



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU-BEKR BELKAID - TLEMCEN

THÈSE

Présentée à :

FACULTE DES SCIENCES – DEPARTEMENT DE CHIMIE

Pour l'obtention du diplôme de :

DOCTORAT EN SCIENCES

Spécialité : Chimie

Par :

M^{me} YAHIA CHERIF Fatima

Sur le thème

Etudes Théoriques de dérivés de la pipérazine et modélisation de leurs activités biologiques

Soutenue publiquement le 26/02/2019 à Tlemcen devant le jury composé de :

M ^f BENGUELLA Belkacen	Professeur	Université de Tlemcen	Président
M ^f RAHMOUNI Ali	Professeur	Université de Saida	Directeur de thèse
M ^f BENSAID Okkacha	Professeur	Université de Tlemcen	Co-Directeur de thèse
M ^f MEKELLECHE Sidi Mohammed	Professeur	Université de Tlemcen	Examineur
M ^{elle} MOSTEFAI Asmaa	Professeur	Université de Saida	Examinatrice
M ^f HAMZA-REGUIG Farouk	MCA	Université d'Oran 1	Examineur

Dédicace



Je dédie ce travail :

À Ma mère et Mon père

Ma chère petite fille

Mes sœurs et mes frères

Mes nièces et mes neveux

A tout mes amies

Remerciement



REMERCIEMENT

*Cette thèse de doctorat a été réalisée au sein du Laboratoire de modélisation et de méthodes de calcul de l'université Dr Tahar Moulay de Saida. Je tiens à exprimer mes vifs remerciements à mon directeur de thèse, **Monsieur le Professeur Rahmouni Ali**, qui a dirigé cette thèse. Tout au long de ce travail de recherche, il m'a apporté des conseils, sa disponibilité, son expérience et son grand soutien dans les moments difficiles.*

*Je tiens à remercier chaleureusement Monsieur **Bensaid Okkacha**, Professeur à l'Université de Tlemcen pour avoir co-dirigé très judicieusement ce travail.*

*J'exprime ma profonde et respectueuse gratitude au professeure **Benguella Belkacen** à l'université de Tlemcen, qui m'a fait l'honneur d'accepter de présider le jury de cette thèse.*

*Je remercie également Monsieur **Mekelleche Sidi Mohammed**, Professeur à l'université de Tlemcen et à Monsieur **Hamza-Reguig Farouk** Maître de Conférences A à l'Université d'Oran 1 pour l'honneur qu'ils m'ont fait en acceptant d'examiner mon travail et de participer au jury de cette thèse.*

*Mes vifs et sincères remerciements vont également à **Mostefai Asmâa** Professeur à l'université de Saida pour l'honneur qu'elle nous a fait d'accepter de juger ce travail et surtout pour son aide et son soutien.*

A titre personnel, mes vifs et sincères remerciements vont particulièrement à mon père, à ma mère, mes sœurs et mes frères qui m'ont constamment encouragé et soutenue durant toutes ces années d'études.

C'est avec beaucoup de gratitude enfin que je remercie tous les membres de l'équipe de chimie du laboratoire de recherche «Modélisation et Méthodes de Calcul de l'université de Saida» pour leur soutien leur amitié leur aide. J'ai eu beaucoup de plaisir à partager de bons moments à leurs côtés. Je n'oublie pas de remercier mes collègues du travail et mes amis.

Tables des matières

Introduction Générale	1
Chapitre I : Activités biologiques des dérivés de la pipérazine	
I- Introduction	4
II- Activité anti-malaria	6
III- Activité antibactérienne (anti-microbienne)	8
IV- Activité anticancéreuse	10
V- Activité antiulcéreuse	11
VI- Activité antifongique	12
VII- Activité antibiotique	12
VIII- Inhibiteur double de la recapture de la sérotonine (5-HT) et la noradrinaline	12
IX- Activité anti-inflammatoire et analgésique	14
X- Activité anti-phospholipase A ₂ (anti-PLA ₂)	15
XI- Activité anti-VIH	15
XII- Activité anti-PAF	22
XII-1 Le facteur d'activation des plaquettes PAF	22
XII-2 Inhibiteur de la fixation du PAF à son récepteur	22
XII-3 Modèle théorique du récepteur du PAF	26
XII-4 Aperçu sur la synthèse de quelques dérivés de la 1,4-di(3,4,5-triméthoxybenzoyl) pipérazine	28
XII-5 Double activité anti-PAF et anti-VIH	33
Bibliographie	35
Chapitre II : Etudes théoriques de quelques propriétés structurales et électroniques de la pipérazine	
I- Introduction	42
II- Détails de calculs.....	43
III- Analyse conformationnelle de la pipérazine	44
IV- Etude de paramètres géométriques de la structure la plus stable de la pipérazine.....	45
V- Moment dipolaire	48
VI- Spectre infrarouge	49
VII- Analyse des orbitales moléculaires frontières (FMO)	52
Conclusion	55

Bibliographie	56
Chapitre III : Etude conformationnelle, structurale, électronique et spectroscopique de la 1,4-diformylpipérazine et la 1,4-dithionylpipérazine	
I- Introduction	58
II- Approches des études et détails de calculs	59
III- Etude conformationnelle, structurale, électronique et spectroscopique de la molécule 1,4-diformylpipérazine (40)	63
III-1- Analyse conformationnelle de la molécule 40	63
III-2- Paramètres géométriques de la molécule 40	66
III-3- Moment dipolaire	68
III-4- Calcul des énergies des orbitales HOMO et LUMO et les descripteurs de réactivité globaux	69
III-5 Etude de la distribution de charge	72
III-6 Analyse des Orbitales naturelles de liaison (NBO)	76
III-7 Potentiel électrostatique	77
III-8 Calcul du coefficient de partage	78
III-9 Etude Spectroscopique par infrarouge	80
IV- Etude conformationnelle, structurale, électronique et spectroscopique de la molécule 1,4-dithionylpipérazine (41)	86
IV-1 Analyse conformationnelle de la molécule 41	86
IV-2 Etude des paramètres géométriques de la molécule 41	88
IV-3 Moment dipolaire	91
IV-4 Calcul des énergies des orbitales HOMO et LUMO et les descripteurs de réactivité globaux	92
IV-5- Etude de la distribution de charge	94
IV-6- Analyse des Orbitales naturelles de liaison (NBO)	97
IV-7- Potentiel électrostatique	98
IV-8- Calcul du coefficient de partage	99
IV-9- Etude Spectroscopique par infrarouge	100
Conclusion	105
Bibliographie	107

Chapitre IV : Etude de quelques propriétés structurales et électroniques des dérivés benzoylé de la pipérazine

I- Introduction	111
II- Détails de calculs	113
III- Etude structurale, électronique et spectroscopique de la molécule 1,4-dibenzoylpipérazine (42)	114
III-1- Analyse conformationnelle de la molécule 42	114
III-2- Etude des paramètres géométrique de la molécule 42	116
III-3- Analyse des orbitales frontières de la molécule 42	120
III-4- Etude Spectroscopique par infrarouge de la molécule 42	122
III-5- Potentiel électrostatique de la molécule 42	129
IV- Etude de quelques propriétés structurales et électroniques de la molécule 1,4-di(3-méthoxy-benzoyl)pipérazine (43)	130
IV-1- Analyse conformationnelle de la molécule 43	130
IV-2- Etude de quelques paramètres géométriques de la molécule 43	132
IV-3- Analyse des orbitales frontières de la molécule 43	133
IV-4- Potentiel électrostatique de la molécule 43	136
V- Etude de quelques propriétés structurales et électroniques de la molécule 1,4-di(3,4-diméthoxy-benzoyl)pipérazine (44)	137
V-1- Analyse conformationnelle de la molécule 44	137
V-2- Etude de quelques paramètres géométriques de la molécule 44	139
V-3- Analyse des orbitales frontières de la molécule 44	140
V-4- Potentiel électrostatique de la molécule 40	143
VI- Etude de quelques propriétés structurales et électroniques de la molécule 1,4-di(3,4,5-triméthoxy-benzoyl)pipérazine (18)	144
VI-1- Analyse conformationnelle de la molécule 18	144
VI-2- Etude de quelques paramètres géométriques de la molécule 18	145
VI-3- Analyse des orbitales frontières de la molécule 18	147
VI-4- Potentiel électrostatique de la molécule 18	149
Conclusion	150
Bibliographie	152

Chapitre V : Etude de quelques propriétés structurales et analyse QSAR de quelques dérivés de la pipérazine à double activité anti-PAF et anti-VIH

I- Introduction	154
II- Détails de calculs	155
III- Stabilité relatives des conformations	156
III-1- Groupements Uréates	156
III-2- Groupements Carbamates	160
III-3- Groupements Thiocarbamates	164
III-4- Groupements alkyles	165
III-5- Groupements Esters	168
III-6- Groupements diesters	170
III-7- Autres groupements	171
IV- Etude de quelques paramètres géométriques	174
V- Analyse QSAR	181
V-1- Descripteurs moléculaires	181
V-2- Résultats de l'analyse QSAR	183
Conclusion	188
Bibliographie	189
Conclusion générale	190

Liste des figures

- I.1 Structure de la pipérazine
- I.2 Dérivé de la pipérazine de formule I
- I.3 Structure du PAF
- I.4 Modèle bipolaire du récepteur du PAF
- I.5 Antagonistes du PAF dérivés de la pipérazine
- I.6 Modèle théorique du récepteur mutipolaire du PAF
- I.7 Potentiel électrostatique d'un antagoniste du PAF dérivé de la pipérazine
- II.1 Structure cristalline de la pipérazine [1]
- II.2 Différentes conformations de la pipérazine
- II.3 **a)** Structure du rayon-X [1], **b)** structure optimisée de la pipérazine
et **c)** Superposition de la structure expérimentale et optimisée
- II.4 Spectre IR expérimental (a) [9] et théorique (b) de la pipérazine chaise E-E en phase gazeuse.
- II.5 Représentation des orbitales HOMO, LUMO et le gap énergétique de la pipérazine chaise E-E avec la méthode B3LYP/6-31G(d,p)
- III.1 Structure des molécules 1,4-diformylpipérazine (**40**) et 1,4-dithionylpipérazine (**41**)
- III.2 Structure des deux conformations Cis et Trans
- III.3 Structures optimisées au niveau B3LYP / 6-31++G(d, p) ainsi que la numérotation atomique. (a) et (b) les conformères Cis et Trans du composé **40** respectivement, (c) et (d) les conformères Cis et Trans du composé **41** respectivement
- III.4 Etats de transitions résultants de la rotation autour de la liaison C-N du composé **40** (X=O) et **41** (X=S)
- III.5 Courbe d'énergie de potentielle de la rotation autour de la liaison C-N de la molécule **40** obtenu au niveau de la méthode B3LYP/6-31++G(d,p)
- III.6 Représentation des orbitales HOMO et LUMO ainsi que le gap énergétique des deux conformations Cis et Trans de la molécule **40**
- III.7 Représentation graphique des charges atomiques partielles des conformations Cis et Trans de la molécule **40** calculées avec le niveau B3LYP/6-31G(d,p) en utilisant les analyses de population de Mulliken, NBO et APT
- III.8 Potentiel électrostatique MEP des conformations Cis (a) et Trans (b) de la

Liste des figures

molécule **40**

III.9 Spectre IR expérimentale (a), théorique (b) [41] et calculé théoriquement au niveau B3LYP/6-31G(d,p) (c)

III.10 Spectre Raman calculé théoriquement (c) au niveau B3LYP/6-31G(d,p) et expérimentale (a), théorique (b) [41]

III.12 Courbe d'énergie de potentielle de la rotation autour de la liaison C-N de la molécule **41** obtenu au niveau de la méthode B3LYP/6-31 ++ G (d, p)

III.13 Représentation des orbitales HOMO et LUMO ainsi que le gap énergétique des deux conformations Cis et Trans de la molécule **41**

III.14 Représentation graphique des charges atomiques partielles des conformations Cis et Trans de la molécule **41** calculées avec le niveau B3LYP/6-31G(d,p) en utilisant les analyses de population de Mulliken, NBO et APT

III.15 Potentiel électrostatique MEP des conformations Cis (c) et Trans (d) de la molécule **41**

III.16 Spectres IR (a) et Raman (b) de la molécule **41** obtenus théoriquement au niveau B3LYP/6-31G(d,p)

IV.1 Structure du composé 1,4-dibenzoylpipérazine (**42**)

IV.2 Structure de la molécule 1,4-di(3-diméthoxy-benzoyl)pipérazine (**43**)

IV.3 Structure de la molécule 1,4-di(3,4-diméthoxy-benzoyl)pipérazine (**44**)

IV.4 Structure de la molécule 1,4-di(3,4,5-triméthoxy-benzoyl)pipérazine (**18**)

IV.5 Géométries optimisées au niveau HF/6-31G++(d,p) des conformations Cis et Trans de la molécule **42**

IV.6 Numérotation des différents atomes de la conformation Trans du composé **42**

IV.7 Structure de la molécule **42** obtenue après affinement [1]

IV.8 Représentation de la HOMO et la LUMO de la conformation Trans de la molécule **42** au niveau de la méthode B3LYP/6-31G(d,p)

IV.9 Spectres IR (a) et Raman (b) de la molécule **42** calculés avec le niveau de calcul B3LYP/6-31G(d,p)

IV.10 Potentiel électrostatique MEP des conformations Cis (a) et Trans (b) de la molécule **42**

IV.11 Géométries optimisées au niveau B3LYP/6-31G(d,p) des onformations Cis et

Liste des figures

Trans de la molécule **43**

IV.12 Représentation des orbitales HOMO et LUMO des conformations Cis et Trans de la molécule **43**

IV.13 Potentiel électrostatique MEP des conformations Cis (a) et Trans (b) de la molécule **43**

IV.14 Géométries optimisées au niveau B3LYP/6-31G(d,p) des conformations Cis et Trans de la molécule **44**

IV.15 Représentation des orbitales HOMO et LUMO des conformations Cis et Trans de la molécule **44**

IV.16 Potentiel électrostatique MEP des conformations Cis (a) et Trans (b) de la molécule **44**

IV.17 Modèle théorique du récepteur mutipolaire du PAF

IV.18 Géométries optimisées au niveau B3LYP/6-31G(d,p) des conformations Cis et Trans de la molécule **18**

IV.19 Représentation des orbitales HOMO et LUMO des conformations Cis et Trans de la molécule **18**

IV.20 Potentiel électrostatique MEP des conformations Cis (a) et Trans (b) de la molécule **18**

V.1 Structure de molécule a double activité anti-PAF et anti-VIH

V.2 Conformations Cis1, Cis 2, Trans1 et Trans2 de la série de molécules à double activité anti-PAF et anti-VIH

V.3 Variation de R^2 en fonction du nombre de descripteurs

V.4 Courbe de corrélation entre pIC_{50} expérimentale pIC_{50} prédite par le modèle D_1 avec 4 descripteurs

Liste des tableaux

- I.1 Résultats de l'activité biologique anti-VIH de quelques dérivés de la pipérazine
- I.2 Résultats de l'activité biologique anti-PAF de quelques dérivés de la pipérazine
- II.1 Résultats d'optimisation de géométrie de la pipérazine obtenus en utilisant les méthodes quanto-chimique HF, MP2 et DFT avec les bases 3-21G, 6-31G, 6-31G(d) et 6-31G(d,p) et les méthodes semi-empiriques AM1 et PM3
- II.2 Paramètres géométriques calculés avec les méthodes HF, DFT and MP2 en utilisant la base 6-31G(d,p) et expérimentaux de la pipérazine
- II.3 Moment dipolaire de la pipérazine
- II.4 Fréquences de vibration expérimentales et théoriques obtenus en utilisant les fonctionnelles B3LYP avec la base 6-31G(d,p) de la pipérazine
- II.5 Energies des orbitales HOMO, LUMO et le gap énergétique des conformations chaise E-E, A-E et A-A de la pipérazine
- III.1 Energies des conformations Cis et Trans de la molécule **40** et la différence d'énergie entre ces deux conformations en phase gazeuse en utilisant différent niveau de calcul et présence du solvant eau et n-octanol avec la méthode B3LYP/6-31G(d,p)
- III.2 Barrière rotationnelle autour de la liaison C-N du composé **40** calculée en utilisant différent degré de précision en phase gazeuse et en présence du solvant : eau et n-octanol
- III.3 Paramètres géométriques calculés avec la méthode DFT/B3LYP en utilisant la base 6-31G(d,p) des deux conformations Cis et Trans de la molécule **40** et expérimentaux
- III.4 Moment dipolaire des conformations Cis and Trans calculé dans la phase gazeuse au niveau de différentes méthodes et en solution avec l'eau et n-octanol en utilisant le niveau de calcul B3LYP/6-31G(d,p)
- III.5 Energies des orbitales frontières HOMO et LUMO et le gap énergétique ainsi que les différents descripteurs de réactivité globaux des conformation Cis et Trans de la molécule **40** en utilisant le niveau de calcul B3LYP/6-31G(d,p)
- III.6 Charges de Mulliken, de NBO et NPA des conformations Cis et Trans de la molécule **40** optimisée aux niveaux de calcul B3LYP/6-31G(d,p)
- III.7 Analyse de la théorie de perturbation du second ordre de la matrice de Fock dans la base NBO de la molécule **40** optimisée au niveau de calcul B3LYP/6-31G(d,p)
- III.8 Energie libre de solvation et valeurs de log P calculées au niveau B3LYP/ 6-31G(d,p) des conformations Cis et Trans de la molécule **40** avec les modèles de solvation

Liste des tableaux

PCM et SMD

III.9 Comparaison entre les fréquences infrarouge expérimentales et calculées par la méthode DFT/B3LYP avec la base 6-31G(d,p) de la conformation Trans de la molécule **40**

III.11 Energies des conformations Cis et Trans de la molécule **41** et la différence d'énergie entre ces deux conformations en phase gazeuse en utilisant différents niveaux de calcul et présence du solvant eau et n-octanol avec la méthode B3LYP/6-31G (d,p)

III.12 Barrière rotationnelle autour de la liaison C-N du composé **41** calculée en utilisant différents degrés de précision en phase gazeuse et en présence du solvant : eau et n-octanol

III.13 Paramètres géométriques calculés avec la méthode DFT/B3LYP en utilisant la base 6-31G(d,p) des deux conformations Cis et Trans de la molécule **41** et expérimentaux

III.14 Moment dipolaire des conformations Cis and Trans calculé dans la phase gazeuse au niveau de différentes méthodes de calculs et en solution avec l'eau et n-octanol en utilisant le niveau de calcul B3LYP/6-31G (d,p)

III.15 Energies des orbitales frontières HOMO et LUMO et le gap énergétique ainsi que les différents descripteurs de réactivité globaux des conformations Cis et Trans de la molécule **41** en utilisant le niveau de calcul B3LYP/6-31G(d,p)

III.16 Charges de Mulliken, de NBO et NPA des conformations Cis et Trans de la molécule **41** optimisée aux niveaux de calcul B3LYP/6-31G(d,p)

III.17 Analyse de la théorie de perturbation du second ordre de la matrice de Fock dans la base NBO de la molécule **41** optimisée au niveau de calcul B3LYP/6-31G(d,p)

III.18 Energie libre de solvation et valeurs de log P calculées au niveau B3LYP/ 6-31G (d, p) des conformations Cis et Trans de la molécule **41** avec les modèles de solvation PCM et SMD

III.19 Comparaison entre les fréquences infrarouge expérimentales et calculées par la méthode DFT/B3LYP avec la base 6-31G(d,p) de la conformation Trans de la molécule **41**

IV.1 Energies en Hartree et écarts énergétiques en Kcal/mol entre les deux conformations Cis et Trans de la molécule **42**

IV.2 Paramètres géométriques de la conformation Trans de la molécule **42** (distances en Å et angles en degré) optimisés au niveau B3LYP/6-31G(d,p) et expérimentaux

IV.3 Energies des orbitales frontières HOMO et LUMO ainsi que le gap énergétique des conformations Cis et Trans de la molécule **42** calculées avec différents niveaux

IV.4 Fréquences de vibration théoriques obtenus en utilisant la fonctionnelle B3LYP avec la base 6-31G(d,p) de la molécule **42**

Liste des tableaux

IV.5 Energies en Hartree des différentes conformations et les différences d'énergies en Kcal/mol de la molécule **43**

IV.6 Distances inter-oxygènes entre les groupements méthoxy et entre les fonctions carbonyle dans les conformations Cis et Trans calculées avec différents niveaux de calcul

IV.7 Energies des orbitales frontières HOMO et LUMO ainsi que le gap énergétique des conformations Cis et Trans de la molécule **43** calculées avec différents niveaux

IV.8 Energies (en Hartree) et les écarts énergétiques (en Kcal/mol) entre les deux conformations Cis et Trans de la molécule **44**

IV.9 Distances inter-oxygènes entre les groupements méthoxy et entre les fonctions carbonyle dans les conformations Cis et Trans calculées avec différents niveaux de calcul

IV.10 Energies des orbitales frontières HOMO et LUMO ainsi que le gap énergétique des conformations Cis et Trans de la molécule **44** calculées avec différents niveaux

IV.11 Energies en Hartree et écarts en Kcal/mol énergétiques entre les deux conformations Cis et Trans de la molécule **18**

IV.12 Distances inter-oxygènes entre les groupements méthoxy et entre les fonctions carbonyle dans les conformations Cis et Trans calculées avec différents niveaux de calcul

IV.13 Energies des orbitales frontières HOMO et LUMO ainsi que le gap énergétique des conformations Cis et Trans de la molécule **18** calculées avec différents niveaux

V.1 Conformations les plus stables et les écarts énergétiques des groupements Uréates

V.2 Conformations les plus stables et les écarts énergétiques des groupements Carbamates

V.3 Conformations les plus stables et les écarts énergétiques des groupements Thiocarbamates

V.4 Conformations les plus stables et les écarts énergétiques des groupements Alkyles

V.5 Conformations les plus stables et les écarts énergétiques des groupements Esters

V.6 Conformations les plus stables et les écarts énergétiques des groupements diesters

V.7 Conformations les plus stables et les écarts énergétiques des autres fonctions

V.8 Distances inter-oxygènes des groupements uréates dans les deux conformations les plus stables

V.9 Distances inter-oxygènes des groupements carbamates dans les deux conformations les plus stables

V.10 Distances inter-oxygènes des groupements thiocarbamates et alkyles dans les deux conformations les plus stables

V.11 Distances inter-oxygènes des groupements esteres et diesteres dans les deux

Liste des tableaux

conformations les plus stables

V.12 Distances inter-oxygènes d'autres groupements dans les deux conformations les plus stables

V.13 Descripteurs de 18 composés calculés

V.14 Valeur de R^2 et R^2 ajusté ainsi que les descripteurs des meilleurs modèles

V.15 Valeur de R^2 et R^2_{adj} ainsi que les descripteurs des modèles obtenus pour l'ensemble d'apprentissage

V.16 Les valeurs expérimentales et prédites par le modèle D_1 qui est caractérisé par 4 descripteurs, ainsi que l'erreur relative

V.17 Valeur expérimentale de pIC_{50} , calculée et l'erreur relative des molécules de test

Introduction générale

Introduction générale

La chimie des hétérocycles est un élément central de la chimie organique et de la biochimie, qui repose sur un ensemble de structures cyclique contenant au moins un hétéroatome (le plus souvent l'azote, l'oxygène ou le soufre). Un très grand nombre de substances naturelles et de médicaments sont des hétérocycles tels que la pipérazine qui contient deux atomes d'azote. Les dérivés de la pipérazine sont reconnus pour avoir des activités biologiques variées, entre autre, inhibiteur de protéase du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et antagonistes du facteur d'activation des plaquettes (PAF).

Le PAF joue un rôle important dans les processus neuropathologiques lors de l'infection du système nerveux central par le virus VIH type 1. Il est connu comme l'un des plus puissants médiateurs de l'allergie et de l'inflammation et il est neurotoxique. Lorsque des composés arrivent à se placer dans le site du récepteur biologique du PAF, ils constituent une compétition avec le PAF, d'où un effet antagoniste. Parmi les antagonistes du récepteur du PAF synthétisés, plusieurs composés ont démontré une activité anti-VIH significative. C'est le cas de certains dérivés de la pipérazine.

En effet, les dérivés de pipérazine de formule 1,4-di(3,4,5-triméthoxybenzoyl)pipérazine portant un radical R sur l'un des carbone de la pipérazine possèdent une double activité anti-PAF et anti-VIH. Il a été noté l'effet du radical R sur ces activités et des études relation structure activité quantitatives (QSAR) ont été effectuées pour comprendre comment se déroule cette action. Il ressort de ces études préliminaires que le radical R présente des effets sur le comportement conformationnel des molécules. Les résultats de ces études n'étant pas concluant, on s'est proposé d'approfondir ces études en s'intéressant principalement aux comportements conformationnels de ces dérivés de la pipérazine.

La connaissance de l'espace conformationnel des molécules biologiques est importante pour établir le lien entre structure et activité biologique. Dans certains cas il est admis, que les molécules exercent leur effet biologique en se liant à leur récepteur spécifique. Cette insertion dépend de la molécule active et des interactions qu'elle peut avoir avec le site actif.

Notre objectif est donc double : il s'agit d'une part d'étudier la stabilité et la structure de toutes les conformations possibles de ces dérivés de la pipérazine, en utilisant différents

Introduction générale

niveaux de calculs à différents degrés de précision. D'autre part, il consiste à corréler quelques paramètres géométriques et propriétés électroniques en l'occurrence, distances inter-oxygène, moment dipolaire et les charges de quelques atomes, à l'activité biologique par analyse QSAR.

Pour mieux aborder l'étude des dérivés de 1,4-di(3,4,5-triméthobenzoyl)pipérazine, nous avons choisi de commencer la modélisation par l'optimisation de géométrie de différentes conformations de la pipérazine et de la 1,4-diformylpipérazine. Les hydrogènes de la fonction aldéhyde des géométries optimale ainsi obtenue ont été remplacés par des groupements phényle et par la suite des groupements méthoxy ont été introduits progressivement en position méta et para du phényle. Ceci est dans l'objectif de modéliser les dérivés benzoylés de la pipérazine obtenues (1,4-dibenzoylpipérazine, 1,4-di(3-méthoxybenzoyl)pipérazine, 1,4-di(3,4-diméthoxybenzoyl)pipérazine, et 1,4-di(3,4,5-triméthoxybenzoyl)pipérazine). Une analyse conformationnelle et structurale a été réalisée par la suite sur une série de molécule à double activité anti-PAF et anti-VIH qui est obtenue par l'introduction d'un substituant R sur l'un des carbone de la pipérazine de la molécule 1,4-di(3,4,5-triméthobenzoyl)pipérazine déjà optimisée. Les méthodes de calcul utilisées sont de type HF, MP2, DFT avec la fonctionnelle B3LYP et semi-empirique (AM1 et PM3).

Les paramètres géométriques et électroniques obtenues par cette analyse structurale ont été utilisés bien évidemment dans l'analyse QSAR. La méthode statistique utilisée dans cette analyse QSAR est la méthode dite Best Multi-Linear Regression (BMLR).

Pour donner plus de lisibilité et faciliter la lecture de ce manuscrit nous avons choisi de répartir cette thèse en cinq chapitres.

Dans le premier chapitre nous présentons quelques notions clés sur la pipérazine, les activités biologiques de quelques un de ses dérivés ainsi que le développement des molécules à double activité anti-PAF et anti-VIH.

Nous présentons ensuite, dans le deuxième chapitre, les résultats concernant la stabilité, la structure et quelques propriétés électroniques et spectroscopiques de la pipérazine.

Le troisième chapitre présente les résultats des études conformationnelle, structurale, électronique et spectroscopique de la 1,4-diformylpipérazine et 1,4-dithionylpipérazine

Le quatrième chapitre concerne l'analyse des résultats de calculs de chimie quantique des énergies, des structures et de quelques propriétés électroniques des molécules : 1,4-

Introduction générale

dibenzoylpipérazine ; 1,4-di-(3-méthoxybenzoyl)pipérazine ; 1,4-di-(3,4-diméthoxybenzoyl)pipérazine et 1,4-di-(3,4,5-triméthoxybenzoyl)pipérazine.

Les résultats des études conformationnelles et structurales d'une série de molécules à double activité anti-PAF et anti-VIH ainsi que ceux issus de l'analyse QSAR sont discutés dans le cinquième chapitre.

Finalement, nous terminons cette thèse par une conclusion dans laquelle nous soulignons les résultats les plus importants et quelques perspectives.

I- Introduction :

La 1,4-diazocyclohexane communément appelé pipérazine de formule brute $C_4H_{10}N_2$ est un composé hétérocyclique contenant quatre atomes de carbone et deux atomes d'azote en positions 1 et 4 du cycle (Figure I.1).

La pipérazine a été initialement nommée en raison de sa similitude chimique avec la pipéridine. C'est un produit chimique trouvé dans le globe terrestre sous forme de petits cristaux déliquescents alcalins incolores à odeur d'ammoniac avec un goût salé. Ce composé cristallin est soluble dans l'eau, l'alcool, le glycérol et les glycols mais insoluble dans l'éther diéthylique [1]. Il s'agit d'une base faible avec un pK_b de 4,19. Sa température de fusion est $106\text{ }^\circ\text{C}$, et d'ébullition est $146\text{ }^\circ\text{C}$.

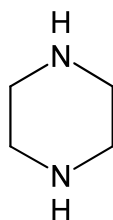
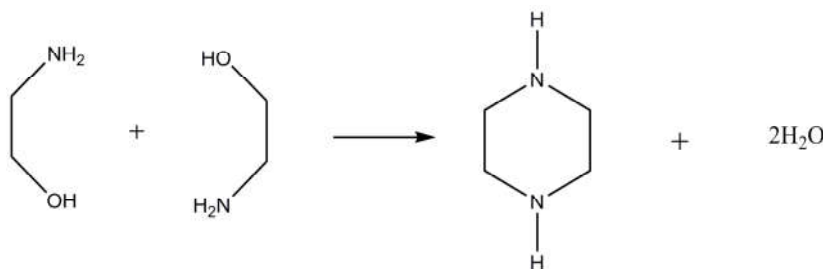


Figure I.1 : Structure de la pipérazine.

La pipérazine et ses dérivés sont des substances de synthèse qui n'existent pas naturellement. Il peut être synthétisé par réaction d'ammoniac alcoolique avec le 1,2-dichloroéthane, par l'action du sodium et de l'éthylène glycol d'éthylène diamine, ou par réduction de la pyrazine de sodium dans l'éthanol [2].

La pipérazine peut être synthétisée également en suivant l'une de ces 2 voies :

Synthèse 1 :

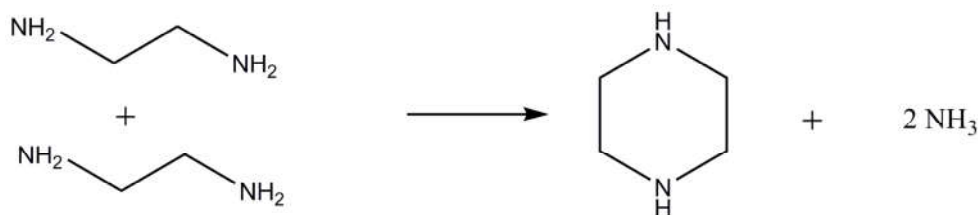


La quantité produite de la pipérazine pouvant être obtenue dans le procédé peut être modifiée de manière prédéterminable sur une large plage dans laquelle 30% ou plus de l'éthanolamine

Chapitre I : Activités biologiques des dérivés de la pipérazine

qui est convertie en pipérazine. À des températures données, ainsi que l'utilisation de quantités relativement plus grandes du catalyseur avec des débits donnés d'éthanolamine et un temps de contact relativement plus long., favorisent la production des quantités relativement plus importantes de pipérazine à base d'éthanolamine transformé [3].

Synthèse 2 :



La réaction se faisant par désamination intermoléculaire et cyclisation d'éthylène diamine pour former la pipérazine ; Les paramètres de réaction tels que l'effet de la température, le temps de contact, le rapport d'alimentation en réactifs et le temps d'utilisation ont eu un effet profond sur la conversion du réactif ainsi que sur la sélectivité du produit [4].

Une forme dans laquelle la pipérazine est généralement disponible industriellement c'est le hexahydraté, $C_4H_{10}N_2 \cdot 6H_2O$, qui fond à 44 ° C et bout à 125-130 ° C. La pipérazine se trouve aussi dans deux sels qui sont généralement préparés à usage pharmaceutique ou vétérinaire et qui sont le citrate, $3C_4H_{10}N_2 \cdot 2C_6H_8O_7$ (c'est-à-dire contenant 3 molécules de pipérazine et 2 molécules d'acide citrique), et l'adipate, $C_4H_{10}N_2 \cdot C_6H_{10}O_4$ (contenant 1 molécule de pipérazine et 1 molécule de l'acide adipique) [2].

L'intérêt de la présence de la pipérazine dans les produits pharmaceutiques réside d'une part, dans ses propriétés physiques (elle est plus ou moins flexible selon les substituants qu'elle porte), d'autre part dans ses propriétés chimiques : à un pH physiologique, sa protonation éventuelle confère à la molécule qui la contient une biodisponibilité accrue. Du point de vue synthétique, la substitution sur un carbone du cycle induit l'apparition de plusieurs centres ce qu'il la rend actifs après d'autres modifications [1]. D'après une étude sur plus de 1000 médicaments administrés par voie orale, 6% d'entre eux contiennent des pipérazines [5].

Au sens large, les dérivés pipéraziniques sont les composés les plus recherchés par l'industrie pharmaceutique pour le développement de nouveaux médicaments [6-10] à cause de leurs activités biologiques très variés.

Chapitre I : Activités biologiques des dérivés de la pipérazine

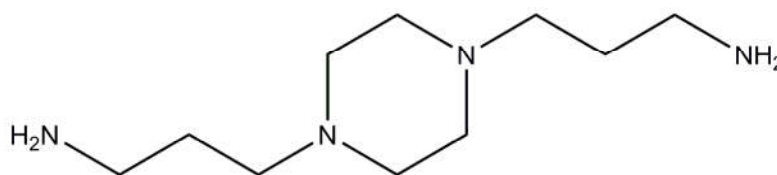
Dans ce qui suit nous allons présenter les activités biologiques les plus connues des dérivés de la pipérazine.

II- Activité anti-malaria :

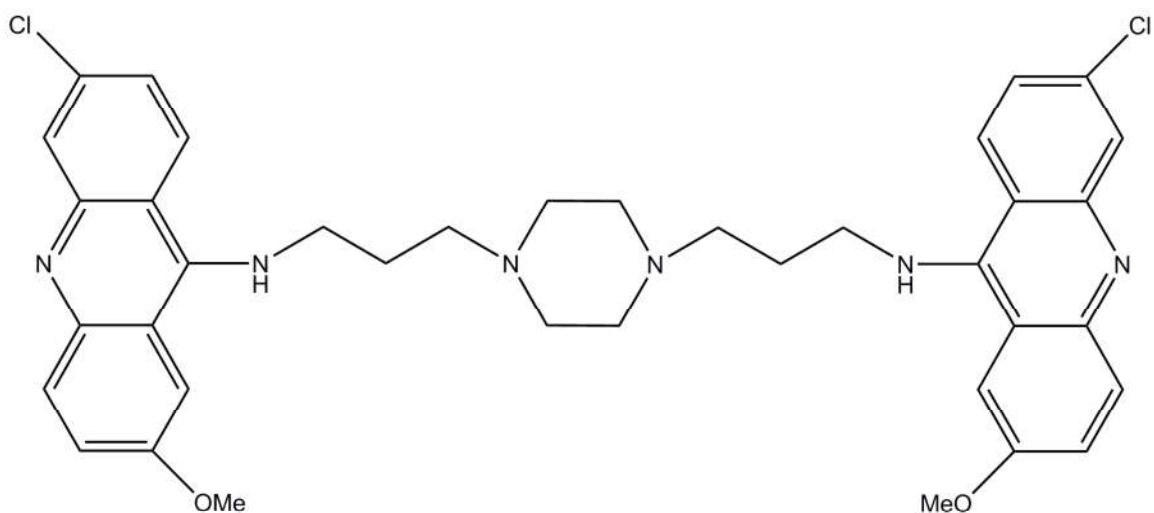
a- Dérivés N1-(7-Chloro-4-quinoly)-1,4-bis(3-aminopropyl)pipérazine

Trois séries de la monoquinolines constituées d'un 1,4-bis(3-aminopropyl)pipérazine et d'une grande variété de groupes terminaux ont été synthétisées par Adina Ryckebusch [11]. Ces molécules ont montrés une activité antiplasmodiale (anti-malaria).

L'objectif était de prouver que c'est la deuxième moitié de quinoline de la bisquinoline apparentée qui est responsable de la cytotoxicité et que ce n'est pas une condition absolue pour surmonter la résistance à la chloroquine.



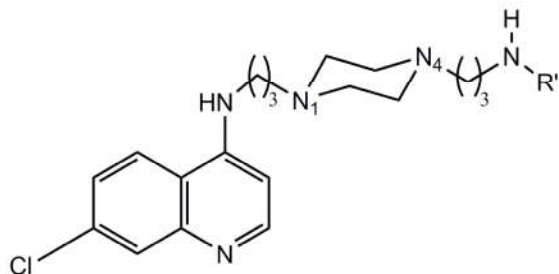
1,4-bis(3-aminopropyl)piperazine



N,N'-(piperazine-1,4-diylbis(propane-3,1-diyl))bis(6-chloro-2-methoxyacridin-9-amine)

Chapitre I : Activités biologiques des dérivés de la pipérazine

Dans le but d'améliorer l'activité antiplasmodiale de cette dernière, Sandra Gemma et collaborateur ont synthétisé des hétérodimères antipaludiques de type N₁-(7-chloro-4-quinolyl)-1,4-bis(3-aminopropyl)pipérazine [12].

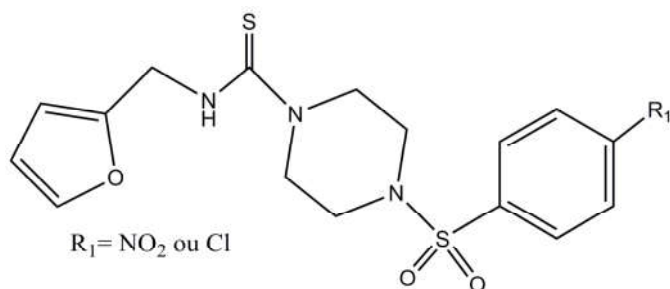


N1- (7-chloro-4-quinolyl)-1,4-bis (3-aminopropyl)pipérazine

b- Les pipérazines sulfonamides

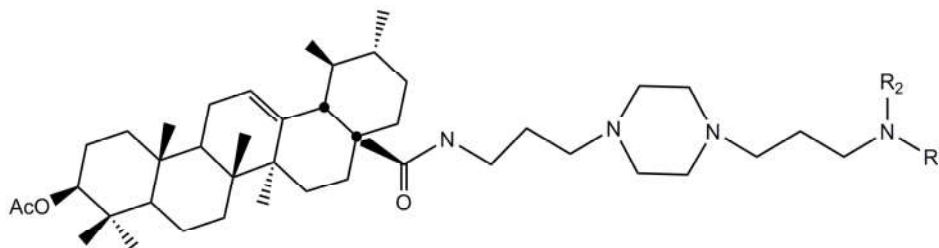
Les composés à base de sulfonamide pipérazine présentent une excellente activité antiplasmodiale (anti-malaria) [13]. Les fonctions furanyl, thiourée et nitrophényle sont responsables du métabolisme. Derek C. Martyn et collaborateur ont étudié l'effet de la substitution de ces fonctions par d'autres groupements sur l'activité anti-malaria. Le furanyl pouvait être remplacé sans perte d'activité alors que le remplacement du nitrophényle entraînait une perte d'activité.

Toute tentative de remplacement de la thiourée entraîne une diminution significative de l'activité.



c- Dérivé de la N-{3-[4-(3-aminopropyl)pipérazinyl]propyl}-3-O-acétylursolamide

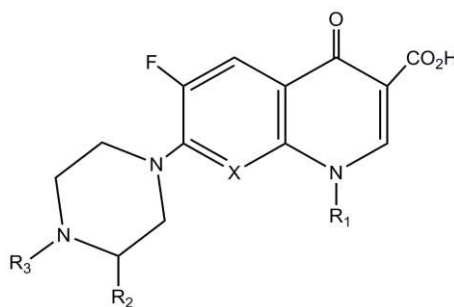
Une série de composés obtenues par la condensation de l'acide ursolique et de la 1,4-bis(3-aminopropyl)pipérazine ont montré une activité anti-malaria [14].



III- Activité antibactérienne (anti-microbienne) :

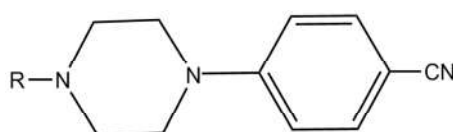
a- 7-[2-(cyanométhyl)pipérazine] et 7-[3-(cyanométhyl)pipérazine]quinolones

La 2-cyanométhyl-pipérazine et la 3-cyanométhyl-pipérazine placés en position C-7 de la quinolone produisent des composés ayant une bonne activité antibactérienne *in vitro*. S. Gubert et collaborateurs ont été intéressés par la synthèse de ces composés [15].



b- Dérivés de la 1,4- di-substitué-pipérazine

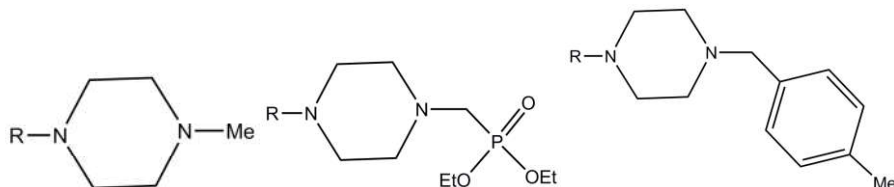
Dans la recherche des agents antibactériens, des dérivés de la 4-phénylpipérazine ont été préparés. Leurs structures comprennent des systèmes hétérocycliques (thiazole, oxadiazole, pipérazine et benzimidazole), ainsi que des groupes fonctionnels (thioamide et amidoxime), fréquemment présents dans les composés biologiquement actifs. Les Thioamides et les amidoximes ont été synthétisés et ont montré une activité antibactérienne [16].



