation de chacun d'elles.

SAM1 ; (*Semi-ab-initio Model 1*) la méthode la plus récente proposée par **Dewar** en **1993**, elle inclut la corrélation électronique.

II.4. GAUSSIAN

Il existe plusieurs programmes de calculs dans le domaine de la chimie quantique avec des spécificités pour chacun. C'est le cas du programme GAUSSIAN que nous avons utilisé au cours de ce travail. Créé à l'origine par *John Pople* et sortie en 1970 (Gaussian 70). Ceci a facilité le développement de la chimie numérique, en particulier les méthodes *ab-initio* comme *Hartree-Fock* [12].

Le programme GAUSSIAN, concerne tous les aspects de la chimie, de la pharmacochimie aux sciences des matériaux. Il permet d'étudier les propriétés physiques et chimiques des molécules. En utilisant la chimie quantique. GAUSSIAN exécute des calculs de structure électronique basée sur la « *théorie fonctionnel de la densité* » (DFT).

Basé sur les lois fondamentales de la mécanique quantique. Le programme GAUSSIAN nous permet de pronostiquer les énergies, structure moléculaire et fréquence de vibration des systèmes moléculaires complexes, et d'en anticiper leur propriétés chimiques.

Molécules et réaction peuvent être étudiées dans une gamme étendue de condition non seulement pour des espèces stable, ou des composées complexes mais également pour des composés impossible à observer expérimentalement, comme des intermédiaires éphémères ou des états de transition [13]. Parmi les logiciels compatibles avec le programme gaussian, on a le logiciel gauss view, la **Figure.II.1** exposer l'interface graphique du logiciel gauss view.6.0.

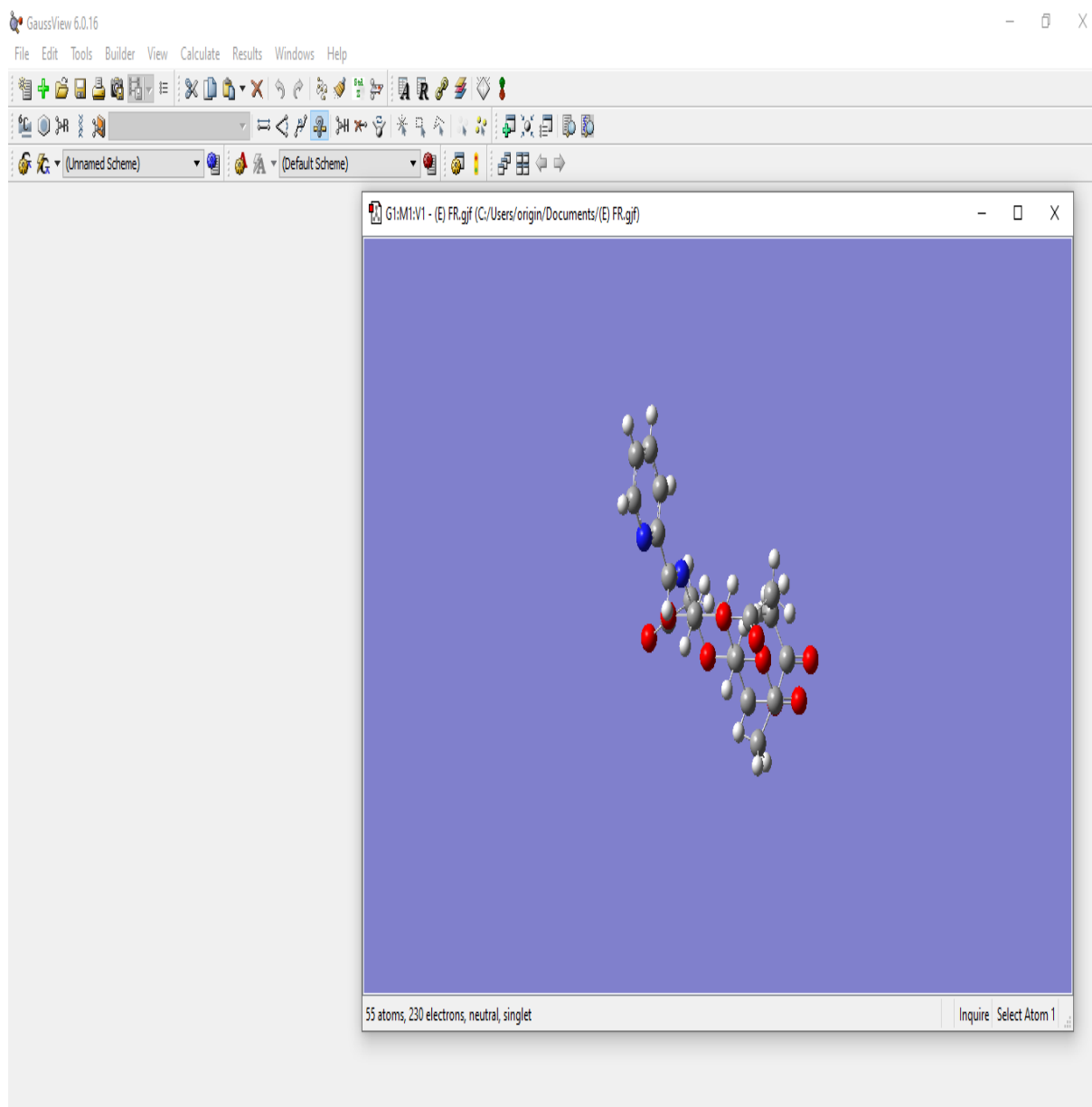


Figure.II.1. Interface graphique du logiciel Gauss View.6.0.

CHAPITRE.III.
MODÉLISATION MOLÉCULAIRE DANS
L'OPTIMISATION DE LA SYNTHÈSE DE NOUVEAUX
ANALOGUES DE L'AZOMÉTHINE À BASE DE *D-B-*
GLUCOSAMINE PAR GAUSSVIEW.6.0

Objectifs des travaux

Le principal objectif de ce travail est l'application de la méthode de la modélisation moléculaire par le logiciel Gauss View.6.0 pour prédire la synthèse de nouvelles séries azométhine à base de D-glucosamine et l'étude structurale chimique attendue.

III.1. Synthèse d'azométhine à base de β -*D*-glucosamine modifiée et différentes pyridinecarboxaldéhyde

D'après la recherche sur la synthèse des azométhines, nous avons trouvé plusieurs dérivés qui ont été synthétisés au cours des dernières années, tel que la synthèse de (E)-5-benzyloxy-2-[[4-chlorophényl]imino]méthyl]phénol, et nous avons vu la synthèse sous irradiation micro-onde de l'imine 3-[2-benzylimino]oxazolinoinque [14,15]. Cependant, nous n'avons trouvé aucun sujet centré sur la synthèse d'azométhine à base de β -*D*-glucosamine et différentes pyridinecarboxaldéhyde avec son étude théoriquement. Donc dans ce contexte, nous avons sélectionné la synthèse des azométhines à base de tétra-*O*-acétyl- β -*D*-glucosamine et différentes pyridinecarboxaldéhyde, puis analysé les produits finaux par le logiciel gauss view.6.0 et le programme gaussian 09.

III.1.a. Synthèse d'azométhine par 2-pyridinecarboxaldéhyde ;

La synthèse de *N*-[(pyridin-2-ylimino)méthyl]-tétra-*O*-acétyl- β -*D*-glucosamine, celle se fait par la réaction de condensation entre le groupe fonctionnel d'amine primaire du glucosamine avec l'aldéhyde de pyridine en milieu basique, cette réaction se réalise par le système chauffage à reflux pendant quelques heures.