Chapitre I : Activités biologiques des dérivés de la pipérazine

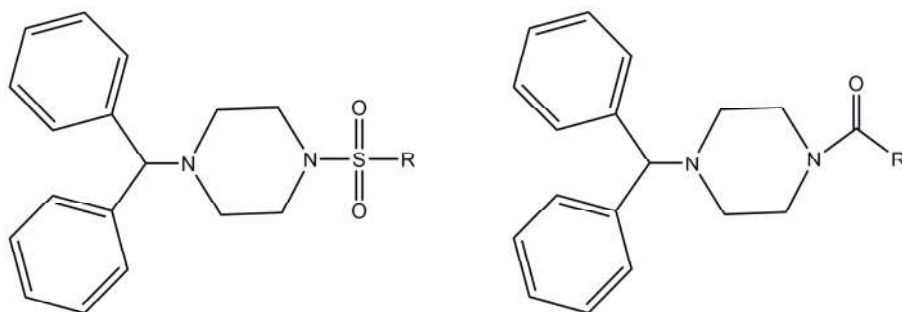
c- Dérivés N-alkyl et N-aryl de la pipérazine

Une série de dérivés de la pipérazine N-alkyl et N-aryl est considérée comme un agent antimicrobien [17]



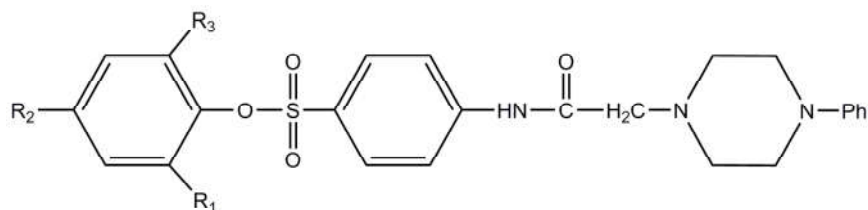
d- Dérivés de la 1-benzhydryl-pipérazine sulfonamide et carboxamide

Les composés de type 1-benzhydryl-pipérazine sulfonamide et benzamides substitués ont été synthétisés. L'activité antimicrobienne a été montrée in vitro par C. S. Ananda Kumar [18].



e- Dérivés de la pipérazine contenant un groupement sulfonyloxy aryle

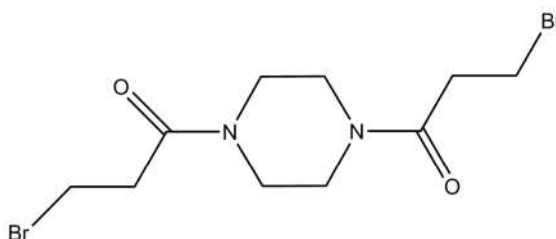
Les dérivés de la pipérazine contenant un groupement sulfonyloxy aryle ont été synthétisés par H. S. Patel [19]. Ces molécules présentent une activité antibactérienne.



IV- Activité anticancéreuse :

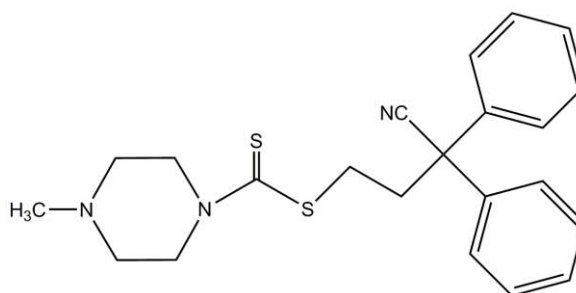
a- Le pipobroman : 1,4-Bis(3-bromo-1-oxopropyl)piperadine (1,1'-(pipérazine-1,4-diyl)bis(3-bromopropan-1-one))

Il est commercialisé sous le nom de Vercyte. Ce composé est un amide neutre de la pipérazine et il agit comme un agent alkylant antinéoplasique [20].



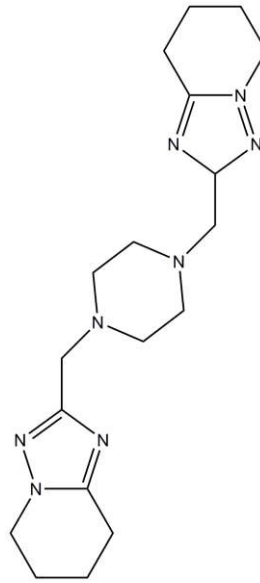
b- L'ester d'acide dithiocarbamique 3-cyano-3,3-diphénylpropyl 4-méthylpipérazine-1-carbodithioate

Ce type de composé avec une nouvelle structure présente une activité anticancéreuse significative et une très faible toxicité [21].



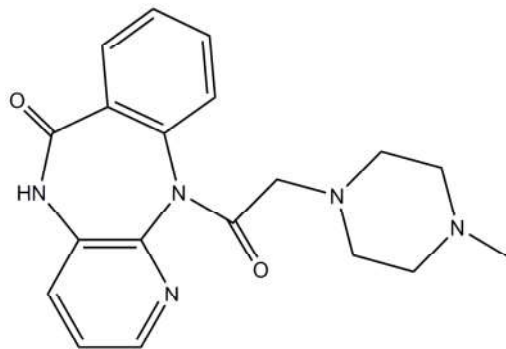
c- bis-N,N'-trisubstitué 1,2,4-triazolo-pipérazines

Une série de 1,4-bis-(1,5-dialkyl-1H-1,2,4-triazol-ylméthyl)pipérazines et d'analogues de N-méthyl-pipérazine ont été préparés à partir de la cycloaddition de divers réactifs cumulènes avec le pipérazino-1,4-(bis-éthanenitrile) et 1-cyanométhyl-4-méthyl-pipérazine, respectivement. Ces nouveaux composés ont montré leur affinité à l'ADN et leur activité antitumorale [22].



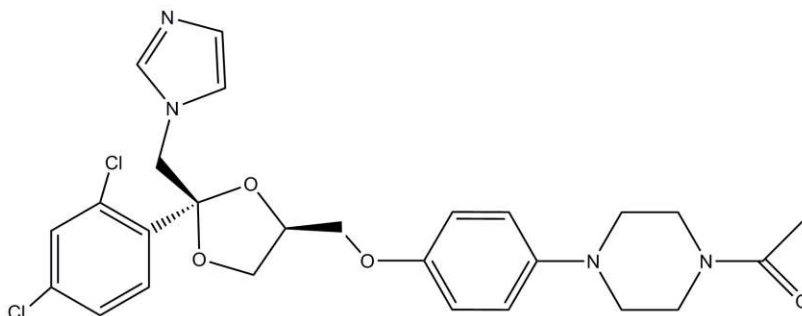
V- Activité antiulcéreuse :

La Pirenzepine (Gastrozepin) est un antagoniste sélectif des récepteurs muscariniques M1 de l'acétylcholine, à effet inhibiteur de la sécrétion acide de l'estomac par inhibition de la sécrétion d'histamine par les cellules ECL [23].



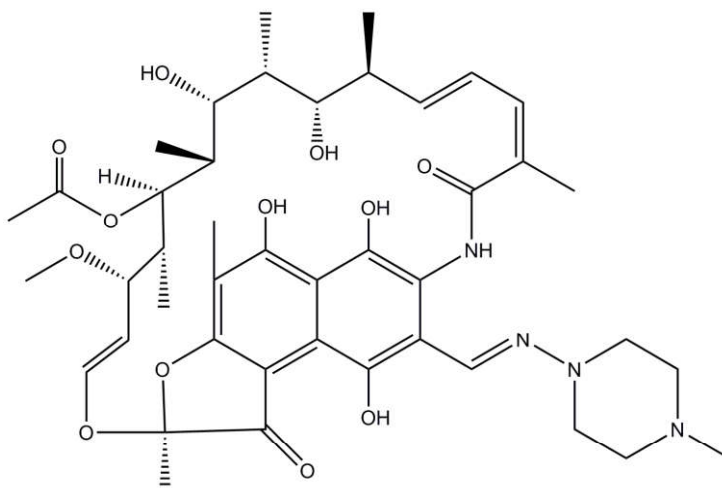
VI- Activité antifongique :

Le Kétoconazole est un composé qui fait parti de la classe des imidazoles. Le kétoconazole inhibe la synthèse de l'ergostérol, molécule de la membrane fongique [24].



VII- Activité antibiotique :

La Rifampicine fait partie de la famille des rifamycines utilisé pour traiter un certain nombre d'infections bactériennes dont la tuberculose, la lèpre et la légionellose en combinaison avec d'autres antibiotiques [25].



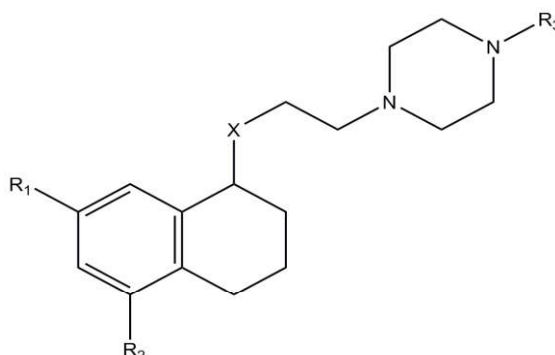
VIII- Inhibiteur double de la recapture de la sérotonine (5-HT) et la noradrinaline :

a- Les molécules 1-substitué-4-[3-(1,2,3,4-tétrahydro-5- ou 7-méthoxynaphthalen-1-yl)propyl]pipérazines

Ces molécules ont été facilement synthétisées en faisant réagir la pipérazine appropriée avec des dérivés de bromoalkyle. Une étude de l'interaction entre ces molécules et les récepteurs 5-HT_{1A}, D₂ et α_1 a été effectuée [26]. Ils ont étudié l'effet des substituants liés à l'azote N₁ de

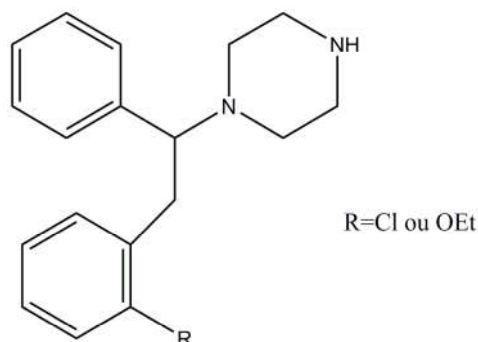
Chapitre I : Activités biologiques des dérivés de la pipérazine

la pipérazine sur la capacité et la sélectivité des récepteurs 5-HT_{1A} pour une classe de 1-arylpipérazines. Les substituants : 1-(benzothiazole-2-carbonyl), 1-(2-benzothiazolyl), 1-(2-quinolyl) 1-cyclohexyle, 1-(3-benzisoxazolyl), 1-(2-quinolyl) présentent une inhibition modérée ou faible du récepteur 5-HT_{1A}. Contrairement, les pipérazines avec substituants : 1-(3-benzisothiazolyle) et 1-(1-naphtalényle) présentent une forte inhibition du récepteur 5-HT_{1A}.



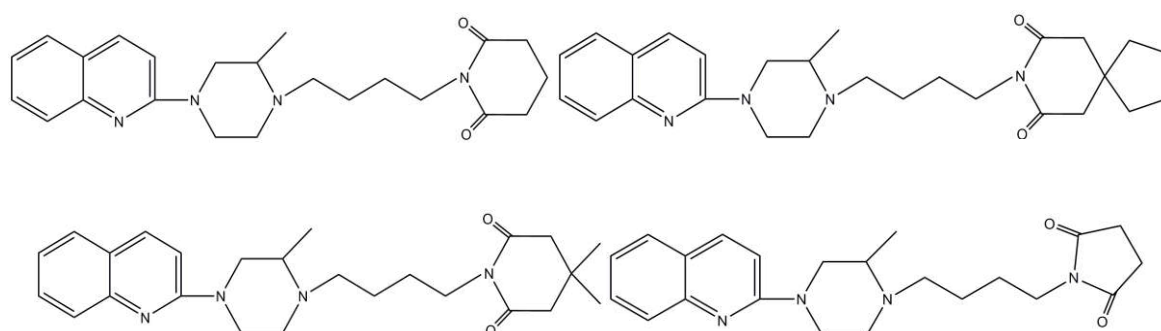
b- Dérivés de la pipérazines N-substituée

Une série de dérivés de pipérazine N-substituée est considérée comme double inhibiteur : de la recapture de la sérotonine (5-HT) et de la noradrénaline (NA). Cette série est obtenue par des substitutions des noyaux phényles par des hétérocycles [27].



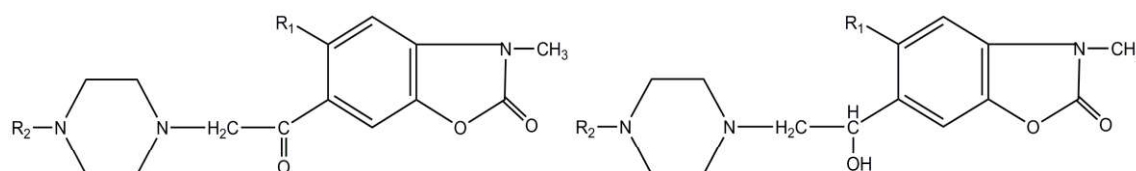
c- Les dérivés de la pipérazine 1,2,4-trisubstitués

Ces dérivés ont des affinités pour les récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT_{2A}. Les affinités de ces molécules ont été comparées à celles obtenues pour les pipérazines 1,4-disubstituées. L'étude de l'influence du troisième substituant (méthyle) sur l'affinité pour les deux récepteurs a été également effectuée par Zdzisław Chilmonczyk [28].



IX- Activité anti-inflammatoire et analgésique :

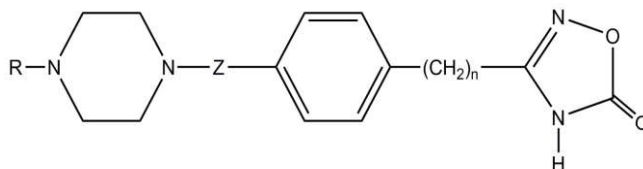
De nouveaux composés : 1-(3-méthyl-2-benzoxazolinone-6-yl)-2-(pipérazine-1-yl)éthanone et 1-(méthyl-2-benzoxazolinone-6-yl)-2-(pipérazine-1-yl)éthanol substituée en position 4 de la pipérazine possèdent deux activités : anti-inflammatoire et analgésique. Ces composés ont été synthétisés et leurs structures chimiques ont été élucidées par UV, IR, ¹H-RMN et analyse élémentaire [29].



Chapitre I : Activités biologiques des dérivés de la pipérazine

X- Activité anti-phospholipase A₂ (anti-PLA₂) :

Une série de molécules 1-alkyl-4-[4,5-dihydro-4'-1,2,4-[4H]-axadiazol-5-one-3ylmethylbenz-4'-oyl]pipérazine présente une activité anti phospholipase A₂ [30].



XI- Activité anti-VIH :

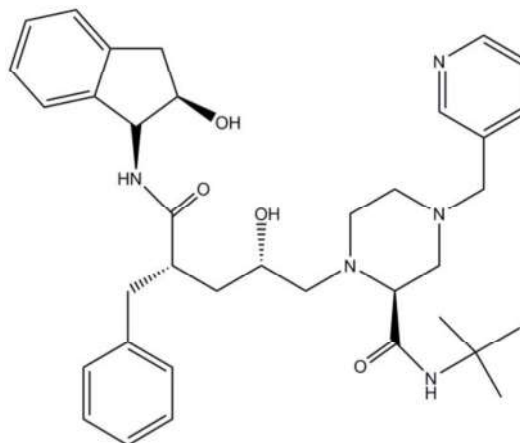
Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) appartient à la famille des rétrovirus [31]. Il se caractérise par la possibilité paradoxale, de transcrire sa molécule d'ARN (génome du virus) en une molécule d'ADN viral dans la cellule infectée grâce à une enzyme (la transcriptase inverse). Le VIH s'attaque de manière quasi exclusive à une population de globules blancs, les lymphocytes (TCD4) qui jouent un rôle essentiel dans les réponses immunitaires spécifiques contre les agents infectieux, le nombre de lymphocytes TCD4 décroît du fait de l'infection de ces cellules par le VIH [32,33].

L'infection par le VIH se traduit, chez les patients infectés, par un syndrome inflammatoire chronique et des atteintes neurologiques.

Les composés dérivés de la pipérazine qui présentent une activité biologique anti-VIH sont :

a- L'Indinavir

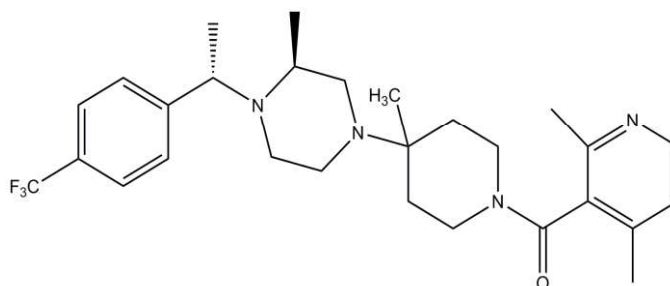
C'est un dérivé de la pipérazine, il est utilisé comme inhibiteur de protéase (IP) contre le VIH en association avec d'autres médicaments dans le cadre du traitement antirétroviral (HAART). Il est indiqué pour traiter l'infection à VIH-1 mais peut également être utilisé en traitement post-exposition (TPE) [34].



b- Le récepteur chimiokine CCR5

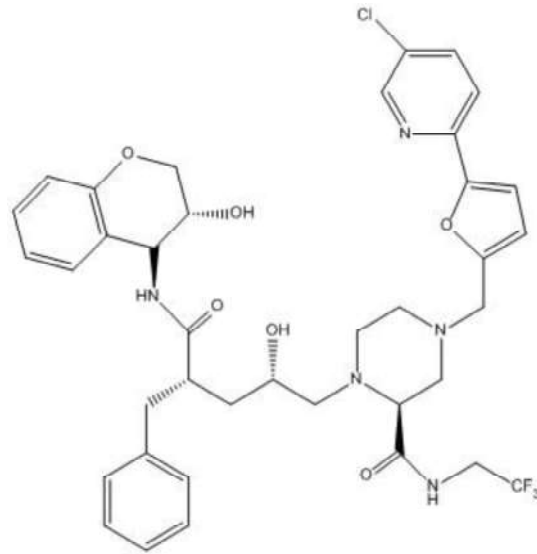
Le récepteur à CC chimiokine de type 5 (CCR5), aussi connu sous le nom de CD195, est une protéine de la surface des leucocytes impliquée dans l'immunité. Il est considéré comme étant co-récepteur essentiel du virus de l'immunodéficience humaine de type 1 pour accéder aux macrophages CD4 + et aux lymphocytes T.

La découverte du CCR5 a stimulé des programmes à grande échelle pour découvrir des antagonistes de petites molécules pour bloquer l'interaction VIH-1 et CCR5 [35].



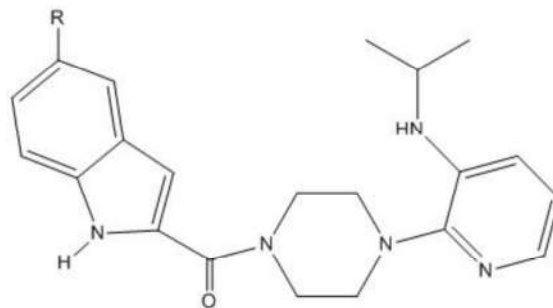
c- Inhibiteur de protéase du VIH de deuxième génération

Le composé présenté ci-dessous est considéré comme étant un inhibiteur de protéase du VIH-1 de phase actif par voie orale [36]. Il présente une structure similaire à celle de l'indinavir au niveau du squelette de l'hydroxyaminobenzylpentanamide et le noyau de la pipérazine amide.



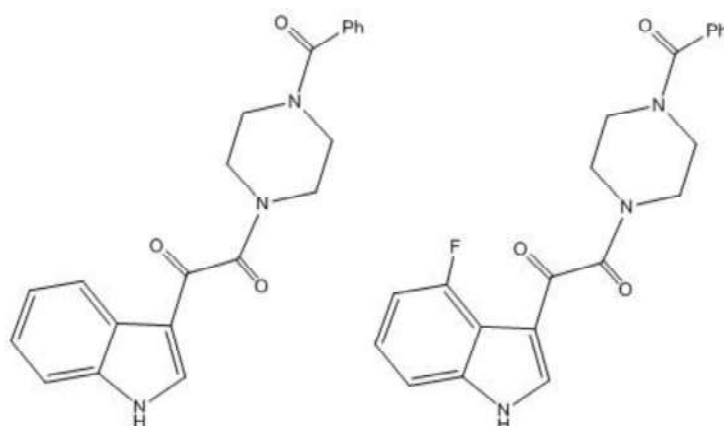
d- Dérivés de bis-hétéroaryl pipérazine

Les molécules de structures 1-[(1H-indol-2-yl)carbonyl]-4-[3-[(1-méthyléthyl)amino]-2-pyridyl]pipérazine sont des inhibiteurs de la transcriptase inverse du VIH-1 [37].



e- Inhibiteurs de l'attachement au VIH-1

Le 4-Fluoro-1-(4-benzoylpipérazin-1-yl)-2-(1H-indol-3-yl)éthane-1,2-dione et le 4-méthoxy-1-(4-benzoylpipérazin-1-yl)-2-(1H-indol-3-yl)éthane-1,2-dione ont été caractérisés comme de puissants inhibiteurs de la fixation du VIH-1 qui interfèrent avec l'interaction de la gp120 virale avec le récepteur de la cellule hôte CD4 [38].



f- Dérivés de la 1,4-di(3,4,5-triméthoxybenzoyl)pipérazine

Les dérivés de la pipérazine ((1,4-di-(3,4,5-triméthoxybenzoyl)pipérazines substituées en position 2) (Figure I.2) présentent une activité anti-VIH.

L'inhibition de la réplication du VIH-1 est évaluée par la mesure de l'activité de la transcriptase inverse (TI). [39-44].

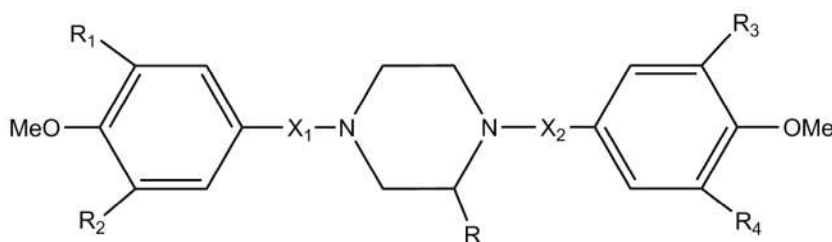


Figure I.2 : Dérivé de la pipérazine de formule I

Les résultats de l'activité biologiques anti-VIH de quelques composés sont regroupés dans le tableau I.1 où f_R représente la lipophilie du substituant R calculé selon Rekker [45] et les numéros des molécules modélisées figurent en gras.

Chapitre I : Activités biologiques des dérivés de la pipérazine

Tableau I.1 : Résultats de l'activité biologique anti-VIH de quelques dérivés de la pipérazine

Composé	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X ₁	X ₂	f _R	anti-VIH (CI ₅₀ , μM)
1		OMe	OMe	OMe	OMe	C=O	C=O	0,564	11
2		OMe	OMe	OMe	OMe	C=O	C=O	0,334	25
3		OMe	OMe	OMe	OMe	C=O	C=O	0,719	95
4		OMe	OMe	OMe	OMe	C=O	C=O	0,853	~10 ^a
5		OMe	OMe	OMe	OMe	C=O	C=O	0.853	52% à 100 μM
6		OMe	OMe	OMe	OMe	C=O	C=O	1.372	74% à 100 μM
7		OMe	OMe	OMe	OMe	C=O	C=O	-0,564	40
8		OMe	OMe	OMe	OMe	C=O	C=O	0,345	32
9		OMe	OMe	OMe	OMe	C=O	C=O	-0,275	77±3 à 500 μM
10		OMe	OMe	OMe	OMe	C=O	C=O	0,244	98 à 500 μM

Chapitre I : Activités biologiques des dérivés de la pipérazine

11		OMe	OMe	OMe	OMe	C=O	C=O	0,763	1
12		OMe	OMe	OMe	OMe	C=O	C=O	0.611	76% à 100µM
13		OMe	OMe	OMe	OMe	C=O	C=O	1,67	10
1a		OMe	H	OMe	H	C=O	C=O		≈10 ^b
1b		OMe	OMe	OMe	OMe	C=S	C=O		≈10 ^c
1c		OMe	OMe	OMe	OMe	C=O	C=S		>100
1d		OMe	OMe	OMe	OMe	C=S	C=S		<10 ^d

^a 53% d'inhibition à la dose de 10 µM ; ^b 42% à 10 µM ; ^c 41% à 10 µM ; ^d 76% à 10 µM.

À partir des résultats présentés dans le Tableau I.1, on constate que la lipophilie des groupements carbamates (composé 1 à 6) augmente avec l'augmentation du nombre d'atomes. Le composé le plus lipophile est celui qui contient un nombre d'atomes élevé. Si le nombre et la nature d'atomes sont les mêmes, la molécule qui porte une chaîne linéaire est plus lipophile que la molécule qui porte une chaîne ramifiée.

Ces résultats montrent que le composé **11** avec un groupement Uréate présente la meilleure activité anti-VIH. La lipophilie des composés **9**, **10** et **11** augmente avec l'allongement de la chaîne linéaire du substituant. On remarque que l'activité anti-virale de ces composés augmente avec l'augmentation de la lipophilie.

La présence d'une chaîne ramifiée dans le groupement R (composé **7**) au lieu d'une chaîne linéaire augmente l'activité anti-VIH. La substitution de la chaîne linéaire du groupement

uréate (composé **11**) par le diméthyl- phényle (composé **8**) fait diminué l'activité antivirale. Cette diminution peut être expliquée par l'effet stérique produit par les deux substituant méthyles en position ortho du groupement phényle.

Le composé **1**, avec un groupement carbamate est 4 fois plus actif que le composé **7**. On constate que le remplacement d'un groupement NH (composé) **7** par l'oxygène (composé **1**) inverse la valeur de la lipophilie.

Les composés **5** (avec un groupement tertio-butyle) et **4** (avec un groupement n-butyle) présentent la même lipophilie. Cependant les activités antivirales de ces deux composés sont différentes. Le composé **4** est 10 fois plus actif que le composé **5**. Cette différence d'activité peut être due au gêne stérique résultant du groupement tertio-butyle. L'inversement entre l'azote et l'oxygène dans la fonction carbamate (composé **2**), augmente la lipophilie et diminue l'activité anti-VIH, elle est deux fois moins active que le composé **1**. Ceci suggère que l'allongement de la chaîne linéaire et l'ordre des atomes influe sur l'activité anti-VIH.

Ces résultats montrent également que le remplacement du diéthylamine du composé **1** par un cycle à 6 azotés (composé **3**) diminue l'activité anti-VIH. Le remplacement de l'oxygène du groupement carbonyle par le soufre (un thiocarbonyle) de la fonction carbamate du composé **1** et l'élimination de deux méthylènes (composé **12**), permet de diminuer la lipophilie et d'améliorer l'activité anti-VIH. En revanche, le carbonate **13** est aussi actif que le leader (composé **1**) [40,42,43].

La suppression d'un groupement méthoxy en position méta (composé **1a**) des triméthoxybenzoyles du composé **1** n'influe pas sur l'activité antivirale, puisque les activités anti-VIH de ces deux composés sont très proches. Dans les composés **1b** et **1c** un groupement carbonyle a été remplacé par un thiocarbonyle en position 1 et 4 de la pipérazine respectivement. La position du groupement thiocarbonyle influe sur l'activité anti-VIH. Lorsqu'il à côté du radical R, le composé **1c** est inactif. Contrairement au composé **1b** qui est actif avec une activité proche de celle du composé **1**. Cependant le composé **1d**, avec deux groupements dithiocarbonyle présente une bonne activité anti-VIH [44].

XII- Activité anti-PAF :

XII-1 Le facteur d'activation des plaquettes PAF

Le facteur d'activation des plaquettes (PAF) est un phospholipide éther dérivé des phospholipides membranaires a été identifié en 1972 [46].

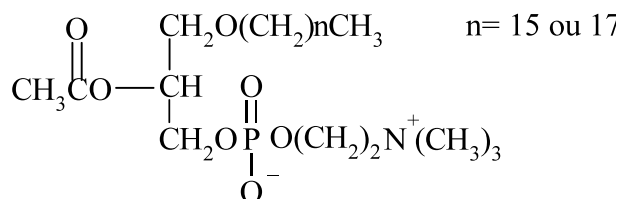


Figure I.3 : Structure du PAF

Le PAF naturel est un mélange variable à 16 et 18 carbones. Il existe sous forme à 18 carbones (80%) et à 16 carbones dans les cellules humaines et le plasma. Le PAF est reconnu comme l'un des plus puissants médiateurs de l'inflammation [47,48].

XII-2 Inhibiteur de la fixation du PAF à son récepteur

Parmi les composés qui présentent une activité biologiques anti-PAF on cite une série de molécules dérivé de la pipérazine (Figure I.2). Le pouvoir antagoniste de ces molécules est mesuré par l'inhibition de la fixation du PAF à son récepteur. L'activité antagoniste est déterminée par la CI_{50} (concentration molaire provoquant une inhibition de 50% de l'agrégation maximale) [39-44, 49-53].

Les résultats de l'activité biologique anti-PAF de quelques molécules sont présentés dans le tableau I.2 :

Chapitre I : Activités biologiques des dérivés de la pipérazine

Tableau I.2 : Résultats de l'activité biologique anti-PAF de quelques dérivés de la pipérazine :

Composé	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X ₁	X ₂	f _R	anti-PAF (CI ₅₀ , μM)
1		OMe	OMe	OMe	OMe	C=O	C=O	0,564	8
2		OMe	OMe	OMe	OMe	C=O	C=O	0,334	5
3		OMe	OMe	OMe	OMe	C=O	C=O	0,719	0,08
4		OMe	OMe	OMe	OMe	C=O	C=O	0,853	0.67
5		OMe	OMe	OMe	OMe	C=O	C=O	0.853	0,13
6		OMe	OMe	OMe	OMe	C=O	C=O	1.372	1
14		OMe	OMe	OMe	OMe	C=O	C=O	1.602	0.38
15		OMe	OMe	OMe	OMe	C=O	C=O	1.891	0.28
16		OMe	OMe	OMe	OMe	C=O	C=O	0,2	10
12		OMe	OMe	OMe	OMe	C=O	C=O	0.611	1.6

Chapitre I : Activités biologiques des dérivés de la pipérazine

13		OMe	OMe	OMe	OMe	C=O	C=O	1,67	0,63
17	-CH ₂ OH	OMe	OMe	OMe	OMe	C=O	C=O	-0,951	1.27
18	-H	OMe	OMe	OMe	OMe	C=O	C=O	0.182	1.78
19	-CH ₃	OMe	OMe	OMe	OMe	C=O	C=O	0.701	0.56
20	-C ₂ H ₅	OMe	OMe	OMe	OMe	C=O	C=O	1.22	0.46
21	-(CH ₂) ₉ —CH ₃	OMe	OMe	OMe	OMe	C=O	C=O	5.372	0.24
22		OMe	OMe	OMe	OMe	C=O	C=O	0,488	0.158
23		OMe	OMe	OMe	OMe	C=O	C=O	1,526	0,1
1a		OMe	H	OMe	H	C=O	C=O		6,5
1b		OMe	OMe	OMe	OMe	C=S	C=O		0,6
1c		OMe	OMe	OMe	OMe	C=O	C=S		0,44
1d		OMe	OMe	OMe	OMe	C=S	C=S		0,35

Chapitre I : Activités biologiques des dérivés de la pipérazine

Les résultats présentés dans le tableau I.2 montrent que parmi toutes les molécules, le meilleur antagoniste de PAF est le composé carbamate **3**. Le remplacement d'un cycle à 6 par le diéthylamine (composé **1**) a des effets sur l'activité anti-PAF. Elle est 100 fois moins active que le composé **3**. Cependant la cyclisation de la diéthylamine en une pyrrolidine 'cycle à 5' (composé **16**) n'a pas trop affecté l'activité anti-PAF.

On remarque également que l'inversement entre l'azote et l'oxygène de la fonction carbamate et l'élimination d'un méthyle dans le cas du composé **2**, ne modifié pas l'activité anti-PAF. L'activité anti-PAF est nettement améliorée par l'allongement de la chaîne ramifiée (composé **14**).

Le remplacement d'une chaîne linéaire (composé **4**) au lieu d'une chaîne ramifiée (composé **1**) dans la fonction carbamate augmente l'activité anti-PAF, le composé **4** est 10 fois plus puissant que le composé **1**.

Le composé **5** est plus actif que le composé **4**. Donc l'utilisation d'un groupement tertio-butyle au lieu de n-butyle sur la fonction carbamate augmente l'activité anti-PAF.

L'allongement de la chaîne linéaire (composé **6** et **14**) augmente également l'activité anti-PAF. Nous remarquons également que les composés **12** (avec un groupement thiocarbamate) et le carbonate **13** sont plus actifs que le composé **1**.

L'alcool **17** qui possède la plus faible lipophilie (le plus hydrophile) présente également une bonne activité anti-PAF.

La substitution de l'hydrogène du composé **18** par le groupement méthyle (composé **19**) et l'allongement de la chaîne linéaire du groupement alkyl (composé **20** et **21**), augmentent la lipophilie et l'activité anti-PAF.

Le composé **22** avec un groupement d'ester propionate présente une faible lipophilie et une bonne activité anti-PAF. Le changement du groupement éthyle du composé **22** par un groupement isobutane (composé **23**) diminue la lipophilie et augmente l'activité anti-PAF [40,42,43]. Donc on peut voir que La lipophilie du substituant R (f_R) apparaît moins importante pour l'activité anti-PAF.

La suppression d'un groupement méthoxy en position méta (composé **1a**) des triméthoxybenzoyles du composé **1** ne modifie pas l'activité anti-PAF. Cependant le remplacement d'un groupement carbonyle par le thiocarbonyle (composés **1b**, **1c** et **1d**), augmente l'activité anti-PAF, elle est de 10 à 20 fois supérieure à celle du composé **1** [44].

XII-3 Modèle théorique du récepteur du PAF :

L'existence de sites spécifiques du PAF a été prouvée sur les plaquettes, les leucocytes et des tissus d'origines diverses chez l'homme, et dans autres espèces animales [54-56].

Une étude relation structure activité (lipophilie, distribution électronique, et modélisation moléculaire) des agonistes et antagonistes du PAF a met au point un modèle théorique de récepteur biologique du bipolaire **Figure I.4** [57,58]. Une autre étude relation structure activité sur les antagonistes du PAF dérivés de la pipérazine (**Figure I.5**), a donné lieu au récepteur théorique biologique multipolaire **Figure I.6** [49-52].

Les potentiels électrostatiques de ces antagonistes montre l'existence de deux potentiels électrostatiques négatifs localisés à 180° distants de 12 Å produits par les groupes méthoxy et deux potentiels électrostatiques négatif à 6,5 Å engendrés par les carbonyles des fonctions amides (**Figure I.7**).

Ces molécules se logent dans le site du récepteur biologique du PAF produisant ainsi une compétition avec le PAF, d'où un effet antagoniste. Le substituant R permet une meilleure affinité et un positionnement optimal de la molécule.

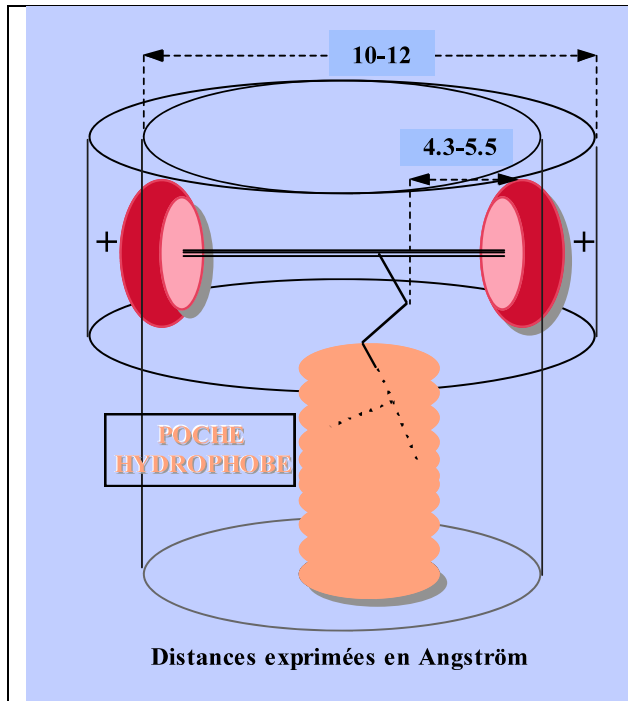


Figure I.4 : Modèle bipolaire du récepteur du PAF

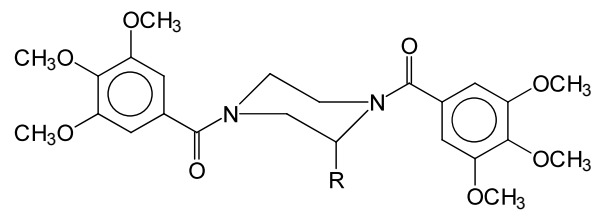


Figure I.5: Antagonistes du PAF dérivés de la pipérazine

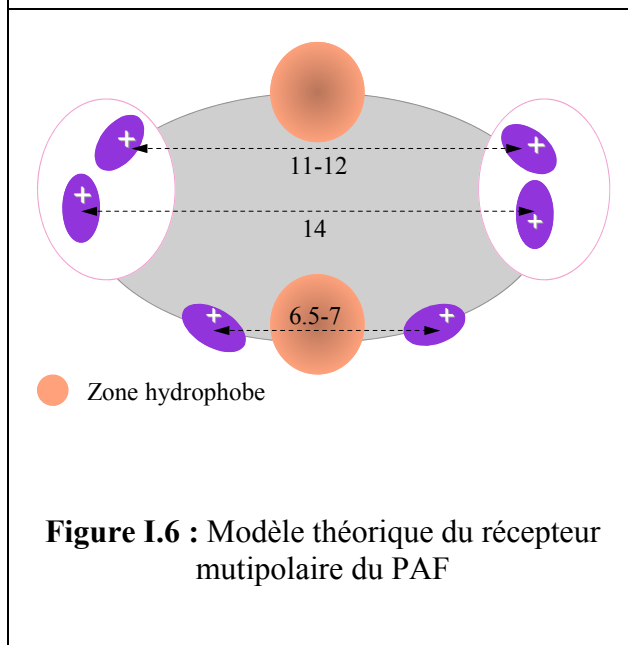


Figure I.6 : Modèle théorique du récepteur mutipolaire du PAF

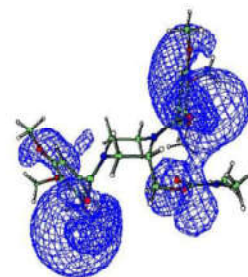


Figure I.7 : Potentiel électrostatique d'un antagoniste du PAF dérivé de la pipérazine

Pour confirmer l'hypothèse sur la structure du récepteur du facteur d'activation des plaquettes (PAF), les chercheurs, ont synthétisé 35 composés dérivés de la 1,4-bis (3,4,5-triméthoxybenzoyl) pipérazine par une substitution des groupements en position 2 du cycle

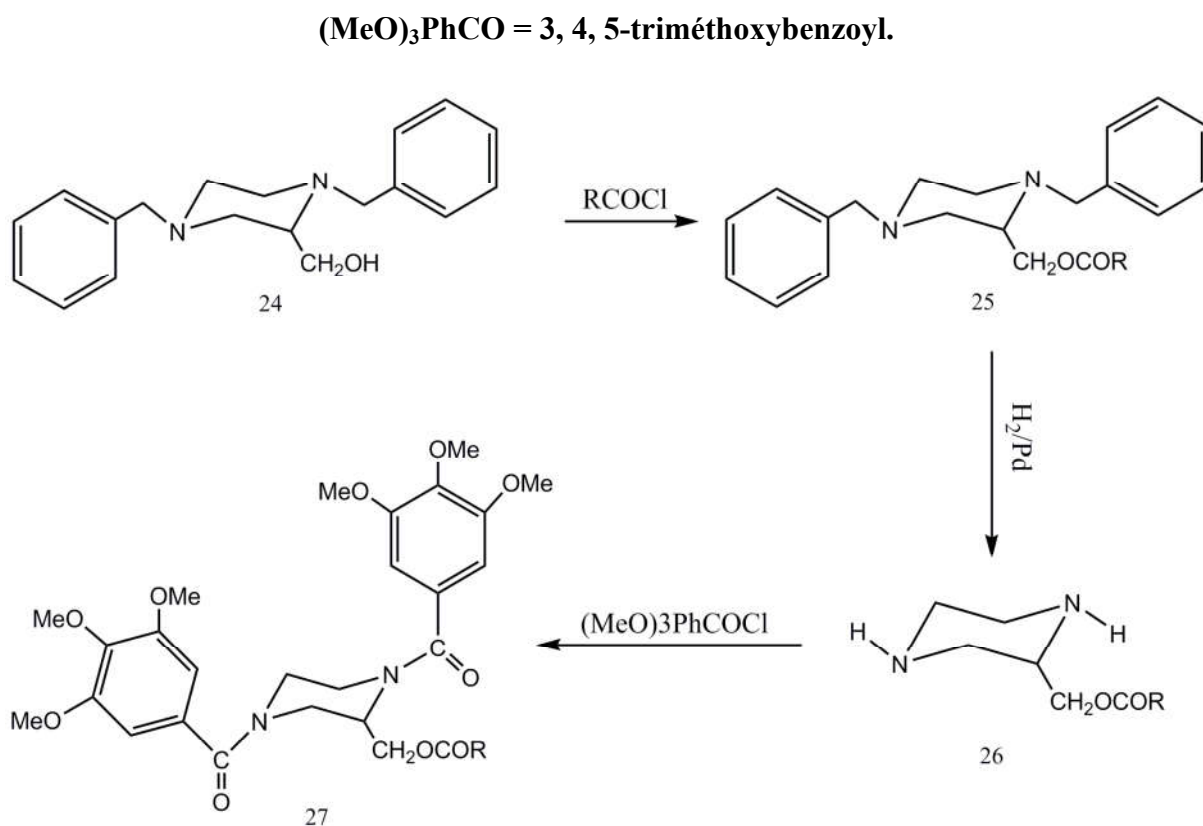
pipérazinique, par des groupements ester ou carbamate [49]. Ils ont principalement étudié l'influence du groupement hydrophobe R qui comprenait un ester ou un groupe carbamate.