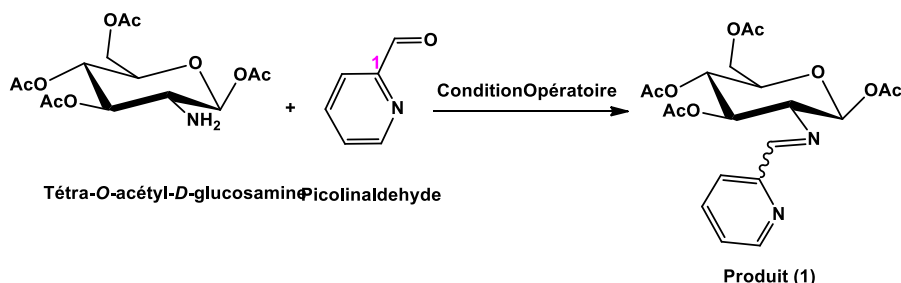


Schéma.III.1. Synthèse de *N*-[(pyridin-2-ylimino)méthyl]-tétra-*O*-acétyl- β -*D*-glucosamine.

III.1.b. Synthèse d'azométhine par 3-pyridinecarboxaldéhyde ;

Dans le système de chauffage à reflux, la réaction entre le tétra-*O*-acétyl- β -glucosamine et 3-pyridinecarboxaldéhyde donne le *N*-(pyridin-3-ylméthylène)-tétra-*O*-acétyl- β -*D*-glucosamine.

Dans le mécanisme réactionnel, la première étape c'est l'attaque de l'amine comme nucléophile sur le centre pro-chirale de l'aldéhyde donc formation d'un carbone asymétrique, la protonation de l'atome d'oxygène se fait par l'attaque du doublet électronique libre de l'oxygène sur le proton de l'acide conjugué et former un intermédiaire, l'étape suivante c'est la déprotonation

de l'azote par la base avec la formation de carbinolamine. La formation du groupement partant (l'eau), se fait par l'attaque du doublet électronique de l'oxygène sur le proton de l'acide conjuguée, après le départ d'eau vient la dernière étape pour former l'azométhine c'est la déprotonation de l'azote par une base.

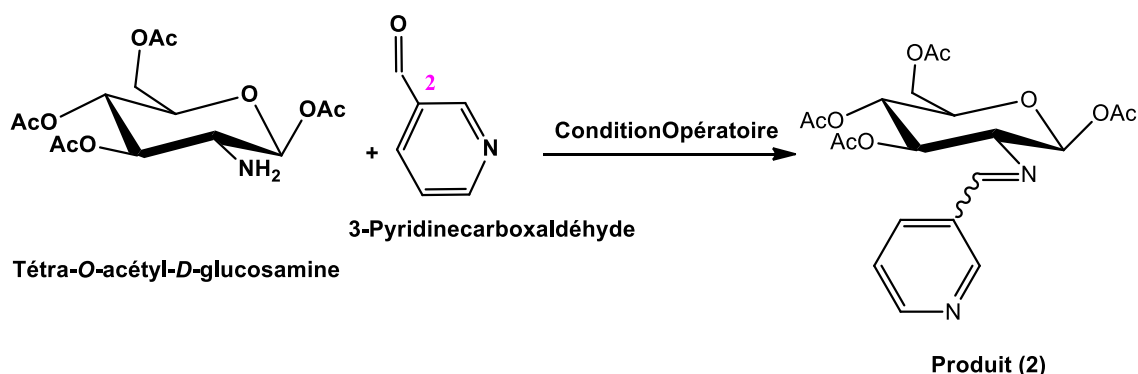


Schéma.III.2. Réaction de synthèse de *N*-(pyridin-3-ylméthylene)-tétra-*O*-acétyl- β -*D*-glucosamine.

III.1.c. Synthèse d'azométhine par 4-pyridinecarboxaldéhyde ;

D'après la réaction de condensation entre le tétra-*O*-acétyl- β -*D*-glucosamine et le 4-pyridinecarboxaldéhyde, nous avons pu synthétiser *N*-[(pyridin-4-ylimino)méthyl]-tétra-*O*-acétyl- β -*D*-glucosamine.

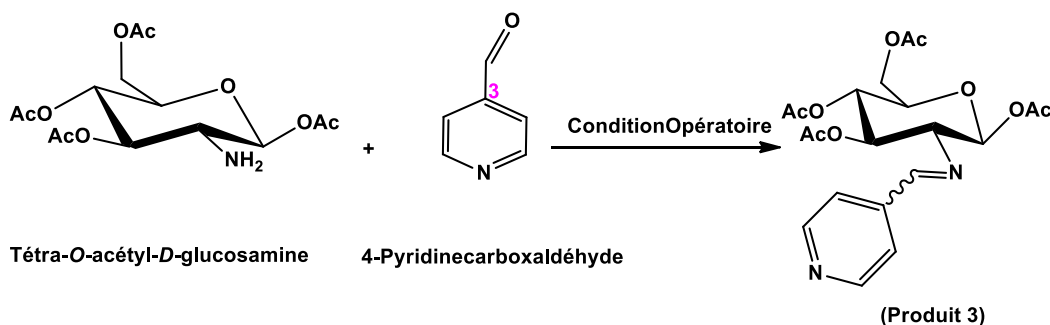


Schéma.III.3. Synthèse de *N*-[(pyridin-4-ylimino)méthyl]-tétra-*O*-acétyl- β -*D*-glucosamine.

III.2. Etude du produit de départ par logiciel GaussView 6.0.16 et le programme GAUSSIAN 09

III.2.a. tétra-*O*-acétyl- β -*D*-glucosamine par logiciel GaussView.6.0.

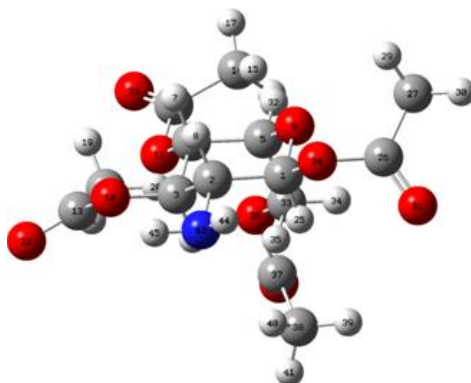


Figure.III.1. Numérotation du produit de départ par logiciel GaussView.6.0.

III.2.b. Spectre Infrarouge

Le domaine spectral d'absorption infrarouge est $400\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$.

Le principe :

Molécule : système mécanique, Atome : boules et Liaison chimique : ressort.

D'après l'étude de la modélisation moléculaire de tétra-*O*-acétyl- β -*D*-glucosamine, nous avons trouvé le spectre IR par logiciel gauss view.06.

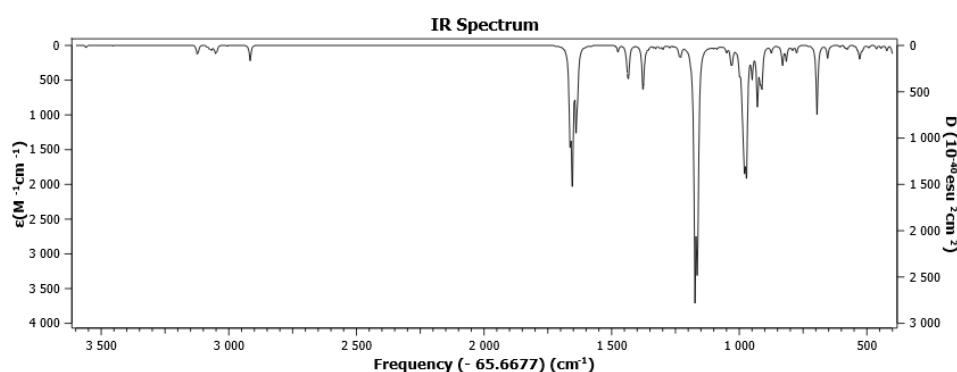


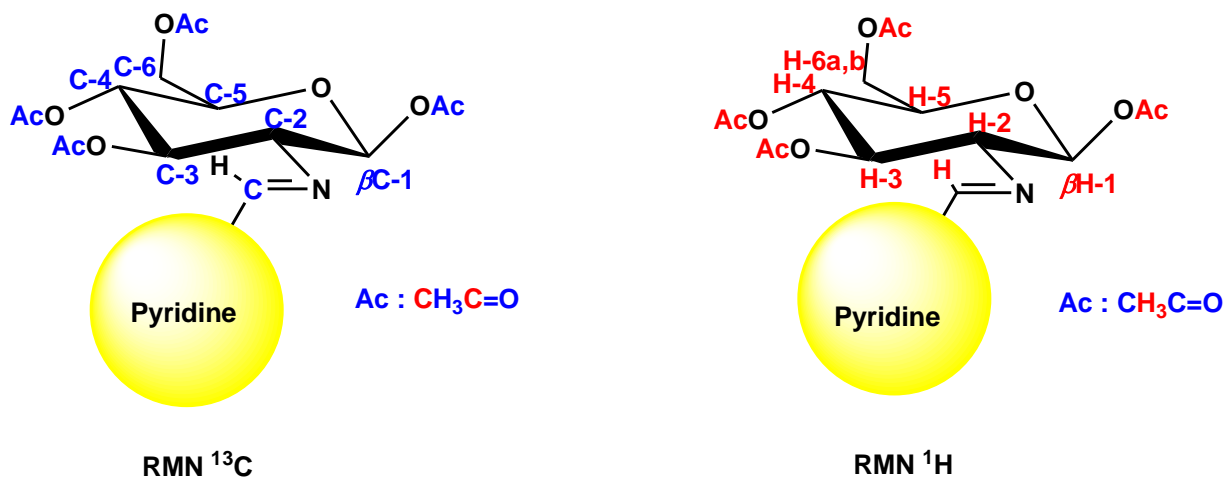
Figure.III.2. Spectre IR de tétra-*O*-acétyl- β -*D*-glucosamine par logiciel gaussview.6.0.

Groupements Fonctionnel	Nombre d'onde cm^{-1}	Type de vibration
ν C-N	1183	Déformation
ν N-H	761-1050 1700	Déformation Elongation
ν C-H voisin de N-H	2900	Elongation
ν CH ₃	1437-1510 3074	Déformation symétrique Elongation symétrique
ν CH ₂ , C-H	1400-1542 3523-3628	Déformation symétrique Elongation symétrique
ν C-O (cycle chaise)	1116	Déformation
ν C=O	1700-1730	Elongation

Tbleau.III.1. Principales bandes d'absorption IR du glucosamine modifiée.

III.2.c. Résonance magnétique nucléaire (RMN)

Les spectres représentés ci-dessous illustrent les valeurs de déplacement chimiques (δ) pour les protons et les atomes de carbone de tétra-*O*-acétyl- β -*D*-glucosamine.



RMN ¹H (Référence : TMS HF/6-31G(d) GIAO)

Dans le domaine 0,85-7,00 ppm, à partir le spectre ci-dessous nous avons trouvé les valeurs de déplacement chimique de résonance magnétique nucléaire des protons (RMN ¹H, δ ppm) de tétra-*O*-acétyl- β -*D*-glucosamine par logiciel gauss view.6.0; 0,85-1,05 (NH₂), 6,50 (β H), 3,41(H-2), 5,73 (H-3), 5,00 (H-4), 4,15 (H-5), 3,23-5,74 (H-6), 1,62-2,20 (CH₃, Ac) **Figure.III.3** montre ces valeurs.

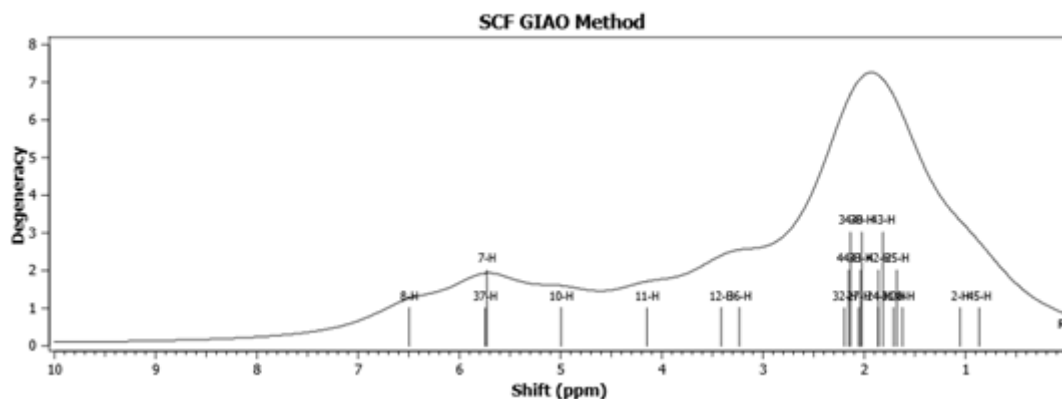


Figure.III.3. Spectre RMN¹H du tétra-*O*-acétyl- β -*D*-glucosamine à partir gauss view.6.0.

RMN ¹³C (Référence : TMS HF/6-31G(d) GIAO)

Figure.III.4 montre les valeurs de déplacement chimique (RMN ¹³C, δ ppm) pour les atomes de carbone de tétra-*O*-acétyl- β -*D*-glucosamine sont : 117,77 (C-1) (carbone anomérique), 73,6 (C-2), 92,28 (C-3), 90,01 (C-4), 91,52 (C-5), 80,3 (C-6), 217,65-222,67 (CH₃, Ac), 39,20-40,61 (CH₂, C-6).

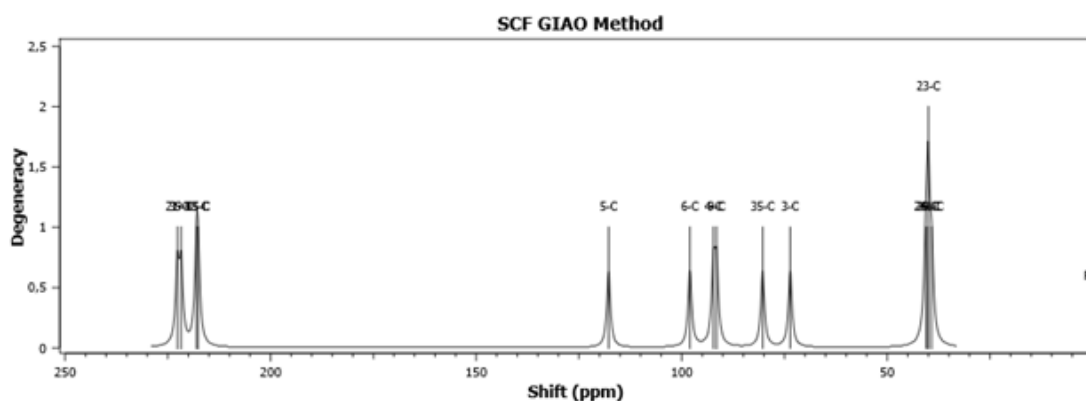


Figure.III.4. Spectre RMN ¹³C du tétra-*O*-acétyl- β -*D*-glucosamine par logiciel gauss view.6.0.

III.3. Etude d'azométhine par logiciel Gauss View.6.0.16 et le programme GAUSSIAN 09.

III.3.a. *N*-[(pyridin-2-ylimino)méthyl]-tétra-*O*-acétyl- β -*D*-glucosamine par Gauss View.6.0.