XII-4 Aperçu sur la synthèse de quelques dérivés de la 1,4-di(3,4,5-triméthoxybenzoyl) pipérazine :

1- Synthèse des dérivés de la 1,4-di-(3,4,5-triméthoxybenzoyl)pipérazines substituées en position 2 par des esters [49] :

Les 1,4-bis(3,4,5-triméthoxybenzoyl) -2- [(acyloxy) méthyl]pipérazine (**27**) sont obtenues selon le schéma I. Une réaction d'estérification de la 1,4-dibenzyl-2-(hydroxyméthyl) pipérazine (**24**) avec du chlorure d'acyle donne la 1,4-dibenzyl-2- [(acyloxy) méthyl]pipérazine (**25**), suivie d'une réaction de débenzylation par hydrogénolyse catalytique conduit au 2- [(acyloxy) méthyl]pipérazine (**26**). La fixation des groupes (3,4,5-triméthoxybenzoyl) a été obtenue en faisant réagir le chlorure de 3,4,5-triméthoxybenzoyl sur les composés (**26**) pour donner les composés (**27**).

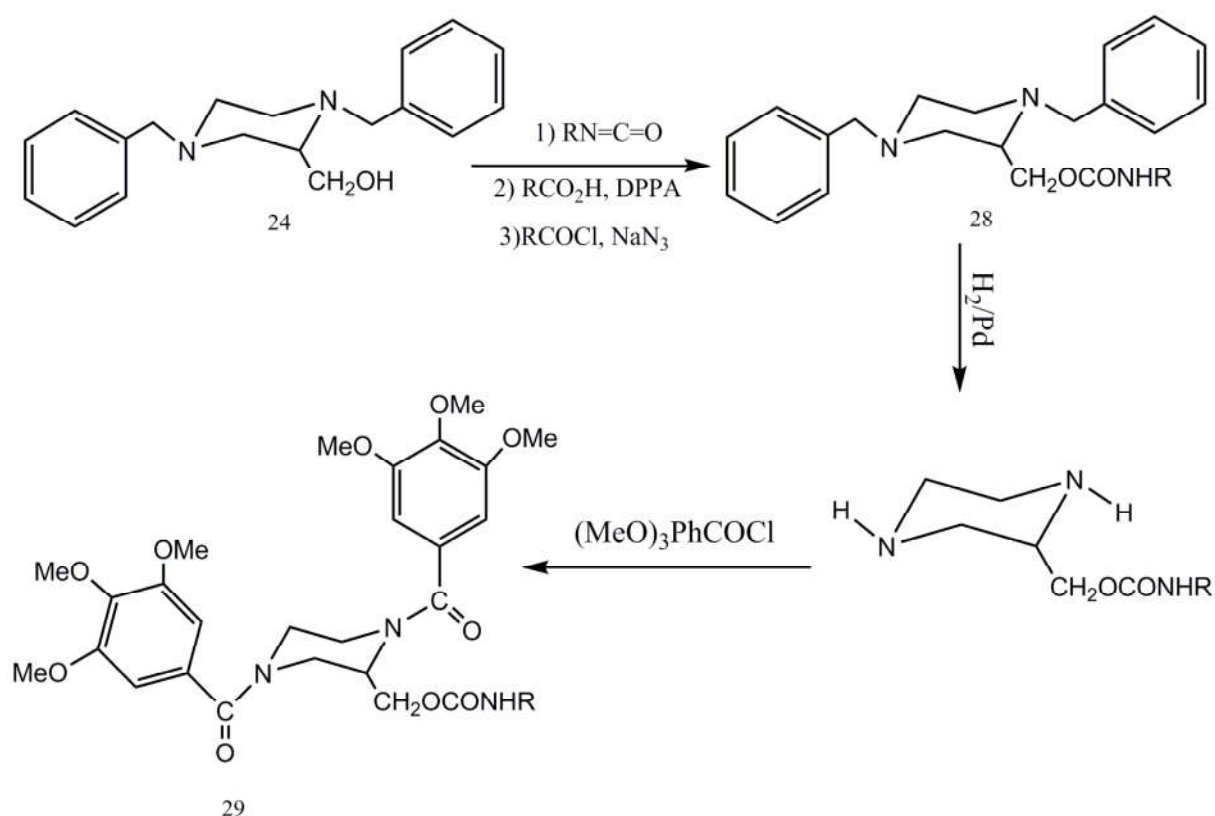
Schéma I :



2- Synthèse des dérivés de la 1,4-di-(3,4,5-triméthoxybenzoyl)pipérazines substituées en position 2 par des carbamates [49] :

Les carbamates monosubstitués (**29**) ont été synthétisées selon la stratégie décrite dans le Schéma II. Le 1,4-dibenzyl-2-(hydroxyméthyl) pipérazine (**24**) subit une réaction de condensation avec divers réactifs ($\text{RN}=\text{C}=\text{O}$; RCO_2H , diphénylphosphorazidate (DPPA) pour conduire aux composés (**28**). Ces derniers sont débenzylés pour donner les diamines. La condensation des diamines par le (3,4,5-triméthoxybenzoyl) donne les carbamates monosubstitués (**29**).

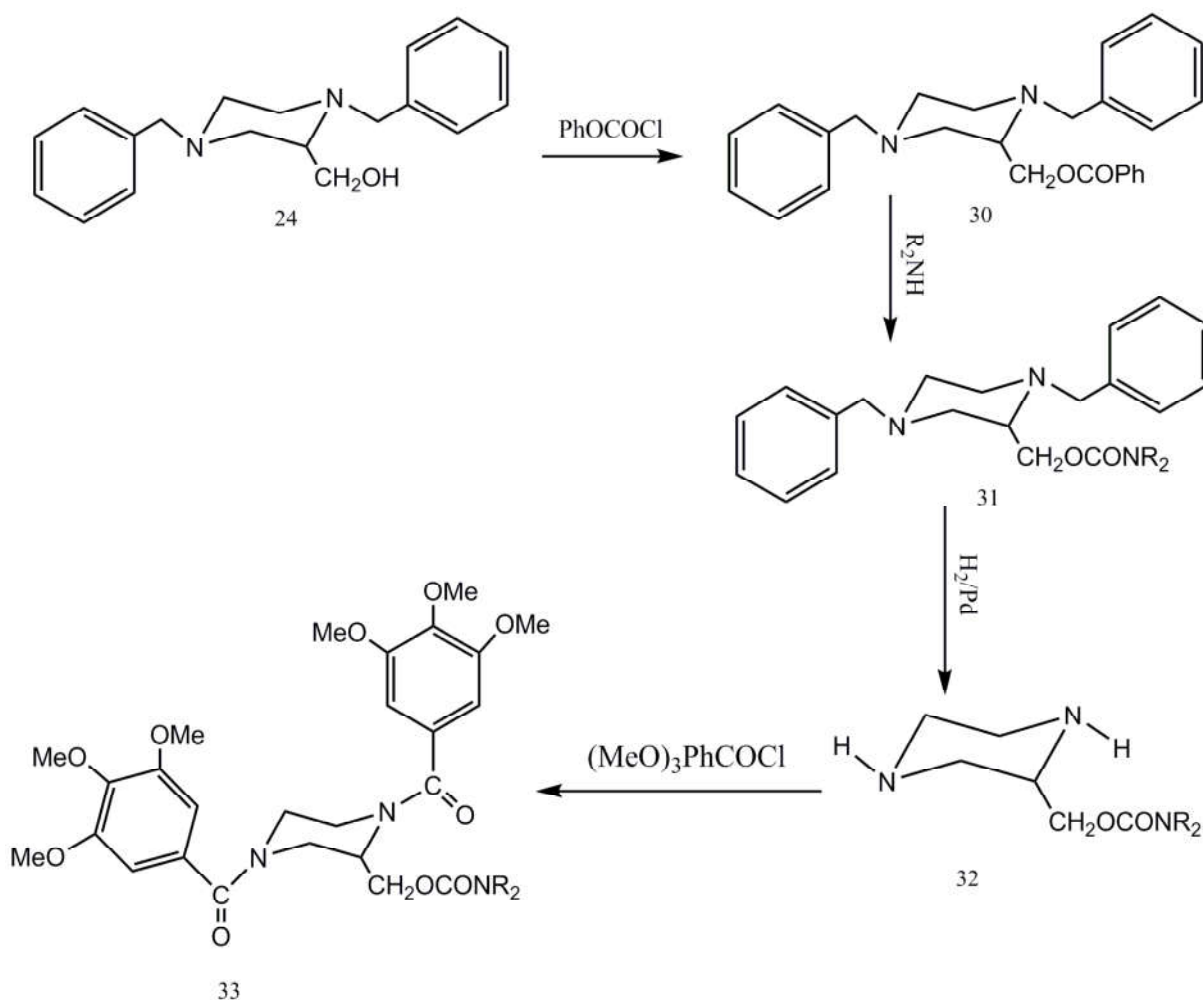
Schéma II :



Chapitre I : Activités biologiques des dérivés de la pipérazine

Les carbamates disubstitués (**33**) ont été synthétisés selon le Schéma III, à partir du même alcool (**24**), qui subit une condensation avec le de chloroformiate de phényle pour donner 1,4-dibenzyl-2-[[phénoxy-carbonyl]oxy]méthyl] pipérazine (**30**). Le composé (**30**) subit une réaction avec l'amine secondaire R_2NH pour conduire aux composés (**31**). La débenzylation des composés (**31**) conduit aux diamines (**32**) (sur le schéma III). La fixation des groupes triméthoxybenzoyle se fait par une réaction d'amidification qui conduit aux carbamates disubstitués (**33**).

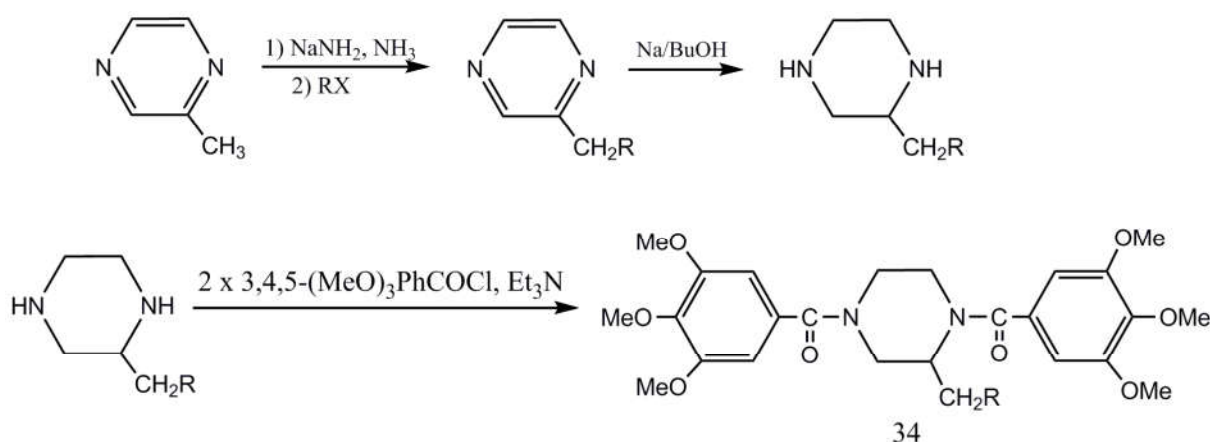
Schéma III :



3- Synthèse des dérivés de la 1,4-di-(3,4,5-triméthoxybenzoyl)pipérazines substituées en position 2 par des groupements alkyles [50] :

Les 1,4-di-(3,4,5-triméthoxybenzoyl)-2-alkylpipérazines de formule (34) ont été synthétisés selon le schéma IV à partir de méthylpyrazine. L'alkylpyrazine est convertie en alkyl-2-pipérazine correspondante en utilisant le sodium dans le n-butanol. La réaction avec le chlorure de 3,4,5-triméthoxybenzoyle a conduit aux composés (34).

Schéma IV :



Les composés (35) et (36) ont été préparés selon les Schémas V et VI respectivement.

Les composés (35) et (36) ont été obtenus à partir de 2-n-octylpipérazine après l'action du chlorure de 3,4-diméthoxybenzoyle et du chlorure de 4-méthoxybenzoyle respectivement.

Schéma V :

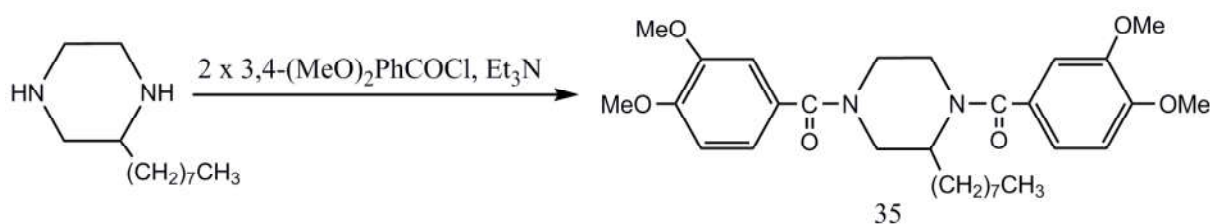
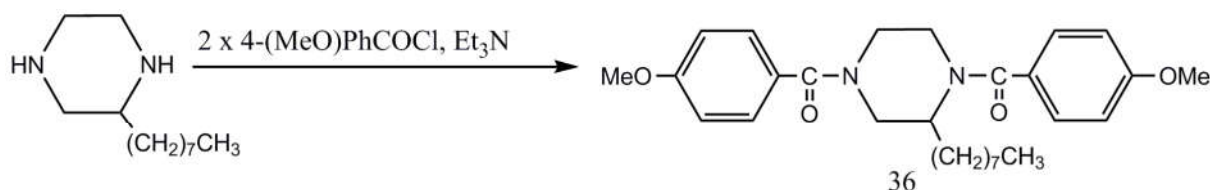


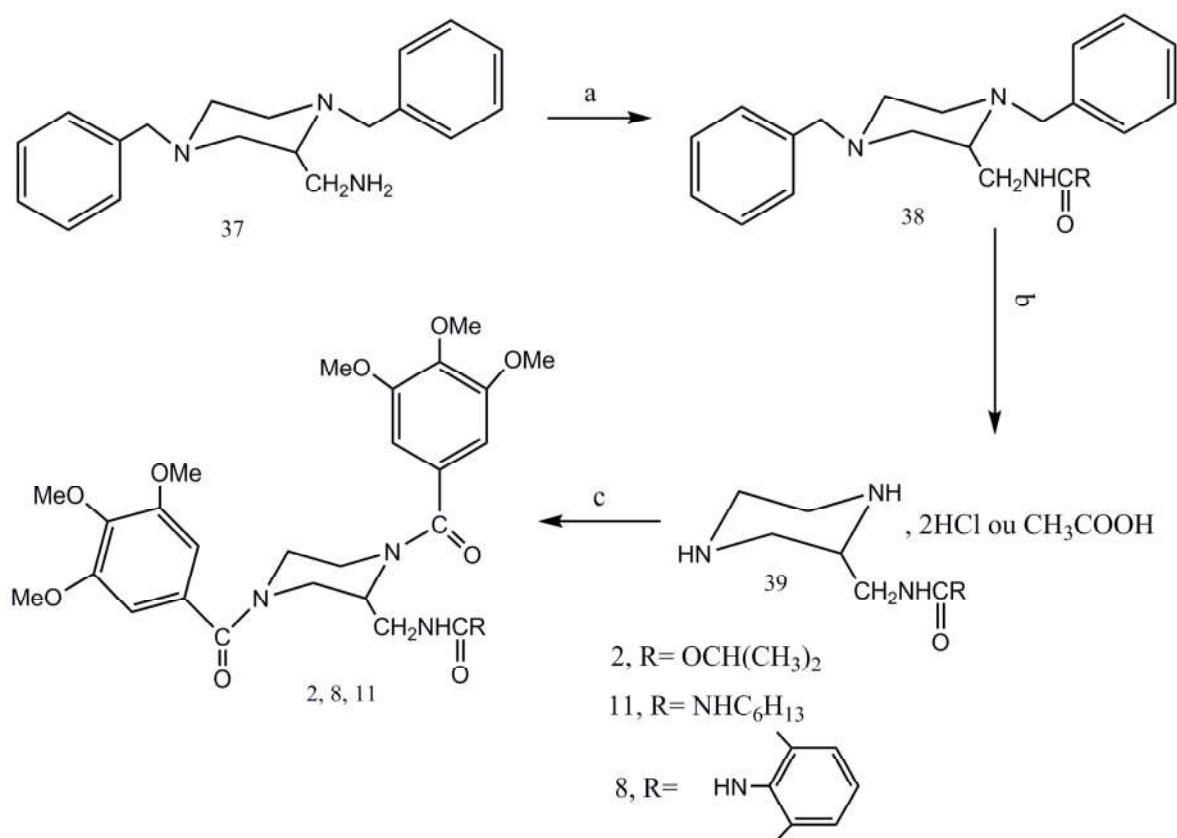
Schéma VI :



4- Synthèse des dérivés de la 1,4-di-(3,4,5-triméthoxybenzoyl)pipérazines substitués en position 2 par uréates et carbamates [37, 40] :

Les dérivés de la 1,4-di-(3,4,5-triméthoxybenzoyl)pipérazines substitués en position 2 par uréates et carbamates ont été synthétisés selon le schéma VII. L'action des isocyanates ou les chlorure d'acides sur l'amine (**37**) (le schéma VII) a donné les intermédiaires (**38**). Ces derniers subissent une réaction de débenzylation pour donner les diamines (**39**). L'amidification des diamines (**39**) par 3,4,5-triméthoxybenzoyl conduit aux composés (**2**), (**8**) et (**11**).

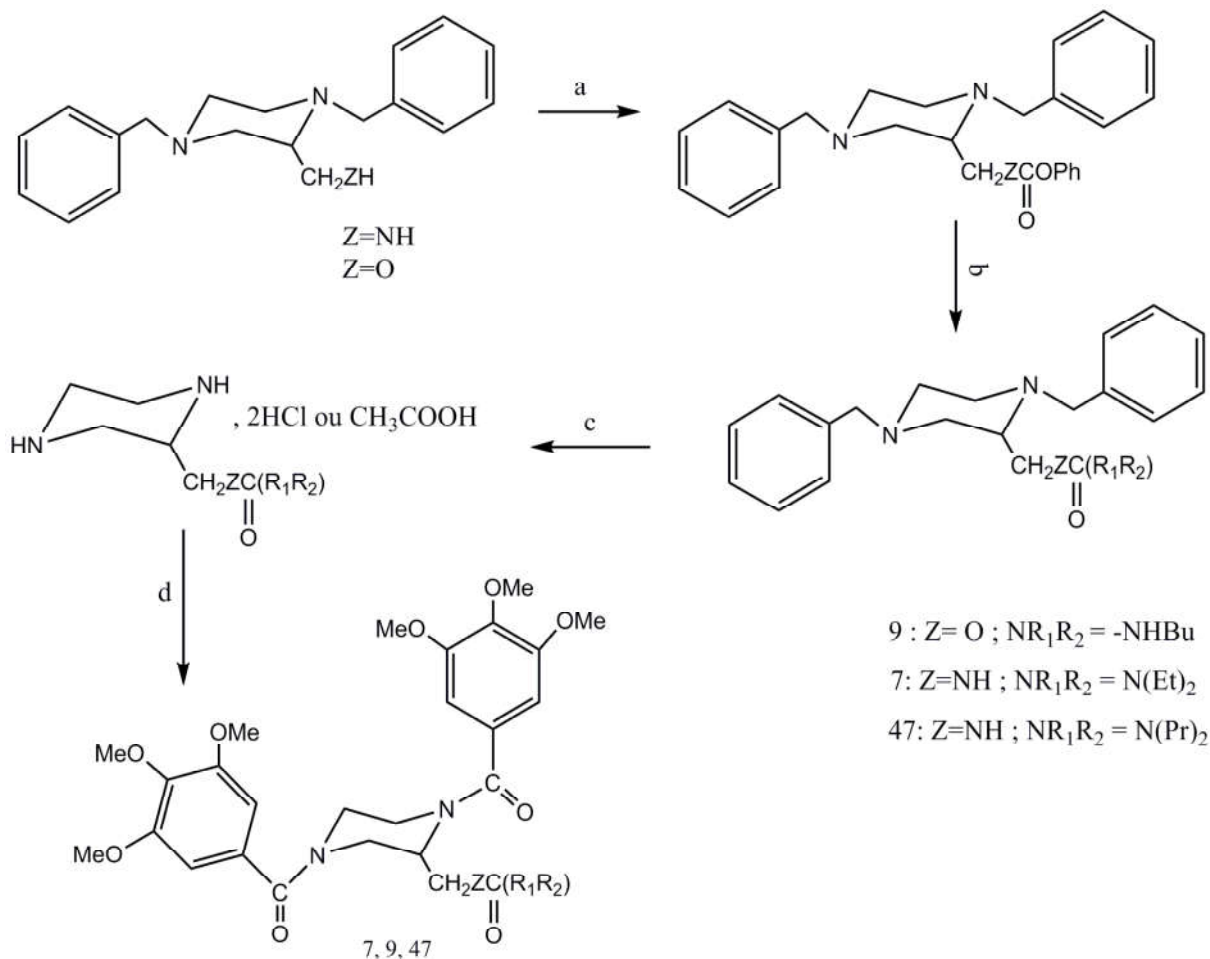
Schéma VII :



(a) O=C=N-R, Et₂O ou RCOCl, Et₃N, Toluène ; (b) H₂, Pb/C(10%), EtOH/HCl ou CH₃COOH, 40°C ; (c) 3,4,5-(MeO)₃PhCOCl, Et₃N, CH₂Cl₂

D'autres carbamates et uréates obtenus selon le schéma X.

Schéma X :



(a) PhOCOCl , Pyr, CH_2Cl_2 , 0°C ; (b) $\text{HN}(\text{R}_1\text{R}_2)$, reflux ; (c) H_2 , Pb/C (10%), EtOH/HCl ou CH_3COOH , chaleur ; (d) 3,4,5-(MeO) $_3$ PhCOCl, Et_3N , CH_2Cl_2

XII-3- Double activité anti-PAF et anti-VIH

Il a été démontré que les dérivés de la pipérazine ((1,4-di-(3,4,triméthoxybenzoyl)pipérazines substituées en position 2) **Figure I.5** sont dotés d'une double activité anti HIV et anti PAF. [39]. Le composé **1** ($\text{R} = \text{CH}_2\text{OCON}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$), présente une meilleure double activité : une activité antagoniste du PAF ($\text{CI}_{50} = 8\mu\text{M}$) mais diminue aussi la réplication du VIH-1 dans des cultures de macrophages infectés ($\text{CI}_{50} = 11\mu\text{M}$).

Plusieurs modifications structurales ont été effectuées sur le cycle pipérazinique pour améliorer la double activité : activité anti PAF et anti HIV [40-44, 59-61] :

Chapitre I : Activités biologiques des dérivés de la pipérazine

- Le changement du substituant en position 2 de la pipérazine : la fonction carbamate (OCON) est remplacée par le groupe uréate (NHCONH), la carbamate inversée (NCOO) et la thiocarbamate (OCSN).
- La variation du nombre et de la position des groupes méthoxy sur les cycles aromatiques.
- La suppression d'un ou deux substituants sur les azotes de pipérazine.
- Le remplacement d'un ou deux cycles triméthoxyphényle par un ou deux groupements aryle ou hétérocycles aromatiques.
- Le changement du carbonyle lié à l'azote de la pipérazine: la fonction carbonyle est remplacée par le groupe méthylène (CH₂) et/ou par la fonction thiocarbonyle (CS).
- Le remplacement d'un des deux groupements triméthoxyphényles du composé **1** par un fragment indole ou diphenylméthane.

Les molécules qui ont été synthétisées et présentées une double activité biologiques anti-PAF et anti-VIH sont : **1**, **2**, **3**, **4**, **5**, **6**, **12** et **13**.

**Bibliographie**

- [1] Mateescu, C., Wikete, C., Costisor, O., Bouet, G., & Khan, M. A. (2005). Protonation behaviour of N, N'-piperazine-dipropionic acid. *Comptes Rendus Chimie*, 8(6-7), 1149-1153.
- [2] Martha Windholz. Merck & Co; The merck index, 10th Ed. Edited., (1983)P.O. Box 2000, Rahway, NJ 07065. p. 1076. Journal of Pharmaceutical Sciences Wiley Online Library
- [3] Gordon, F., MacKenzie, Midland, Mich., (27 April 1956) assignor to The Dow Chemical Company, Midland, Mich.,PROCESS FOR THE CONVERSION OF ETHANOLAMINE a corporation of Delaware No Drawing. Application, Serial No. 581,009.
- [4] Martin, W. B., & Martell, A. E. (1948). Preparation of Piperazine1. *Journal of the American Chemical Society*, 70(5), 1817-1818.
- [5] Nordstrøm, L. U., & Madsen, R. (2007). Iridium catalysed synthesis of piperazines from diols. *Chemical Communications*, (47), 5034-5036.
- [6] Shaquiquzzaman, M., Verma, G., Marella, A., Akhter, M., Akhtar, W., Khan, M. F., Tasneem, S., & Alam, M. M. (2015). Piperazine scaffold: A remarkable tool in generation of diverse pharmacological agents. *European journal of medicinal chemistry*, 102, 487-529.
- [7] Haga, N., Ishibashi, T., Hara, A., & Abiko, Y. (1985). Effect of NCO-700, an inhibitor of protease, on myocardial pH decreased by coronary occlusion in dogs. *Pharmacology*, 31(4), 208-217.
- [8] Swindell, E. P., Ugolkov, A., Freguia, C., Dubrovskiy, O., Hankins, P. L., Yang, J., ... & O'Halloran, T. V. (2015). Liposomes containing piperazine compounds inhibit tumor growth in a patient-derived xenograft model of glioblastoma multiforme. *Cancer Research*, 75(15), 4389-4389.
- [9] Foroumadi, A., Ghodsi, S., Emami, S., Najjari, S., Samadi, N., Faramarzi, M. A., Shirazi, F. H., & Shafiee, A. (2006). Synthesis and antibacterial activity of new fluoroquinolones containing a substituted N-(phenethyl) piperazine moiety. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 16(13), 3499-3503.
- [10] Upadhayaya, R. S., Sinha, N., Jain, S., Kishore, N., Chandra, R., & Arora, S. K. (2004). Optically active antifungal azoles: synthesis and antifungal activity of (2R, 3S)-2-(2, 4-difluorophenyl)-3-(5-{2-[4-aryl-piperazin-1-yl]-ethyl}-tetrazol-2-yl/1-yl)-1-[1, 2, 4]-triazol-1-yl-butan-2-ol. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 12(9), 2225-2238.



- [11] Ryckebusch, A., Deprez-Poulain, R., Maes, L., Debreu-Fontaine, M. A., Mouray, E., Grellier, P., & Sergheraert, C. (2003). Synthesis and in Vitro and in Vivo Antimalarial Activity of N-(7-Chloro-4-quinolyl)-1, 4-bis (3-aminopropyl) piperazine Derivatives. *Journal of medicinal chemistry*, 46(4), 542-557.
- [12] Gemma, S., Kukreja, G., Campiani, G., Butini, S., Bernetti, M., Joshi, B. P., Savini, L., Basilico, N., Taramelli, D., Yardley, V., Bertamino, A., Novellino, E., Persico, M., Catalanotti, B., & Fattorusso, C. (2007). Development of piperazine-tethered heterodimers as potent antimalarials against chloroquine-resistant P. falciparum strains. Synthesis and molecular modeling. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 17(13), 3535-3539.
- [13] Martyn, D. C., Cortese, J. F., Tyndall, E., Dick, J., Mazitschek, R., Munoz, B., & Clardy, J. (2010). Antiplasmodial activity of piperazine sulfonamides. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 20(1), 218-221.
- [14] Gnoatto, S. C., Susplugas, S., Dalla Vecchia, L., Ferreira, T. B., Dassonville-Klimpt, A., Zimmer, K. R., Demailly, C., Da Nascimento, S., Guillon, J., Grellier, P., Verli, H., Gosmann, G., & Sonnet P. (2008). Pharmacomodulation on the 3-acetylsulfonic acid skeleton: Design, synthesis, and biological evaluation of novel N-{3-[4-(3-aminopropyl) piperazinyl] propyl}-3-O-acetylsulfonamide derivatives as antimalarial agents. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 16(2), 771-782.
- [15] Gubert, S., Braojos, C., Anglada, L., Bolos, J., & Palacin, C. (1992). The synthesis and biological activity of new 7-[2-(cyanomethyl) piperazinyl]-and 7-[3-(cyanomethyl) piperazinyl] quinolone antibacterials. *Journal of heterocyclic chemistry*, 29(1), 55-59.
- [16] Pancechowska-Ksepko, D., Spalińska, K., Foks, H., Kędzia, A., Wierzbowska, M., Kwapisz, E., Janowiec, M., Zwolska, Z., & Augustynowicz-Kopec, E. (2008). Synthesis and Antibacterial Activity of New 1, 4-Disubstituted Piperazine Derivatives. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, 183(5), 1252-1263.
- [17] Chaudhary, P., Kumar, R., Verma, A. K., Singh, D., Yadav, V., Chhillar, A. K., Sharmab, G. L., & Chandra, R. (2006). Synthesis and antimicrobial activity of N-alkyl and N-aryl piperazine derivatives. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 14(6), 1819-1826.
- [18] Ananda Kumar, C. S., Vinaya, K., Narendra Sharath Chandra, J., Thimmegowda, N. R., Benaka Prasad, S. B., Sadashiva, C. T., & Rangappa, K. S. (2008). Synthesis and antimicrobial studies of novel 1-benzhydryl-piperazine sulfonamide and carboxamide derivatives. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 23(4), 462-469.



- [19] Patel, H. S., Desai, H. D., & Mistry, H. J. (2004). Synthesis and antimicrobial activity of some new piperazine derivatives containing aryl sulfonyloxy group. *Journal of Chemistry*, 1(2), 93-98.
- [20] Passamonti, F., & Lazzarino, M. (2003). Treatment of polycythemia vera and essential thrombocythemia: the role of pipobroman. *Leukemia & lymphoma*, 44(9), 1483-1488.
- [21] Hou, X., Ge, Z., Wang, T., Guo, W., Cui, J., Cheng, T., Laib, C., & Li, R. (2006). Dithiocarbamic acid esters as anticancer agent. Part 1: 4-substituted-piperazine-1-carbodithioic acid 3-cyano-3, 3-diphenyl-propyl esters. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 16(16), 4214-4219.
- [22] Al-Soud, Y. A., & Al-Masoudi, N. A. (2004). DNA-directed alkylating agents: synthesis, antitumor activity and DNA affinity of bis-N, N'-trisubstituted 1, 2, 4-triazolo-piperazines. *Il Farmaco*, 59(1), 41-46.
- [23] Czepita, D. (2004), *Annales Academiae Medicae Stetinensis*, 51(2), 5-9.
- [24] Rodriguez, G. (1999). A cohort study on the risk of acute liver injury among users of ketoconazole and other antifungal drugs. *British journal of clinical pharmacology*, 48(6), 847-852.
- [25] David, H. L. (1970). Probability distribution of drug-resistant mutants in unselected populations of *Mycobacterium tuberculosis*. *Applied microbiology*, 20(5), 810-814.
- [26] Perrone, R., Berardi, F., Colabufo, N. A., Leopoldo, M., & Tortorella, V. (2000). 1-Substituted-4-[3-(1, 2, 3, 4-tetrahydro-5-or 7-methoxynaphthalen-1-yl) propyl] piperazines: influence of the N-1 piperazine substituent on 5-HT_{1A} receptor affinity and selectivity versus D₂ and α ₁ receptors. Part 6. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 8(5), 873-881.
- [27] Fray, M. J., Bish, G., Fish, P. V., Stobie, A., Wakenhut, F., & Whitlock, G. A. (2006). Structure-activity relationships of N-substituted piperazine amine reuptake inhibitors. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 16(16), 4349-4353.
- [28] Chilmonczyk, Z., Cybulski, M., Iskra-Jopa, J., Chojnacka-Wójcik, E., Tatarczyńska, E., Kłodzińska, A., Les, A., & Sylte, I. (2002). Interaction of 1, 2, 4-substituted piperazines, new serotonin receptor ligands, with 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors. *Il Farmaco*, 57(4), 285-301.
- [29] Palaska, E., Ünlü, S., Erdoğan, H., Safak, C., Gümüşel, B., & Sunal, R. (1993). 1-(3-Methyl-2-benzoxazolinone-6-yl)-2-(4-substituted piperazine-1-yl) ethanones and ethanols: analgesic and antiinflammatory activities. *European journal of medicinal chemistry*, 28(12), 963-967.



- [30] Boukli, L., Touaibia, M., Meddad-Belhabich, N., Djimdé, A., Park, C. H., Kim, J. J., Yoon, J.H., Lamouri, A., & Heymans, F. (2008). Design of new potent and selective secretory phospholipase A 2 inhibitors. Part 5: Synthesis and biological activity of 1-alkyl-4-[4, 5-dihydro-1, 2, 4-[4H]-oxadiazol-5-one-3-ylmethylbenz-4'-yl (oyl)] piperazines. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 16(3), 1242-1253.
- [31] Weiss, R.A. (2000). Getting to know HIV. *Trop. Med. Int. Health*, 5, 10-15.
- [32] Klatzmann, D., Champagne, E., Chamaret, S., Gruest, J., Guetard, D., Hercend, T., Glukmann, J.-C., & Montagnier, L. (1984). T-lymphocyte T4 molecule behaves as the receptor for human retrovirus LAV. *Nature*, 312(5996), 767.
- [33] Gartner, S., Markovits, P., Markovitz, D. M., Kaplan, M. H., Gallo, R. C., & Popovic, M. (1986). The role of mononuclear phagocytes in HTLV-III/LAV infection. *Science*, 233(4760), 215-219.
- [34] Rossen, K., Weissman, S. A., Sager, J., Reamer, R. A., Askin, D., Volante, R. P., & Reider, P. J. (1995). Asymmetric hydrogenation of tetrahydropyrazines: synthesis of (S)-piperazine-2-tert-butylcarboxamide, an intermediate in the preparation of the HIV protease inhibitor indinavir. *Tetrahedron letters*, 36(36), 6419-6422.
- [35] McCombie, S. W., Tagat, J. R., Vice, S. F., Lin, S. I., Steensma, R., Palani, A., Neustadt, B. R., Baroudy, B. M., Strizki, J. M., Endres, M., Cox, K., Dan, N., & Chou, C. (2003). Piperazine-based CCR5 antagonists as HIV-1 inhibitors. III: synthesis, antiviral and pharmacokinetic profiles of symmetrical heteroaryl carboxamides. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 13(3), 567-571.
- [36] Gauthier Jr, D. R., Ikemoto, N., Fleitz, F. J., Szumigala Jr, R. H., Petrillo, D., Liu, J., Reamer, R. A., Armstrong, J. D., Yehl, P. M, Naijun Wu., & Volante, R. P. (2003). Total synthesis of a second generation HIV protease inhibitor. *Tetrahedron: Asymmetry*, 14(22), 3557-3567.
- [37] Guillaumel, J., Grierson, D. S., & Monneret, C. (2001). Synthesis of bis-heteroaryl piperazine derivatives as potential reverse transcriptase inhibitors. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 38(4), 985-988.
- [38] Wang, T., Kadow, J. F., Zhang, Z., Yin, Z., Gao, Q., Wu, D., ... & Gong, Y. F. (2009). Inhibitors of HIV-1 attachment. Part 4: A study of the effect of piperazine substitution patterns on antiviral potency in the context of indole-based derivatives. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 19(17), 5140-5145.



- [39] Heymans. F., Godfroid. J.-J., Lamouri. A., Clayette. P., Martin. M., Dereuddre-Bosquet. N. Dérivés pipéraziniques pour l'inhibition de la réplication du virus de l'immunodéficience humaine. Brevet n°98 08600 déposé le 06 juillet **1998**.
- [40] Serradji, N., Bensaid, O., Martin, M., Kan, E., Dereuddre-Bosquet, N., Redeuilh, C., Huet, J., Heymans, F., Lamouri, A., Clayette, P., Dong, C. Z., Dormont, D., & Godfroid, J.J. (2000). Structure–Activity Relationships in Platelet-Activating Factor (PAF). 10. From PAF Antagonism to Inhibition of HIV-1 Replication. *Journal of medicinal chemistry*, 43(11), 2149-2154.
- [41] Martin, M., Serradji, N., Dereuddre-Bosquet, N., Bensaïd, O., Fichet, G., Lamouri, A., Heymans, F., Clayette, P., Godfroid, J. J., & Dormont, D. (2000). Antiretroviral and anti-inflammatory properties of a novel platelet activation factor antagonist, PMS-601. *Pathologie-biologie*, 48(5), 513-519.
- [42] Martin, M., Serradji, N., Dereuddre-Bosquet, N., Le Pavec, G., Fichet, G., Lamouri, A., Heymans, F., Godfroid, J. J., Clayette, P., & Dormont, D. (2000). PMS-601, a new platelet-activating factor receptor antagonist that inhibits human immunodeficiency virus replication and potentiates zidovudine activity in macrophages. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 44(11), 3150-3154.
- [43] Serradji, N., Martin, M., Bensaid, O., Cisternino, S., Rousselle, C., Dereuddre-Bosquet, N., Huet, J., Redeuilh, C., Lamouri, A., Dong, C-Z., Clayette, P., Scherrmann, J-M., Dormont, D. & Heymans, F. (2004). Structure– Activity Relationships in Platelet-Activating Factor. 12. Synthesis and Biological Evaluation of Platelet-Activating Factor Antagonists with Anti-HIV-1 Activity. *Journal of medicinal chemistry*, 47(25), 6410-6419.
- [44] Serradji, N., Bensaid, O., Martin, M., Sallem, W., Dereuddre-Bosquet, N., Benmehdi, H., Redeuilh, C., Lamouri, A., Dive, G., Clayette, P., & Heymans, F. (2006). Structure–activity relationships in platelet-activating factor. Part 13: Synthesis and biological evaluation of piperazine derivatives with dual anti-PAF and anti-HIV-1 or pure antiretroviral activity. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 14(23), 8109-8125.
- [45] Rekker, R. F. (1979). The hydrophobic fragmental constant; an extension to a 1000 data point set. *Eur. J. Med. Chem.*, 14, 479-488.
- [46] Benveniste, J., Henson, P. M., & Cochrane, C. G. (1972). Leukocyte-dependent histamine release from rabbit platelets: the role of IgE, basophils, and a platelet-activating factor. *Journal of Experimental Medicine*, 136(6), 1356-1377.



- [47] Winslow, C. M., & Lee, M. L. (1987). *New horizons in platelet activating factor research*. Wiley.
- [48] Benveniste, J. A. C. Q. U. E. S. (1991). Platelet-activating factor (paf-acether). *Encyclopedia of human biology*. Academic Press, New York, 43-52.
- [49] Lamouri, A., Heymans, F., Tavet, F., Dive, G., Batt, J. P., Blavet, N., Braquet, P., & Godfroid, J. J. (1993). Design and modeling of new platelet-activating factor antagonists. 1. Synthesis and biological activity of 1, 4-bis (3', 4', 5'-trimethoxybenzoyl)-2-[[substituted carbonyl and carbamoyl) oxy] methyl] piperazines. *Journal of medicinal chemistry*, 36(8), 990-1000.
- [50] Tavet, F., Lamouri, A., Heymans, F., Dive, G., Touboul, E., Blavet, N., & Godfroid, J. J. (1997). Design and modeling of new platelet-activating factor antagonists. 2. Synthesis and biological activity of 1, 4-bis-(3', 4', 5'-trimethoxybenzoyl)-2-alkyl and 2-alkyloxymethylpiperazines. *Journal of lipid mediators and cell signalling*, 15(2), 145-159.
- [51] Batt, J. P., Lamouri, A., Tavet, F., Heymans, F., Dive, G., & Godfroid, J. J. (1991). New hypothesis on the conformation of the PAF-receptor from studies on the geometry of selected platelet-activating factor-antagonists. *Journal of lipid mediators*, 4(3), 343.
- [52] Heymans, F., Lamouri, A., Batt, J. P., Dive, G., & Godfroid, J. J. (1991). Design and modelling of new PAF antagonists: 1,4-bis-(3',4',5'-trimethoxybenzoyl)-2-substituted carbonyloxymethyl piperazines. *Journal of lipid mediators*, 10, 153-154.
- [53] Sugihara H., Itoh K. and Nishikawa K., Preparation of 1,4-disubstituted piperazines and homopiperazines as PAF antagonists, Eur. Patent EP284359 A1., 50 pp, 28-09-1982.
- [54] Valone F.H., Platelet-Activating Factor binding to specific cell membrane receptors. *In Platelet Activating factor and Related Lipid Mediators*. Ed Snyder. F. Plenum Press, New York. **1987**, pp 137-151.
- [55] Braquet P. and Godfroid J.-J. PAF-acether specific binding sites. 2. Design of specific antagonists. *Trends Pharmacol. Sci.* **1986**, 7, 397-403.
- [56] Braquet P. and Godfroid J.-J. Conformational properties of the PAF-acether receptor on platelets based structure-activity studies. *In Platelet Activating factor and Related Lipid Mediators*. Ed Snyder. F. Plenum Press, New York. **1987**, pp 191-235.
- [57] Dive G., Godfroid J.-J., Lamotte-Brasseur J., Batt J.-P., Heymans F., Dupont L. and Braquet P. PAF-receptor. I. « Cache-Oreilles » effect of selected high potency platelet-activating factor (PAF) antagonists. *J. Lip. Med.* **1989**, 1, 201-215.