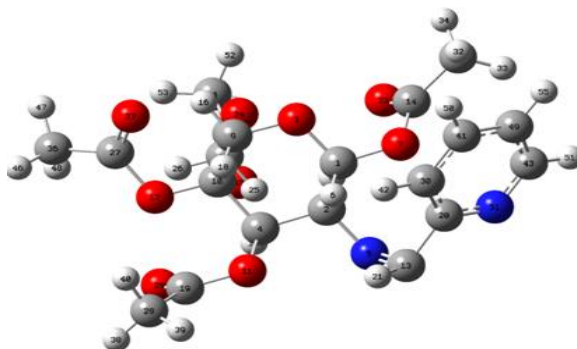


Figure.III.5. Numérotation des atomes de *N*-[(pyridin-2-ylimino)méthyl]-tétra-*O*-acétyl- β -*D*-glucosamine par logiciel gauss view 6.0.

III.3.b. Spectre Infrarouge

La figure.III.6 montre les valeurs du nombre d'onde (ν) des groupements fonctionnelles de nouveau analogue d'azométhine, ainsi à partir du spectre ci-dessous nous avons trouvé la vibration de groupement fonctionnel d'azométhine à 1702 cm^{-1} .

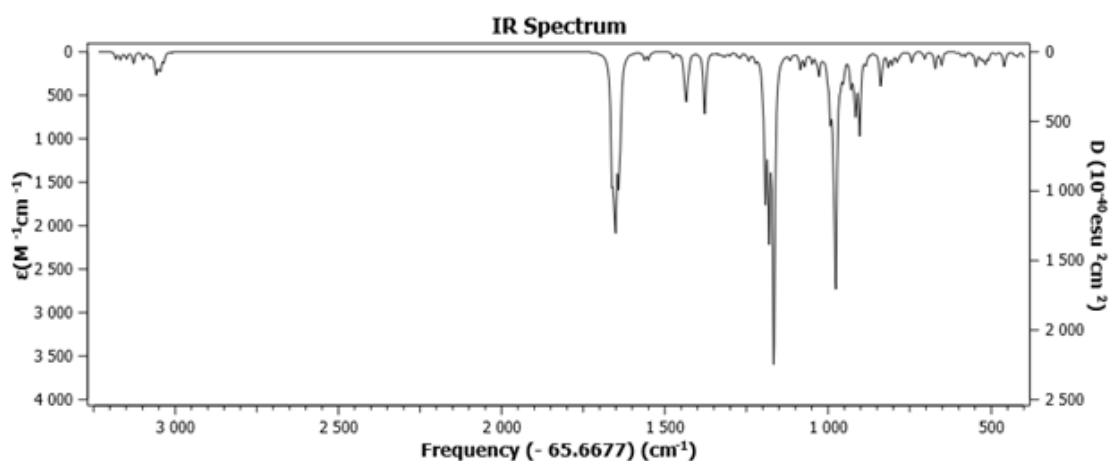


Figure.III.6. Spectre IR de *N*-[(pyridin-2-ylimino)méthyl]-tétra-*O*-acétyl- β -*D*-glucosamine par gauss view.6.0.

Groupements Fonctionnel	Nombre d'onde cm^{-1}	Type de vibration
ν C=O	1707-1727	Elongation
ν C=N (azométhine)	1702	élongation
ν C-H (azométhine)	1018	Déformation
	1520	
	3123	
ν C=N (pyridine)	1253	élongation
	1600-1627	
ν CH ₂ , C-H (glucosamine)	1340-1420	Déformation asymétrique
	3163	
ν C-H (pyridine)	3214-3247	Elongation
	1520	
	1018	
ν CH ₃	3191	Elongation symétrique
	1490-1520	

Tableau.III.2. Principales bandes d'absorption IR de l'azométhine.

III.3.c. Résonance magnétique nucléaire

Dans cette analyse, nous obtenons les spectres RMN des protons et les atomes de carbone pour le nouvel analogue d'azométhine représenté en

N-[(pyridin-2-ylimino)méthyl]-tétra-*O*-acétyl- β -*D*-glucosamine.

Spectres segmentés pour deux éléments :

RMN ¹H (Référence : TMS HF/6-31G(d) GIAO)

Les valeurs de déplacement chimique (RMN ¹H, δ ppm) pour le *N*-[(pyridin-2-ylimino)méthyl]-tétra-*O*-acétyl- β -*D*-glucosamine deviser en : tétra-*O*-acétyl- β -*D*-glucosamine : 6,30 (β H-1), 4,52(H-2), 8,01 (H-3), 4,62 (H-4), 3,45 (H-5), 2,67-6,06 (H-6), 0,74-3,46 (CH₃, Ac), 14,38 (HC=N_{imine}), 6,26-8,30 (4xH, Pyridine).

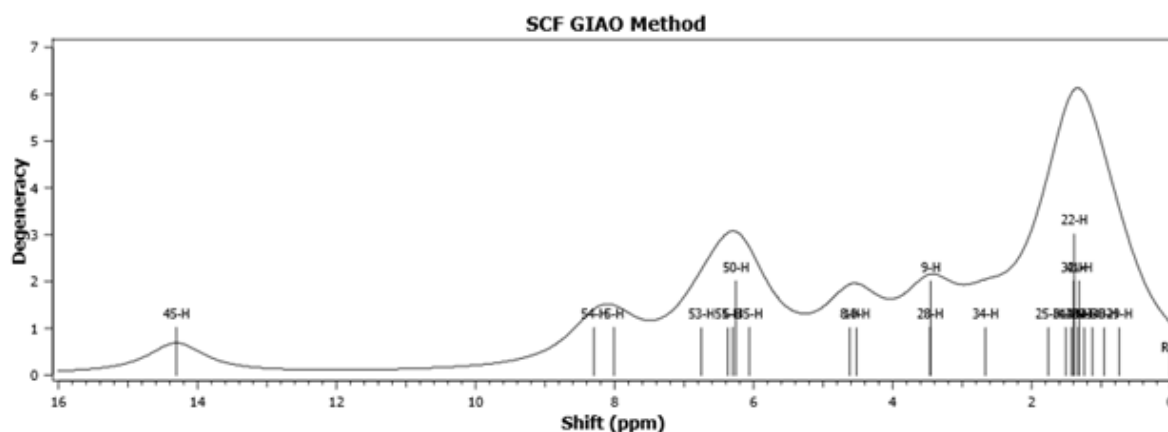


Figure.III.7. Spectre RMN¹H du *N*-[(pyridin-2-ylimino)méthyl]-tétra-*O*-acétyl- β -*D*-glucosamine par gauss view.6.0.

RMN ^{13}C (Référence : TMS HF/6-31G(d) GIAO)

Dans l'intervalle de 18,01 à 268,07 ppm, nous avons vu le déplacement chimique (RMN, δ ppm) des atomes de carbones de *N*-[(pyridin-2-ylimino)méthyl]-tétra-*O*-acétyl- β -*D*-glucosamine. 89,54 (β C-1), 97,44 (C-2), 66,46 (C-3), 68,20 (C-4), 62,42 (C-5), 52,36 (C-6), 168,52-175,87(CH₃, Ac) 18,01-25,14 (CH₂, C-6), 268,07 (HC=N_{imine}), 113,73- 155,93 (5xC, Pyridine)

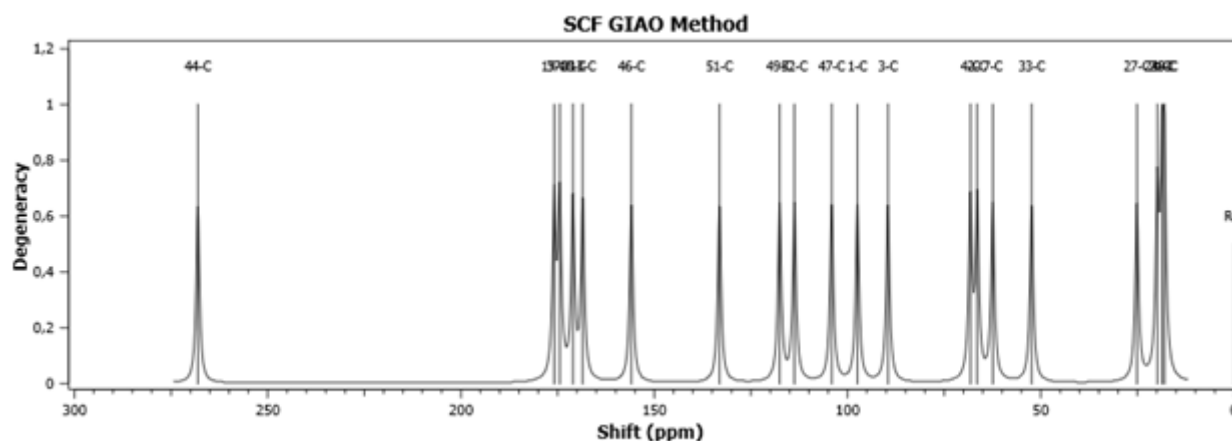


Figure.III.8. Spectre RMN ^{13}C du *N*-[(pyridin-2-ylimino)méthyl]-tétra-*O*-acétyl- β -*D*-glucosamine par gauss view.6.0.

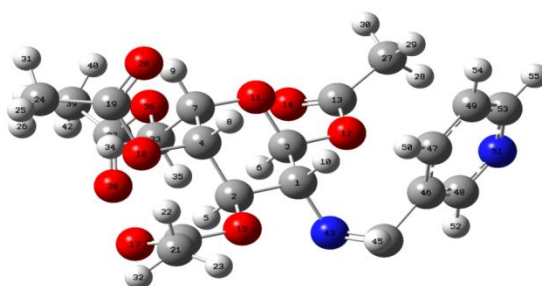
III.4. *N*-(pyridin-3-ylméthylène)-tétra-*O*-acétyl- β -*D*-glucosamine par logiciel GaussView.6.0.

Figure.III.9. Azométhine à partir 3-pyridinecarboxaldéhyde par le logiciel gauss view.6.0.

III.4.a. Spectre Infrarouge

D'après le spectre infrarouge ci-dessous, on obtient les valeurs des bandes d'absorptions de chaque groupement fonctionnel de *N*-(pyridin-3-ylméthylène)-tétra-*O*-acétyl- β -*D*-glucosamine, on a trouvé l'absorption de groupement fonctionnel d'azométhine en 1694 cm^{-1} .

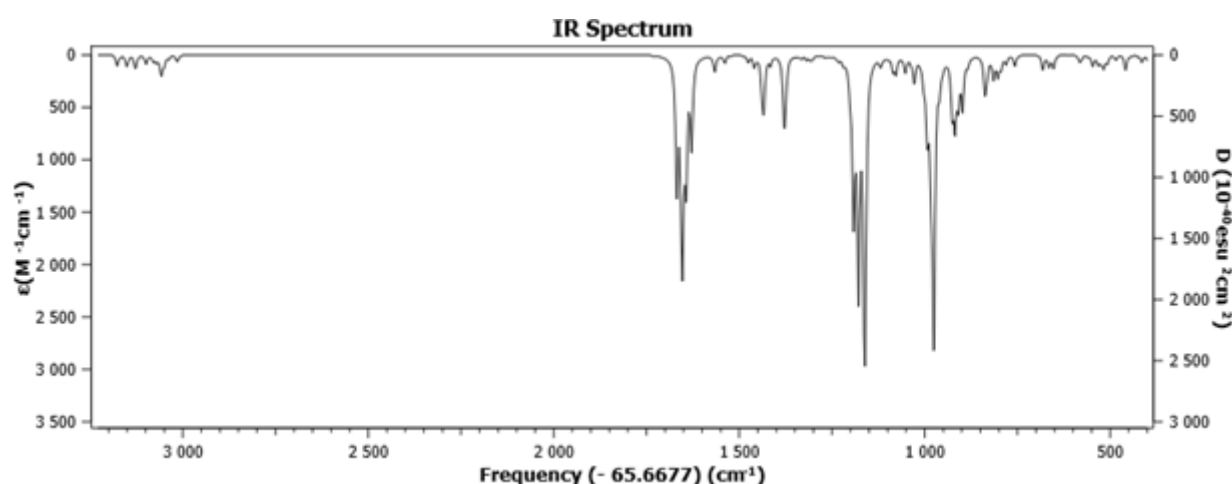


Figure.III.10. Spectre IR de *N*-(pyridin-3-ylméthylène)-tétra-*O*-acétyl- β -*D*-glucosamine à partir logiciel gauss view.6.0.

Groupements Fonctionnel	Nombre d'onde cm^{-1}	Type de vibration
ν C=O	1708-1733	Elongation
ν C=N (azométhine)	1694	Elongation
ν C-H (azométhine)	1017	Déformation
	1481	Déformation
	3123	Elongation
ν C=N (pyridine)	1631	Elongation
ν CH ₂ , C-H (glucosamine)	1318-1442	Déformation asymétrique
	3102-3142	Elongation asymétrique
ν C-H (pyridine)	3212-3242	Elongation asymétrique
	1604-1631	Déformation asymétrique
	1040	
ν CH ₃	3074	Elongation asymétrique
	1442-1445	Déformation symétrique

Tableau.III.3. Principales bandes d'absorption IR de *N*-(pyridin-3-ylméthylène)-tétra-*O*-acétyl- β -*D*-glucosamine.

III.4.b. Résonance magnétique nucléaire

Le diagramme ci-dessous, illustre les valeurs de déplacement chimiques de l'azométhine *N*-(pyridin-3-ylméthylène)-tétra-*O*-acétyl- β -*D*-glucosamine des protons et les atomes de carbones. Spectres segmentés pour deux éléments :

RMN ¹H (Référence : TMS HF/6-31G(d) GIAO)

Le spectre de **Figure.III.11** représente le déplacement chimique (RMN¹H, δ ppm) de *N*-(pyridin-3-ylméthylène)-tétra-*O*-acétyl- β -*D*-glucosamine: 6,4 (β H-1), 4,8 δ (H-2), 8,38 (H-3),

4,49(H-4), 3,55 (H-5), 2,99-6,05 (H-6), 0,77-4 (CH₃, Ac), 15,21(HC=N_{imine}), 6,72-8.57(4xH, Pyridine).

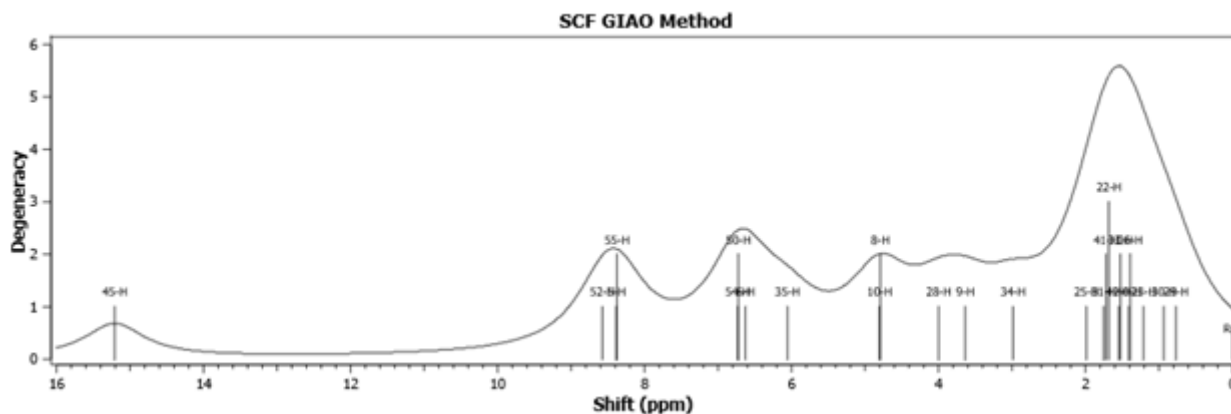


Figure.III.11. Spectre RMN¹H *N*-(pyridin-3-ylméthylène)-tétra-*O*-acétyl- β -*D*-glucosamine par gauss view.6.0.
RMN ¹³C (Référence : TMS HF/6-31G(d) GIAO)

La Figure.III.12 ci-dessous exprime le spectre de déplacement chimique de résonance magnétique nucléaire pour les atomes de carbone de *N*-(pyridin-3-ylméthylène)-tétra-*O*-acétyl- β -*D*-glucosamine, donc à partir ce spectre nous avons trouvé : (RMN ¹³C, δ ppm) : 92,23 (β C-1), 102,23 (C-2), 67,02 (C-3), 67,75 (C-4) 62,85 (C-5), 52,22 (C-6), 172,9-177,55 (CH₃, Ac) 18,7-27,69 (CH₂, C-6) 278,64 (C=N_{imine}), 110 – 157.6 (5xC, Pyridine).