- [58] Godfroid J.-J., Dive G., Lamotte-Brasseur J., Batt J.-P. and Heymans F. PAF receptor structure: A Hypothesis. *Lipids* **1991**, 26, 1162-1166.
- [59] Sallem, W., Serradji, N., Dereuddre-Bosquet, N., Dive, G., Clayette, P., & Heymans, F. (2006). Structure–activity relationships in platelet-activating factor. Part 14: Synthesis and biological evaluation of piperazine derivatives with dual anti-PAF and anti-HIV-1 activity. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 14(23), 7999-8013.
- [60] Benmehdi, H., Lamouri, A., Serradji, N., Pallois, F., & Heymans, F. (2008). Synthesis of New Trisubstituted 4-Aminopiperidines as PAF-Receptor Antagonists. *European Journal of Organic Chemistry*, 2008(2), 299-307.
- [61] Xu, X. M., Chen, Y., Jiang, P., Dong, C. Z., & Wang, Q. (2009). Apoptosis of human Burkitt's lymphoma cells induced by 2-N, N-diethylaminocarbonyloxymethyl-1-diphenylmethyl-4-(3, 4, 5-trimethoxybenzoyl) piperazine hydrochloride (PMS-1077). *Archives of pharmacal research*, 32(12), 1727-1736.

Chapitre II : Etudes théoriques de quelques propriétés structurales et électroniques de la pipérazine

I- Introduction :

La pipérazine est un composé organique constitué d'un cycle saturé à six atomes contenant deux atomes d'azote en positions opposées.

La structure cristalline de la pipérazine est présentée dans la Figure II.1 avec la numérotation des atomes. Cette structure a été déterminée par diffraction des rayons X [1]. Ce composé cristallise dans le groupe d'espace P21/n du système monoclinique. Les *paramètres* de mailles sont : $a = 6.0079 \text{ \AA}$, $b = 5.1920 \text{ \AA}$, $c = 8.4070 \text{ \AA}$, $\alpha = \gamma = 90.00^\circ$ et $\beta = 108.25^\circ$. Le volume de la mail élémentaire est $V = 895,4 \text{ \AA}^3$. Par rapport au cyclohexane, la présence d'hétéroatomes dans le cycle pipérazinique, augmente l'importance des interactions dipolaires.

La pipérazine présente une charpente alliant à la fois stabilité et mobilité. La présence des deux azotes sp^3 pyramidaux permet non seulement une flexibilité importante mais aussi des réactions de substitution et de protonation. Le cycle pipérazinique offre un espace de conformations stables et offre ainsi un support moléculaire préférentiel.

Les cycles à six, azoté, sont connus pour adopter communément une conformation chaise ; exception faite des cas où des liaisons hydrogène stabilisent ces cycles en position twist [2-4]. La pipérazine se trouve dans deux formes : chaise et bateau. Chaque forme présente trois conformères : Axiale-Axiale (A-A), Axiale-Equatoriale (A-E), Equatoriale –Equatoriale (E-E) (Figure II.2), en références aux substituants portés sur les atomes d'azotes. Il est fondamental d'analyser la molécule dans toutes ses conformations.

Bien qu'il ait beaucoup d'informations sur la conformation des hétérocycles à 6 éléments avec plus d'un hétéroatome, très peu d'études ont été réalisées en ab initio sur la pipérazine, par rapport aux nombreuses études empiriques et semi-empiriques [5]. Une optimisation de la géométrie a été effectuée en utilisant la méthode HF/3-21G [6] sur la pipérazine. Cette étude a montré que par rapport au cyclohexane, la pipérazine présente une stabilisation grâce à la présence des deux hétéroatomes. Cet accroissement de stabilité serait dû à la présence des paires d'électrons qui vraisemblablement se délocalisent autour du cycle.

Le travail que je présente dans ce chapitre concerne l'étude conformationnelle, structurales et spectroscopiques de la pipérazine.

Chapitre II : Etudes théoriques de quelques propriétés structurales et électroniques de la pipérazine

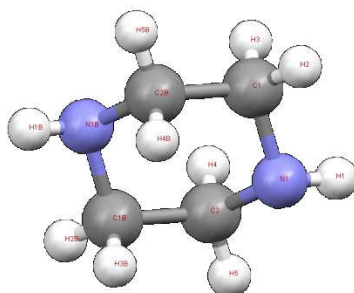


Figure II.1 : Structure cristalline de la pipérazine [1]

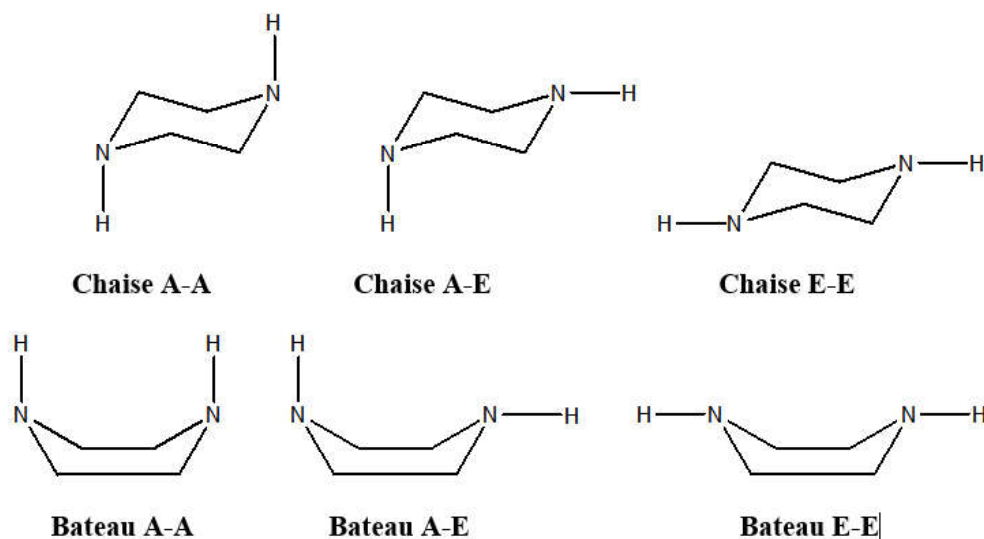


Figure II.2 : Différentes conformations de la pipérazine

II- Détails de calculs :

Dans un premier temps nous avons effectué des optimisations des géométries ainsi que des calculs de fréquences de toutes les conformations possibles de la pipérazine en phase gazeuse pour s'assurer que les structures optimales obtenues sont des minimums globaux. Ces calculs d'optimisations ont été effectués en utilisant les méthodes quanto-chimiques HF, MP2 et DFT (B3LYP) avec les bases 3-21G, 6-31G, 6-31G(d) et 6-31G(d,p) et les méthodes semi-empiriques AM1 et PM3. Les paramètres géométriques optimisés de la conformation la plus stable de la pipérazine sont comparés par rapport à ceux des Rayon-X. Le calcul du moment dipolaire des conformations optimisées a été également effectué.

Chapitre II : Etudes théoriques de quelques propriétés structurales et électroniques de la pipérazine

Nous avons effectué une étude spectroscopique sur la conformation la plus stable en utilisant le niveau B3LYP / 6-31G (d, p), afin de déterminer les fréquences infra-rouge de la pipérazine et de les comparer avec les résultats expérimentaux en vue de valider nos résultats de calcul. Les résultats obtenus ont montré qu'il n'y a aucune fréquence négative.

III- Analyse conformationnelle de la pipérazine:

Les résultats d'optimisation de géométrie obtenus sont présentés dans le tableau II.1 :

Tableau II.1: Résultats d'optimisation de géométrie de la pipérazine obtenus en utilisant les méthodes quanto-chimique HF, MP2 et DFT avec les bases 3-21G, 6-31G, 6-31G(d) et 6-31G(d,p) et les méthodes semi-empiriques AM1 et PM3 :

La méthode		Pipérazine Chaise			Pipérazine Bateau		
		E(A-A) Ua	E(A-E) Ua	E(E-E) Ua	E(A-A) Ua	E(A-E) Ua	E(E-E) Ua
HF	3-21G ⁽¹⁾	-264,686	-264,688	-264,689	-264,677	-264,679	-264,670
	3-21G	-264.686	-264.688	-264.689	-264.678	-264.679	-264.670
	6-31G	-266.045	-266.048	-266.050	-266.037	-266.038	-266.038
	6-31G(d)	-266.166	-266.168	-266.169	-266.156	-266.158	-266.155
	6-31G(d,p)	-266.185	-266.187	-266.188	-266.176	-266.177	-266.174
MP2	6-31G	-266.621	-266.623	-266.624	-266,612	-266,614	-266,611
	6-31G(d)	-267.011	-267.012	-267.013	-267,001	-267,003	-266,999
	6-31G(d,p)	-267,095	-267,096	-267,097	-267,085	-267,087	-267,083
DFT/ B3LYP	6-31G	-267.844	-267.846	-267.846	-267.835	-267.836	-267.834
	6-31G(d)	-267.926	-267.928	-267.928	-267.917	-267.918	-267.914
	6-31G(d,p)	-267.944	-267.944	-267.945	-267.934	-267.935	-267.932
AM1		-0.007	-0.004	-0.004	-0.003	-0.001	-0.003
PM3		-0.010	-0.006	-0.004	-0.004	-0.003	-0.004

⁽¹⁾ Ref [6]

Les résultats présentés dans le tableau II.1 montrent que la conformation chaise E-E est plus stable que les autres conformations quelque soit le niveau de calcul et la base utilisée. Concernant la conformation chaise, les méthodes de calcul ab initio utilisées dans cette étude s'accordent et suggèrent que la conformation E-E est plus stable que la A-E qui est plus stable que la conformation A-A. Tandis que les méthodes semi-empiriques AM1 et PM3 ne sont pas en bon accord avec les méthodes ab initio, car elles favorisent la conformation A-A d'être la plus stable par rapport aux conformations A-E et E-E. L'ordre de stabilité obtenu par la méthode semi-empirique AM1 et comme suit : A-A, E-E et A-E, alors qu'avec la méthode PM3 on obtient le classement suivant : A-A, A-E et E-E. On peut justifier le désaccord de

Chapitre II : Etudes théoriques de quelques propriétés structurales et électroniques de la pipérazine

stabilité entre les méthodes ab initio et semi-empiriques par la différence des approximations et de paramétrisations utilisé au niveau des méthodes semi-empiriques.

Concernant la conformation bateau, les méthodes de calcul HF, MP2 et DFT/B3LYP utilisées avec les base 6-31G, 6-31G(d) et 6-31G(d,p) favorisent le conformère A-E d'être le plus stable par rapport aux conformères A-A et E-E. Les méthodes semi-empiriques AM1 et PM3 ne sont pas en accord avec les méthodes ab initio car elles suggèrent que les conformations A-A et E-E sont les plus stables par rapport à la conformation A-E.

L'optimisation des différentes formes des conformations chaise et bateau en utilisant la méthode DFT avec la fonctionnelle B3LYP donne des énergies plus basses. Cette diminution d'énergie est due au fait que la méthode de DFT prend en compte l'effet d'échange et de corrélation. L'ajout des orbitales de polarisation 'd' aux atomes de carbones et d'azotes et l'orbitales 'p' à l'hydrogène abaissent les énergies des différentes conformations optimisées.

D'après les résultats obtenus nous avons trouvés le même classement de stabilité des conformations chaise et bateau que celles obtenus à partir de l'étude effectuée par la méthode HF et la base 3-21G [6].

IV- Etude de paramètres géométriques de la structure la plus stable de la pipérazine:

Le tableau II.2 regroupe les paramètres géométriques de la conformation la plus stable de la pipérazine (chaise E-E) calculés théoriquement en utilisant les méthodes HF, B3LYP et MP2 avec la base 6-31G(d,p) et ceux obtenus par diffraction des rayons X. La fiabilité des résultats obtenus dépend de la différence entre les valeurs théoriques et expérimentales. Pour cette raison on a réalisé une comparaison entre les paramètres géométriques théoriques et ceux obtenus par les rayons X pour la pipérazine.

Chapitre II : Etudes théoriques de quelques propriétés structurales et électroniques de la pipérazine

Tableau II.2: Paramètres géométriques calculés avec les méthodes HF, DFT and MP2 en utilisant la base 6-31G(d,p) et expérimentaux de la pipérazine :

	R-X	HF/6-31G(d,p)	B3LYP/6-31G(d,p)	MP2/6-31G(d,p)
Longueurs de liaison (Å)				
N ₁ -C ₁	1.4567	1.4525	1.4655	1.4633
N ₁ -C ₂	1.4518	1.4529	1.4655	1.4633
N _{1B} -C _{2B}	1.4567	1.4527	1.4655	1.4633
N _{1B} -C _{1B}	1.4518	1.4528	1.4655	1.4633
C ₁ -C _{2B}	1.5140	1.5217	1.5288	1.5195
C ₂ -C _{1B}	1.5140	1.5217	1.5288	1.5195
Angles de valence (°)				
C ₁ -N ₁ -C ₂	110.23	112.13	111.37	110.41
N ₁ -C ₂ -C _{1B}	109.14	108.96	108.82	108.37
C ₂ -C _{1B} -N _{1B}	109.06	108.98	108.87	108.37
C _{1B} -N _{1B} -C _{2B}	110.23	112.14	111.37	110.42
N _{1B} -C _{2B} -C ₁	109.134	108.97	108.82	108.37
C _{2B} -C ₁ -N ₁	109.06	108.95	108.87	108.37
Angles dièdre (°)				
C _{2B} -C ₁ -N ₁ -C ₂	-60.20	-59.33	-60.01	-61.46
C ₁ -N ₁ -C ₂ -C _{1B}	60.25	59.31	59.98	61.46
N ₁ -C ₂ -C _{1B} -N _{1B}	-59.53	-57.34	-58.44	-60.17

En général, un bon accord a été observé entre les résultats obtenus à partir des calculs théoriques et expérimentaux.

Nous remarquons d'abord que la plus grande différence notée est de l'ordre de 0,014 Å au niveau de la méthode B3LYP/6-31G(d,p) pour quelques distances telles que N₁-C₂ et N_{1B}-C_{1B}. Les valeurs des longueurs de liaison : N₁-C₁, N₁-C₂, N_{1B}-C_{2B} et N_{1B}-C_{1B} obtenues par la méthode HF sont en bon accord avec celles du Rayon-X. Alors que la méthode MP2 donne des valeurs de liaison C₁-C_{2B} et C₂-C_{1B} proches de l'expérience. Les longueurs de liaison calculées aux niveaux B3LYP sont légèrement plus grandes que les valeurs correspondantes aux niveaux HF.

Il est à noter que la plupart des angles de valence calculés ont des valeurs légèrement supérieures aux valeurs expérimentales.

Chapitre II : Etudes théoriques de quelques propriétés structurales et électroniques de la pipérazine

On remarque que les angles de valence $C_1-N_1-C_2$ et $C_{1B}-N_{1B}-C_{2B}$ calculé au niveau HF sont supérieur de $1,90^\circ$ et $1,91^\circ$ respectivement par rapport aux valeurs expérimentales. Ces différences sont considérablement réduites en prenant en compte l'effet de corrélation d'électrons aux niveaux B3LYP et MP2. Les valeurs des angles de valence $C_1-N_1-C_2$ et $C_{1B}-N_{1B}-C_{2B}$ calculés aux niveaux MP2 sont en bon accord avec les valeurs expérimentales, tandis que les angles de valence $N_1-C_2-C_{1B}$, $N_{1B}-C_{2B}-C_1$, $C_{2B}-C_1-N_1$ et $C_2-C_{1B}-N_{1B}$ calculés au niveau HF sont en bon accord avec les valeurs expérimentales. Ses angles changent peu sous l'effet de corrélation électronique.

En ce qui concerne les angles dièdre, toutes les méthodes de calculs utilisées fournissent des valeurs voisines à 60° . Les valeurs des angles dièdres ($C_{2B}-C_1-N_1-C_2$ et $C_1-N_1-C_2-C_{1B}$), obtenues par la fonctionnelle B3LYP sont en bon accord avec celles du Rayon-X. La valeur de l'angle dièdre $N_1-C_2-C_{1B}-N_{1B}$ calculée au niveau HF ($-57,33585^\circ$) est environ $1,1^\circ$ inférieur à celle obtenu par la fonctionnelle B3LYP ($-58,44240^\circ$) et $2,8^\circ$ inférieur à celle du MP2 ($-60,16586^\circ$), mais la valeur expérimentale est égale à $-59,52685^\circ$. Donc on constate que pour l'angle $N_1-C_2-C_{1B}-N_{1B}$, la méthode MP2 est en bon accord avec le résultat des rayons-X.

En résumé et comme il a été signalé auparavant, les résultats de l'étude théorique réalisée à l'aide des méthodes de calcul HF, MP2 et DFT concordent bien avec ceux de rayon X sauf quelques différences qui ont été observées. Ces différences sont dues au fait que les calculs théoriques impliquent des molécules isolées à l'état gazeux alors que les résultats expérimentaux se réfèrent à des molécules à l'état solide.

D'après la Figure 3, on remarque que les deux structures de la pipérazine, expérimentale et optimisée théoriquement sont superposables.

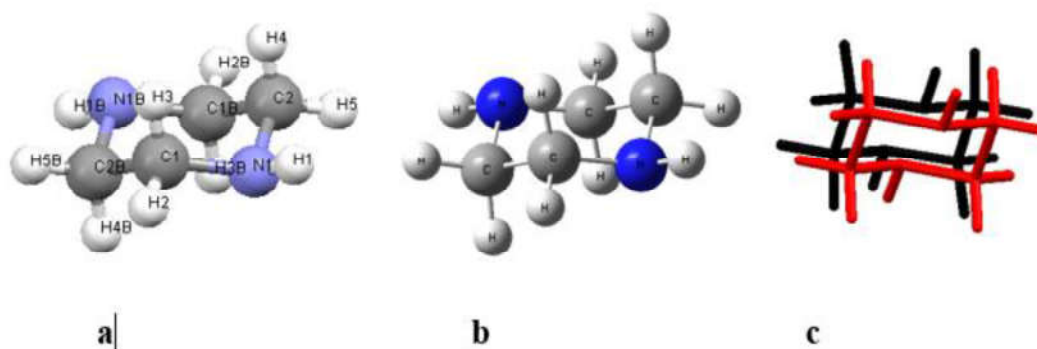


Figure II.3: a) Structure du rayon-X [1], b) structure optimisée de la pipérazine et c) Superposition de la structure expérimentale et optimisée

Chapitre II : Etudes théoriques de quelques propriétés structurales et électroniques de la pipérazine

V- Moment dipolaire :

Après avoir optimisé les deux conformations de la pipérazine, nous avons effectué des calculs du moment dipolaire. Le Tableau II.3 regroupe les différents résultats obtenus.

Tableau II.3 : Moment dipolaire de la pipérazine :

La méthode		μ (Pipérazine Chaise) Debye			μ (Pipérazine Bateau) Debye		
		A-A	A-E	E-E	A-A	A-E	E-E
HF	6-31G	0.0000	2.0728	0.0010	1.3856	1.7267	1.7863
	6-31G(d)	0.0000	2.0780	0.0031	0.9081	1.8025	2.0442
	6-31G(d,p)	0.0000	2.0300	0.0032	0.9060	1.7574	1.9915
MP2	6-31G	0.0000	2.3842	0.0001	0.9234	2.1790	2.1866
	6-31G(d)	0.0000	2.1941	0.0000	0.6756	2.0523	2.1211
	6-31G(d,p)	0.0000	2.1649	0.0000	0.6570	2.0333	2.0917
DFT/ B3LYP	6-31G	0.0000	2.0281	0.0000	1.1842	1.7991	1.8485
	6-31G(d)	0.0000	1.9329	0.0000	0.8203	1.7099	1.9219
	6-31G(d,p)	0.0000	1.8901	0.0000	0.8022	1.6768	1.8736

A partir des résultats présentés dans le tableau II.3 on constate que les conformations chaise A-A et E-E sont centro-symétriques, puisqu'elles possèdent des moments dipolaires nuls. Les différentes méthodes confirment cette constatation. Par contre la conformation chaise A-E et les différentes formes bateau (A-A, A-E et E-E) qui ne sont pas centro-symétriques présentent des moments dipolaires différents de zéro. Les valeurs des moments dipolaires obtenus par différents méthodes de calculs avec différents degrés de précision sont très proches. Elles varient entre 1.8901- 2.3842, 0.6570-1.3856, 1.6768-2.1790 et 1.7863-2.1866 debye pour les conformations chaise A-E, bateau A-A, bateau A-E et bateau E-E respectivement. L'ajout de l'effet de corrélation au niveau de la méthode MP2 et l'effet d'échange au niveau de la méthode B3LYP ainsi que l'ajout des orbitales de polarisation 'd' et 'p' influe sur la valeur du moment dipolaire des différentes conformations optimisées.

Chapitre II : Etudes théoriques de quelques propriétés structurales et électroniques de la pipérazine

VI- Spectre infrarouge :

En parallèle au travail d'optimisation géométrique de la pipérazine, nous avons mené une étude spectroscopique IR de la conformation la plus stable (chaise E-E). Les résultats obtenus sont comparés aux résultats expérimentaux.

Le but essentiel de cette partie du travail est d'assigner l'ensemble des modes de vibration de la pipérazine chaise E-E pour l'obtention d'informations concernant la conformation la plus stable.

Une molécule à N atomes possède $3N-6$ modes internes de vibration. Ainsi, la molécule étudiée est constituée de 14 atomes, elle possède donc 42 modes de vibration. Les fréquences de vibration calculées avec la fonctionnelle B3LYP/6-31G(d,p) accompagnées de la distribution d'énergie potentielle (PED) et comparées aux fréquences observées sont rassemblées dans le tableau II.4. Le PED a été calculé à l'aide du programme VEDA [7]. Aucune fréquence négative n'a été trouvée ce qui confirme que la géométrie optimale de la molécule est située dans un minimum local dans la surface d'énergie potentielle. Les fréquences de vibration calculées par les deux fonctionnelles ont des valeurs supérieures à celles obtenues expérimentalement pour la majorité des modes normaux de vibration, pour cette raison les facteurs d'échelles 0,961 sont utilisés pour la fonctionnelle hybride B3LYP [8]. Les spectres d'absorption infrarouge expérimentale et théoriques sont représentés dans la figure II.4.

Chapitre II : Etudes théoriques de quelques propriétés structurales et électroniques de la pipérazine

Tableau II.4 : Fréquences de vibrations expérimentales et théoriques obtenus en utilisant les fonctionnelles B3LYP avec la base 6-31G(d,p) de la pipérazine :

N°	Exp ^a		B3LYP/6-31G(d,p)				Assignements des Vibrations (PED ≥10%)	
	IR dans CCl ₄	R	IR unscalé	IR scalé	I _{IR}	I _R		Constante de force
42	3328		3524	3330	2.3336	0.0502	7.8628	v NH 67.5
41			3524	3330	0.0004	269.8296	7.8637	v NH 67.5
40	2944		3078	2909	0.0000	261.6316	6.0806	v _{as} CH ₂ 66.8
39			3076	2907	117.1900	0.0000	6.0676	v _{as} CH ₂ 67.4
38			3075	2906	65.7787	0.0004	6.0921	v _{as} CH ₂ 68.2
37			3074	2905	0.0002	164.1594	6.0847	v _{as} CH ₂ 69.2
36			2954	2792	251.4799	0.0000	5.5022	v _s CH ₂ 76.5
35			2949	2787	0.0000	33.6322	5.4918	v _s CH ₂ 77
34			2944	2782	0.0000	329.8058	5.4722	v _s CH ₂ 63.6
33	2827		2938	2776	64.2302	0.0000	5.4551	v _s CH ₂ 65
32	1458	1451	1519	1435	0.0000	13.0974	1.5083	δ CH ₂ 92.7
31	1444	1431	1513	1430	11.0038	0.0000	1.4959	δ CH ₂ 90
30			1511	1428	2.2084	0.0000	1.7876	δ CH ₂ 54.4+ δ CNH 12
29			1499	1417	0.0000	36.8514	1.4354	δ CH ₂ 95
28	1446		1498	1416	0.0796	0.0000	1.4795	δ CH ₂ 62.7 + δ CNH 9.2
27			1465	1384	0.0000	5.8769	1.6310	ω CH ₂ 43.4 + δ CNH 34
26			1448	1368	0.0000	6.6512	1.9552	ω CH ₂ 73.6
25			1422	1344	4.6750	0.0000	1.6627	ω CH ₂ 75
24	1382		1363	1288	72.2796	0.0000	1.3517	τ CH ₂ 61.2
23		1279	1348	1274	0.0000	9.8169	1.4704	ω CH ₂ 83.6
22	1320		1332	1259	0.0000	28.8108	1.2356	τ CH ₂ 60.6
21			1302	1230	8.7087	0.0000	1.2415	τ CH ₂ 73.4
20	1177	1184	1220	1153	0.0000	20.7217	0.9269	τ CH ₂ 79.2
19	1138		1210	1143	0.4015	0.0000	0.9289	τ CH ₂ 59.8+ δ CNH 9.6
18	1115	1109	1160	1096	55.8321	0.0000	3.3158	v NC 16+ τ CH ₂ 61.6
17	1076		1147	1084	0.0000	2.8292	1.6852	ρ CH ₂ 66.9
16			1140	1077	0.0000	6.6724	1.9368	v NC 18.4 + ω CH ₂ 30 + δ CNH 9
15			1098	1038	13.8996	0.0000	1.6023	τ CH ₂ 61
14			1083	1023	1.9246	0.0000	1.1290	ρ CH ₂ 77.6
13	1056	1023	1065	1006	0.0000	12.2524	1.0736	ω CH ₂ 33.6 + δ CNH 18.6
12	933		949	897	4.0226	0.0000	0.9456	v NC 11.2 + ω CH ₂ 58.6 + δ CNH 21.6
11	852		897	848	0.9422	0.0000	1.0889	v CC 12.8 + ω CH ₂ 38.4
10			873	825	0.0000	0.5962	0.6578	ρ CH ₂ 82.2
09			850	803	0.0000	17.1371	1.3360	v NC 9.2 + ρ CH ₂ 29.6
08			813	768	168.7586	0.0000	0.6473	τ CH ₂ 48
07			771	729	0.0000	5.4800	0.5381	δ CNH 28.8
06	570		563	532	79.1000	0.0000	0.2689	ρ CH ₂ 46.4+ δ NCH 18.4
05	472		469	443	0.0000	1.8029	0.3920	ρ CH ₂ 56.6 + δ NCC 10.2
04	442		455	430	0.0000	1.2346	0.3578	ρ CH ₂ 53 + δ NCC 18.4
03			413	390	0.0000	0.9030	0.2095	ρ CH ₂ 75+ δ CNC 10.4
02			274	259	1.5054	0.0000	0.0793	ρ CH ₂ 75.2
01			260	246	7.6583	0.0000	0.0871	ρ CH ₂ 27.8 + δ NCC 13.8 + δ CNC 16.6

v_s: Vibration de valence ou d'élongation symétrique

Chapitre II : Etudes théoriques de quelques propriétés structurales et électroniques de la pipérazine

ν_s : Vibration de valence ou d'élongation asymétrique
 δ : Vibrations de déformation dans le plan (cisaillement)
 ρ : rotation (rocking), τ : torsion (twisting), ω : balancement (wagging)
^(a) ref [9]

Les composés hétérocycliques contenant un groupement N-H présentent des vibrations d'élongation dans la région de 3328 cm^{-1} [9]. Notre calcul prévoit une valeur de 3524 cm^{-1} pour cette vibration. Les fréquences d'élongation C-N sont apparues à 1115 cm^{-1} dans les spectres IR expérimentale. Les valeurs de fréquence de cette élongation calculées avec la fonctionnelle B3LYP / 6-31 G (d, p) sont en bon accord avec celles expérimentales. La principale élongation C-C de la pipérazine expérimentale a été observée à 852 cm^{-1} alors que le calcul théorique donne une valeur de vibration situé à 897 cm^{-1} .

L'élongation antisymétriques CH_2 de pipérazine a été observée à 2944 cm^{-1} . Les valeurs théoriquement calculées pour cette élongation antisymétrique CH_2 sont de 3078 à 3074 cm^{-1} . La bande observée expérimentalement à 2827 cm^{-1} est attribuée à l'élongation symétrique CH_2 de la pipérazine qui est calculé théoriquement avec des valeurs de 2938 et 2954 cm^{-1} .

Le mode vibrationnel N° 28, prédit par le calcul théorique à 1498 cm^{-1} , est affecté à la déformation dans le plan du groupe CH_2 et la valeur observée expérimentalement est de 1446 cm^{-1} . Les bandes qui présentent la vibration de rotation CH_2 sont théoriquement calculées à 1083 cm^{-1} et 873 cm^{-1} . Les modes normaux de vibration 26, 25, 23 et 13 qui correspondent aux fréquences de vibration 1448 , 1422 , 1348 et 1065 cm^{-1} respectivement avec la méthode B3LYP sont attribués aux vibrations déformation de CH_2 hors plan. Ces vibrations ont été observées à 1279 et 1023 cm^{-1} dans le spectre IR ce qui confirme le bon accord entre les résultats obtenus par la fonctionnelle B3LYP et ceux expérimentaux.

Les bandes d'absorption observées à 1320 et 1177 cm^{-1} dans le spectre IR sont attribuées à la vibration de déformation angulaire hors du plan de CH_2 . Ces vibrations ont été calculées à 1332 et 1220 cm^{-1} avec un bon accord avec l'expérience.

Les vibrations de déformation dans le plan CNH, CNC et NCC calculées théoriquement montrent un bon accord avec les données spectrales enregistrées expérimentalement.

Chapitre II : Etudes théoriques de quelques propriétés structurales et électroniques de la pipérazine

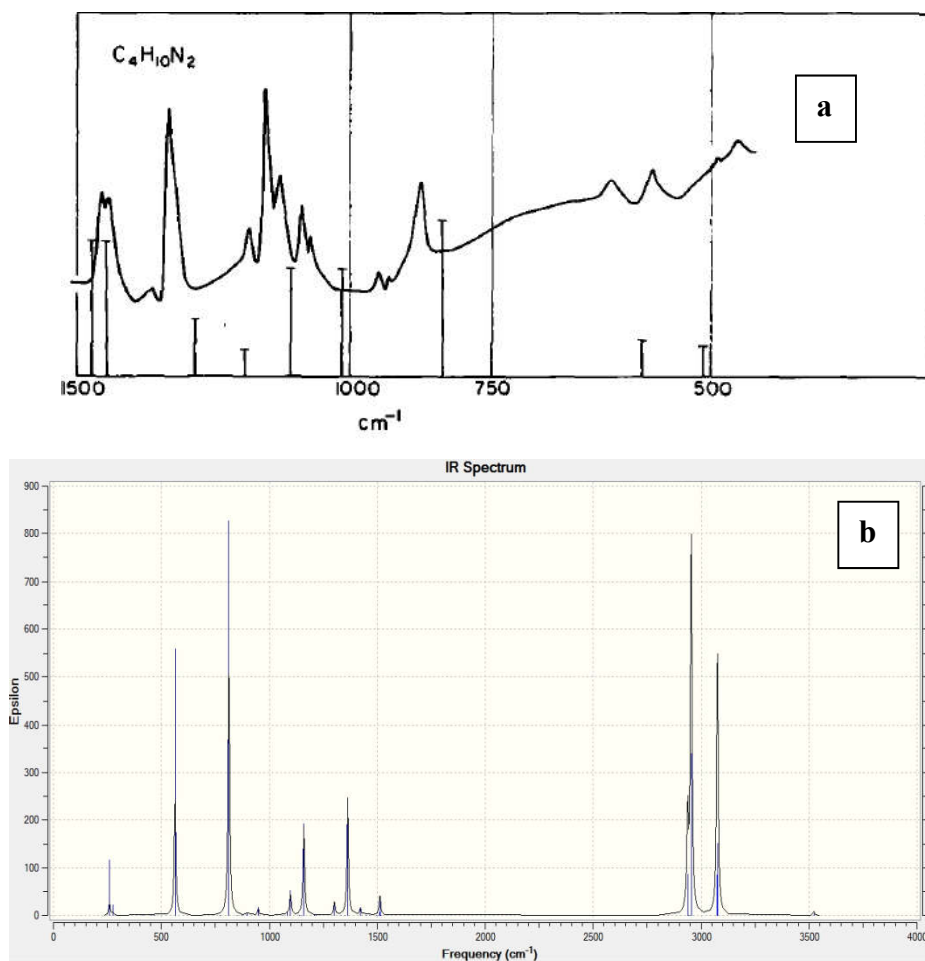


Figure II.4 : Spectre IR expérimental (a) [9] et théorique (b) de la pipérazine chaise E-E en phase gazeuse.

VII- Analyse des orbitales moléculaires frontières (FMO) :

Les Orbitales moléculaires frontières les plus importantes sont l'orbitale moléculaire la plus haute occupée (HOMO) et l'orbitale moléculaire la plus basse vacante (LUMO). Ils jouent un rôle crucial dans la détermination de la réactivité chimique, la stabilité de la molécule, le spectre UV-Visible, les réactions chimiques ainsi que les propriétés électriques et optiques [10,11]. Conventionnellement, la HOMO représente la capacité de donner un électron tandis que la LUMO représente la capacité d'accepter un électron. Le gap énergétique est défini comme étant l'écart entre ces deux orbitales. Il détermine aussi la réactivité chimique, la

Chapitre II : Etudes théoriques de quelques propriétés structurales et électroniques de la pipérazine

polarisabilité optique et la dureté mollesse chimique d'une molécule. Une molécule avec un petit gap entre les orbitales frontières est plus polarisable et est généralement associée à une réactivité chimique élevée, une faible stabilité cinétique et elle est également appelée molécule molle [12].

Nous proposons de déterminer théoriquement les valeurs énergétiques des orbitales frontières (HOMO et LUMO) ainsi que le gap $|H_{HOMO} - E_{LUMO}|$ de la conformation la plus stable de la pipérazine, à l'aide de différents niveaux de calculs (HF ; MP2 et B3LYP) avec la base 6-31G(d,p). D'après les résultats, la pipérazine E-E contient 24 orbitales moléculaires occupées et 116 orbitales moléculaires virtuelles inoccupées. Les énergies de la HOMO, la LUMO et le gap énergétique obtenu sont illustrées dans le tableau ci-après et la figure II.5 illustre ces orbitales.

Tableau II.5 : Energies des orbitales HOMO, LUMO et le gap énergétique des conformations chaise E-E, A-E et A-A de la pipérazine :

Paramètres	HF/6-31G(d,p)	MP2/6-31G(d,p)	B3LYP/6-31G(d,p)
Chaise E-E			
E (u.a.)	-266.188	-267.097	-267.846
E_{HOMO} (eV)	-9.63	-9.84	-5.34
E_{LUMO} (eV)	6.15	6.11	2.18
$\Delta E H_{HOMO} - E_{LUMO} $ (eV)	15.78	15.95	7.52
Chaise A-E			
E (u.a.)	-266.187	-267,096	-267.944
E_{HOMO} (eV)	-0.35	-0.35	-0.21
E_{LUMO} (eV)	0.22	0.22	0.08
$\Delta E H_{HOMO} - E_{LUMO} $ (eV)	0.57	0.57	0.29
Chaise A-A			
E (u.a.)	-266.185	-267,095	-267.944
E_{HOMO} (eV)	-0.33	-0.33	-0.19
E_{LUMO} (eV)	0.22	0.22	0.08
$\Delta E H_{HOMO} - E_{LUMO} $ (eV)	0.55	0.55	0.27

Chapitre II : Etudes théoriques de quelques propriétés structurales et électroniques de la pipérazine

Selon les résultats présentés dans le tableau II.5, on remarque que les énergies les plus petites des orbitales HOMO et LUMO sont obtenues par la DFT/B3LYP donc les valeurs du gap énergétique sont inférieures à celles obtenues par les méthodes HF et MP2. La valeur la plus élevée du gap énergétique est obtenue par la méthode MP2.

On remarque également que le gap énergétique de la conformation chaise E-E est plus élevé par rapport à ceux des conformations A-E et A-A, ce qui confirme la stabilité de la conformation chaise E-E.

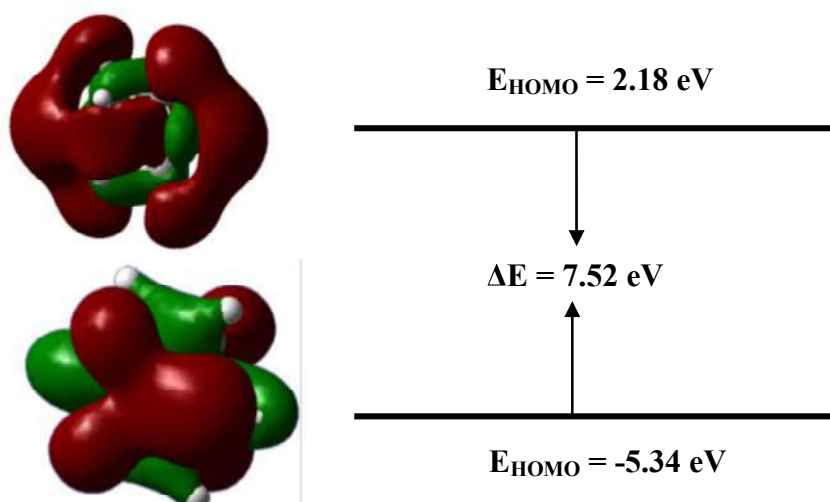


Figure II.5 : Représentation des orbitales HOMO, LUMO et le gap énergétique de la pipérazine chaise E-E avec la méthode B3LYP/6-31G(d,p)

Comme on peut le voir sur la figure II.5, les orbitales HOMO et LUMO sont fortement localisées sur tous les atomes de pipérazine.

Chapitre II : Etudes théoriques de quelques propriétés structurales et électroniques de la pipérazine

Conclusion :

Le travail présenté dans ce chapitre a pour objectif de chercher la conformation la plus stable de la pipérazine en utilisant différents niveaux de calcul. Une étude structurale a été réalisée sur la conformation la plus stable de la pipérazine. Les calculs théoriques permettent d'un côté, de trouver la géométrie optimisée, et d'un autre côté, de calculer les fréquences de vibration et principalement leurs attributions. Les données spectroscopiques ont été calculées et comparées avec celles obtenues par l'expérience (IR). Ces résultats ont permis d'identifier les différents groupements de la molécule. Les résultats de l'étude conformationnelle montrent que la conformation chaise E-E est la conformation la plus stable de la pipérazine. Nous avons effectué une comparaison entre les paramètres géométriques théoriques et ceux obtenus par diffraction des rayons X. Il apparaît de façon significative que les calculs obtenus sont en bon accord avec les données expérimentales. En outre, les résultats spectroscopiques obtenus théoriquement ont montré que les calculs théoriques reproduisent bien les spectres expérimentaux IR où toutes les vibrations ont été identifiées.

Les différences observées entre les nombres d'ondes expérimentaux et calculés pourraient être dues au fait que les calculs ont été effectués pour une seule molécule à l'état gazeux contrairement aux valeurs expérimentales enregistrées en présence d'interactions intermoléculaires.

**Bibliographie**

- [1] Cambridge Crystallographic Data Center (CCDC)
- [2] Olansky, L. E. A. N. N., & Moncrief, J. W. (1973). N, N'-Bis (3-bromopropionyl) piperazine. *Acta Crystallographica Section B: Structural Crystallography and Crystal Chemistry*, 29(2), 357-360.
- [3] Ko, T. M., & Moncrief, J. W. (1975). N,N'-Bis(3-chloropropionyl)piperazine. *Acta Crystallographica Section B: Structural Science, Crystal Engineering and Materials*. B31, 2544-2546.
- [4] Kellie G. M. et Riddel F. G. (1974) in *E.L. Eliel and N.L. Allinger (Eds.)*, Topics in Stereochemistry, Vol. 8, Wiley, New York, pp 225-269.
- [5] Crabb, T. A., & Katritzky, A. R. (1984). Conformational Equilibria in Nitrogen-Containing Saturated Six-Membered Rings. In *Advances in heterocyclic chemistry* (Vol. 36, pp. 1-173). Academic Press.
- [6] Murray, J. S., Redfern, P. C., Lane, P., Politzer, P., & Willer, R. L. (1990). A computational study of structural and reactive properties of imidazolidine, piperazine, and their N, N-dinitro derivatives. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 207(3-4), 177-191.
- [7] Jamróz, M. H., (2004), Vibrational Energy Distribution Analysis: VEDA 4, program, Warsaw.
- [8] Pulay, P., Fogarasi, G., Pongor, G., Boggs, J. E., & Vargha, A. (1983). Combination of theoretical ab initio and experimental information to obtain reliable harmonic force constants. Scaled quantum mechanical (QM) force fields for glyoxal, acrolein, butadiene, formaldehyde, and ethylene. *Journal of the American Chemical Society*, 105(24), 7037-7047.
- [9] Hendra, P. J., & Powell, D. B. (1962). The infra-red and Raman spectra of piperazine. *Spectrochimica Acta*, 18(3), 299-306.
- [10] Saravanan, R. R., Seshadri, S., Gunasekaran, S., Mendoza-Meroño, R., & García-Granda, S. (2014). Crystallographic, experimental (FT-IR and FT-RS) and theoretical (DFT) investigation, UV-Vis, MEP, HOMO-LUMO and NBO/NLMO of (E)-1-[1-(4-Chlorophenyl) ethylidene] thiosemicarbazide. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 121, 268-275.
- [11] Fleming, I. (1977). *Frontier orbitals and organic chemical reactions*. Wiley.



[12] Pearson, R. G. (2005). Chemical hardness and density functional theory. *Journal of Chemical Sciences*, 117(5), 369-377.

Chapitre III : Etude conformationnelle, structurale, électronique et spectroscopique de la 1,4-diformylpipérazine et la 1,4-dithionylpipérazine

I- INTRODUCTION :

Les dérivés de la pipérazine présentant une double activité anti-PAF et anti VIH ont une structure de base commune qui est un cycle pipérazinique portant des groupements acyl sur les atomes d'azotes. Aussi et après les études de la pipérazines dans le chapitre précédant, on s'est proposé d'étudier le modèle simple de ces molécules obtenu en substituant des hydrogène des atomes d'azote par deux groupements formyles (Figure III.1). L'analogue soufré de ce modèle a été également étudié.

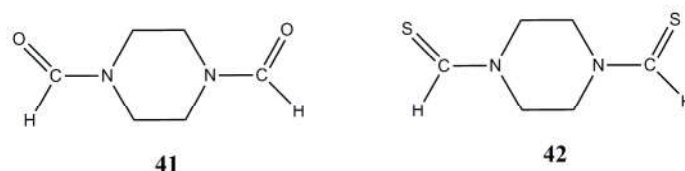


Figure III.1 : Structure des molécules 1,4-diformylpipérazine (40) et 1,4-dithionylpipérazine (41)

La 1,4-diformylpipérazine appelée aussi 1,4-diformaldéhydepipérazine et et 1,4-dicarbaldéhyde pipérazine. Ce dérivé est synthétisé à partir de la pipérazine, soit en présence de CO_2 et H_2 [1], ou bien avec le $(\text{N}^+, \text{HCOO}^-)$ en présence du DMSO [1]. Comme il peut être obtenu également par réaction de HCOOH et Al_2O_3 en présence du DMSO [2]. Le spectre IR de ce dérivé montre l'apparition d'une bande $2800\text{-}2900\text{ cm}^{-1}$ correspond bien à une élongation de la liaison CH de la fonction aldéhyde. La bande située entre 1600 et 1700 cm^{-1} prouve l'existence de la fonction carbonyle dans un aldéhyde. L'analyse du composé par spectrométrie de masse à basse énergie montre un pic à $m/e=142.1$, qui représente le pic moléculaire [3].

La 1,4-dithionylpipérazine est obtenue par une substitution des oxygènes de la fonction carbonyle par des atomes de soufre.

Les résultats obtenus par le travail réalisé dans le deuxième chapitre nous a montré que la pipérazine est stable dans la conformation chaise e-e. Vu la planéité des amides (thioamides) et les carbonyles (thionyles) des groupes amides, la pipérazine chaise e-e présente deux conformations privilégiées, Cisoïde noté Cis (les carbonyles du composé 1,4-

Chapitre III : Etude conformationnelle, structurale, électronique et spectroscopique de la 1,4-diformylpipérazine et la 1,4-dithionylpipérazine

diformylpipérazine ou bien les thionyles du composé 1,4-dithionylpipérazine de la fonction aldéhyde sont situées dans le même côté du plan de symétrie de la pipérazine) et Transoïde (les carbonyles ou thionyl de la fonction aldéhyde sont opposés) (Figure III.2).

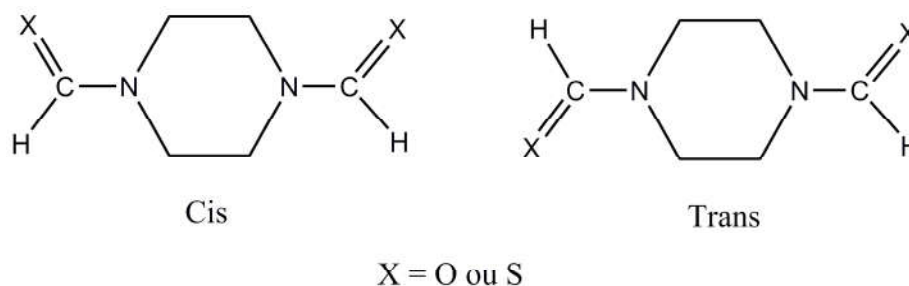


Figure III.2 : Structure des deux conformations Cis et Trans

L'objectif de notre contribution consiste en une étude conformationnelle de la 1,4-diformylpipérazine (**40**) et le 1,4-dithionylpipérazine (**41**) dans sa conformation de base chaise-équatorial-équatorial. L'étude a pour but d'explorer computationnellement quelques propriétés de **40** et **41**.

II- Approches des études et détails de calculs :

Tous les calculs quantiques ont été effectués en utilisant le logiciel Gaussian09W [4] et les géométries optimisées ont été visualisées en utilisant GaussView 5.0. Au niveau de la théorie de la fonctionnelle de densité (DFT), la fonctionnel hybride B3LYP a été principalement utilisée [5]. Certains calculs MP2 ont été effectués et les résultats obtenus ont été comparés avec ceux obtenus en utilisant les calculs de DFT. Les bases 6-31G(d,p), 6-31G++(d,p) [6] et la base à corrélations consistantes polarisées double zêta pour les orbitales de valence (cc-pvdz) [7-8] ont été utilisés.

Les deux conformères Cis et Trans des composés **40** et **41** peuvent être caractérisés par des valeurs des angles dièdres $C_{10}-N_7-C_{16}-O_{17}$ (S_{17}) et $C_{11}-N_1-C_3-O_{18}$ (S_{18}). Dans le conformère Cis, ces angles ont la même valeur voisine de 0° , alors que leur différence est d'environ 180° dans le conformère Trans (Figure III.3). La rotation du groupe carbonyle autour de liaison C-

Chapitre III : Etude conformationnelle, structurale, électronique et spectroscopique de la 1,4-diformylpipérazine et la 1,4-dithionylpipérazine

N d'un angle de 180° permet de passer du conformère Trans au conformère Cis et inversement. La recherche de conformation la plus stable a été effectuée par des optimisations de géométries complètes. La transition entre les deux conformations Trans et Cis dans les composés **40** et **41** a été étudié en réalisant un scan est nécessaire, où l'angle dièdre $C_{10}-N_7-C_{16}-O_{17}$ (S_{17}) varie de 0° à 360° avec un pas de 5° . Le scan a été effectué au niveau de la fonctionnelle B3LYP avec la base 6-31G++(d,p). Deux états de transitions sont prévus (Figure III.4). Les deux états de transition sont caractérisés par le plan contenant l'azote et les atomes de carbonyle pour qu'elle soit quelque part perpendiculaire au plan contenant les quatre atomes du carbone hétérocyclique. Nous les avons notés par TS1 et TS2 comme il est indiqué dans la Figure III.4. Nous avons identifié les états de transition et évalué les barrières de rotation.

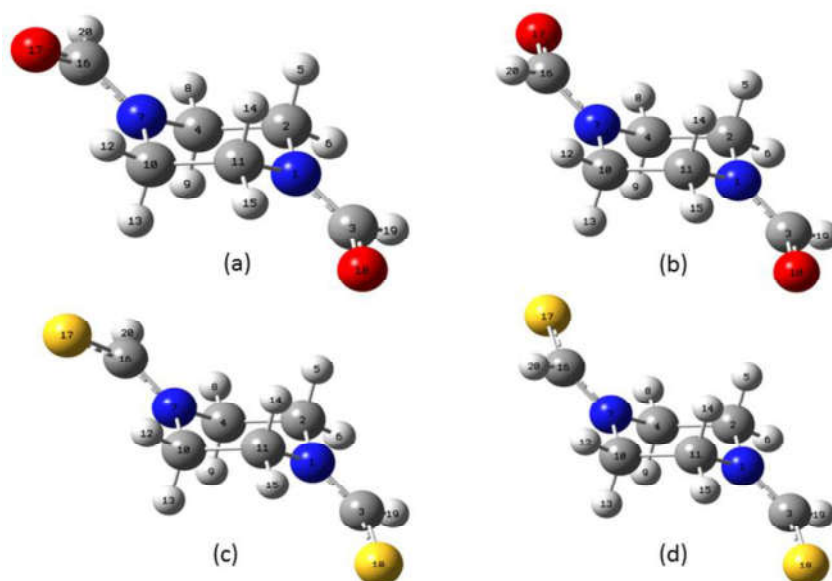


Figure III.3: Structures optimisées au niveau B3LYP / 6-31++G(d, p) ainsi que la numérotation atomique. (a) et (b) les conformères Cis et Trans du composé **40** respectivement, (c) et (d) les conformères Cis et Trans du composé **41** respectivement

Chapitre III : Etude conformationnelle, structurale, électronique et spectroscopique de la 1,4-diformylpipérazine et la 1,4-dithionylpipérazine

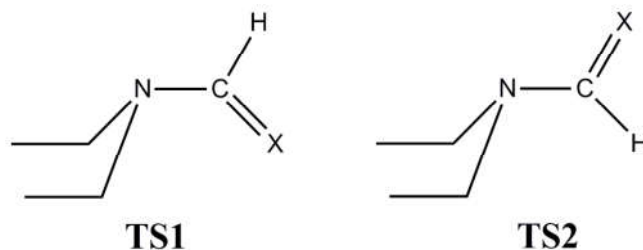


Figure III.4: États de transitions résultants de la rotation autour de la liaison C-N du composé **40** (X=O) et **41** (X=S)

Toutes les structures optimisées ont été identifiées comme un minimum ou un état de transition sur les surfaces d'énergie potentielles par des calculs de fréquences vibrationnelles. Tous les minimums présentaient uniquement des fréquences réelles, mais les états de transition avaient une fréquence imaginaire.

Dans certains calculs de chimie quantique, l'effet de solvant a été pris en considération en utilisant les modèles de solvation PCM et SMD. Le modèle de solvation (PCM) de l'eau et le n-octanol [9] a été utilisé pour examiner les effets des milieux aqueux et biologiques sur les comportements conformationnelles des molécules **40** et **41**. Les valeurs des constantes diélectriques des solvants par défaut de Gaussian09W ont été utilisées. Ces valeurs sont 78.35 pour l'eau et 9.86 pour le n-octanol [4].

Les énergies des orbitales frontières HOMO et LUMO ont été calculées et utilisées pour étudier quelques propriétés électroniques des molécules 1 et 2 [10-18].

On a calculé la constante d'isomérisation des deux conformations Cis et Trans pour l'estimation des populations relatives en utilisant l'équation de Van't Hoff (équation III.2) à température ambiante, où Q_{rot} présente la fonction de partition rotationnelle, Q_{trans} est la fonction de partition translationnelle, et Q_{vib} est la fonction de partition vibrationnelle. Dans cette étude, les valeurs de la fonction de partition vibrationnelle, calculée en considérant le niveau d'énergie zéro comme étant le premier niveau vibrationnel. Ces valeurs sont étiquetées par $V = 0$ dans les fichiers de sortie Gaussian09W [4].

Chapitre III : Etude conformationnelle, structurale, électronique et spectroscopique de la 1,4-diformylpipérazine et la 1,4-dithionylpipérazine

$$Q_{tot} = Q_{trans} Q_{rot} Q_{vib} \quad (III.1)$$

$$K_{a \rightarrow b} = \frac{[b]}{[a]} = \frac{Q_b}{Q_a} \exp\left(\frac{-E_b + E_a}{RT}\right) \quad (III.2)$$

L'analyse de population de Mulliken (MPA), l'analyse de population de Tenseurs Polar Atomiques (APT) [19] et l'analyse de l'orbitale naturelle de liaison (NBO) de tous les conformères ont été effectuées au niveau de théorie B3LYP / 6-31G (d, p). Les calculs d'orbitales naturelle de liaison ont été effectués en utilisant le programme NBO tel qu'il est mis en œuvre dans Gaussian 09W au niveau B3LYP / 6-31G (d, p). La stabilité des molécules résultant de l'interaction hyperconjugaison et de la délocalisation de charge a été analysée en utilisant l'analyse NBO. La matrice de Fock du second ordre a été réalisée pour évaluer l'interaction du donneur (i) et de l'accepteur (j) sur la base du NBO [20-24]. Pour chaque donneur (i) et accepteur (j), l'énergie de stabilisation $E^{(2)}$ associée est comme suit :

$$E^{(2)} = q_i \frac{F(i,j)^2}{\varepsilon_i - \varepsilon_j} \quad (III.3)$$

Les coefficients de partage octanol-eau (log P) ont été estimés en utilisant le logiciel ACD / Chemskech [25] et en utilisant l'équation (III.4) avec les modèles de solvation SMD et PCM.

$$\log P = \frac{-\Delta G_{w \rightarrow oct}}{1361.8898} \quad (III.4)$$

avec $\Delta G_{w \rightarrow oct} = \Delta G_{octanol} - \Delta G_{water}$

$\Delta G_{octanol}$ Présente l'énergie libre de solvation de l'octanol et ΔG_{water} est l'énergie libre de solvation de l'eau

Chapitre III : Etude conformationnelle, structurale, électronique et spectroscopique de la 1,4-diformylpipérazine et la 1,4-dithionylpipérazine

III- Etude conformationnelle, structurale, électronique et spectroscopique de la molécule 1,4-diformylpipérazine (40) :

III-1- Analyse conformationnelle de la molécule 40 :

Le tableau III.1 regroupe les résultats des optimisations de géométrie effectués sur la molécule **40** en utilisant différents degrés de précision (B3LYP et MP2 avec les bases 6-31G(d,p), 6-31G++(d,p) et cc-pvdz) en phase gazeuse et en présence du solvant (l'eau et le n-octanol) avec le modèle de solvation PCM en utilisant la méthode B3LYP/6-31G(d,p).

Tableau III.1 : Energies des conformations Cis et Trans de la molécule **40** et la différence d'énergie entre ces deux conformations en phase gazeuse en utilisant différents niveaux de calcul et présence du solvant eau et n-octanol avec la méthode B3LYP/6-31G(d,p) :

Milieu	Méthode	Conformère	E(Hartree)	Proportion de coexistence (%)	$\Delta E = E_{\text{Trans}} - E_{\text{Cis}}$ (kcal/mol)
Phase gazeuse	B3LYP/6-31G (d,p)	Cis	-494.636436	34.5	0.3
		Trans	-494.636933	65.5	
	B3LYP/6-31++G (d,p)	Cis	-494.657678	31.45	0.4
		Trans	-494.658252	68.55	
	B3LYP/ cc-pvdz	Cis	-494.649420	34.72	0.3
		Trans	-494.649901	65.28	
	MP2/6-31G (d,p)	Cis	-493.194841	34.60	0.3
		Trans	-493.195366	65.40	
	MP2/6-31++G (d,p)	Cis	-493.227122	26.60	0.4
		Trans	-493.227700	73.40	
	MP2/ cc-pvdz	Cis	-493.213130	36.90	0.3
		Trans	-493.213587	63.10	
Eau/PCM	B3LYP/6-31G(d,p)	Cis	-494.651456	50.25	0.0
		Trans	-494.651483	49.75	
n-octanol/PCM	B3LYP/6-31G(d,p)	Cis	-494.649317	48.31	0.1
		Trans	-494.649437	51.69	

Chapitre III : Etude conformationnelle, structurale, électronique et spectroscopique de la 1,4-diformylpipérazine et la 1,4-dithionylpipérazine

D'après les résultats présentés dans ce tableau on constate que toutes les méthodes de calcul utilisées ont montré que la conformation Trans est plus stable que la conformation Cis. Toutes les populations relatives calculées indiquent que le conformère Trans est majoritaire. Les petites valeurs de différence d'énergie entre les deux conformations sont interprétées comme des faibles interactions entre les groupements carbonyle ou thionyle, en raison des grandes distances entre leurs atomes. L'ajout des orbitales diffuses et l'utilisation de la base double zéta n'a pas un grand effet sur la différence d'énergie (a un effet négligeable sur la différence d'énergie). Donc, on conclue que l'utilisation de la base 6-31G(d,p) est suffisant pour évaluer la stabilité relatif des deux conformations. On remarque aussi que l'utilisation de la méthode MP2 augmente les valeurs des énergies.

On constate également que l'utilisation du modèle de solvation PCM pour l'eau et n-octanol donne une stabilité équivalente aux deux conformations. L'eau a un effet plus prononcé que le n-octanol puisque la différence énergétique égal à 0.0 Kcal/mol et la proportion de coexistence des deux conformations est presque la même valeur (valant 50.25% et 49.75% pour la conformation Cis et Trans respectivement). Les résultats obtenus en utilisant le solvant sont complètement différents de ceux obtenus en phase gazeuse.

La Figure III.5 représente la courbe d'énergie de potentielle de la rotation autour de la liaison C-N obtenu au niveau de la méthode B3LYP/6-31++G(d,p).

Chapitre III : Etude conformationnelle, structurale, électronique et spectroscopique de la 1,4-diformylpipérazine et la 1,4-dithionylpipérazine

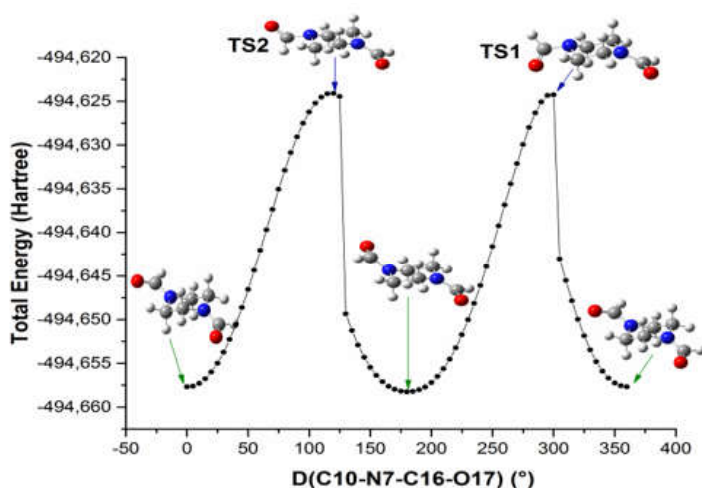


Figure III.5 : Courbe d'énergie de potentielle de la rotation autour de la liaison C-N de la molécule **40** obtenu au niveau de la méthode B3LYP/6-31++G(d,p).

Le tableau suivant regroupe les résultats du calcul du scan qu'on a effectué sur la molécule **40**.

Tableau III.2 : Barrière rotationnelle autour de la liaison C-N du composé **40** calculée en utilisant différents degrés de précision en phase gazeuse et en présence du solvant : eau et n-octanol :

Milieu	Méthode	Nature de l'état de transition	Barrière rotationnelle (Kcal/mol)
Phase Gazeuse	B3LYP/6-31G(d,p)	TS2	21.5
	B3LYP/6-31++G(d,p)		21.1
	B3LYP/cc-pvdz		20.9
	MP2/6-31G(d,p)		19.7
	MP2/6-31++G(d,p)		19.2
	MP2/cc-pvdz		18.5
Eau/PCM	B3LYP/6-31G(d,p)		22.4
n-octanol/PCM	B3LYP/6-31G(d,p)		22.3
Phase Gazeuse	B3LYP/6-31G(d,p)	TS1	21.2
	B3LYP/6-31++G(d,p)		21.0
	B3LYP/cc-pvdz		21.1
	MP2/6-31G(d,p)		19.0
	MP2/6-31++G(d,p)		18.7
	MP2/cc-pvdz		18.4
Eau/PCM	B3LYP/6-31G(d,p)		23.2
n-octanol/PCM	B3LYP/6-31G(d,p)		22.9

Chapitre III : Etude conformationnelle, structurale, électronique et spectroscopique de la 1,4-diformylpipérazine et la 1,4-dithionylpipérazine

Les résultats présentés dans ce tableau montrent que les deux états de transition ont des barrières rotationnelles très proches quel que soit la méthode de calcul et la base utilisée. L'utilisation du solvant (eau ou n-octanol) augmente légèrement la valeur de la barrière de rotation. L'ajout des orbitales diffuses diminue légèrement les valeurs de cette barrière. La base cc-pvdz donne les valeurs les plus petites par rapport aux autres bases. On note également qu'avec la méthode MP2, les barrières énergétiques sont plus faibles par rapport à celles de la méthode DFT.

III-2- Paramètres géométrique de la molécule 40 :

Le Tableau III.3 présente quelques longueurs de liaisons, les angles de valence et les angles dièdres des deux conformations Cis et Trans de la molécule 40 obtenus théoriquement au niveau B3LYP/6-31G(d,p) et quelques paramètres structuraux expérimentaux d'autres composés pris de la littérature.

D'après les résultats présentés dans le tableau III.3 on constate que les valeurs des longueurs de liaison calculées théoriquement sont comparables avec celles disponibles expérimentales. On remarque également que ces liaisons ont presque les mêmes valeurs dans les deux conformations. La longueur de liaison entre l'azote du pipérazine et l'atome du carbone de la fonction carbonyle a un caractère de liaison double partiel. La longueur de liaison C-C dans le cycle pipérazinique obtenue théoriquement est comprise entre 1,533 et 1,537 Å dans les deux conformères. Ce résultat est en accord avec celui de la N,N-Dibenzoylpipérazine dans laquelle la longueur de liaison C-C est d'environ 1,511 Å [26]. Dans la conformation Trans, toutes les liaisons C-N du pipérazine ont la même longueur. Tandis que dans la conformation Cis, les longueurs des liaisons C-N du pipérazine sont légèrement différentes. Ce résultat peut être attribué à l'effet des interactions entre les deux groupes carbonyle. Nous remarquons aussi que les distances C₃-O₁₈ et C₁₆-O₁₇ correspondent bien à une liaison C-O double qui vaut typiquement 1,21 Å.

Chapitre III : Etude conformationnelle, structurale, électronique et spectroscopique de la 1,4-diformylpipérazine et la 1,4-dithionylpipérazine

Tableau III.3 : Paramètres géométriques calculés avec la méthode DFT/B3LYP en utilisant la base 6-31G(d,p) des deux conformations Cis et Trans de la molécule **40** et expérimentaux :

Paramètres	Crystal ^{a,b,c,d}	B3LYP/6-31G (d,p)	
		Cis	Trans
Longueurs de liaison (Å)			
N ₁ -C ₂	1.4629b	1.455	1.457
N ₇ -C ₄		1.455	1.459
N ₁ -C ₁₁	1.4629b	1.462	1.459
N ₇ -C ₁₀		1.462	1.458
N ₁ -C ₃	1.3391 ^a /1.391 ^d	1.367	1.367
N ₇ -C ₁₆	1.3621 c	1.367	1.367
C ₂ -C ₄	1.511b	1.537	1.535
C ₁₀ -C ₁₁	1.511b	1.533	1.535
C ₃ -O ₁₈	1.2387 ^a / 1.2367 ^c	1.219	1.219
C ₁₆ -O ₁₇	1.224 d	1.219	1.219
Angles de valence (°)			
C ₂ -N ₁ -C ₃	125.53 ^c	122.9	123.2
C ₃ -N ₁ -C ₁₁	119.16 ^c	121.0	120.7
C ₂ -N ₁ -C ₁₁	113.43 ^b	116.1	116.1
C ₁₀ -N ₇ -C ₁₆	121.83 ^a	121.0	123.1
C ₄ -N ₇ -C ₁₆	124.54 ^a	122.9	120.7
C ₄ -N ₇ -C ₁₀		116.1	116.1
N ₁ -C ₂ -C ₄		110.0	110.3
N ₁ -C ₁₁ -C ₁₀		110.2	109.8
C ₂ -C ₄ -N ₇		110.0	109.8
N ₇ -C ₁₀ -C ₁₁		110.2	110.3
N ₁ -C ₃ -O ₁₈	121.45 ^a	125.3	125.3
N ₇ -C ₁₆ -O ₁₇	121.76 ^c	125.3	125.3
Angles dièdres (°)			
N ₇ -C ₄ -C ₂ -N ₁		51.3	50.8
C ₄ -C ₂ -N ₁ -C ₁₁		-54.3	-54.3
C ₂ -N ₁ -C ₁₁ -C ₁₀		53.9	54.1
N ₁ -C ₁₁ -C ₁₀ -N ₇		-50.3	-50.8
C ₁₁ -C ₁₀ -N ₇ -C ₄		53.9	54.3
C ₁₀ -N ₇ -C ₄ -C ₂		-54.3	-54.1
C ₁₆ -N ₇ -C ₁₀ -C ₁₁	-133.4 ^a	-124.4	-123.8
C ₁₆ -N ₇ -C ₄ -C ₂	132.86 ^a	124.0	124.1
C ₃ -N ₁ -C ₁₁ -C ₁₀	-136.92 ^c	-124.5	-124.0
C ₃ -N ₁ -C ₂ -C ₄	137.76 ^c	124.1	123.8
O ₁₇ -C ₁₆ -N ₇ -C ₁₀	-4.88 ^a	-0.7	178.8
O ₁₇ -C ₁₆ -N ₇ -C ₄	-178.37 ^a	-178.9	0.8
O ₁₈ -C ₃ -N ₁ -C ₁₁	176.58 ^c	-0.7	-0.8
O ₁₈ -C ₃ -N ₁ -C ₂	9.51 ^c	-179.0	-178.8

^a 1-[4-(4-Hydroxyphenyl)pipérazin-1-yl]-éthanone : ref [27]

Chapitre III : Etude conformationnelle, structurale, électronique et spectroscopique de la 1,4-diformylpipérazine et la 1,4-dithionylpipérazine

^b N,N-Dibenzoylpipérazine : ref [26]

^c 1,4-Bis(2-diazoacetyl)pipérazine : ref [28]

^d N,N-diméthylformamide : ref [29]

Concernant les angles de valence, on remarque que les valeurs calculées théoriquement sont très proche par rapport à celles de l'expérience. On constate également que dans les deux conformations les angles de valence ont presque les mêmes valeurs. La somme des trois angles de valence autour des atomes d'azote est d'environ 360 °, ce qui confirme la planéité et l'hybridation sp^2 de cet atome dans la molécule **40**.

Les valeurs des angles dièdres calculées théoriquement sont en bon accord avec celles de l'expérience. Une différence est notée dans le cas des angles $O_{17}-C_{16}-N_7-C_{10}$ et $O_{17}-C_{16}-N_7-C_4$ qui permet de différencier les conformations Cis et Trans. L'angle $O_{17}-C_{16}-N_7-C_4$ vaut -178.9° dans la conformation Cis et -0.8° dans la Trans. Tandis que l'angle $O_{17}-C_{16}-N_7-C_{10}$ égale à -0.7° et 178.8° dans les conformères Cis et Trans respectivement.

III-3- Moment dipolaire :

Après avoir optimisé les deux conformations de la molécule **40**, nous avons effectué des calculs du moment dipolaire des deux conformations dans la phase gazeuse et en présence du solvant : eau et n-octanol avec le modèle de solvation PCM. Le Tableau III.4 regroupe les différents résultats obtenus en utilisant la fonctionnelle B3LYP avec la base 6-31G(d,p).

Chapitre III : Etude conformationnelle, structurale, électronique et spectroscopique de la 1,4-diformylpipérazine et la 1,4-dithionylpipérazine

Table III.4 : Moment dipolaire des conformations Cis and Trans calculé dans la phase gazeuse au niveau de différentes méthodes et en solution avec l'eau et n-octanol en utilisant le niveau de calcul B3LYP/6-31G(d,p) :

μ (Debey)		Cis	Trans
B3LYP/6-31G(d,p)	Gaz	4.1	0.0
	n-Octanol	5.2	0.0
	Eau	5.4	0.0
B3LYP/6-31G++(d,p)		4.5	0.0
B3LYP/cc-pvdz		3.9	0.0
MP2/6-31G (d,p)		5.1	0.0
MP2/6-31G++(d,p)		5.3	0.0
MP2/cc-pvdz		4.9	0.0

Il est à noter que la conformation Trans est centrosymétrique, leurs valeurs du moment dipolaire sont nuls quelque soit le niveau de calcul et le milieu utilisé. Tandis que les valeurs du moment dipolaire dans la conformation Cis est différent de zéro. On peut déduire que les caractéristiques de physisorption des deux conformations Trans et Cis sont différentes et la séparation peut être réalisée en utilisant des techniques de chromatographie. L'utilisation du solvant augmente la valeur du moment dipolaire. On constate également que les valeurs du moment dipolaire obtenues par la méthode MP2 sont supérieures par rapport à celles obtenues en utilisant la méthode DFT. L'ajout des orbitales diffuses augmente les valeurs du moment dipolaire, contrairement à la base cc-pvdz qui fait diminuer ces valeurs.

III-4- Calcul des énergies des orbitales HOMO et LUMO et les descripteurs de réactivité globaux :

Les énergies des orbitales moléculaires frontières (E_{HOMO} , E_{LUMO}) ont été utilisées pour calculer les descripteurs de réactivité chimique globaux de la molécule **40** telles que le potentiel d'ionisation, l'affinité électronique, l'électronégativité, la dureté globale, le potentiel chimique et l'indice global d'électrophilie. Sur la base de E_{HOMO} et E_{LUMO} , ces descripteurs importants sont calculés comme suit:

Chapitre III : Etude conformationnelle, structurale, électronique et spectroscopique de la 1,4-diformylpipérazine et la 1,4-dithionylpipérazine

L'électronégativité : $\chi = \frac{I+A}{2}$. Elle est définie [30] comme étant la moyenne du potentiel d'ionisation I et de l'affinité électronique A , et peut servir pour prédire des réactivités chimiques [31]. C'est une mesure utile de la tendance d'une espèce à attirer des électrons.

Le potentiel d'ionisation I est l'énergie nécessaire pour arracher un électron d'un système. C'est-à-dire l'énergie nécessaire pour passer de la molécule neutre (N électrons) au cation ($N-1$ électrons).

Le potentiel chimique : $\mu = -\frac{I+A}{2}$ mesure la tendance des électrons à s'échapper d'une molécule.

La première dérivée partielle de μ par rapport à N (le nombre total d'électrons) est définie comme la dureté (*hardness*) globale η du système [32].

$$2\eta = \left[\frac{\partial \mu}{\partial N} \right]_{V(r)} = \left[\frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right]_{V(r)} = \frac{1}{S}$$
$$\eta = \frac{I - A}{2}$$

S étant la mollesse (*softness*) globale du système : $S = \frac{1}{2} \eta$

L'indice global d'électrophilie ω est lié au potentiel chimique μ par la relation suivante [33] :

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta}$$

Cet indice exprime la capacité d'un électrophile d'acquérir une charge électronique supplémentaire. Les énergies des orbitales frontières, le gap énergétique ainsi que les différents descripteurs de réactivité sont regroupés dans le tableau III.5.

Chapitre III : Etude conformationnelle, structurale, électronique et spectroscopique de la 1,4-diformylpipérazine et la 1,4-dithionylpipérazine

Tableau III.5 : Energies des orbitales frontières HOMO et LUMO et le gap énergétique ainsi que les différents descripteurs de réactivité globaux des conformations Cis et Trans de la molécule **40** en utilisant le niveau de calcul B3LYP/6-31G(d,p) :

	Cis	Trans
E	-494.6364	-494.6369
HOMO (eV)	-6,6002	-6,5994
LUMO (eV)	0,3544	0,3573
ΔE	6,9546	6,9567
I	6,6002	6,5994
A	-0,3544	-0,3573
χ	3,1229	3,1211
μ	-3,1229	-3,1211
η	3,4773	3,4784
S	1,7387	1,7392
ω	1,4023	1,4003

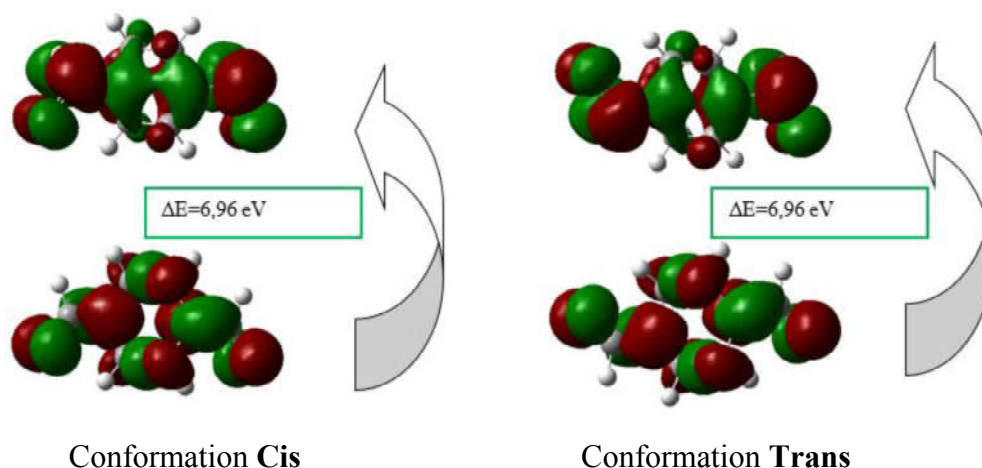


Figure III.6 : Représentation des orbitales HOMO et LUMO ainsi que le gap énergétique des deux conformations Cis et Trans de la molécule **40**.

D'après les résultats présentés dans le Tableau III.5, on constate que les énergies de l'HOMO des deux conformations Cis et Trans est négative, ce qui indique que le composé étudié est stable. Les valeurs de l'écart énergétique dans ces deux conformations sont très proches et valent 6,96 et 6,96 eV dans Cis et Trans respectivement. On peut observer à partir de la Figure III.6 que la HOMO est localisée sur tous les atomes.

Chapitre III : Etude conformationnelle, structurale, électronique et spectroscopique de la 1,4-diformylpipérazine et la 1,4-dithionylpipérazine

L'indice global d'électrophile ω est une grandeur positive qui renseigne sur le pouvoir électrophile. Plus la valeur de ω est élevée, plus le système est électrophile. D'autre part, un bon électrophile est donc associé à un potentiel chimique très bas (électronégativité élevée) et à une faible dureté chimique. La dureté chimique peut être vue comme la résistance d'un système moléculaire au transfert d'électron, qu'il s'agisse d'un gain ou d'une perte.

Le potentiel d'ionisation de la conformation Cis est légèrement élevé par rapport à celui de la conformation Trans. Par contre les valeurs de l'affinité électronique et l'électronégativité de la conformation Trans sont faibles par rapport à celles de Cis. En comparant les indices de réactivité globaux des deux conformations, nous pouvons remarquer que la conformation Cis est plus électrophile que la Trans. Nous constatons aussi que le potentiel chimique et la dureté chimique de la conformation Cis est faible par rapport à ceux de la conformation Trans. Selon le principe de la dureté maximale, la structure la plus stable doit avoir une valeur maximale de la dureté. Donc ce principe a été prouvé dans le composé **40**.

La figure III.6 nous a montré que l'orbitale HOMO est localisée sur la fonction carbonyle (C=O) et les atomes de carbone et d'azotes du cycle pipérazinique. Alors que la LUMO est localisé sur le groupement formyl et les atomes d'azote de la pipérazine. Cette figure montre également que les conformations Cis et Trans ont les mêmes formes d'orbitales HOMO et LUMO.

III-5- Etude de la distribution de charge :

Le tableau ci-dessous récapitule la distribution des charges sur les différents sites correspondant aux conformations Cis et Trans de la molécule **40**. Les calculs ont été effectués avec les analyses de population de Mulliken (MPA) qui est la plus utilisée dans les calculs de la chimie quantique, l'analyse de l'orbitale naturelle de liaison (NBO) et l'analyse de population de Tenseur Polaire Atomique (APT) en utilisant le niveau de calcul B3LYP/6-31G(d,p).

*Chapitre III : Etude conformationnelle, structurale,
électronique et spectroscopique de la 1,4-diformylpipérazine et la
1,4-dithionylpipérazine*

Tableau III.6 : Charges de Mulliken, de NBO et APT des conformations Cis et Trans de la molécule **40** optimisée aux niveaux de calcul B3LYP/6-31G(d,p) :

Atomes	Charge de Mulliken		Charge NBO		Charge APT	
	Cis	Trans	Cis	Trans	Cis	Trans
N1	-0.4078	-0.4079	-0.4940	-0.4938	-0.7782	-0.7764
C2	-0.0478	-0.0572	-0.2715	-0.2729	0.3405	0.3494
C3	0.4088	0.4087	0.5169	0.5169	1.0588	1.0569
C4	-0.0478	-0.0497	-0.2715	-0.2838	0.3405	0.2622
H5	0.1194	0.1250	0.2351	0.2380	-0.0610	-0.0555
H6	0.1181	0.1194	0.2485	0.2494	-0.0139	-0.0130
N7	-0.4078	-0.4079	-0.4940	-0.4938	-0.7782	-0.7764
H8	0.1181	0.1539	0.2485	0.2772	-0.0139	0.0471
H9	0.1194	0.1163	0.2351	0.2336	-0.0610	-0.0502
C10	-0.0583	-0.0573	-0.2848	-0.2729	0.27430	0.3494
C11	-0.0583	-0.0497	-0.2848	-0.2839	0.2743	0.2621
H12	0.1548	0.1194	0.2777	0.2494	0.0468	-0.0129
H13	0.1215	0.1250	0.2362	0.2380	-0.0461	-0.0555
H14	0.1215	0.1163	0.2362	0.2336	-0.0461	-0.0505
H15	0.1548	0.1539	0.2777	0.2772	0.0468	0.0472
C16	0.4088	0.4087	0.5169	0.5170	1.0588	1.0570
O17	-0.4730	-0.4755	-0.6085	-0.6111	-0.7732	-0.7757
O18	-0.4730	-0.4755	-0.6085	-0.6112	-0.7732	-0.7757
H19	0.0643	0.0670	0.1444	0.1466	-0.0480	-0.0449
H20	0.0643	0.0670	0.1444	0.1466	-0.0480	-0.0449

Chapitre III : Etude conformationnelle, structurale, électronique et spectroscopique de la 1,4-diformylpipérazine et la 1,4-dithionylpipérazine

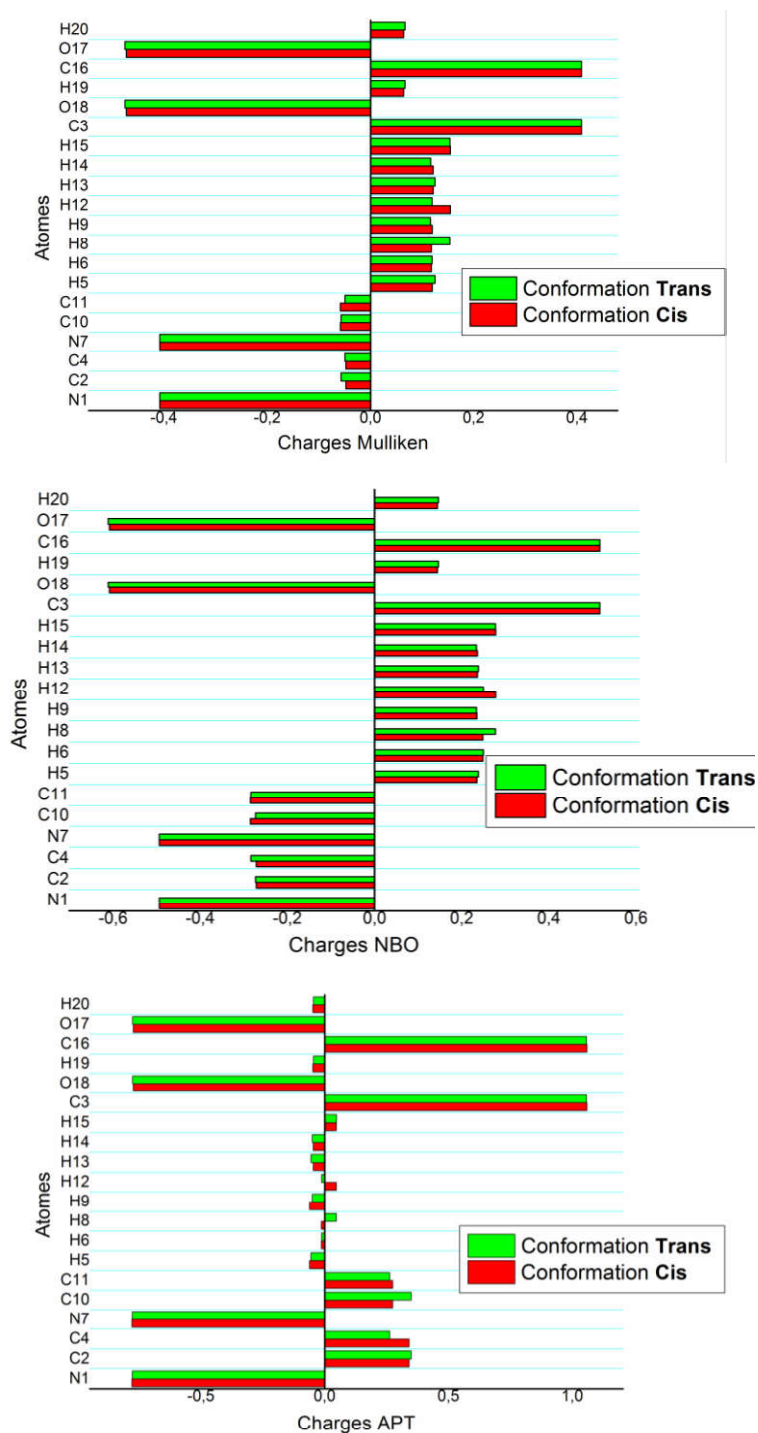


Figure III.7 : Représentation graphique des charges atomiques partielles des conformations Cis et Trans de la molécule **40** calculées avec le niveau B3LYP/6-31G(d,p) en utilisant les analyses de population de Mulliken, NBO et APT.