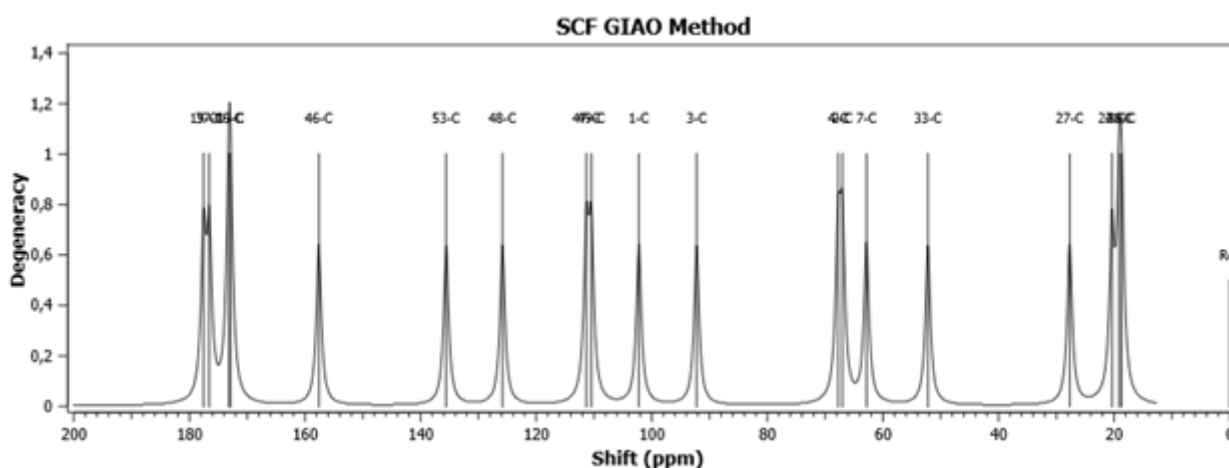


Figure.III.12. Spectre RMN ¹³C du *N*-(pyridin-3-ylméthylène)-tétra-*O*-acétyl- β -*D*-glucosamine par gauss view.6.0.

III.5. *N*-[(pyridin-4-ylimino)méthyl]-tétra-*O*-acétyl- β -*D*-glucosamine par logiciel GaussView.6.0.

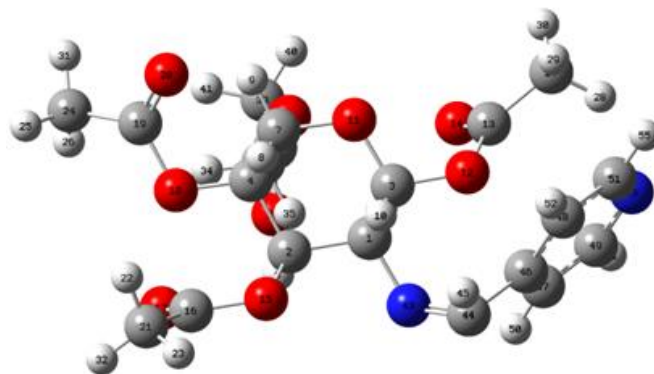


Figure.III.13. Numérotation du *N*-[(pyridin-4-ylimino)méthyl]-tétra-*O*-acétyl- β -*D*-glucosamine par logiciel gauss view.6.0.

III.5.a. Spectre Infrarouge

D'après l'utilisation du logiciel Gauss View.6.0.16 et du programme Gaussian 09, nous avons trouvé le spectre infrarouge avec le choix de calcul fréquence et l'utilisation de la méthode HF avec la base de fonction atomique 6-31G.

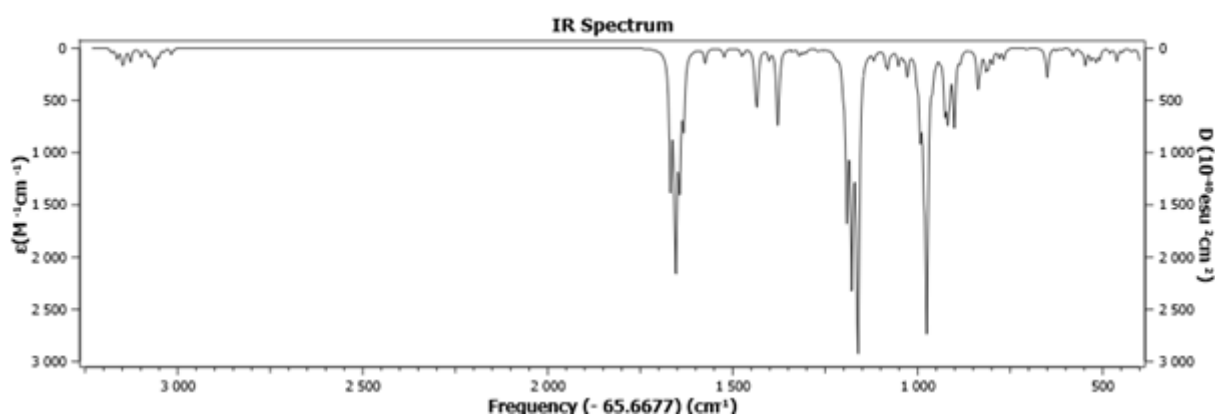


Figure.III.14. Spectre IR de *N*-[(pyridin-4-ylimino)méthyl]-tétra-*O*-acétyl- β -*D*-glucosamine.

Groupements Fonctionnel	Nombre d'onde cm^{-1}	Type de vibration
ν C=O	1708-1734	Elongation
ν C=N (azométhine)	1697	Elongation
ν C-H (azométhine)	1017	Déformation
	1481	Déformation
	3123	Elongation
ν C=N (pyridine)	1588	
ν CH ₂ , C-H (glucosamine)	1319-1439	Déformation asymétrique
	3083-3126	Elongation asymétrique
ν C-H (pyridine)	3210-3244	Elongation asymétrique
	1031	Déformation asymétrique
ν CH ₃	3074-3075	Elongation asymétrique
	1442-1445	Déformation symétrique

Tableau.4. Principales bandes d'absorption IR de *N*-[(pyridin-4-ylimino)méthyl]-tétra-*O*-acétyl- β -*D*-glucosamine.

III.5.b. Résonance magnétique nucléaire

A l'aide de logiciel GaussView.6.0 et les calculs de programme Gaussian 09, nous obtenons le spectre RMN. Soit le choix de l'emploi est de type RMN et l'utilisation de la méthode DFT avec la base de fonction atomique 3-21G.

RMN ¹H (Référence : TMS HF/6-31G(d) GIAO)

A partir le spectre ci-dessous, nous avons trouvé les valeurs de déplacement chimique de résonance magnétique nucléaire des protons RMN¹H pour *N*-[(pyridin-4-ylimino)méthyl]-tétra-*O*-acétyl- β -*D*-glucosamine.