Chapitre III : Etude conformationnelle, structurale, électronique et spectroscopique de la 1,4-diformylpipérazine et la 1,4-dithionylpipérazine

Les analyses de populations de Mulliken et NBO utilisées pour le calcul des charges, prévoient que les sites N₁, N₇, C₂, C₄, C₁₀, C₁₁, O₁₇ et O₁₈ sont riches en électrons (charge nette négative). Cependant, les autres atomes sont déficients en électrons (Charge positive). Ceci laisse prévoir que les sites N₁, N₇, C₂, C₄, O₁₇ et O₁₈ sont plus favorisés pour une attaque électrophile. Les atomes d'oxygène O₁₇ et O₁₈ dans les deux conformations Cis et Trans ont des valeurs maximales de charge négative de l'ordre de -0.473 et -0.4755 respectivement avec Mulliken et -0.60851 et -0.6111 respectivement avec NBO, on en déduit que l'oxygène se comporte comme un centre basique. Ce qui impose des charges positives aux atomes de carbone C₁₆ et C₃ attachés aux oxygènes O₁₇ et O₁₈, respectivement.

Quant à l'analyse de population APT, elle prévoit que les atomes N₁, N₇, O₁₇, O₁₈, et les atomes d'hydrogène portent des charges négatives sauf H₁₂ et H₁₅ dans la conformation Cis et H₈ et H₁₅ dans la conformation Trans. Elle suggère que les atomes N₁, N₇ portent les charges les plus négatives valant -0.778. Les atomes d'oxygène O₁₇, O₁₈ ont également des charges négatives avec des valeurs très proches à celle de l'azote de l'ordre de -0.7732. D'autre part, la valeur de la charge positive maximale est obtenue pour l'atome C₃ et C₁₆ dû aux charges négatives de l'oxygène O₁₈ et O₁₇ respectivement du groupement carbonyle dans les deux conformations. Nous notons que les autres atomes de carbone ont des charges positives.

On constate également les deux conformations ont presque les mêmes valeurs des charges atomiques. Sauf les atomes d'hydrogène H₁₂ et H₁₅ qui ont Les mêmes valeurs dans la conformation Cis par contre dans la conformation Trans sont différentes. Contrairement aux atomes H₈ et H₁₅, qui ont les même valeurs dans la conformation Trans à cause de la symétrie moléculaire dans cette conformation.

L'analyse de population de charge Mulliken donne des valeurs de charge positive plus faible et de charge négative plus élevée contrairement à NBO.

Chapitre III : Etude conformationnelle, structurale, électronique et spectroscopique de la 1,4-diformylpipérazine et la 1,4-dithionylpipérazine

III-6- Analyse des Orbitales naturelles de liaison (NBO) :

Nous avons réalisé une analyse NBO afin de décrire la structure électronique et d'élucider le processus de délocalisation électronique de la molécule **40** étudiée, en calculant les énergies de stabilisation $E^{(2)}$ (équation III.3). Ceci donne une indication sur la force du transfert de charge intramoléculaire (ICT) dans la molécule **40**.

Les résultats obtenus en utilisant la méthode DFT avec la fonctionnelle B3LYP et la base 6-31G(d,p) sont reportés dans le Tableau III.7. Dans ce tableau, nous avons choisi les interactions ICT les plus importantes qui ont des énergies de stabilisation supérieures à 10 kcal/mol.

Tableau III.7 : Analyse de la théorie de perturbation du second ordre de la matrice de Fock dans la base NBO de la molécule **40** optimisée au niveau de calcul B3LYP/6-31G(d,p) :

Donneur (i)	ED/e	Accepteur (j)	ED/e	$E^{(2)a}$	$E(i)-E(j)^b$	$F(I,j)^c$
Cis						
n1(N1)	1.67619	σ^* (C3-O18)	0.27598	65.34	0.27	0.119
n1 (N7)	1.67619	σ^* (C16-O17)	0.27599	65.32	0.27	0.119
n2 (O17)	1.84877	σ^* (N7-C16)	0.07927	25.51	0.71	0.123
n2 (O17)	1.84877	σ^* (C16-H20)	0.06543	21.37	0.65	0.108
n2 (O18)	1.84877	σ^* (N1-C3)	0.07927	25.51	0.71	0.123
n2 (O18)	1.84877	σ^* (C3-H19)	0.06543	21.37	0.65	0.108
Trans						
n1 (N1)	1.67601	σ^* (C3-O18)	0.27674	65.61	0.27	0.119
n1 (N7)	1.67603	σ^* (C16-O17)	0.27672	65.60	0.27	0.119
n2 (O17)	1.84949	σ^* (N7-C16)	0.07906	25.42	0.72	0.123
n2 (O17)	1.84949	σ^* (C16-H20)	0.06472	21.24	0.65	0.107
n2 (O18)	1.84950	σ^* (N1-C3)	0.07905	25.42	0.72	0.123
n2 (O18)	1.84950	σ^* (C3-H19)	0.06473	21.24	0.65	0.107

$E^{(2)}$: Energie de stabilisation.

$E(j)-E(i)$: Différence d'énergie entre donneur (i) et accepteur (j) des orbitales NBO.

$F(i,j)$: Elément de la matrice de Fock entre les orbitales NBO (i) et (j).

L'analyse de la théorie des perturbations de second ordre de la matrice de Fock dans NBO montre de fortes interactions intramoléculaires des électrons σ . l'interaction intramoléculaire $n1(N1)/n1(N7) \rightarrow \sigma^*(C3-O18)/\sigma^*(C16-O17)$ entre le doublet libre de l'azote du cycle pipérazinique $n(N1)/n1(N7)$ et l'orbitale vacante anti-liante $\sigma^*(C3-O18)/\sigma^*(C16-O17)$ est la

Chapitre III : Etude conformationnelle, structurale, électronique et spectroscopique de la 1,4-diformylpipérazine et la 1,4-dithionylpipérazine

plus forte avec une énergie de stabilisation de l'ordre de 65.34 et 65.61 Kcal/mol dans les conformations Cis et Trans respectivement.

De même, l'interaction entre le doublet non liant de l'atome d'oxygène de la fonction carbonyle O17 et les orbitales anti-liantes σ^* (N7–C16) et entre l'oxygène n2 (O18) et σ^* (N1–C3) participe à la stabilisation du système avec des énergies considérables qui sont égales à 25,51 Kcal/mol dans la conformation Cis et 25,42 Kcal/mol dans la conformation Trans. Une autre interaction se produit principalement entre les doublets non liant de l'atome O17 et O18 comme donneur et les orbitales antiliantes σ^* (C16–H20) et σ^* (C3–H19) comme accepteur respectivement avec la même énergie de stabilisation de l'ordre de 21.37 et 21.24 Kcal/mol dans les conformations Cis et Trans, respectivement.

III-7- Potentiel électrostatique :

La méthode la plus courante pour la visualisation de la distribution de charge dans une molécule est de cartographier le potentiel électrostatique sous la forme d'un tracé de contour à deux dimensions ou de la distribution du potentiel électrostatique de surface (ESP) ou du potentiel électrostatique moléculaire (MEP) à trois dimensions. Le potentiel électrostatique, à un point dans l'espace autour d'une molécule donne une indication de l'effet électrostatique net produit à ce point par la distribution de charge totale (électron + noyaux) de la molécule et corrèle avec les moments dipolaires, l'électronégativité, les charges partielles. Il fournit une méthode visuelle pour comprendre la polarité relative de la molécule

Le MEP est très important et plus largement utilisés. Son importance réside dans le fait qu'il présente simultanément la taille moléculaire, la forme ainsi que les régions de potentiel électrostatique positif, négatif et neutre en termes de graduation de couleur. Cette propriété physique est très utile dans l'étude de la structure moléculaire.

En outre, le potentiel électrostatique est un concept très utile dans la compréhension des sites responsables de l'interaction entre la molécule et le site récepteur ainsi que les interactions de liaison hydrogène [34].

Les différentes valeurs du potentiel électrostatique représenté par différentes couleurs ; le rouge représente les régions du potentiel électrostatique le plus négatif, le bleu représente les

Chapitre III : Etude conformationnelle, structurale, électronique et spectroscopique de la 1,4-diformylpipérazine et la 1,4-dithionylpipérazine

régions du potentiel électrostatique le plus positif et le vert représente la région du potentiel zéro.

Le graphique (3D) du contour MEP de la molécule **40** obtenus pour les deux conformations Cis et Trans optimisées au niveau de calcul B3LYP/6-31G(d, p) sont illustrés dans la Figure III.8 .

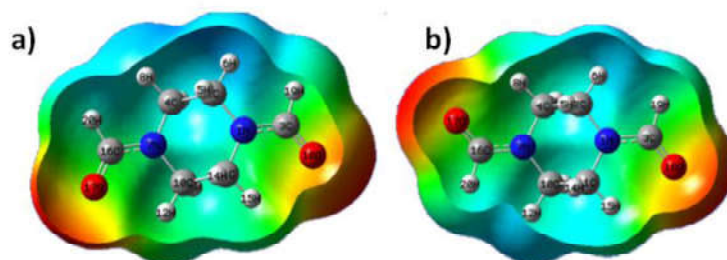


Figure III.8 : Potentiel électrostatique MEP des conformations Cis (a) et Trans (b) de la molécule **40**.

D'après la Figure III.8, on remarque que la molécule **40** peut avoir plusieurs sites possibles pour l'interaction entre cette molécule et le récepteur du PAF. Selon Les résultats obtenus à partir de la carte (3D) MEP, on peut dire que les atomes d'oxygène du groupement carbonyle (O₁₇ et O₁₈) représentent la région négative maximale, ce qui favorise l'interaction entre ces sites et le récepteur du PAF. Cependant, les atomes d'hydrogène indiquent la région positive maximale.

III-8- Calcul du coefficient de partage :

Les énergies libres de solvation dans l'octanol et dans l'eau de la molécule **40** ont été calculées en utilisant deux modèles de solvation SMD et PCM afin de calculer le coefficient de partage (indice de lipophile) log P avec la relation III.4. Ces calculs ont été effectués en utilisant la méthode B3LYP / 6-31G (d, p). Les valeurs log P (où P est le coefficient de partage de la molécule dans le système eau-octanol) ont également été calculées en utilisant le logiciel ACD [25]. Les résultats sont présentés dans le tableau III.9.

Chapitre III : Etude conformationnelle, structurale, électronique et spectroscopique de la 1,4-diformylpipérazine et la 1,4-dithionylpipérazine

$$\log P = \frac{-\Delta G_{w \rightarrow oct}}{2,3RT}$$

avec $R = 2 \text{ cal.mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$ et $T = 298,15 \text{ K}$;

$$\Delta G_{w \rightarrow oct} = \Delta G_{oct} - \Delta G_w$$

ΔG_{oct} : représente l'énergie libre calculée en présence du solvant n-octanol

ΔG_w : représente l'énergie libre calculée en présence de l'eau comme solvant

Tableau III.8: Energie libre de solvation et valeurs de log P calculées au niveau B3LYP/ 6-31G(d,p) des conformations Cis et Trans de la molécule **40** avec les modèles de solvation PCM et SMD :

		Cis	Trans
SMD Model	$\Delta G_{\text{noctanol}}(\text{kcal/mol})$	-11.40	-11.11
	$\Delta G_{\text{water}}(\text{kcal/mol})$	-12.23	-12.00
	log P	-0.61	-0.65
PCM Model	$\Delta G_{\text{noctanol}}(\text{kcal/mol})$	-8.00	-7.62
	$\Delta G_{\text{water}}(\text{kcal/mol})$	-9.26	-8.85
	log P	-0.93	-0.90
log P		-1.95 ± 0.57	

Il est connu que les composés ayant une valeur de $\log P > 5$ sont considérés comme étant des composés ayant un caractère lipophile fort et une bonne pénétration à travers les membranes biologiques mais une faible solubilité dans l'eau (faible hydrophile) [35]. Les valeurs de log P calculées à l'aide du logiciel ACD pour les conformations Cis et Trans du composé étudié ont montré des faibles propriétés lipophiles avec des valeurs log P de l'ordre de -1,95. L'utilisation du modèle de solvation PCM donne des valeurs de logP inférieurs par rapport à celles obtenues par le modèle SMD et qui vaut -0.93 et -0.61 respectivement dans la conformation Cis et de l'ordre de -0.90 et -0.65 respectivement dans la conformation Trans. On constate également une légère différence entre les valeurs de log P obtenus dans la conformation Cis et Trans.

Chapitre III : Etude conformationnelle, structurale, électronique et spectroscopique de la 1,4-diformylpipérazine et la 1,4-dithionylpipérazine

III-9- Etude Spectroscopique par infrarouge :

La molécule étudiée est constituée de 56 atomes, elle possède donc 162 modes de vibration. Le groupe de symétrie de la molécule 1 est C_i . Les fréquences de vibration ont été calculées par la fonctionnelle B3LYP et l'approximation harmonique accompagnées de la distribution d'énergie potentielle (PED) et comparées aux fréquences observées [36]. Le PED a été calculé à l'aide du programme VEDA.7. Aucune fréquence négative n'a été trouvée ce qui confirme que la géométrie optimale de la molécule est située dans un minimum local dans la surface d'énergie potentielle. Le facteur d'échelle qui vaut 0.961 a été utilisé pour la fonctionnelle hybride B3LYP parce que les fréquences de vibration calculées théoriquement ont des valeurs supérieures à celles obtenues expérimentalement pour la majorité des modes normaux de vibration. Les spectres d'absorption infrarouge (expérimentale et théoriques) et les spectres Raman (théoriques) sont représentés dans les Figures III.9 et III.10. Les fréquences de vibrations expérimentales et théoriques et les assignations correspondantes ainsi que les intensités de la conformation la plus stable Trans de la molécule **40** sont données dans le tableau III.9. L'analyse des résultats d'intensité d'IR et Raman obtenus par le calcul théorique montre que la conformation Trans de la molécule **40** est centro-symétrique. Les mouvements vibrationnels importants observés pour cette molécule sont :

a- Vibration d'élongation CH_2 (ν_{CH_2})

Les pipérazines présentent des bandes de CH_2 intenses. Ceci est attendu puisque les substituants sont des donneurs forts d'électrons, et tous les groupes CH_2 sont adjacents à un atome de N. Les fréquences de vibration d'élongation CH_2 asymétrique sont observées à 2976 et 2932 cm^{-1} (IR, modes 54 et 52 respectivement) et 2977, 2933 cm^{-1} (Raman modes 53 et 51 respectivement). Les valeurs théoriques correspondantes sont assignées dans l'intervalle [2971,60-2934,40] cm^{-1} . Cependant les fréquences d'élongation CH_2 symétrique (modes 50 et 48) se produisent à 2876 cm^{-1} (IR) et 2878 cm^{-1} (Raman). Alors que les valeurs théoriques de ces fréquences de vibration sont : 2867,64 cm^{-1} (mode 50) ; 2864,82 cm^{-1} (mode 49) ; 2857,66 cm^{-1} (mode 48) et 2854,37 cm^{-1} (mode 47).

Chapitre III : Etude conformationnelle, structurale, électronique et spectroscopique de la 1,4-diformylpipérazine et la 1,4-dithionylpipérazine

b- Vibration du groupement formyle

Les vibrations d'élongation CH (ν_{CH} mode 45) et C=O ($\nu_{\text{C=O}}$ modes 44 et 43) sont observées à 2820 cm^{-1} (Raman) et 1655/1641 cm^{-1} (IR/Raman) respectivement. Cependant les valeurs calculées théoriquement valent 2797,35 ; 2797 cm^{-1} (ν_{CH}) et 1699,38 ; 1695,48 cm^{-1} (ν_{CH}) respectivement, ce qui montre un excellent accord avec les données expérimentales. Les bandes de vibrations (mode 36/35, mode 13 et mode 7) observées à 1391 cm^{-1} (IR mode 36) et 1382 cm^{-1} (Raman mode 35) sont assignées à la déformation angulaire dans le plan CH ($\delta_{\text{HC=O}}$). Les valeurs théoriques sont obtenues à 1357,78 et 1353,47 cm^{-1} . Les bandes de vibrations qui correspondent à la déformation angulaire hors le plan C=O ($\delta_{\text{NC=O}}$) sont observées à 654 cm^{-1} (Raman mode 13) et 325 cm^{-1} (Raman mode 7). Les valeurs théoriques sont en bon accord avec ceux expérimental puisqu'elles valent 625,54 cm^{-1} et 292,37 cm^{-1} .

c- Vibration d'élongation C-N (ν_{CN})

Les modes de vibration 38 et 24 des liaisons CN entre le cycle pipérazinique et le groupe formyle sont mesurés à 1437 cm^{-1} (IR) et 1081 cm^{-1} (Raman) respectivement. Les valeurs correspondantes calculées théoriquement valent 1385,97 cm^{-1} et 1041,95 cm^{-1} , ce qui montre un bon accord avec les données expérimentales. Cependant, les vibrations d'élongation CN (ν_{CNp}) du cycle pipérazinique sont observées dans l'intervalle [1277-654] cm^{-1} et elles correspondent aux modes 30, 29, 27, 25, 16, 15 et 13. Cette vibration est estimée par le calcul théorique dans la fourchette 1234,33- 530,36 cm^{-1} . Lorsqu'on compare ces résultats avec ceux de la pipérazine on constate que la substitution de l'hydrogène par un groupement formyl influe sur la valeur de la fréquence de vibration d'élongation CN.

d- Autres vibrations

Les vibrations d'élongation C-C (ν_{CC}) (modes 31 et 19) observées à 1328 cm^{-1} et 997 cm^{-1} sont actives en Raman tandis que la vibration d'élongation C-C (mode 32) rapportée à 1356 cm^{-1} est active en IR. Le calcul théorique donne des valeurs de fréquence pour la vibration C-C aux : 949,37 ; 772,32 et 631,59 cm^{-1} . Les bandes observées à 573 cm^{-1} (IR)/387 cm^{-1} (R) et 487 cm^{-1} (R) correspondent aux vibrations de déformation CNC (mode 12/9) et CCN (mode 11) respectivement. Les valeurs de ces modes sont calculées à 530,36 cm^{-1} , 363,82 cm^{-1} ,

Chapitre III : Etude conformationnelle, structurale, électronique et spectroscopique de la 1,4-diformylpipérazine et la 1,4-dithionylpipérazine

292,37 cm⁻¹ et 138,93 cm⁻¹ pour les vibrations CNC et 458,79 cm⁻¹ pour les vibrations de déformation CCN. Les valeurs de ces vibrations (C-C, CNC et CCN) sont supérieures par rapport à celles de la pipérazine.

Tableau III.9 : Comparaison entre les fréquences infrarouge expérimentales et calculées par la méthode DFT/B3LYP avec la base 6-31G(d,p) de la conformation Trans de la molécule **40** :

N°	Exp		B3LYP/6-31G (d,p)				
	IR ^a	Raman ^a	Unscalé	Scalé	I _{IR}	I _R	Assignements des Vibrations (PED ≥10%)
54	2976		3144,55	2971,60	5.5979	12.0134	v _{as} CH2 (82)
53		2977	3144,38	2971,44	0.6889	97.7014	v _{as} CH2 (77)
52	2932		3105,55	2934,75	38.3902	16.3902	v _{as} CH2 (69)
51		2933	3105,18	2934,40	4.4520	141.6854	v _{as} CH2 (85)
50	2876		3034,54	2867,64	102.4335	0.0621	v _s CH2 (93)
49			3031,55	2864,82	0.2125	27.9776	v _s CH2 (88)
48		2878	3023,98	2857,66	0.0581	328.8998	v _s CH2 (74)
47			3020,50	2854,37	36.7772	0.4918	v _s CH2 (76)
46			2960,16	2797,35	136.2856	29.3784	vCH (99)
45		2820	2959,79	2797,00	29.2302	137.2993	vCH (99)
44		1641	1798,28	1699,38	0.0065	20.4414	vO=C (81)
43	1655		1794,16	1695,48	856.5567	0.0001	vO=C (81)
42			1506,57	1423,709	0.0000	11.6922	δCH2 (97)
41			1499,80	1417,31	18.3940	0.0001	δCH2 (80)
40			1496,83	1414,50	6.0970	0.0001	δCH2 (84)
39		1436	1493,33	1411,20	0.0001	29.0084	δCH2 (90)
38	1437		1466,63	1385,97	200.1478	0.0003	vNC (38) + δHCNp (15)
37			1461,76	1381,36	0.0047	14.4375	vNCp (31) + τCCH2 (27) + δHC=O (10)
36	1391		1436,80	1357,78	76.5768	0.0004	δHC=O (65)
35		1382	1432,24	1353,47	0.0035	8.8382	δHC=O (71)
34			1413,73	1335,98	0.0000	14.5668	δCCH2 (10) + ωCH2 (80)
33			1392,58	1315,99	12.1074	0.0000	τCNCH2p (65)
32	1356		1390,87	1314,37	10.6811	0.0000	ωCCH2 (72)
31		1328	1358,83	1284,09	0.0000	2.6971	τCNCH2p (80)
30	1277		1306,17	1234,33	93.5708	0.0000	vNCp (19) + τCCH2 (12) + δHCNp (36)
29		1248	1285,33	1214,64	0.0001	5.6413	vNCp (44) + τCCH2 (17) + δCNC (18)
28			1237,48	1169,42	0.0001	15.6897	τCCH2 (76)
27	1204		1224,60	1157,25	168.6202	0.0020	vNC (11) + vNCp (10) + τCCH2 (48)
26		1192	1222,45	1155,22	0.0177	28.0510	vNCp (30) + τCCH2 (24)
25	1159		1189,58	1124,11	70.4249	0.0002	vNCp (44) + δHCNp (16) + τCNCH2p (12)
24		1081	1102,59	1041,95	0.0000	12.5366	vNC (13) + ρCNCH2p (11) + τCNCCp (48)
23	1055		1081,58	1022,09	4.6535	0.0000	ρCCH2 (43) + δHCNp (16) + τCNCCp (11)
22	1001		1022,66	966,41	56.0555	0.0007	vNCp (12) + ρCNCH2p (11) + τHCNC (38) + τCNCO (10)
21			1019,26	963,20	0.0242	5.9847	τHCNC (75) + τCNCO (21)
20			1017,11	961,17	44.5675	0.0010	vNC (12) + ρCNCH2p (11) + τHCNC (34) + τCNCO (10)
19		997	1004,62	949,37	0.0007	10.1833	vCC (73)

Chapitre III : Etude conformationnelle, structurale, électronique et spectroscopique de la 1,4-diformylpipérazine et la 1,4-dithionylpipérazine

18			967,91	914,68	2.2266	0.0001	$\delta\text{CNCp (13)} + \delta\text{NCCp (25)}$
17		847	860,62	813,29	0.0000	1.0754	$\delta\text{NCCp (12)} + \rho\text{CNCH}_2\text{p (56)}$
16	816		829,34	783,73	15.8612	0.0003	$\nu\text{NCp (41)} + \delta\text{NC=O (22)}$
15		800	817,27	772,32	0.0003	10.6912	$\nu\text{CC (58)} + \delta\text{CNC (20)}$
14		654	668,35	631,59	0.0000	7.7864	$\nu\text{NCp (15)} + \nu\text{CC (20)} + \delta\text{CNC (36)}$
13	654		661,95	625,54	9.8717	0.0000	$\nu\text{NCp(11)} + \delta\text{NC=O (23)} + \rho\text{CNCH}_2\text{p (21)} + \tau\text{CNCO (10)}$
12	573		561,23	530,36	9.8717	0.0000	$\nu\text{NCp (16)} + \delta\text{NC=O (14)} + \delta\text{CNCp (27)} + \tau\text{CNCO (15)}$
11		487	485,49	458,79	19.6075	1.1991	$\delta\text{NCCp (43)} + \rho\text{CNCH}_2\text{p (16)}$
10		439	421,11	397,95	0.0000	1.3801	$\delta\text{NCCp (19)} + \rho\text{CNCH}_2\text{p (29)} + \tau\text{CNCCp (13)}$
09		387	384,99	363,82	0.0000	2.8256	$\delta\text{CNC (50)} + \rho\text{CNCH}_2\text{p (15)}$
08			346,27	327,23	17.6618	0.0000	$\delta\text{CNC (14)} + \rho\text{CNCH}_2\text{p (11)} + \tau\text{HCNC (11)} + \tau\text{CNCO (26)}$
07		325	309,39	292,37	27.7067	0.0000	$\delta\text{CNC (15)} + \delta\text{CNCp (13)} + \rho\text{CNCH}_2\text{p(21)} + \beta\text{CCCN (14)}$
06			302,98	286,32	0.0000	5.8964	$\tau\text{HCNC (18)} + \tau\text{CNCO (56)}$
05			288,50	272,63	0.0000	2.9805	$\delta\text{CNC (79)}$
04			249,06	235,36	3.2339	0.0000	$\rho\text{CNCH}_2\text{p (18)} + \tau\text{CNCO (43)}$
03			147,02	138,93	13.3354	0.0000	$\delta\text{CNC (30)} + \tau\text{CNCCp (40)}$
02			72,03	68,07	0.0000	1.6055	$\beta\text{CCCN (86)}$
01			38,42	36,31	6.2381	0.0000	$\tau\text{CNCO (17)} + \beta\text{CCCN (77)}$

^a ref [36]

τ : Torsion (twisting) (déformation angulaire hors du plans)

ω : waiging (balancement) (déformation angulaire hors du plans)

ρ : rotation (déformation angulaire dans le plans)

δ : (cisaillement) déformation angulaire dans le plans

β : déformation angulaire hors du plan

Chapitre III : Etude conformationnelle, structurale, électronique et spectroscopique de la 1,4-diformylpipérazine et la 1,4-dithionylpipérazine

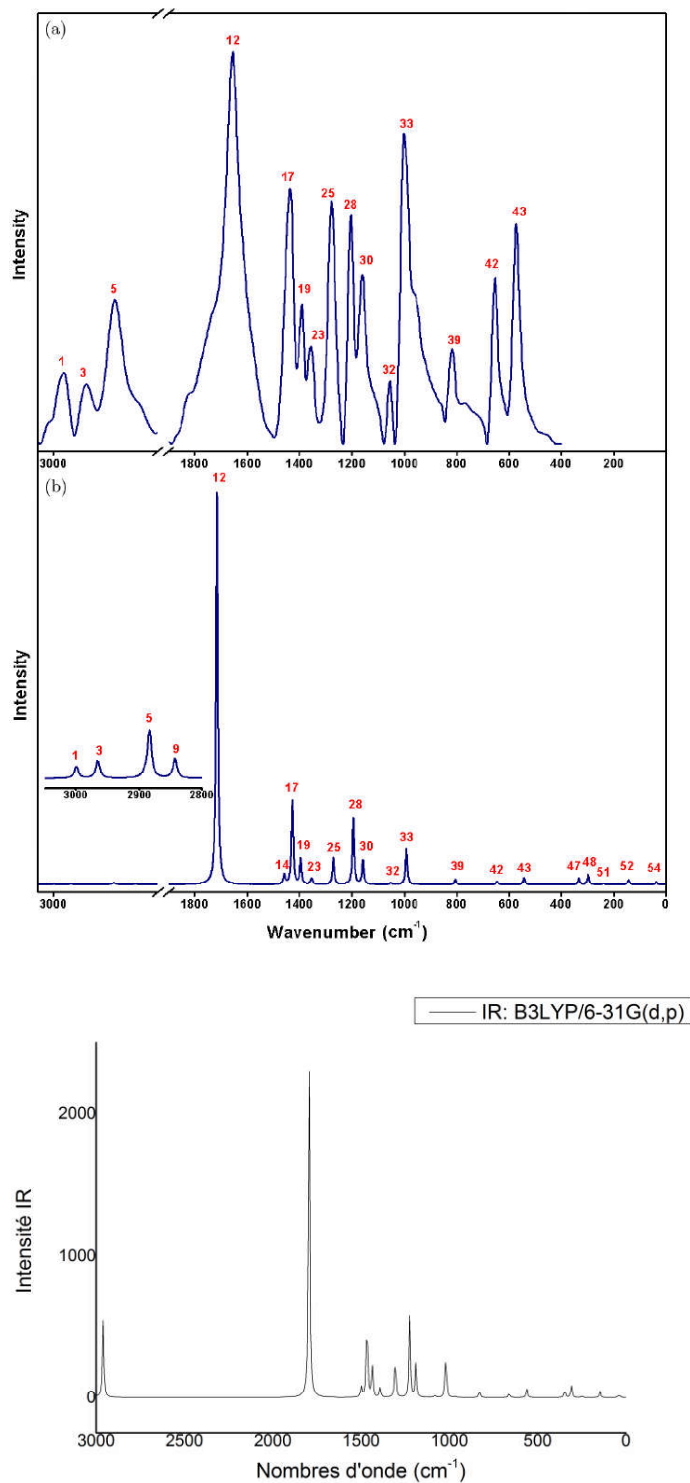


Figure III.9 : Spectre IR expérimentale (a), théorique (b) [36] et calculé théoriquement au niveau B3LYP/6-31G(d,p) (c)

Chapitre III : Etude conformationnelle, structurale, électronique et spectroscopique de la 1,4-diformylpipérazine et la 1,4-dithionylpipérazine

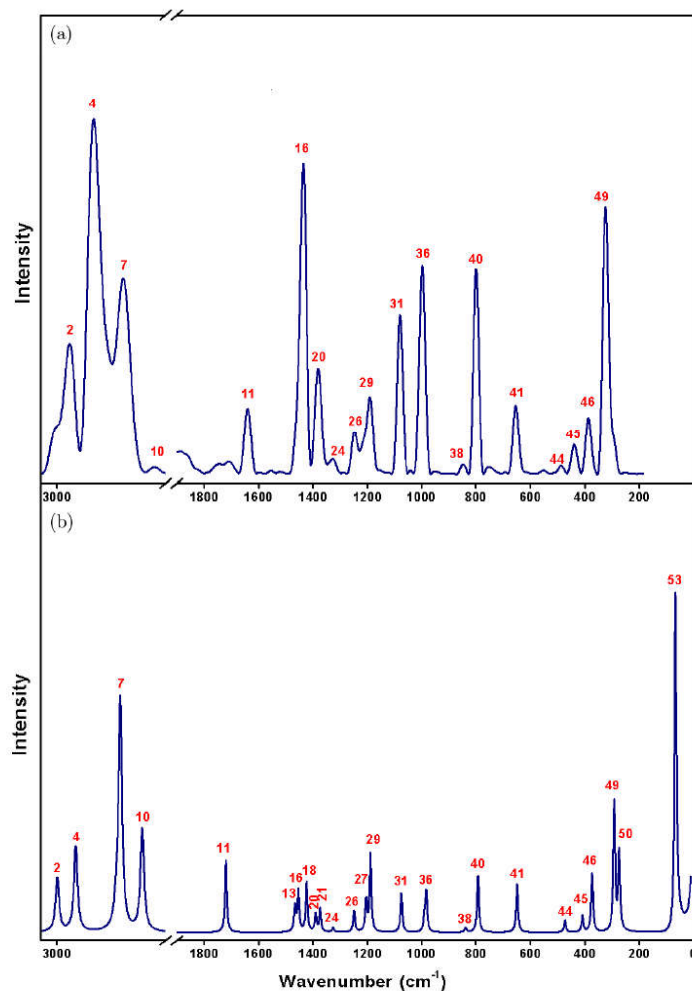
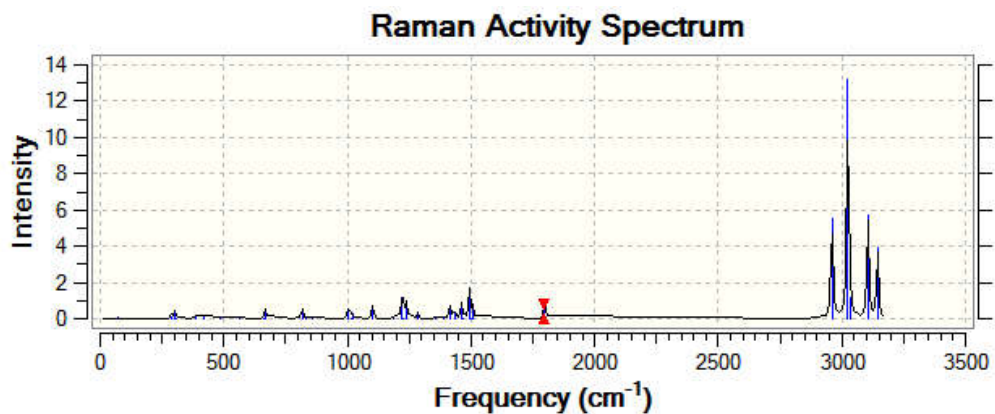


Figure III.10 : Spectre Raman calculé théoriquement (c) au niveau B3LYP/6-31G(d,p) et expérimentale (a), théorique (b) [36]

Chapitre III : Etude conformationnelle, structurale, électronique et spectroscopique de la 1,4-diformylpipérazine et la 1,4-dithionylpipérazine

IV- Etude conformationnelle, structurale, électronique, thermodynamique et spectroscopique de la molécule 1,4-dithionylpipérazine (**41**) :

IV-1 Analyse conformationnelle de la molécule **41** :

Les énergies obtenues par les optimisations de géométrie de la molécule **41** effectuées en phase gazeuse à différent degré de précision (B3LYP et MP2 avec les bases 6-31G(d,p), 6-31G++(d,p) et cc-pvdz) et en présence du solvant : l'eau et le n-octanol, avec le modèle de solvation PCM en utilisant la méthode B3LYP/6-31G(d,p) sont regroupés dans le tableau suivant

Tableau III.11: Energies des conformations Cis et Trans de la molécule **41** et la différence d'énergie entre ces deux conformations en phase gazeuse en utilisant différents niveaux de calcul et présence du solvant eau et n-octanol avec la méthode B3LYP/6-31G(d,p) :

Milieu	Méthode	Conformer	E(Hartree)	Proportion de coexistence (%)	$\Delta E = E_{\text{Trans}} - E_{\text{Cis}}$ (kcal/mol)
Phase gazeuse	B3LYP/6-31G (d,p)	Cis	-1140.551673	27.62	0.5
		Trans	-1140.552509	72.38	
	B3LYP/6-31++G (d,p)	Cis	-1140.562521	28.9	0.5
		Trans	-1140.563331	71.1	
	B3LYP/ cc-pvdz	Cis	-1140.589577	29.94	0.5
		Trans	-1140.590388	70.06	
	MP2/6-31G (d,p)	Cis	-1138.361492	33	0.5
		Trans	-1138.362229	67	
	MP2/6-31++G (d,p)	Cis	-1138.386558	32.15	0.5
		Trans	-1138.387309	67.85	
	MP2/ cc-pvdz	Cis	-1138.412463	32.05	0.5
		Trans	-1138.413193	67.95	
Eau/PCM	B3LYP/6-31G(d,p)	Cis	-1140.571704	46.95	0.1
		Trans	-1140.571805	53.05	
n-octanol/PCM	B3LYP/6-31G(d,p)	Cis	-1140.568590	44.64	0.2
		Trans	-1140.568860	55.36	

Chapitre III : Etude conformationnelle, structurale, électronique et spectroscopique de la 1,4-diformylpipérazine et la 1,4-dithionylpipérazine

Les méthodes de calcul utilisées montrent que la conformation Trans de la molécule **41** est plus stable que la conformation Cis avec des différences d'énergie de l'ordre de 0.5 Kcal/mol. On a trouvé que les valeurs de population de coexistence de la conformation Trans obtenues à différents niveaux utilisés sont plus grandes par rapport à celles de la conformation Cis. L'ajout des orbitales de polarisations et l'utilisation de la base double zeta n'a pas un effet sur la différence. On remarque que l'utilisation de la méthode MP2 augmente les valeurs des énergies. On constate également que l'utilisation du modèle de solvation avec l'eau et n-octanol montre une stabilité presque équivalente aux deux conformations, puisque nous avons obtenu des faibles différences énergétiques valant 0.1 et 0.2 Kcal/mol respectivement. Les proportions de coexistence des deux conformations sont très proche valant 46.95% et 53.05% pour la conformation Cis et Trans respectivement en utilisant l'eau comme solvant. Tandis que l'utilisation du n-octanol donne des proportions égales à 44.64% et 55.36% des conformations Cis et Trans respectivement.

Le tableau III.12 regroupe les résultats du calcul de scan que nous avons effectué sur la molécule **41**. La figure III.12 représente la courbe d'énergie de potentielle de la rotation autour de la liaison C-N obtenu au niveau de la méthode B3LYP/6-31++G(d,p).

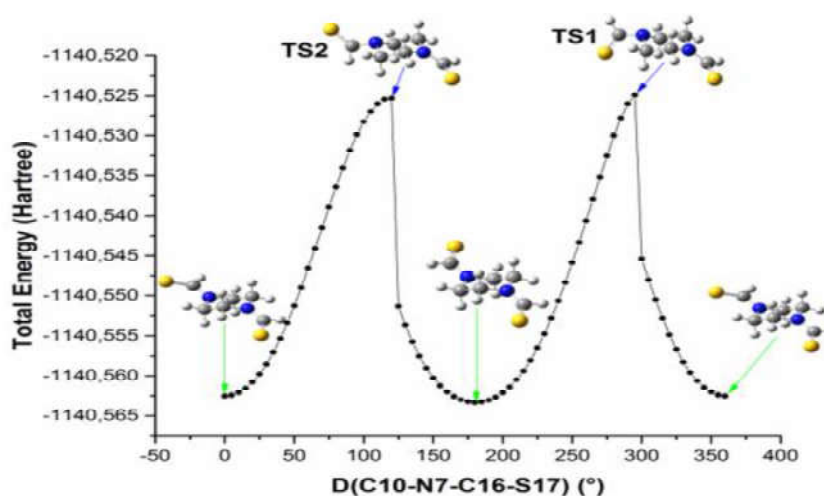


Figure III.12: Courbe d'énergie de potentielle de la rotation autour de la liaison C-N de la molécule **41** obtenu au niveau de la méthode B3LYP/6-31 ++ G (d, p).

Chapitre III : Etude conformationnelle, structurale, électronique et spectroscopique de la 1,4-diformylpipérazine et la 1,4-dithionylpipérazine

Tableau III.12: Barrière rotationnelle autour de la liaison C-N du composé **41** calculée en utilisant différents degrés de précision en phase gazeuse et en présence du solvant : eau et n-octanol :

Milieu	Méthode	Nature de l'état de transition	Barrière rotationnelle (Kcal/mol)
Phase gazeuse	B3LYP/6-31G(d,p)	TS2	24.2
	B3LYP/6-31++G(d,p)		23.4
	B3LYP/cc-pvdz		24.0
	MP2/6-31G(d,p)		20.8
	MP2/6-31++G(d,p)		19.8
	MP2/cc-pvdz		20.9
Eau/PCM	B3LYP/6-31G(d,p)		27.4
n-octanol/PCM	B3LYP/6-31G(d,p)		26.8
Phase gazeuse	B3LYP/6-3G(d,p)	TS1	24.5
	B3LYP/6-31++G(d,p)		23.7
	B3LYP/cc-pvdz		24.2
	MP2/6-31G(d,p)		20.9
	MP2/6-31++G(d,p)		19.9
	MP2/cc-pvdz		20.6
Eau/PCM	B3LYP/6-31G(d,p)		28.7
n-octanol/PCM	B3LYP/6-31G(d,p)		28.0

En analysant les résultats reportés dans ce tableau, nous pouvons remarquer que les barrières rotationnelles des deux états de transition sont très proches indépendamment de la méthode de calcul et la base utilisée. On remarque aussi que les valeurs des barrières rotationnelles diminuent légèrement avec l'ajout des orbitales de diffuse. Contrairement à la base double zeta qui augmente les valeurs de ces barrières. Quant à la méthode MP2, elle prévoit des barrières énergétiques plus faibles par rapport à celles de la méthode DFT. On constate également que l'utilisation du solvant (eau ou n-octanol) augmente la valeur de la barrière de rotation.

IV-2 Paramètres géométrique de la molécule **41** :

Dans le tableau III.3, nous reportons quelques paramètres géométriques optimisés des conformations Cis et Trans de la **41**, calculées niveau B3LYP/6-31G (d, p) et quelques paramètres structuraux expérimentaux d'autres composés tirées de la littérature.