(RMN ¹H, δ ppm) : 4,58 (β H-1), 9,02 (H-2), 6,42 (H-3), 5,7 (H-4), 3,54 (H-5) 2,68-4,59 (H-6), 1,25-2,14 (CH₃, Ac), 5,6 -8,61 (4xH, Pyridine), 15,47 (N=C-H imine).

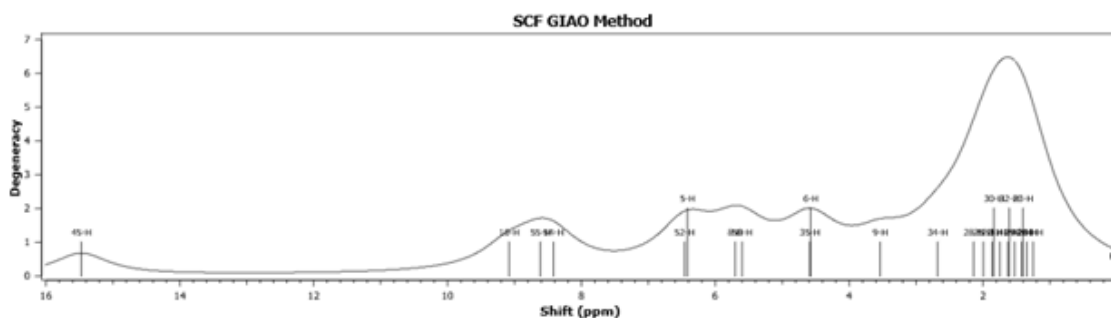


Figure.III.15. Spectre RMN¹H de *N*-[(pyridin-4-ylimino)méthyl]-tétra-*O*-acétyl- β -*D*-glucosamine par gauss view.6.0.

RMN ^{13}C (Référence : TMS HF/6-31G(d) GIAO)

84,87 ($\beta\text{C-1}$), 114,89 (C-2), 68,19 (C-3), 66,08 (C-4), 63,03 (C-5) 52,45 (C-6), 173,48-177,39 (CH_3 , Ac), 18,62-21,02 (CH_2 , C-6), 334,72 ($\text{C}=\text{N}_{\text{imine}}$), 106,85- 141,43 134,06 (5xC, Pyridine)

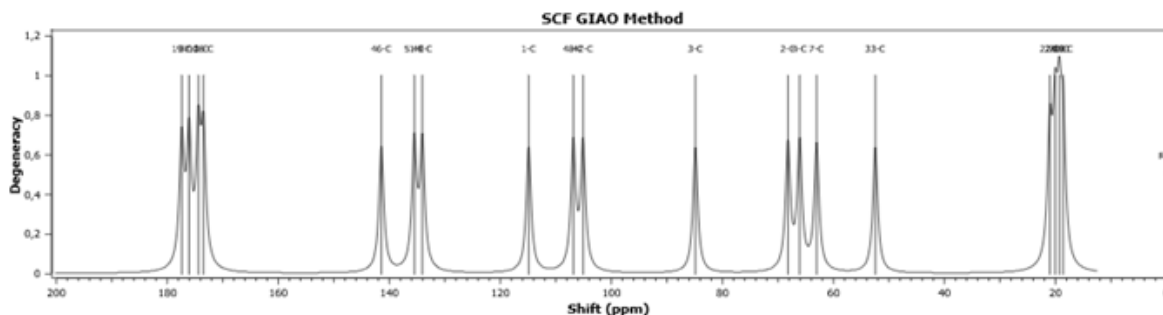


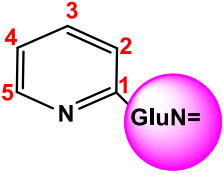
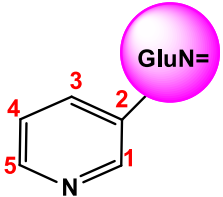
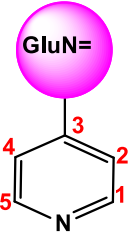
Figure.III.16. Valeurs de déplacement chimique RMN ^{13}C du *N*-[(pyridin-4-ylimino)méthyl]-tétra-*O*-acétyl- β -*D*-glucosamine par gauss view.6.0.

III.6. Discussion des résultats

D'après les résultats exposés ci-dessus, les spectres IR des nouveaux analogues d'azométhine nous avons trouvé, 1702, 1694 et 1697 cm^{-1} attribuées aux vibrations $\nu(\text{C}=\text{N})$ (azométhine) pour le *N*-[(pyridin-2-ylimino)méthyl]-tétra-*O*-acétyl- β -*D*-glucosamine, *N*-(pyridin-3-ylméthylène)-tétra-*O*-acétyl- β -*D*-glucosamine et *N*-[(pyridin-4-ylimino)méthyl]-tétra-*O*-acétyl- β -*D*-glucosamine respectivement. Ainsi les bandes d'absorptions d'intensité moyenne que l'on observe 1318-1442 cm^{-1} , 1707-1733 cm^{-1} et 1708-1734 cm^{-1} , attribuées respectivement aux vibrations $\nu(\text{CH}_2)$ glucosamine et $\nu(\text{C}=\text{O})$ esters.

Aussi les bandes d'absorptions d'intensité forte à 1702, 1694 et 1697 cm^{-1} pour le groupement fonctionnelle d'azométhine de *N*-[(pyridin-2-ylimino)méthyl]-tétra-*O*-acétyl- β -*D*-glucosamine, *N*-(pyridin-3-ylméthylène)-tétra-*O*-acétyl- β -*D*-glucosamine et le *N*-[(pyridin-4-ylimino)méthyl]-tétra-*O*-acétyl- β -*D*-glucosamine respectivement.

Sur le spectre RMN ^1H le **Tableau .III.5**, exprime la différence entre les principales valeurs de déplacement chimique des protons pour les trois produits finaux :

		Produit 1	Produit 2	Produit 3
		Déplacement chimique en ppm		
β -D-glucosamine	δ C1 β -H	6,30	6,63	4,58
	δ C2-H	4,52	4,88	9,08
Azométhine HC=N	δ C-H	14,38	15,23	15,47
	δ C2-H	6,26		
	δ C3-H	6,75		
	δ C4-H	6,37		
	δ C5-H	8,30		
	δ C1-H		8,53	
	δ C3-H		6,72	
	δ C4-H		6,73	
	δ C5-H		8,38	
	δ C1-H			8,42
	δ C2-H			5,60
	δ C4-H			6,46
	δ C5-H			8,61

Produit 1 : N-[(pyridin-2-ylimino)méthyl]-tétra-O-acétyl- β -D-glucosamine.

Produit 2 : N-(pyridin-3-ylméthylène)-tétra-O-acétyl- β -D-glucosamine.

Produit 3 : N-[(pyridin-4-ylimino)méthyl]-tétra-O-acétyl- β -D-glucosamine

Tableau.III.5. Principale valeurs de déplacement chimique des protons pour les trois produits d'azométhine.

Cette programme ont permis de montrer que la spécificité de position de groupe fonctionnelle de la fonction imine (C=N) dans les trois produits estimés, contribué à la différence entre les valeurs d'énergies électroniques, moment dipolaire et la polarisabilité, le tableau ci-dessous illustre les valeurs de ces paramètres :

	Energie électronique (Joule)	Moment dipolaire (Debye)	Polarisabilité (u.a)
Produit 1	-6,812746	9,24	308,42
Produit 2	-6,812726	5,88	304,77
Produit 3	-6,812723	2,76	303,45

Tableau.III.6. Démonstration des valeurs des paramètres électroniques de nouveaux analogues d'azométhine.

III.7. Conclusion

Dans cette application, nous avons vu les méthodes de la modélisation qui sont utilisés dans les emplois de calculs par logiciel Gauss View.6.0.

En effet, la modélisation moléculaire traite de nombreux problèmes qui impliquant la structure moléculaire, parmi ces problèmes qui cela fait traiter rapidement soit, le calcul d'énergie d'une molécule en fonction de paramètre géométrique, tel que les ongles des liaisons entre les atomes, les longueurs des liaisons, et aussi permet de déterminer l'analyse spectroscopique des structures moléculaire.

Donc, d'après l'utilisation les méthodes de MQ : DFT et HF de la modélisation moléculaire et les calculs de logiciel Gauss View.6.0, nous avons pu étudier les nouveaux analogues de l'azométhines en prédisant les spectres infrarouges (IR) et le déplacement chimique.

Références bibliographiques

- [1] C.D. Daundine, *Chimie Théorique*, Paris France., **2014**, P. 1-192.
- [2] J. Debord, *Introduction à la modélisation moléculaire.*, **2004**, P. 37-41.
- [3] J.S. Lomas, *L'actualité Chimique.*, **1986**, P.6-7.
- [4] D.B. Boyd. K.b. lipkowitz, *Molecular Mechanics, The Methode and Its Inderlying Phylosophy. J. Chem. Educ.*, **1982**, P.59- 269.
- [5] H.Dugas, *Principe de base en modélisation moléculaire, Aspects théorique et pratique.*, **1996**, P. 29-46.
- [6] E. Schrudinger, *Ann, Phys.*, **1926**, P. 361-734.
- [7] F. Iensen , *Introduction to computational chemistry* , John Wiley & Sons Ltd., **2007**, P. 87-88
- [8] H. Dugas, *Méthode de la modélisation moléculaire.*, **2004**, P. 29-46.
- [9] H. Dugas, *Méthode de la modélisation moléculaire.*, **2004**, P. 29-46.
- [10] C.D. Daundine, *Chimie Théorique*, Paris France., **2014**, P. 1-192.
- [11] F. Djebnune, Mémoire Magister, Etude théorique des complexes d'inclusion edaravone / β – cyclodextrine par la mécanique quantique basé sur les méthodes PM3 et ONIOM, *Université Guelma.*, **2012**, P. 3-72.
- [12] C.D. Daundine, *Chimie Théorique*, Paris France., **2014**, P. 1-192.
- [13] M. Bouchakri, Thèse de Doctorat, Etude des propriétés électroniques et catalytiques de complexe poly-métallique, *Université mentouri-constantine.*, **2014**, P. 29-46.
- [14] Y. Adjeroud, Thèse de Doctorat, synthèse et etude structural d'un nouvelle fammille de molécule hétérocyclique à vise médicinal, *Université Badji Mokhtar-Annaba.*, **2017**, P. 66- 67.
- [15] N. Ghichi, Thèse de Doctorat, synthèse et caractérisation d'imime et benzoquinoléine, axtive biologiquement, *Université mentouri-constantine.*, **2018**, P. 71-72.

CONCLUSION GENERALE

Conclusion générale

Les travaux qui nous avons réalisés s'inscrivent dans un thème de l'étude de modélisation moléculaire dans l'optimisation de synthèse des nouveaux analogues de l'azométhine à base de β -*D*-glucosamine.

L'objectif est étions fixé dans un premier temps concerne l'optimisation de la synthèse des nouveaux analogues d'azométhine, avec l'anticipation des spectres infrarouge et le déplacement chimiques de ces analogues par le logiciel gauss view.6.0, puis la comparaison entre ces eux par les différentes structures.

Ensuite, nous avons présenté les différentes propriétés pharmacologiques et médicinales, en également nous avons conclu que le motif imine (C=N) ayant une activité biologiques très importante.

D'après l'optimisation et l'estimation de synthèse des nouveaux analogues 1, 2 et 3 à base de *D*-glucosamine, ces produit a été caractérisé par logiciel gauss view.6.0.

Cette programme ont permis de montrer que la spécificité de position de groupe fonctionnelle de la fonction imine (C=N) dans les trois produits estimés, contribué à la différence entre les valeurs d'énergies électroniques, moment dipolaire et la polarisabilité.

Finalement, la différence des résultats par l'optimisation par logiciel gauss view.6.0 entre les nouveaux produits à base de *D*-glucosamine en raison de la positionnement spécifique de groupement fonctionnel azométhine pour la pyridine dans les produit désire.

AUTEUR : Hafidi KHIREDINE

TITRE : Optimisation et modélisation moléculaire de la Synthèse de nouveaux analogues de l'azométhine à base de D - β -glucosamine.

RAPPORTEUR: Hocine BOULEGHLEM

Résumé

Le présent travail comporte une recherche fondamentale et originale sur une classe de composés d'analogues de l'azométhine à base de D - β -glucosamine, dans le but de prédire la synthèse et la réactivité chimique de ces nouvelles séries azométhines.

Les méthodes de modélisation moléculaire utilisées dans notre travail sont : les méthodes de MQ, qui se présente dans DFT et HF. Ces méthodes ont été utilisées pour déterminer les paramètres structuraux, électroniques et énergétiques associés aux molécules étudiées.

Cette étude présente des résultats similaires entre ces différentes méthodes de calcul. En effet, cette étude nous permet de prédire la synthèse des séries azométhines à base de D - β -glucosamine. Grâce à l'utilisation des méthodes de calcul théorique, qui sont représentées dans le logiciel Gauss View.6.0, nous avons pu étudier les nouveaux analogues de l'azométhines en prédisant les spectres infrarouges (IR) et le déplacement chimique de résonance magnétique nucléaire (RMN).

Mots clés: Synthèse, Analogues du β - D -glucosamine, Aldéhydes, Condensation, Azométhine, Gauss View.6

Abstract

The present work involves a fundamental and original research on a class of compounds, the analogues of azomethine based of the D - β -glucosamine in the goal to predict synthesis and chemical reactivity in new azomethine series based of the D - β -glucosamine. The molecular modeling methods used in our work are: QM: DFT and HF. These methods were used to determine the structural, electronic and energy parameters associated with the molecules studied. This study presents similar results between these different calculation methods. Indeed, this study allows us to predict the synthesis of azomethine- D -glucosamine series. Grace Using theoretical computational methods, which is represented in Gauss View.6.0 software, we were able to study new analogues of azomethines by predicting infrared (IR) spectra and nuclear magnetic resonance (NMR) chemical shift.

Keyword: Synthesis, β - D -glucosamine analogues, aldehydes, condensation, Azomethine, Gauss View.6.0.

ملخص

يتضمن العمل الحالي بحثا اساسيا و اصليا على فئة من المركبات, منها مركبات الازوميثين القائمة على بيتا-د-جلوكوزامين, فالهدف هو التنبؤ بالتوليف و التفاعل الكيميائي في سلسلة الازوميثين الجديدة القائمة على بيتا-د-جلوكوزامين. طرق النمذجة الجزيئية المستعملة هي طرق ميكانيك الكم و المتمثلة في هارتري فوك و النظرية الوظيفية للكثافة. تم استخدام هذه الطرق لتحديد الاعدادات الهيكلية, و الالكترونية و الطاقة المرتبطة بالجزيئات المدروسة. تقدم هذه الدراسة نتائج مماثلة بين الطرق الحسابية المختلفة في الواقع. تسمح لنا هذه الدراسة بالتنبؤ بتوليف سلسلة من الازوميثين على اساس بيتا-د-جلوكوزامين. بفضل استخدام الطرق الحسابية النظرية و التي يتم تمثيلها في برنامج قوزفيو 6.0. تمكنا من دراسة نظائر الازوميثين من خلال التنبؤ بأطياف الاشعة تحت الحمراء و التحول الكيميائي للرنين المغناطيسي النووي.

الكلمات المفتاحية: توليف, نظائر, بيتا-د-جلوكوزامين, تكاتف, الديهيد, بيريدين, ازوميثين قوزفيو.6.0.