Chapitre III : Etude conformationnelle, structurale, électronique et spectroscopique de la 1,4-diformylpipérazine et la 1,4-dithionylpipérazine

Tableau III.13 : Paramètres géométriques calculés avec la méthode DFT/B3LYP en utilisant la base 6-31G(d,p) des deux conformations Cis et Trans de la molécule **41** et expérimentaux :

Paramètres	Crystal ^{a,b,c;d}	B3LYP/6-31G (d,p)	
		Cis	Trans
Longueurs de liaison			
N ₁ -C ₂	1.4629b	1.461	1.464
N ₇ -C ₄		1.461	1.462
N ₁ -C ₁₁	1.4629b	1.465	1.462
N ₇ -C ₁₀		1.465	1.464
N ₁ -C ₃	1.3391 ^a /1.391 ^d	1.349	1.348
N ₇ -C ₁₆	1.3621 c	1.349	1.348
C ₂ -C ₄	1.511b	1.536	1.534
C ₁₀ -C ₁₁	1.511b	1.532	1.534
C ₃ -S ₁₈	1.2387 ^a / 1.2367 ^c	1.655	1.656
C ₁₆ -S ₁₇	1.224 d	1.655	1.656
Angles de valence			
C ₂ -N ₁ -C ₃	125.53 ^c	122.2	122.4
C ₃ -N ₁ -C ₁₁	119.16 ^c	123.4	123.1
C ₂ -N ₁ -C ₁₁	113.43 ^b	114.4	114.5
C ₁₀ -N ₇ -C ₁₆	121.83 ^a	123.4	122.4
C ₄ -N ₇ -C ₁₆	124.54 ^a	122.2	123.1
C ₄ -N ₇ -C ₁₀		114.4	114.5
N ₁ -C ₂ -C ₄		110.2	109.9
N ₁ -C ₁₁ -C ₁₀		110.4	110.6
C ₂ -C ₄ -N ₇		110.2	110.6
N ₇ -C ₁₀ -C ₁₁		110.4	109.9
N ₁ -C ₃ -S ₁₈	121.45 ^a	128.4	128.4
N ₇ -C ₁₆ -S ₁₇	121.76 ^c	128.4	128.4
Angles dièdres			
N ₇ -C ₄ -C ₂ -N ₁		53.1	52.7
C ₄ -C ₂ -N ₁ -C ₁₁		-55.2	-55.3
C ₂ -N ₁ -C ₁₁ -C ₁₀		54.9	54.9
N ₁ -C ₁₁ -C ₁₀ -N ₇		-52.3	-52.7
C ₁₁ -C ₁₀ -N ₇ -C ₄		54.9	55.3
C ₁₀ -N ₇ -C ₄ -C ₂		-55.2	-54.9
C ₁₆ -N ₇ -C ₁₀ -C ₁₁	-133.4 ^a	-123.6	-123.3
C ₁₆ -N ₇ -C ₄ -C ₂	132.86 ^a	123.3	123.7
C ₃ -N ₁ -C ₁₁ -C ₁₀	-136.92 ^c	-123.6	-123.7
C ₃ -N ₁ -C ₂ -C ₄	137.76 ^c	123.3	123.3
S ₁₇ -C ₁₆ -N ₇ -C ₁₀	-4.88 ^a	-0.6	178.9
S ₁₇ -C ₁₆ -N ₇ -C ₄	-178.37 ^a	-178.9	0.4
S ₁₈ -C ₃ -N ₁ -C ₁₁	176.58 ^c	-0.7	-0.4
S ₁₈ -C ₃ -N ₁ -C ₂	9.51 ^c	-179.0	-178.9

^a 1-[4-(4-Hydroxyphenyl)piperazin-1-yl]-ethanone : ref [27]

Chapitre III : Etude conformationnelle, structurale, électronique et spectroscopique de la 1,4-diformylpipérazine et la 1,4-dithionylpipérazine

^b N,N-Dibenzoylpiperazine : ref [26]

^c 1,4-Bis(2-diazoacetyl)piperazine : ref [28]

^d N,N-diméthylformamide : ref [29]

Nous remarquons que les valeurs théoriques de la longueur de la liaison N-C varient entre 1.461 et 1.465 Å sont en bon accord avec celle de l'expérience qui vaut 1.4629 Å. Les valeurs de cette liaison dans les deux conformations sont très proches.

La valeur de la longueur de la liaison C-C du cycle pipérazinique obtenue théoriquement est comprise entre 1,532 et 1,536 Å dans la conformation Cis et de l'ordre de 1.534 Å dans la conformation Trans. Ces valeurs sont légèrement plus élevées par rapport à la valeur expérimentale dans laquelle la longueur de la liaison C-C est d'environ 1.511 Å. Nous remarquons que la substitution de l'oxygène du groupement carbonyle par le soufre influe sur la valeur de la liaison C-C du pipérazine.

Nous remarquons que la liaison C=S est plus grande que la liaison C=O, qui est en bon accord avec la littérature [37]. Par conséquent, on peut conclure que le composé **41** a une dimension moléculaire plus grande que celle de la molécule **40**. Donc, on peut justifier la différence des activités biologiques entre les molécules contenant l'oxygène et le soufre par la différence du volume moléculaire entre ces deux composés.

Concernant les angles de valence : $C_2-N_1-C_3$, $C_2-N_1-C_{11}$, $C_{10}-N_7-C_{16}$ et $C_4-N_7-C_{16}$, nous remarquons que les valeurs calculées théoriquement sont très proches par rapport à celles de l'expérience. Tandis que la valeur de l'angle $C_3-N_1-C_{11}$ obtenu théoriquement est plus grande par rapport à celle de l'expérimentale. Donc, on constate que la substitution de l'oxygène par le soufre affecte la valeur de cet angle. On constate également que les valeurs des angles de valence de la conformation Cis sont très proches par rapport à celles de la conformation Trans. La valeur de l'angle de valence N-C-S calculée théoriquement vaut 128.4 Å°, est plus élevée par rapport à celle de l'angle N-C-O. Alors la substitution de l'atome d'oxygène par l'atome du soufre a un impact sur les valeurs d'angle de valences de N-C-O (S). La même observation a été notée pour les angles dièdres, puisque les valeurs de ces angles des deux molécules **40** et **41** sont différentes.

Chapitre III : Etude conformationnelle, structurale, électronique et spectroscopique de la 1,4-diformylpipérazine et la 1,4-dithionylpipérazine

IV-3 Moment dipolaire :

Les valeurs de moments dipolaires des deux conformations de la molécule **41** calculés en phase gazeuse au niveau de différentes méthodes de calculs et en présence du solvant : eau et n-octanol avec le modèle de solvation PCM sont regroupés dans le tableau III.4.

Tableau III.14: Moment dipolaire des conformations Cis and Trans calculé dans la phase gazeuse au niveau de différentes méthodes de calculs et en solution avec l'eau et n-octanol en utilisant le niveau de calcul B3LYP/6-31G (d,p) :

μ (Debey)		Cis	Trans
B3LYP/6-31G(d,p)	Gaz	4.8	0.0
	n-Octanol	6.9	0.0
	Eau	7.3	0.0
B3LYP/6-31G++(d,p)		4.8	0.0
B3LYP/cc-pvdz		4.6	0.0
MP2/6-31G (d,p)		5.6	0.0
MP2/6-31G++(d,p)		5.5	0.0
MP2/cc-pvdz		5.4	0.0

Il est à noter que de même pour la molécule **40**, la conformation Trans est centrosymétrique. Leurs valeurs du moment dipolaire sont nulles quelque soit le niveau de calcul et le milieu utilisés. Tandis que les valeurs du moment dipolaire de la conformation Cis est différent de zéro. L'utilisation du solvant augmente la valeur du moment dipolaire. On constate également que les valeurs du moment dipolaire obtenues par la méthode MP2 sont supérieures par rapport à celles obtenues en utilisant la méthode DFT. L'ajout des orbitales diffuses augmente légèrement les valeurs du moment dipolaire dans le cas de la méthode MP2. Tandis qu'avec la méthode DFT les orbitales diffuses n'affecte pas la valeur du moment dipolaire. Contrairement à la base cc-pvdz qui fait diminuer ces valeurs dans le cas des deux méthodes.

Chapitre III : Etude conformationnelle, structurale, électronique et spectroscopique de la 1,4-diformylpipérazine et la 1,4-dithionylpipérazine

IV-4 Calcul des énergies des orbitales HOMO et LUMO et les descripteurs de réactivité globaux :

Les valeurs des énergies des orbitales HOMO et LUMO, le gap énergétique ainsi que les descripteurs de réactivité chimique globaux de la molécule **41** (telles que le potentiel d'ionisation, l'affinité électronique, l'électronégativité, la dureté globale, le potentiel chimique et l'indice global d'électrophilie) ont été calculées en utilisant la fonctionnelle B3LYP avec la base 6-31G(d,p) et regroupées dans le tableau suivant.

Tableau III.15 : Energies des orbitales frontières HOMO et LUMO et le gap énergétique ainsi que les différents descripteurs de réactivité globaux des conformations Cis et Trans de la molécule **41** en utilisant le niveau de calcul B3LYP/6-31G(d,p) :

	Cis	Trans
E	-1140.5517	-1140.5525
HOMO (eV)	-5,9074	-5,9357
LUMO (eV)	-1,2607	-1,2775
ΔE	4,65	4,66
I	5,9074	5,9357
A	1,2607	1,2775
χ	3,5841	3,6066
μ	-3,5841	-3,6066
η	2,3234	2,3291
S	1,1617	1,1646
ω	2,7644	2,7925

Chapitre III : Etude conformationnelle, structurale, électronique et spectroscopique de la 1,4-diformylpipérazine et la 1,4-dithionylpipérazine

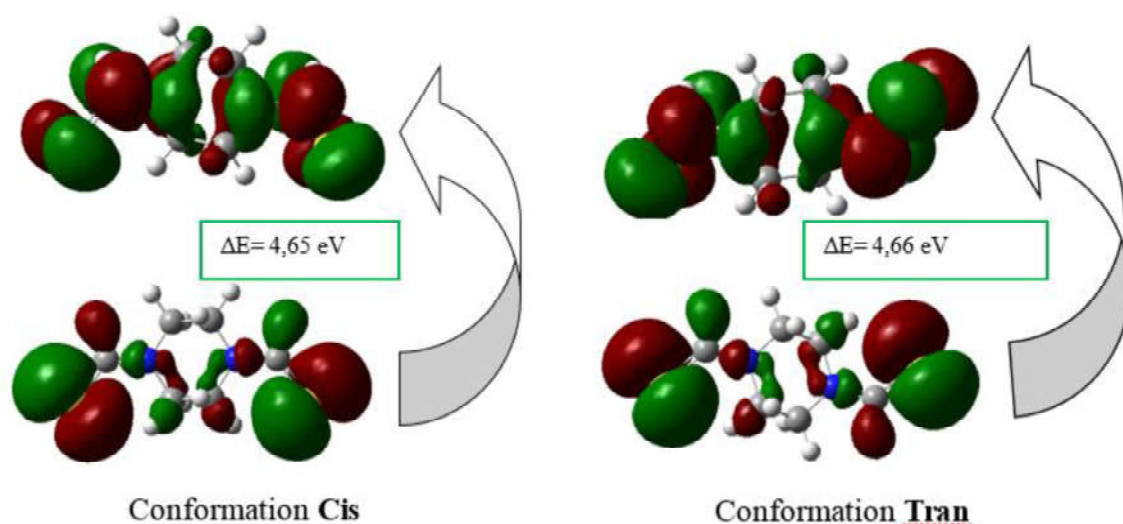


Figure III.13 : Représentation des orbitales HOMO et LUMO ainsi que le gap énergétique des deux conformations Cis et Trans de la molécule 41.

D'après les résultats présentés dans le tableau III.15, on constate que les énergies de la HOMO et la LUMO des deux conformations Cis et Trans sont négatives, ce qui indique que le composé étudié est stable. Nous remarquons également que le gap énergétique de la conformation Trans est légèrement supérieur par rapport à ceux de la conformation Cis. Ce qui confirme que la conformation Trans est plus stable que la Cis. Les valeurs du potentiel d'ionisation, de l'affinité électronique et l'électronégativité de la conformation Trans sont supérieures par rapport à celles de la conformation Cis. A partir des valeurs des indices de réactivité globaux, nous pouvons remarquer que la conformation Trans est plus électrophile que la conformation Cis. Nous constatons aussi que le potentiel chimique de la conformation Trans est faible par rapport à celui de la conformation Cis. Contrairement à la dureté chimique, où sa valeur dans la conformation Trans est légèrement supérieure par rapport à celle dans la conformation Cis. On conclue que le principe de la dureté maximale a été prouvé dans le composé 2.

D'après la figure III.13, on remarque que l'orbitale HOMO est fortement localisé sur la fonction (Liaison) C=S. Cependant l'orbitale LUMO est localisé sur les atomes d'azote du cycle pipérazinique et le groupement thionyl.

Chapitre III : Etude conformationnelle, structurale, électronique et spectroscopique de la 1,4-diformylpipérazine et la 1,4-dithionylpipérazine

IV-5 Etude de la distribution de charge :

Le tableau III.16 regroupe les résultats de la distribution des charges sur les différents sites des conformations Cis et Trans de la molécule 2 calculés suivant analyse de population de Mulliken (MPA), l'analyse de l'orbitale naturelle de liaison (NBO) et l'analyse de population de Tenseurs Polar Atomiques (APT) en utilisant le niveau de calcul B3LYP/6-31G(d,p).

Tableau III.16 : Charges de Mulliken, de NBO et APT des conformations Cis et Trans de la molécule **41** optimisée aux niveaux de calcul B3LYP/6-31G(d,p) :

Atomes	Charge de Mulliken		Charge NBO		Charge APT	
	Cis	Trans	Cis	Trans	Cis	Trans
N1	-0.3465	-0.3465	-0.4223	-0.4219	-0.8160	-0.8124
C2	-0.0566	-0.0661	-0.2712	-0.2726	0.3497	0.3850
C3	-0.0111	-0.0102	-0.1243	-0.1218	0.8536	0.85890
C4	-0.0566	-0.0544	-0.2712	-0.2879	0.3497	0.1800
H5	0.1352	0.1415	0.2451	0.2485	-0.0581	-0.0520
H6	0.1282	0.1300	0.2548	0.2562	-0.0093	-0.0091
N7	-0.3465	-0.3465	-0.4223	-0.4219	-0.8160	-0.8124
H8	0.1282	0.1668	0.2548	0.2837	-0.0093	0.0691
H9	0.1352	0.1300	0.2451	0.2438	-0.0581	-0.0318
C10	-0.0635	-0.0661	-0.2888	-0.2726	0.2228	0.3850
C11	-0.0635	-0.0544	-0.2888	-0.2879	0.2228	0.1800
H12	0.1685	0.1300	0.2846	0.2562	0.0635	-0.0091
H13	0.1356	0.1415	0.2468	0.2485	-0.0283	-0.0520
H14	0.1356	0.1300	0.2468	0.2438	-0.0283	-0.0318
H15	0.1685	0.1668	0.2846	0.2837	0.0635	0.0691
C16	-0.0111	-0.0102	-0.1243	-0.1218	0.8536	0.8589
S17	-0.2172	-0.2217	-0.1488	-0.1546	-0.5866	-0.6006
S18	-0.2172	-0.2217	-0.1488	-0.1546	-0.5866	-0.6006
H19	0.1275	0.1307	0.2241	0.2266	0.0089	0.0128
H20	0.1275	0.1307	0.2241	0.2266	0.0089	0.0128

Chapitre III : Etude conformationnelle, structurale, électronique et spectroscopique de la 1,4-diformylpipérazine et la 1,4-dithionylpipérazine

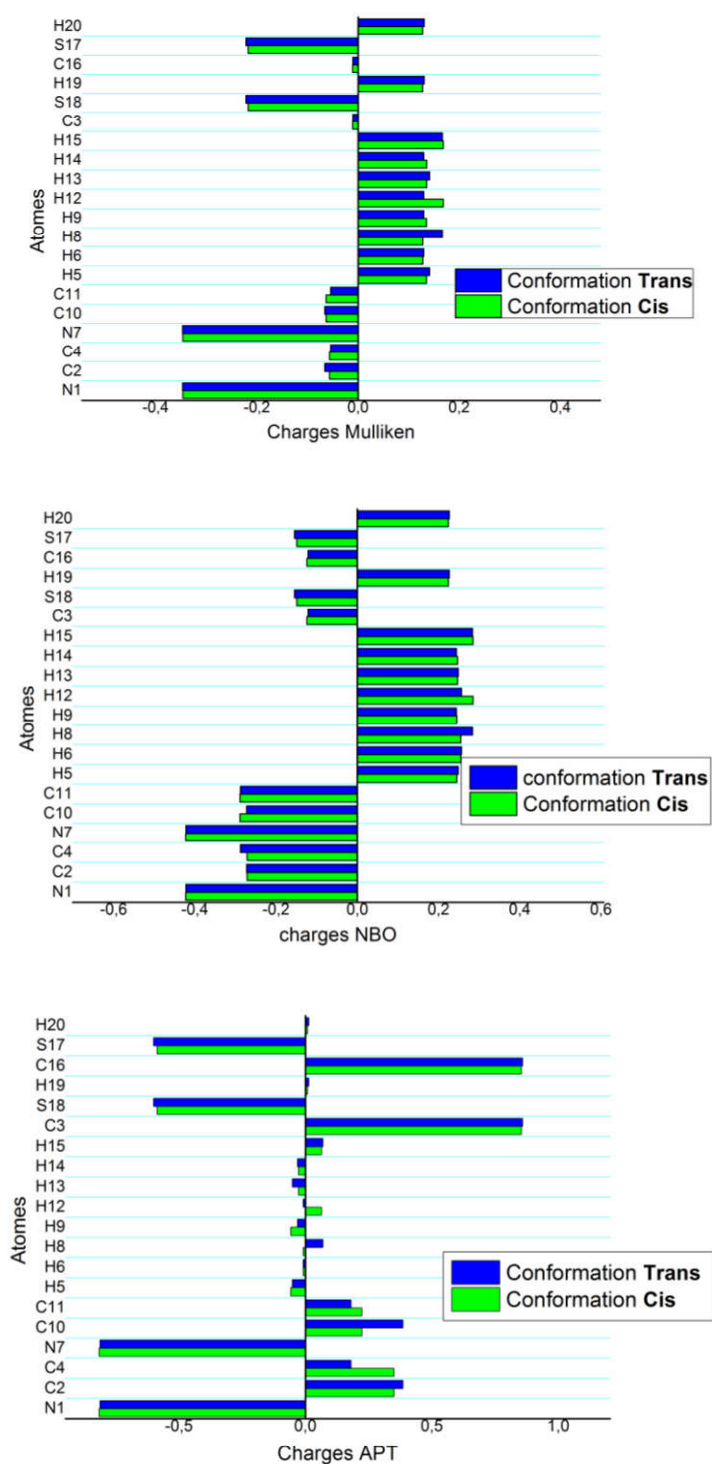


Figure III.14 : Représentation graphique des charges atomiques partielles des conformations Cis et Trans de la molécule **41** calculées avec le niveau B3LYP/6-31G(d,p) en utilisant les analyses de population de Mulliken, NBO et APT.

Chapitre III : Etude conformationnelle, structurale, électronique et spectroscopique de la 1,4-diformylpipérazine et la 1,4-dithionylpipérazine

Nous remarquons que les populations de Mulliken, NBO et APT prévoient que les atomes N₁ et N₇ dans les deux conformations ont des mêmes valeurs maximales de charge négative de l'ordre de -0.3465, -0.422 et -0.816 respectivement. On remarque que les charges des paires d'atomes C₂, C₄ et C₁₀, C₁₁ ont les même valeurs dans la conformation Cis. Cependant elles ont des valeurs différentes dans la conformation Trans. Contrairement aux charges des paires d'atomes C₃, C₁₆ et S₁₇, S₁₈ qui ont les mêmes valeurs dans les deux conformations.

Nous constatons également que les résultats obtenus avec les Population de mulliken et NBO prévoient que les sites {N₁, N₇, C₂, C₄, C₁₀, C₁₁, C₃, C₁₆, S₁₇ et S₁₈} ont une charge nette négative (riches en électrons). Cependant, les autres atomes porte une charge positive, déficients en électrons. Ceci laisse prévoir que ces sont plus favorisés pour une attaque électrophile. Dans la conformation Cis les atomes H₁₂ et H₁₅ portent des charges positives les plus élevée en utilisant l'analyse de Mulliken et NBO, elles valent 0.16845 et 0.28458 respectivement et donc devenu plus acides par rapport aux autres atomes d'hydrogène ayant acquis une charge positive moindre. Cela est dû à la charge négative d'azote du cycle pipérazinique. Contrairement à la conformation Trans les analyses de population du Mulliken et NBO montrent que les atomes H₈ et H₁₅ ont des charges positives les plus élevées de l'ordre de 0.166812 et 0.28373 respectivement, à cause de la symétrie moléculaire dans cette conformation.

Quant à la population APT, elle suggère que les atomes N₁, N₇ portent les charges les plus négatives de l'ordre de -0.816. Les atomes du soufre S₁₇, S₁₈ et les atomes d'hydrogènes ont également des charges négatives. D'autre part, la valeur de la charge positive maximale est obtenue pour les atomes lorsqu' C₃ et C₁₆ avec une valeur de 0.858. Cela est dû aux charges négatives de du soufre S₁₈ et S₁₇ respectivement du groupement carbonyle dans les deux conformations. On note que les autres atomes de carbone ont des charges positives.

On constate également que les valeurs des charges des différents atomes de la molécule **41** sont supérieures par rapport à celles de la molécule **40**.

Chapitre III : Etude conformationnelle, structurale, électronique et spectroscopique de la 1,4-diformylpipérazine et la 1,4-dithionylpipérazine

IV-6 Analyse des Orbitales naturelles de liaison (NBO) :

Les résultats de l'analyse NBO obtenus en utilisant le niveau de calcul B3LYP avec la base 6-31G(d,p) sont reportés dans le tableau III.17. Dans ce tableau, nous avons choisi les interactions ICT les plus importantes qui ont des énergies de stabilisation supérieures à 10 kcal/mol.

Tableau III.17 : Analyse de la théorie de perturbation du second ordre de la matrice de Fock dans la base NBO de la molécule **41** optimisée au niveau de calcul B3LYP/6-31G(d,p) :

Donneur (i)	ED/e	Accepteur (j)	ED/e	E ^{(2)a}	E(i)-E(j) ^b	F(i,j) ^c
II-cis						
n1 (N1)	1.60493	σ^* (C3-S18)	0.36168	80.41	0.21	0.116
n1 (N7)	1.60493	σ^* (C16-S17)	0.36168	80.41	0.21	0.116
n2 (S17)	1.88294	σ^* (N7-C16)	0.06156	12.56	0.67	0.083
n2 (S18)	1.88294	σ^* (N1-C3)	0.06157	12.56	0.67	0.083
II- Trans						
n1 (N1)	1.60396	σ^* (C3-S18)	0.36330	81.04	0.21	0.117
n1 (N7)	1.60395	σ^* (C16-S17)	0.36332	81.04	0.21	0.117
n2 (S17)	1.88326	σ^* (N7-C16)	0.06119	12.44	0.67	0.083
n2 (S18)	1.88328	σ^* (N1-C3)	0.06118	12.44	0.67	0.083

E(2) : Energie de stabilisation.

E(j)-E(i) : Différence d'énergie entre donneur (i) et accepteur (j) des orbitales NBO.

F(i,j) : Elément de la matrice de Fock entre les orbitales NBO (i) et (j).

L'analyse de la théorie des perturbations de second ordre de la matrice de Fock dans NBO montre de fortes interactions intramoléculaires des électrons σ . l'interaction intramoléculaire n1 (N1)/ n1 (N7) \rightarrow σ^* (C3-S18)/ σ^* (C16-S17) entre le doublet libre de l'azote du cycle pipérazinique n(N1) ou l(N7) et l'orbitale vacante anti-liante σ^* (C3-S18) ou σ^* (C16-S17) est la plus forte avec une énergie de stabilisation de l'ordre de 80.41 et 81.04 Kcal/mol dans les conformations Cis et Trans respectivement.

De même, l'interaction entre le doublet non liant de l'atome de soufre du groupement thionyle n2(S17) et les orbitales anti-liantes σ^* (N7-C16) ainsi qu'entre le n2 (S18) et σ^* (N1-C3) participe à la stabilisation du système avec des énergies faibles qui sont égales à 12.56

Chapitre III : Etude conformationnelle, structurale, électronique et spectroscopique de la 1,4-diformylpipérazine et la 1,4-dithionylpipérazine

Kcal/mol dans la conformation Cis et 12.44 Kcal/mol dans la conformation Cis. On voit clairement que la substitution de l'oxygène par le soufre influe et affecte la valeur de l'énergie de stabilisation. On constate également l'absence des interactions entre les doublets non liant de l'atome du soufre S₁₇ et S₁₈ comme donneur et les orbitales antiliantes $\sigma^*(C_{16}-H_{20})$ et $\sigma^*(C_3-H_{19})$ comme accepteur respectivement.

IV-7 Potentiel électrostatique :

Les potentiels électrostatiques $V(r)$ des molécules optimisées ont été calculés au niveau B3LYP / 6-31G (d, p). La Figure III.15 représente Les graphiques du contour MEP (3D) des deux conformations Cis et Trans de la molécule **41** au niveau B3LYP/6-31G(d, p):

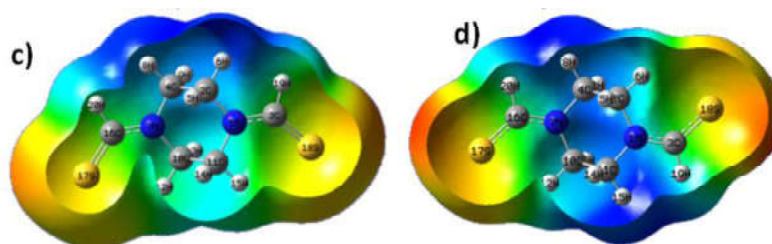


Figure III.15 : Potentiel électrostatique MEP des conformations Cis (c) et Trans (d) de la molécule **41**.

Comme on peut le voir dans la figure III.15, la molécule **41** avec ces deux conformations a un site d'attaque électrophile. La région négative (région rouge) est localisée sur les atomes du soufre du groupement thionyl. Donc on peut dire que le soufre participe dans l'interaction entre la molécule contenant le composé **41** comme structure de base et le récepteur du PAF. En outre, les régions positives maximales (région bleue) sont localisées sur l'atome d'hydrogène, ce qui indique des sites possibles pour une attaque nucléophile.

Chapitre III : Etude conformationnelle, structurale, électronique et spectroscopique de la 1,4-diformylpipérazine et la 1,4-dithionylpipérazine

IV-8 Calcul du coefficient de partage :

Les résultats des calculs du coefficient de partage $\log P$ calculé soit avec la relation empirique (équation 2 défini dans la première partie) ou bien à l'aide du logiciel ACD sont présentés dans le tableau III.18.

Tableau III.18: Energie libre de solvation et valeurs de $\log P$ calculées au niveau B3LYP/6-31G (d, p) des conformations Cis et Trans de la molécule **41** avec les modèles de solvation PCM et SMD :

		Cis	Trans
Modèle SMD	ΔG_{oct} (kcal/mol)	-16.91	-15.89
	ΔG_{w} (kcal/mol)	-12.75	-12.83
	$\log P$	3.06	2.25
Modèle PCM	ΔG_{oct} (kcal/mol)	-10.21	-9.81
	ΔG_{w} (kcal/mol)	-12.04	-11.60
	$\log P$	-1.34	-1.31
$\log P$		-0.96 ± 0.66	

Les résultats présentés dans le tableau III.18, montrent que les valeurs de $\log P$ calculées à l'aide du logiciel ACD pour les conformations Cis et Trans du composé **41** ont montré des faibles propriétés lipophiles ($\log P < 5$) avec des valeurs $\log P$ égale à -0,96 unités. L'utilisation du modèle de solvation PCM donne des valeurs de $\log P$ inférieurs par rapport à celles obtenues par le modèle SMD et qui vaut -1.34 et 3.06 dans la conformation Cis et de l'ordre de -1.31 et 2.25 respectivement. On constate également que les valeurs de $\log P$ de la conformation Trans est légèrement différente par rapport à celle de la conformation Cis. La substitution de l'atome d'oxygène de la fonction carbonyle par un atome de soufre augmente la valeur de $\log P$.

Chapitre III : Etude conformationnelle, structurale, électronique et spectroscopique de la 1,4-diformylpipérazine et la 1,4-dithionylpipérazine

IV-9 Etude Spectroscopique par infrarouge :

Comme la molécule **40**, le composé **41** étudié dans cette partie est constitué également de 56 atomes, il possède donc 162 modes de vibration. Le groupe de symétrie de cette molécule dans la conformation Trans est C_i . Les fréquences de vibration de la conformation la plus stable Trans calculées en utilisant la fonctionnelle B3LYP avec l'approximation harmonique accompagnées de la distribution d'énergie potentielle (PED) avec le facteur d'échelle qui vaut 0.961 et comparées aux fréquences expérimentales [36] sont rassemblées dans le tableau III.20. Le PED a été calculé à l'aide du programme VEDA.7. Aucune fréquence négative n'a été trouvée ce qui confirme que la géométrie optimale de la molécule est située dans un minimum local dans la surface d'énergie potentielle. Les spectres d'absorption infrarouge et Raman (théoriques) sont représentés dans la figure III.17.

Tableau III.19 : Comparaison entre les fréquences infrarouge expérimentales et calculées par la méthode DFT/B3LYP avec la base 6-31G(d,p) de la conformation Trans de la molécule **41**:

N°	Exp		B3LYP/6-31G (d,p)				Assignements des Vibrations (PED ≥10%)
	IR ^a	Raman ^a	Unscalé	Scalé	I _{IR}	I _R	
54	2976		3140,44	2967,72	4.6525	77.1925	$\nu_{as}CH_2$ (99)
53		2977	3137,81	2965,23	17.0913	14.0230	$\nu_{as}CH_2$ (98)
52	2932		3123,14	2951,37	8.9142	1.5686	$\nu_{as}CH_2$ (96)
51		2933	3120,74	2949,10	11.6871	226.9511	$\nu_{as}CH_2$ (96)
50	2876		3103,18	2932,51	29.5410	21.5009	ν_sCH (94)
49			3102,47	2931,83	9.7038	92.3722	ν_sCH (91)
48		2878	3051,99	2884,13	52.4593	0.0168	ν_sCH_2 (97)
47			3042,24	2874,92	32.3367	28.6022	ν_sCH_2 (95)
46			3041,13	2873,87	7.5889	327.0566	νCH (94)
45		2820	3031,60	2864,86	12.5694	0.0420	νCH (97)
44		1641	1529,10	1445,00	589.1640	0.0019	νNC (36) + δCH_2 (24)
43	1655		1525,03	1441,15	0.8296	15.0439	νNC (33) + δCH_2 (23)
42			1498,25	1415,85	2.3837	18.3929	δCH_2 (57)
41			1492,84	1410,73	10.9511	0.0017	δCH_2 (80)
40			1491,96	1409,90	59.2337	27.8649	δCH_2 (74)
39		1436	1486,57	1404,81	258.6115	0.0002	νNC (12) + δCH_2 (64)
38	1437		1437,63	1358,56	58.8075	0.0001	$\delta HC=S$ (37)
37			1424,73	1346,37	0.2619	15.0111	$\delta HC=S$ (50)
36	1391		1404,89	1327,62	0.0693	48.9075	ωCH_2 (72)

Chapitre III : Etude conformationnelle, structurale, électronique et spectroscopique de la 1,4-diformylpipérazine et la 1,4-dithionylpipérazine

35		1382	1391,36	1314,84	27.3884	0.0000	ω CNCH ₂ p (58)
34			1381,52	1305,54	43.2166	0.0001	ω CCH ₂ (48) + δ CNH ₂ (11)
33			1363,35	1288,37	0.2256	3.1004	ω CNCH ₂ p (80)
32	1356		1287,13	1216,34	53.0750	0.0002	τ CCH ₂ (35)
31		1328	1270,85	1200,95	0.0234	64.5252	ν NC (19) + τ CCH ₂ (28)
30	1277		1241,53	1173,25	398.3586	0.0003	ν NC (18) + τ CCH ₂ (11) + δ CNH ₂ (36)
29		1248	1237,20	1169,15	0.1147	12.2122	τ CCH ₂ (20) + δ CNH ₂ (48)
28			1213,27	1146,54	0.0491	8.0072	ν NCp (46) + τ CCH ₂ (11)
27	1204		1168,52	1104,25	43.7034	0.0000	ν NCp (62)
26		1192	1122,74	1060,99	0.1022	2.3600	τ CNCCp (37)
25	1159		1075,99	1016,81	4.4837	0.0001	ν NCp (14) + δ CNH ₂ (13) + ρ CNCH ₂ p (37)
24		1081	1043,32	985,94	189.8031	0.0055	ν S=C (39) + δ NCCp (13)
23	1055		1040,76	983,52	13.1626	78.1959	ν NCp (17) + ν CC (26) + ν S=C (17)
22	1001		1014,73	958,92	36.9455	0.0000	ν NCp (28) + δ NCCp (11)
21			970,51	917,13	0.0551	14.5693	ν CC (32) + ν S=C (30)
20			943,46	891,57	14.4799	0.0001	ν NCp (12) + ν S=C (20) + δ NCCp (19)
19		997	920,89	870,24	0.2668	5.5407	τ HCNC (81) + τ SCNC (11)
18			916,85	866,42	19.1411	0.0021	τ HCNC (78)
17		847	849,51	802,79	0.0071	0.9581	ν NCp (15) + ρ CNCH ₂ p (60)
16	816		789,37	745,96	1.2095	0.0000	ν NC (13) + ν NCp (36)
15		800	778,24	735,44	0.0479	11.7932	ν NCp (55)
14		654	630,85	596,15	10.2218	0.0001	δ NCCp (37) + τ CNCC (24)
13	654		555,63	525,07	0.0037	6.9299	δ CNC (17) + δ NCCp (10) + δ SCN (23)
12	573		485,14	458,46	0.0802	0.7455	δ NCCp (39) +
11		487	466,23	440,59	18.5648	0.0000	ν S=C (10) + δ CNC (15) + δ SCN (22)
10		439	437,38	413,32	0.0225	2.5360	δ NCCp (13) + τ CNCH ₂ p (37) + τ CNCCp (10)
09		387	369,58	349,25	0.0521	7.6423	δ CNC (25) + δ NCCp (30)
08			338,90	320,26	12.4401	0.0000	τ CNCH ₂ p (26) + τ CNCC (10) + β CCCN (24)
07		325	303,74	287,03	5.0029	0.0000	δ CNC (16) + δ SCN (29) + ρ CNCH ₂ p (12) + τ CNCCp (14)
06			261,30	246,93	0.0021	8.4471	τ SCNC (52) + β CCCN (12)
05			234,03	221,16	0.0201	7.5061	δ CNC (25) + δ SCN (44)
04			218,38	206,37	2.2376	0.0001	τ CNCC (11) + τ SCNC (47)
03			112,28	106,11	10.3274	0.0000	δ CNC (36) + τ CNCCp (32)
02			64,41	60,87	0.0335	3.6029	τ SCNC (19) + β CCCN (66)
01			28,86	27,27	7.1612	0.0000	τ CNCC (13) + τ SCNC (13) + β CCCN (64)

^a ref [36]

τ : Torsion (twisting) (déformation angulaire hors du plans)

ω : waiging (balancement) (déformation angulaire hors du plans)

ρ : rotation (déformation angulaire dans le plans)

δ : Cisaillement (déformation angulaire dans le plans)

β : déformation angulaire hors du plan

Chapitre III : Etude conformationnelle, structurale, électronique et spectroscopique de la 1,4-diformylpipérazine et la 1,4-dithionylpipérazine

Les mouvements vibrationnels importants observés pour cette molécule sont :

a- Vibration d'élongation CH₂ (ν_{CH_2})

Les fréquences de vibration d'élongation CH₂ asymétrique du pipérazine sont observées à 2976 et 2932 cm⁻¹ (IR modes 54 et 52 respectivement) et 2977, 2933 cm⁻¹ (R modes 53 et 51). Les valeurs théoriques correspondantes à ces élongations sont assignées à 2967,72-2949,10cm⁻¹. Cependant les fréquences d'élongation CH₂ symétrique (modes 50,49 et 48) se produisent à 2876 cm⁻¹ (IR) et 2878 cm⁻¹ (R). Leurs valeurs calculées théoriquement sont de l'ordre de : 2932,51; 2931,83; 2884,13 et 2874,92 cm⁻¹. Un bon accord entre les valeurs théoriques et celles de l'expérimental est observé pour l'élongation CH₂. Donc la substitution de l'oxygène par le soufre n'affecte pas la valeur de cette élongation.

b- Vibration du groupement thionyle

Les vibrations d'élongation CH (ν_{CH} mode 45) sont observées expérimentalement à 2820 cm⁻¹ (R). Alors que les valeurs calculées théoriquement valent 2873,87 et 2864,86 cm⁻¹, ce qui montr un excellent accord avec les données expérimentales. Les vibrations d'élongation C=S des composés thiocarbonyle apparaissent dans la région 1050-1200 cm⁻¹ [3]. Dans la molécule **41**, les vibrations d'élongation C=S ($\nu_{\text{C=S}}$) du groupement thionyl calculées théoriquement ont des valeurs comprises dans l'intervalle [985,94-891,57] cm⁻¹ (mode 24 et 20). Les bandes de vibration qui correspond aux déformations angulaire $\delta_{\text{HC=S}}$ calculées théoriquement ont des fréquences de l'ordre de 1358,56 et 1346,37 cm⁻¹ (modes 38 et 37 respectivement). Tandis que les fréquences de vibration calculées théoriquement valant 525,07 (mode 13) ; 440,59 (mode 11) ; 287,03 (mode 7) ; 221,16 (mode 5) correspondent à la déformation angulaire $\delta_{\text{S=CN}}$.

c- Vibration d'élongation C-N (ν_{CN})

Les modes 38 et 24 qui correspondent à la vibration d'élongation C-N (ν_{CN}) entre le cycle pipérazinique et le groupe thionyle sont mesurés à 1437 cm⁻¹ (IR) et 1081 cm⁻¹ (R) respectivement. Alors que les valeurs théoriques sont comprises dans la fourchette [1146,54 - 735,44] cm⁻¹ (du mode 28 au 15), dont le mode 27 présente une valeur maximale du PED avec une fréquence égale à 1104,2514 cm⁻¹. Cependant, les vibrations d'élongation CN (ν_{CNp})

Chapitre III : Etude conformationnelle, structurale, électronique et spectroscopique de la 1,4-diformylpipérazine et la 1,4-dithionylpipérazine

du cycle pipérazinique sont observées expérimentalement dans l'intervalle [1277–654] cm^{-1} (qui correspond aux modes 30, 29, 27, 25, 16, 15 et 13). Cette vibration est estimée par le calcul théorique dans la fourchette 1445,00 - 1173,25 cm^{-1} (du mode 44 jusqu'au 30). Donc on peut conclure que la substitution de l'oxygène par le soufre influe sur les valeurs des fréquences d'élongation CN (ν_{CN}) et CN_p (ν_{CN_p}) car ces atomes de carbone et d'azote sont proches du soufre.

d- Autres vibrations

Les vibrations d'élongation C-C (ν_{CC}) (modes : 31 et 19) observés expérimentalement à 1328 cm^{-1} et 997 cm^{-1} sont actifs en Raman tandis que la vibration d'élongation C-C (mode 32) rapportée à 1356 cm^{-1} est active en IR. Le calcul théorique suggère que le mode de vibration CC à des valeurs de fréquence de l'ordre de 983,5182 et 917,13195 cm^{-1} (mode 23 et 21 respectivement). Les bandes observées à 573 cm^{-1} (IR)/387 cm^{-1} (R) et 487 cm^{-1} (R) correspondent aux vibrations de déformation CNC (mode 12/9) et CCN (mode 11) respectivement. Cependant les valeurs théoriques de ces vibrations valent 525,07 cm^{-1} (mode 13) ; 440,59 cm^{-1} (mode 11) ; 349,25 cm^{-1} (mode 9) ; 287,03 cm^{-1} (mode 7) et 221,16 cm^{-1} (mode 5) pour les vibrations de déformation CNC et 985,9374 cm^{-1} (mode 24) ; 958,91985 cm^{-1} (mode 22) ; 891,5697 cm^{-1} (mode 20) ; 596,15325 cm^{-1} (mode 14) cm^{-1} pour les vibrations de déformation CCN.

Chapitre III : Etude conformationnelle, structurale, électronique et spectroscopique de la 1,4-diformylpipérazine et la 1,4-dithionylpipérazine

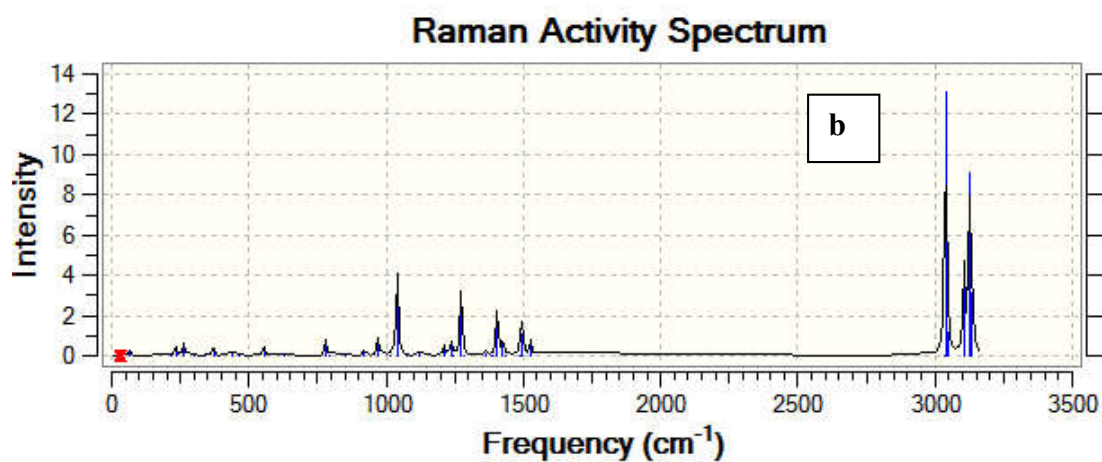
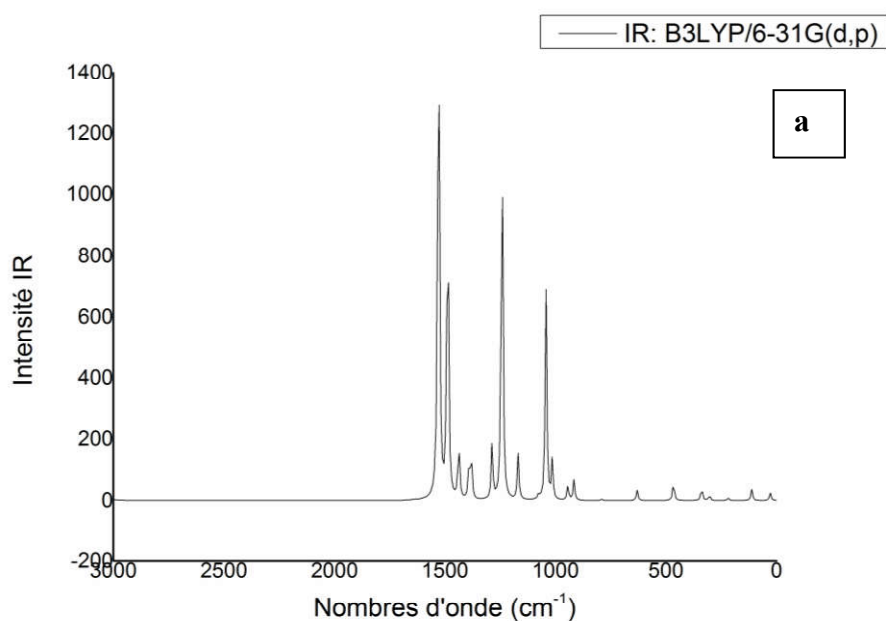


Figure III.17 : Spectres IR (a) et Raman (b) de la molécule **41** obtenus théoriquement au niveau B3LYP/6-31G(d,p)

Chapitre III : Etude conformationnelle, structurale, électronique et spectroscopique de la 1,4-diformylpipérazine et la 1,4-dithionylpipérazine

Conclusion :

Le travail présenté dans ce chapitre a pour objectif l'étude conformationnelle et structurale des deux molécules **40** et **41**. Ces études ont pour objectif de voir l'effet de substitution de l'oxygène par le soufre sur les propriétés structurales, électroniques et spectroscopiques.

Les deux molécules sont d'abord étudiées sous l'angle de la structure, puis sous l'angle de la réactivité vis-à-vis des attaques électrophile et nucléophile. Nous nous sommes attachés, dans un premier temps, à l'étude de la stabilité des composés étudiés et toutes les conformations possibles ont été, bien envisagées dans cette étude. Les résultats obtenus montrent que pour les deux molécules (**40** et **41**) la conformation Trans est plus stable par rapport à la conformation Cis. Donc on peut conclure que la substitution de l'oxygène par le soufre n'affecte pas l'ordre de stabilité.

Nous avons procédé à une étude théorique détaillée en utilisant les méthodes de chimie quantique afin de déterminer les propriétés structurales et spectroscopiques des deux molécules. Les calculs étant effectués à l'aide de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) en utilisant la fonctionnelle B3LYP avec la base 6-31G (d,p) implémentées dans le programme Gaussian 09W. Les paramètres géométriques de la conformation la plus stable ont été aussi déterminés et comparés à l'expérience. Il apparaît de façon significative que les calculs obtenus sont en parfait accord avec les données expérimentales. En outre, les résultats spectroscopiques théoriques ont montré que les calculs théoriques reproduisent bien les spectres expérimentaux IR où toutes les vibrations ont été identifiées. La substitution de l'oxygène du groupement carbonyle par le soufre influe sur quelques paramètres géométriques et quelques modes de vibrations.

Quelques propriétés électroniques et de réactivités chimiques telles que les énergies des orbitales frontières, les charges atomiques nettes et les descripteurs duals de la réactivité, ont également été déterminées. Les valeurs du moment dipolaire montrent que la conformation Trans est centro-symétrique puisqu'elles sont nulles. Contrairement à la conformation cis qui possède des valeurs du moment dipolaire élevées.

Le calcul des charges atomiques montre que l'attaque électrophile sur les molécules étudiées était prévue de se produire sur les atomes d'oxygène/soufre, de carbone et d'azote. Il montre

Chapitre III : Etude conformationnelle, structurale, électronique et spectroscopique de la 1,4-diformylpipérazine et la 1,4-dithionylpipérazine

également que l'oxygène et le soufre participent dans l'interaction entre ces molécule et le récepteur du PAF. On conclue que la substitution de l'oxygène par le soufre influe également sur les valeurs des propriétés électroniques et les indices de réactivité, ce qui explique la différence d'activité biologique des molécules à base de 1,4-diformylpipérazine et 1,4-dithionylpipérazine.

Le calcul des coefficients de partage log P montre que la molécule **41** est plus soluble dans les grèses par rapport à la molécule **40**.

**Bibliographie**

- [1] Schmid, L., Canonica, A., & Baiker, A. (2003). Ruthenium-catalysed formylation of amines with dense carbon dioxide as C1-source. *Applied catalysis A: general*, 255(1), 23-33.
- [2] Desai, B., Danks, T. N., & Wagner, G. (2005). Thermal and microwave-assisted N-formylation using solid-supported reagents. *Tetrahedron letters*, 46(6), 955-957.
- [3] « Caractéristiques IR des aldéhydes et cétones ». [En ligne]. Disponible sur: http://www.sciences-en-ligne.com/DIST/Data/Ressources/lic2/chimie/chi_gen/spectro/ir/ald_cet.htm. [Consulté le: 01-mars-2018].
- [4] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2010. Gaussian 09, Revision B.01.
- [5] Becke, A. D., (1993). Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *The Journal of chemical physics*, 98(7), 5648-5652.
- [6] Hehre, W. J., Random, L. Schleyer, P. V. R., & Pople, J. A. (1986). Ab Initio Molecular Orbital Theory. *Journal of Computational Chemistry*, 7(3), 379-379.
- [7] Woon, D. E., & Dunning Jr, T. H. (1993). Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. III. The atoms aluminum through argon. *The Journal of chemical physics*, 98(2), 1358-1371.
- [8] Dunning Jr, T. H. (1989). Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. I. The atoms boron through neon and hydrogen. *The Journal of chemical physics*, 90(2), 1007-1023.
- [9] Miertus, S., & Tomasi, J. (1982). Approximate evaluations of the electrostatic free energy and internal energy changes in solution processes. *Chemical physics*, 65(2), 239-245.



- [10] Politzer, P., & Abu-Awwad, F. (1998). A comparative analysis of Hartree-Fock and Kohn-Sham orbital energies. *Theoretical Chemistry Accounts*, 99(2), 83-87.
- [11] Mulliken, R. S. (1934). A new electroaffinity scale; together with data on valence states and on valence ionization potentials and electron affinities. *The Journal of Chemical Physics*, 2(11), 782-793.
- [12] Pearson, R. G. (1989). Absolute electronegativity and hardness: applications to organic chemistry. *The Journal of Organic Chemistry*, 54(6), 1423-1430.
- [13] Pearson, R. G. (1997). *Chemical hardness—Applications from Molecules to Solids*. Wiley-VCH.
- [14] Parr, R. G., Donnelly, R. A., Levy, M., & Palke, W. E. (1978). Electronegativity: the density functional viewpoint. *The Journal of Chemical Physics*, 68(8), 3801-3807.
- [15] Padmanabhan, J., Parthasarathi, R., Subramanian, V., & Chattaraj, P. K. (2007). Electrophilicity-based charge transfer descriptor. *The Journal of Physical Chemistry A*, 111(7), 1358-1361.
- [16] Parr, R. G., Szentpaly, L. V., & Liu, S. (1999). Electrophilicity index. *Journal of the American Chemical Society*, 121(9), 1922-1924.
- [17] Chattaraj, P. K., Maiti, B., & Sarkar, U. (2003). Philicity: a unified treatment of chemical reactivity and selectivity. *The Journal of Physical Chemistry A*, 107(25), 4973-4975.
- [18] Koopmans, T. (1934). Über die Zuordnung von Wellenfunktionen und Eigenwerten zu den einzelnen Elektronen eines Atoms. *Physica*, 1(1-6), 104-113.
- [19] Ferreira, M. M. (1993). Population analysis from atomic polar tensors?. *Journal of molecular structure*, 294, 75-78.
- [20] Reed, A. E., Curtiss, L. A., & Weinhold, F. (1988). Intermolecular interactions from a natural bond orbital, donor-acceptor viewpoint. *Chemical Reviews*, 88(6), 899-926.
- [21] Szafran, M., Komasa, A., & Bartoszak-Adamska, E. (2007). Crystal and molecular structure of 4-carboxypiperidinium chloride (4-piperidinecarboxylic acid hydrochloride). *Journal of molecular structure*, 827(1), 101-107.
- [22] Sebastian, S., & Sundaraganesan, N. (2010). The spectroscopic (FT-IR, FT-IR gas phase, FT-Raman and UV) and NBO analysis of 4-Hydroxypiperidine by density functional method. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 75(3), 941-952.



- [23] Tamer, Ö., Avcı, D., & Atalay, Y. (2015). Synthesis, X-ray structure, spectroscopic characterization and nonlinear optical properties of Nickel (II) complex with picolinate: A combined experimental and theoretical study. *Journal of Molecular Structure*, 1098, 12-20.
- [24] Altürk, S., Tamer, Ö., Avcı, D., & Atalay, Y. (2015). Synthesis, spectroscopic characterization, second and third-order nonlinear optical properties, and DFT calculations of a novel Mn (II) complex. *Journal of Organometallic Chemistry*, 797, 110-119.
- [25] ADC/Chemsketch log plug-in (Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, Canada), 2012 <http://www.acdlabs.com>.
- [26] Zheng, P. W., Wang, W., & Duan, X. M. (2005). N, N'-Dibenzoylpiperazine. *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*, 61(8), o2513-o2514.
- [27] Kavitha, C. N., Jasinski, J. P., Anderson, B. J., Yathirajan, H. S., & Kaur, M. (2013). 1-[4-(4-Hydroxyphenyl) piperazin-1-yl] ethanone. *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*, 69(11), o1671-o1671.
- [28] Kaupang, Å., Görbitz, C. H., & Bonge-Hansen, T. (2013). 1, 4-Bis (2-diazoacetyl) piperazine. *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*, 69(8), o1241-o1241.
- [29] Shundalau, M. B., Chybirai, P. S., Komyak, A. I., Zazhugin, A. P., Ksenofontov, M. A., & Umreiko, D. S. (2011). Modeling of structures and calculation of IR vibrational spectra of N, N-dimethylformamide dimers by density functional theory. *Journal of Applied Spectroscopy*, 78(3), 326-336.
- [30] Mulliken, R. S. (1934). A new electroaffinity scale; together with data on valence states and on valence ionization potentials and electron affinities. *The Journal of Chemical Physics*, 2(11), 782-793.
- [31] Yang, W., & Parr, R. G. (1985). Hardness, softness, and the Fukui function in the electronic theory of metals and catalysis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 82(20), 6723-6726.
- [32] Parr, R. G., & Pearson, R. G. (1983). Absolute hardness: companion parameter to absolute electronegativity. *Journal of the American Chemical Society*, 105(26), 7512-7516.
- [33] Parr, R. G., Szentpaly, L. V., & Liu, S. (1999). Electrophilicity index. *Journal of the American Chemical Society*, 121(9), 1922-1924.
- [34] Scrocco, E., & Tomasi, J. (1978). Electronic molecular structure, reactivity and intermolecular forces: an heuristic interpretation by means of electrostatic molecular potentials. In *Advances in quantum chemistry* (Vol. 11, pp. 115-193). Academic Press.



- [35] Bakht, M. A., Yar, M. S., Abdel-Hamid, S. G., Al Qasoumi, S. I., & Samad, A. (2010). Molecular properties prediction, synthesis and antimicrobial activity of some newer oxadiazole derivatives. *European journal of medicinal chemistry*, 45(12), 5862-5869.
- [36] Parlak, C., Tursun, M., Chidan Kumar, C. S., Bilge, D., Kazanci, N., Rhyman, L., & Ramasami, P. (2015). Halogen and solvent effects on the conformational, vibrational and electronic properties of 1, 4-diformylpiperazine: A combined experimental and DFT study. *Journal of Theoretical and Computational Chemistry*, 14(07), 1550050.
- [37] Alomar, K., Khan, M. A., Allain, M., & Bouet, G. (2009). « Synthesis, crystal structure and characterization of 3-thiophene aldehyde thiosemicarbazone and its complexes with cobalt(II), nickel(II) and copper(II) », *Polyhedron*, vol. 28, n° 7, p. 1273-1280, mai 2009.

Chapitre IV : Etude de quelques propriétés structurales et électroniques des dérivés benzoylé de la pipérazine

I- Introduction :

Dans ce chapitre nous nous sommes intéressés à l'étude des composés : 1,4-dibenzoylpipérazine ; 1,4-di(3-méthoxybenzoyl)pipérazine ; 1,4-di(3,4-diméthoxybenzoyl)pipérazine et 1,4-di(3,4,5-triméthoxybenzoyl)pipérazine.

La structure cristalline du composé 1,4-dibenzoylpipérazine est présentée dans la figure ci-dessus.

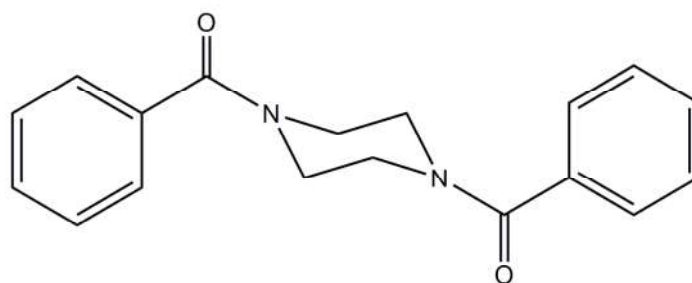


Figure IV.1 : Structure du composé 1,4-dibenzoylpipérazine (**42**)

Dans la structure de ce composé, $C_{18}H_{18}N_2O_2$, le cycle pipérazinique adopte une conformation chaise et les deux cycles phényle sont parallèles. Ce composé cristallise dans le groupe d'espace $Pbca$ du système Orthorhombique. Le nombre de molécules par maille (Z) égale à 4. Les *paramètres* de mailles sont : $a = 7.8486 (13) \text{ \AA}$, $b = 6.8254 (12) \text{ \AA}$, $c = 28.771 (5) \text{ \AA}$ et $\theta = 2.8-26.4^\circ$. Le volume de la mail élémentaire est $V = 1541.3 (5) \text{ \AA}^3$ [1]. La molécule possède un centre d'inversion cristallographiquement imposé (Figure IV.1). Dans la structure cristalline, de faibles liaisons hydrogène intermoléculaires de type $C-H \cdots O$ relient les molécules en rubans le long de l'axe b [1]. La molécule 1,4-dibenzoylpipérazine (**42**) a été préparée par Lewis et al. 2003 [1].

Chapitre IV : Etude de quelques propriétés structurales et électroniques des dérivés benzoylé de la pipérazine

La molécule 1,4-di(3-méthoxy-benzoyl)pipérazine, (**43**) (Figure IV.2) est obtenue par la substitution de l'hydrogène du carbone -3 en position méta du groupement phényle par un méthoxy.

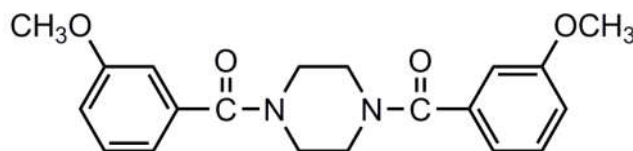


Figure IV.2 : Structure de la molécule 1,4-di(3-diméthoxy-benzoyl)pipérazine (**43**)

Cependant la molécule 1,4-di(3,4-diméthoxy-benzoyl)pipérazine (**44**) présentée dans la Figure IV.3 est obtenue par l'introduction des deux groupements méthoxy en position méta et para de la molécule 1,4-dibenzoylpipérazine.

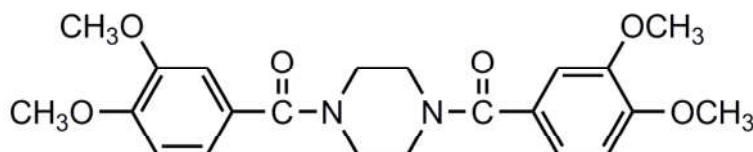


Figure IV.3 : Structure de la molécule 1,4-di(3,4-diméthoxy-benzoyl)pipérazine (**44**)

La molécule 1,4-di(3,4,5-triméthoxybenzoyl)pipérazine, nommée **18** (Figure IV.4) est obtenue on ajoutant un troisième groupement méthoxy (substitution de l'hydrogène par la fonction OMe) en position méta à la molécule 1,4-di(3,4-diméthoxybenzoyl)pipérazine. Cette molécule n'est pas active contre le VIH mais elle présente une activité anti-PAF avec une concentration d'inhibition $CI_{50} = 1.78 \mu M$ [2].

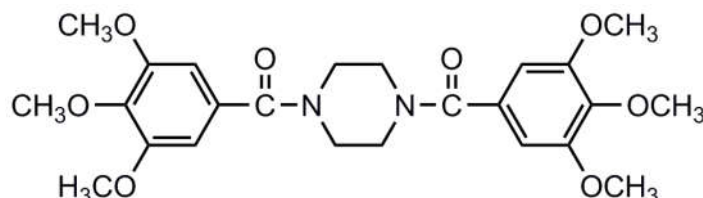


Figure IV.4 : Structure de la molécule 1,4-di(3,4,5-triméthoxy-benzoyl)pipérazine (**18**)

La présence des deux groupements carbonyle dans ces molécules donne lieu à deux conformations : Cisoïde (Cis) et Transoïde (Trans). Notre objectif est de chercher les

Chapitre IV : Etude de quelques propriétés structurales et électroniques des dérivés benzoylé de la pipérazine

conformations les plus stables des molécules étudiées. Un autre objectif est de voir et comprendre l'effet de l'ajout des groupements méthoxy sur les propriétés structurales et électroniques.

II- Détails de calculs

Nous avons effectué des calculs d'optimisation de géométrie libres des deux conformations Cis et Trans des quatre molécules. Ces calculs sont de différents degré de précision, il s'agit de calculs de type ab initio HF, DFT avec la fonctionnelle B3LYP et la méthode MP2 avec différentes bases (6-31G, 6-31G(d), 6-31G(d,p) et 6-31G+(d,p)) et les méthodes semi-empiriques AM1 et PM3. Les paramètres géométriques de la structure la plus stable de la molécule 1,4-dibenzoylpipérazine ont été déterminés. Une structure expérimentale détaillée obtenue par diffraction de rayons X a été donnée pour ce composé. La comparaison entre les structures expérimentale et théorique nous permettra de tester la validité des méthodes de calculs utilisées.

Concernant les molécules 1,4-(3-méthoxybenzoyl)pipérazine, 1,4-(3,4-diméthoxybenzoyl)pipérazine et 1,4-(3,4,5-triméthoxybenzoyl)pipérazine, Le calcul de quelques paramètres géométriques tels que les distances inter-oxygène entre les groupements méthoxy et entre les fonctions carbonyle ont été également effectué après optimisation de géométrie. Dans un second temps, nous avons calculé, après optimisation de géométrie, quelques propriétés électroniques, tels que les énergies des orbitales frontières HOMO et LUMO de ces molécules pour voir la structure de ces orbitales sur les atomes, ainsi que le potentiel électrostatique.

Les fréquences de vibrations fondamentales, l'intensité IR et l'activité Raman pour la conformation la plus stable de la 1,4-dibenzoylpipérazine ont ensuite été calculés avec le niveau de calcul B3LYP/6-31G(d,p) et l'approximation harmonique en utilisant le logiciel Gaussian 09W. Les assignations des fréquences de vibrations ont été effectuées avec une grande précision grâce aux résultats du programme GaussView05. Les attributions de la molécule du titre sont données en utilisant le programme VEDA 4.

Chapitre IV : Etude de quelques propriétés structurales et électroniques des dérivés benzoylé de la pipérazine

III- Etude structurale, électronique et spectroscopique de la molécule 1,4-dibenzoylpipérazine (42) :

III-1 Analyse conformationnelle de la molécule 42 :

La Figure IV.5 montre les géométries optimisées, au niveau B3LYP/6-31G++(d,p), des conformations Cis et Trans de la molécule 42.

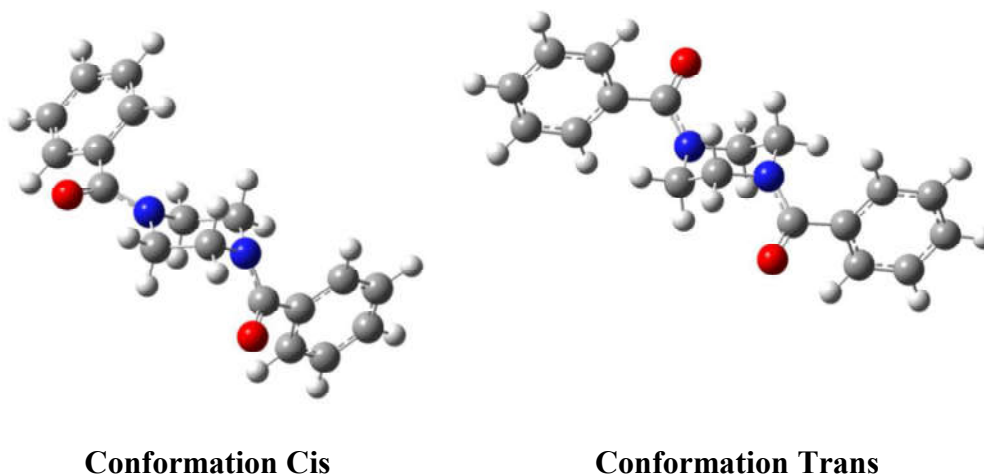


Figure IV.5 : Géométries optimisées au niveau HF/6-31G++(d,p) des conformations Cis et Trans de la molécule 42

Le tableau IV.1 regroupe les énergies relatives des deux conformations cis et Trans de la molécule 42 optimisées en utilisant les méthode de calcul abintio HF, DFT/B3LYP et MP2 avec les bases 6-31G, 6-31G(d), 6-31G(d,p) et 6-31G++(d,p) et les méthodes semi-empiriques AM1 et PM3.

Chapitre IV : Etude de quelques propriétés structurales et électroniques des dérivés benzoylé de la pipérazine

Tableau IV.1 : Energies en Hartree et écarts énergétiques en Kcal/mol entre les deux conformations Cis et Trans de la molécule **42** :

La méthode		E(Cis) Hartree	E (Trans) Hartree	ΔE (Kcal/mol)
HF	6-31G	-950.378750	-950.379828	0.68
	6-31G(d)	-950.766992	-950.767839	0.53
	6-31G(d, p)	-950.797228	-950.798072	0.53
	6-31G++(d, p)	-950.820402	-950.820984	0.37
MP2	6-31G	-952.421138	-952.421703	0.36
	6-31G(d)	-953.731645	-953.732131	0.31
	6-31G(d, p)	-953.874611	-953.875090	0.30
	6-31G++(d, p)	-953.935791	-953.937060	0.80
DFT(B3LYP)	6-31G	-956.473424	-956.474144	0.45
	6-31G(d)	-956.730555	-956.730821	0.17
	6-31G(d, p)	-956.757117	-956.757681	0.35
	6-31G++(d, p)	-956.791261	-956.792210	0.60
AM1		-0.001263	-0.001789	0.33
PM3		-0.035369	-0.035791	0.27

Les résultats présentés dans ce tableau montrent que les méthodes HF, B3LYP et MP2 avec les différentes bases favorisent la conformation Trans d'être la plus stable par rapport à la conformation Cis. L'ajout des orbitales de polarisation d et p ainsi que les orbitales de diffuses abaisse les énergies des deux conformations. La méthode DFT avec la fonctionnelle B3LYP donne des énergies plus basses par rapport aux méthodes ab initio HF et MP2 avec des écarts énergétiques entre la conformation Trans et Cis qui valent 0.45, 0.17, 0.35 et kcal/mol en utilisant les bases 6-31G, 6-31G(d), 6-31G(d,p) et 6-31G++(d,p) respectivement. Les valeurs des écarts énergétiques obtenues par la méthode HF sont supérieurs par rapport à celles obtenues par les méthodes MP2 et B3LYP, elles valent 0.68, 0.53, 0.53 et 0.37 Kcal/mol avec les bases 6-31G, 6-31G(d), 6-31G(d,p) et 6-31G++(d,p) respectivement. La grande valeur de l'écart énergétique est obtenue en utilisant le niveau de calcul MP2/6-31G++(d,p). Les méthodes semi-empiriques AM1 et PM3 sont en bon accord avec les méthodes ab initio en donnant le même classement de stabilité. Les écarts énergétiques entre la conformation

Chapitre IV : Etude de quelques propriétés structurales et électroniques des dérivés benzoylé de la pipérazine

Trans et Cis obtenus avec les méthodes AM1 et PM3 sont de l'ordre de 0.33 et 0.27 kcal/mol respectivement.

III-2 Etude des paramètres géométriques de la molécule 42 :

La numérotation des différents atomes de la conformation la plus stable Trans est donnée dans la figure ci-dessous.

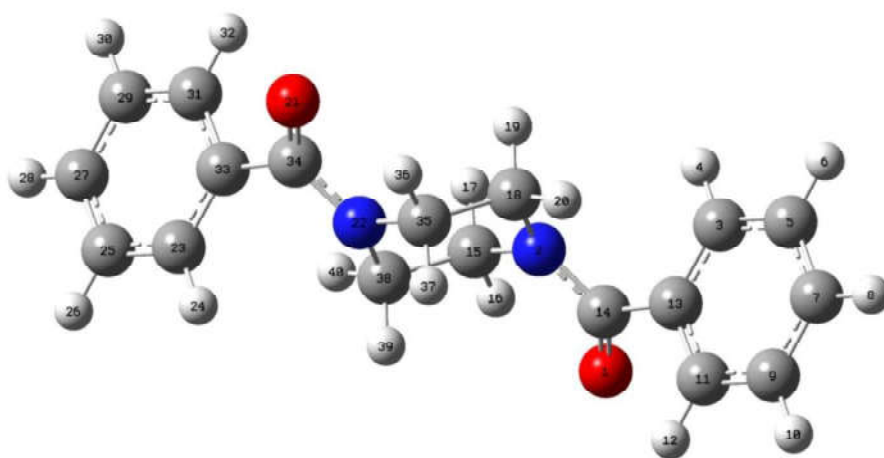


Figure IV.6 : Numérotation des différents atomes de la conformation Trans du composé 42

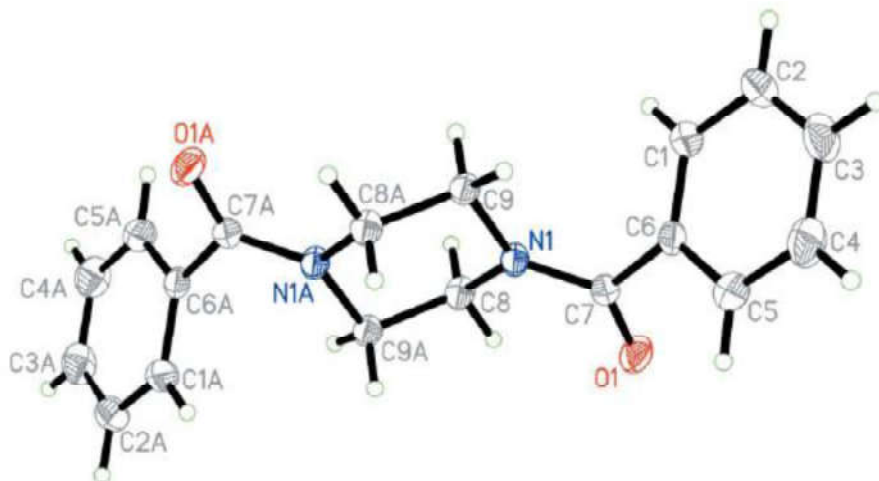


Figure IV.7 : Structure RX de la molécule 42 [1].

Chapitre IV : Etude de quelques propriétés structurales et électroniques des dérivés benzoylé de la pipérazine

Les paramètres géométriques tels que les distances, les angles de valence et les angles dièdres de la conformation Trans, de la molécule **42** optimisé, obtenues théoriquement par différentes niveaux de calcul (HF, MP2 et B3LYP) avec la base 6-31G(d,p) ainsi que les résultats expérimentaux sont regroupés dans le tableau suivant :

Tableau IV.2 : Paramètres géométriques de la conformation Trans de la molécule **42** (distances en Å° et angles en degré) optimisés au niveau B3LYP/6-31G(d,p) et expérimentaux :

Paramètres	Exp ^a	6-31G(d,p)		
		B3LYP	MP2	HF
Distances (Å°)				
O ₁ -C ₁₄	1.2284	1.233	1.242	1.206
N ₂ -C ₁₄	1.3539	1.378	1.380	1.363
N ₂ -C ₁₅	1.4619	1.464	1.463	1.456
N ₂ -C ₁₈	1.4629	1.466	1.467	1.460
C ₃ -C ₁₃	1.386	1.403	1.403	1.390
C ₃ -C ₅	1.387	1.397	1.397	1.386
C ₃ -H ₄	0.9300	1.086	1.084	1.075
C ₅ -C ₇	1.371	1.398	1.400	1.387
C ₅ -H ₆	0.9300	1.086	1.083	1.075
C ₇ -C ₉	1.368	1.399	1.400	1.387
C ₇ -H ₈	0.9300	1.086	1.083	1.076
C ₉ -C ₁₁	1.383	1.395	1.397	1.386
C ₉ -H ₁₀	0.9300	1.086	1.083	1.075
C ₁₁ -C ₁₃	1.382	1.402	1.401	1.390
C ₁₁ -H ₁₂	0.9300	1.085	1.084	1.074
C ₁₃ -C ₁₄	1.500	1.506	1.495	1.505
C ₁₅ -H ₁₆	0.9700	1.090	1.088	1.078
C ₁₅ -H ₁₇	0.9700	1.099	1.095	1.088
C ₁₅ -C ₃₈	1.511	1.536	1.528	1.527
C ₁₈ -H ₁₉	0.9700	1.098	1.094	1.086
C ₁₈ -H ₂₀	0.9700	1.089	1.087	1.078
Angles de valence (°)				
C ₁₄ -N ₂ -C ₁₅	120.56	118.88	117.14	118.56
C ₁₄ -N ₂ -C ₁₈	125.98	125.83	122.48	125.01
C ₁₅ -N ₂ -C ₁₈	113.43	113.46	113.02	113.02
C ₁₃ -C ₃ -C ₅	119.97	120.30	119.89	120.23
C ₁₃ -C ₃ -H ₄	120.0	119.92	119.62	120.03
C ₅ -C ₃ -H ₄	120.0	119.77	120.49	119.74
C ₇ -C ₅ -C ₃	120.37	120.09	120.11	120.01

Chapitre IV : Etude de quelques propriétés structurales et électroniques des dérivés benzoylé de la pipérazine

C ₇ -C ₅ -H ₆	119.8	120.15	120.06	120.16
C ₃ -C ₅ -H ₆	119.8	119.77	119.83	119.82
C ₉ -C ₇ -C ₅	119.77	119.83	119.96	119.93
C ₉ -C ₇ -H ₈	120.1	120.11	120.04	120.06
C ₅ -C ₇ -H ₈	120.1	120.06	120.00	120.01
C ₁₁ -C ₁₃ -C ₃	119.16	119.31	119.98	119.54
C ₁₁ -C ₁₃ -C ₁₄	119.53	118.16	118.63	118.21
C ₃ -C ₁₃ -C ₁₄	121.01	122.30	121.24	122.07
O ₁ -C ₁₄ -N ₂	122.27	121.88	122.62	122.16
O ₁ -C ₁₄ -C ₁₃	119.23	119.66	120.76	119.31
N ₂ -C ₁₄ -C ₁₃	118.45	118.42	116.56	118.49
N ₂ -C ₁₅ -C ₃₈	112.13	111.56	110.33	111.62
N ₂ -C ₁₅ -H ₁₇	109.2	108.35	107.96	107.94
C ₃₈ -C ₁₅ -H ₁₇	109.2	109.18	109.39	109.11
N ₂ -C ₁₅ -H ₁₆	109.2	108.12	108.37	108.94
C ₃₈ -C ₁₅ -H ₁₆	109.2	110.32	111.04	110.34
H ₁₇ -C ₁₅ -H ₁₆	107.9	109.26	109.70	108.84
C ₇ -C ₉ -C ₁₁	120.57	120.12	120.12	120.04
C ₇ -C ₉ -H ₁₀	119.7	120.08	120.02	120.11
C ₁₁ -C ₉ -H ₁₀	119.7	119.79	119.86	119.84
C ₁₃ -C ₁₁ -C ₉	120.13	120.33	119.92	120.22
C ₁₃ -C ₁₁ -H ₁₂	119.9	118.99	119.21	119.30
C ₉ -C ₁₁ -H ₁₂	119.9	120.68	120.87	120.48
N ₂ -C ₁₈ -C ₃₅	110.26	110.46	109.46	110.23
N ₂ -C ₁₈ -H ₁₉	109.6	109.17	108.58	108.90
C ₃₅ -C ₁₈ -H ₁₉	109.6	109.42	109.62	109.65
N ₂ -C ₁₈ -H ₂₀	109.6	109.94	109.74	110.45
C ₃₅ -C ₁₈ -H ₂₀	109.6	109.42	110.67	109.35
H ₁₉ -C ₁₈ -H ₂₀	108.1	108.39	108.74	108.22
Angles dièdres (°)				
C ₁₃ -C ₃ -C ₅ -C ₇	0.0	-0.68	-0.36	-0.75
C ₃ -C ₅ -C ₇ -C ₉	0.2	1.02	0.88	0.98
C ₅ -C ₇ -C ₉ -C ₁₁	0.6	0.03	0.01	0.18
C ₇ -C ₉ -C ₁₁ -C ₁₃	-1.6	-1.44	-1.42	-1.57
C ₉ -C ₁₁ -C ₁₃ -C ₃	1.8	1.78	1.94	1.79
C ₉ -C ₁₁ -C ₁₃ -C ₁₄	175.55	176.35	177.56	176.93
C ₅ -C ₃ -C ₁₃ -C ₁₁	-1.0	-0.72	-1.05	-0.64
C ₅ -C ₃ -C ₁₃ -C ₁₄	-174.70	-175.06	-176.56	-175.58
C ₁₅ -N ₂ -C ₁₄ -O ₁	-9.7	-4.12	2.62	-4.75
C ₁₈ -N ₂ -C ₁₄ -O ₁	172.45	159.39	150.53	152.92
C ₁₅ -N ₂ -C ₁₄ -C ₁₃	167.75	173.57	179.68	172.80
C ₁₈ -N ₂ -C ₁₄ -C ₁₃	-10.1	-22.92	-32.42	-29.54
C ₁₁ -C ₁₃ -C ₁₄ -O ₁	-51.6	-44.96	-50.16	-43.30

Chapitre IV : Etude de quelques propriétés structurales et électroniques des dérivés benzoylé de la pipérazine

C ₃ -C ₁₃ -C ₁₄ -O ₁	122.11	129.44	125.41	131.71
C ₁₁ -C ₁₃ -C ₁₄ -N ₂	130.92	137.29	132.73	139.08
C ₃ -C ₁₃ -C ₁₄ -N ₂	-55.42	-48.31	-51.71	-45.91
C ₁₄ -N ₂ -C ₁₅ -C ₃₈	127.61	111.02	93.77	105.15
C ₁₈ -N ₂ -C ₁₅ -C ₃₈	-54.29	-54.46	-57.08	-55.08
C ₁₄ -N ₂ -C ₁₈ -C ₃₅	-128.72	-110.41	-92.49	-104.40
C ₁₅ -N ₂ -C ₁₈ -C ₃₅	53.31	53.88	57.00	54.33

^a ref [1]

Nous remarquons d'abord que les structures géométriques représentées aux différents niveaux de calcul sont tout à fait semblables, menant à des valeurs structurales comparables. En général, un bon accord a été observé entre les résultats des calculs théoriques et les données expérimentales (RX).

Nous remarquons aussi que la distance O₁-C₁₄ (et C₃₄-O₂₁) correspond bien à une liaison C-O double qui vaut expérimentalement 1,2284 Å, distance courte, significative de l'établissement d'une liaison forte entre les atomes de carbone et d'oxygène. La méthode DFT avec la fonctionnelle B3LYP est en bon accord avec l'expérience par rapport aux autres méthodes de calculs utilisées, puisqu'elle suggère que cette liaison vaut 1.233 Å. La valeur de la distance C-O est légèrement supérieure par rapport à celle du composé 1,4-diformylpipérazine.

La liaison N-C entre l'azote du pipérazine et le carbone de la fonction carbonyle de valeur 1.3539 Å est courte par rapport à celle de la molécule 1,4-diformylpipérazine qui vaut 1.367 Å. Concernant la liaison N₂-C₁₄, la méthode HF donne une valeur égale à 1.363 Å, qui est proche de celle du RX. Les valeurs de liaison N₂-C₁₅ et N₂-C₁₈ obtenues par les méthodes HF, MP2 et DFT sont très proches. Ils sont en bon accord avec les résultats expérimentaux.

D'autre part, les distances C-C du groupement phényle varient entre 1.368 et 1.387 Å et les distances C-H sont de l'ordre 0.970 Å. Les méthodes théoriques HF, MP2 et DFT reproduisent bien ces distances. Il est important de noter que la méthode HF donne des valeurs de distances souvent courtes par rapport à celles données par la DFT et MP2. On peut expliquer cette différence par le fait que la méthode HF néglige la corrélation électronique.

Concernant les angles de valence, nous remarquons que les résultats obtenus par les différentes méthodes sont très proches. On observe également que les méthodes HF, MP2 et B3LYP estiment les angles de valence assez bien, puisque les valeurs théoriques sont très proches par rapport à celles expérimentales.

Chapitre IV : Etude de quelques propriétés structurales et électroniques des dérivés benzoylé de la pipérazine

Les résultats expérimentaux obtenus concernant les angles dièdres, montre que la molécule **42** présente une conformation Trans. Les valeurs des angles dièdres présentées dans le Tableau IV.2 montrent que la géométrie du composé **42** n'est pas plane et ceci avec les différentes méthodes de calculs utilisées. Pour la plupart des angles dièdres, nous observons un léger désaccord entre les résultats théoriques et expérimentaux. Dans le cas des deux angles dièdres $C_{18}-N_2-C_{14}-O_1$ et $C_{15}-N_2-C_{14}-C_{13}$ on remarque une grande différence entre les valeurs expérimentaux et celles obtenues théoriquement.

Les écarts notés entre les valeurs calculées et expérimentales peuvent être dues au fait que les calculs sont effectués en phase gazeuse où aucune interaction moléculaire n'est prise en compte, tandis que les données expérimentales sont collectées à l'état solide et à l'état cristallin ou toutes les interactions intermoléculaires sont prise en compte par exemple les interactions de Van de Waals et les interactions des liaisons hydrogènes.

III-3 Analyse des orbitales frontières de la molécule **42 :**

Nous avons proposés de déterminer les valeurs énergétiques des orbitales frontières (HOMO et LUMO) ainsi que le gap $|E_{HOMO} - E_{LUMO}|$ des deux conformations Cis et Trans du **42**, à l'aide de différents niveaux de calculs. Les résultats obtenus sont illustrés dans le tableau IV.3.

La figure IV.8 illustre les orbitales frontières de la molécule **42** en utilisant le logiciel Gaussian09W.

Chapitre IV : Etude de quelques propriétés structurales et électroniques des dérivés benzoylé de la pipérazine

Tableau IV.3 : Energies des orbitales frontières HOMO et LUMO ainsi que le gap énergétique des conformations Cis et Trans de la molécule **42** calculées avec différents niveaux :

La méthode		Cis			Trans		
		E(HOMO) Hartree	E(LUMO) Hartree	ΔE (eV)	E(HOMO) Hartree	E(LUMO) Hartree	ΔE (eV)
HF	6-31G	-0.347	0.103	12.24	-0.346	0.103	12.21
	6-31G(d)	-0.341	0.110	12.27	-0.340	0.109	12.21
	6-31G(d,p)	-0.341	0.110	12.27	-0.340	0.109	12.21
	6-31G++(d, p)	-0.349	0.032	10.36	-0.346	0.037	10.42
MP2	6-31G	-0.345	0.118	12.59	-0.343	0.095	11.91
	6-31G(d)	-0.340	0.104	6.42	-0.339	0.102	6.45
	6-31G(d,p)	-0.340	0.104	6.42	-0.338	0.102	6.42
	6-31G++(d, p)	-0.349	0.031	10.34	-0.345	0.036	10.36
DFT (B3LYP)	6-31G	-0.229	-0.038	5.20	-0.229	-0.038	5.20
	6-31G(d)	-0.226	-0.033	5.25	-0.228	-0.031	5.36
	6-31G(d,p)	-0.227	-0.034	5.25	-0.226	-0.034	5.22
	6-31G++(d, p)	-0.246	-0.047	5.41	-0.241	-0.047	7.83
AM1		-0.342	-0.005	9.17	-0.342	-0.004	9.19
PM3		-0.346	-0.007	9.22	-0.346	-0.005	9.78

Selon les résultats du tableau IV.3, les énergies de l'orbitale HOMO obtenues par la méthode DFT avec la fonctionnelle B3LYP sont supérieures à celles calculées par les méthodes MP2 et HF. Cependant, les énergies de l'orbitale LUMO obtenues par la B3LYP sont inférieures par rapport à celles obtenues par les méthodes MP2 et HF. Par conséquent, la valeur absolue du gap énergétique obtenue par la B3LYP qui est de l'ordre de 5,20 eV est inférieure à celle obtenue par MP2 et HF qui valent 12,59 et 12.24 eV. La faible valeur du gap énergétique obtenue montre un écoulement facile des électrons.

Les deux conformations Cis et Trans ont des énergies des orbitales HOMO et LUMO ainsi que le gap énergétique, très proches.

L'ajout des orbitales de polarisation 'd' sur les atomes lourds diminue la valeur du gap énergétique. Alors que l'ajout des orbitales de polarisation 'p' sur l'hydrogène n'affecte pas le gap énergétique. Cependant l'introduction de la base diffuse diminue également le gap énergétique.

Chapitre IV : Etude de quelques propriétés structurales et électroniques des dérivés benzoylé de la pipérazine

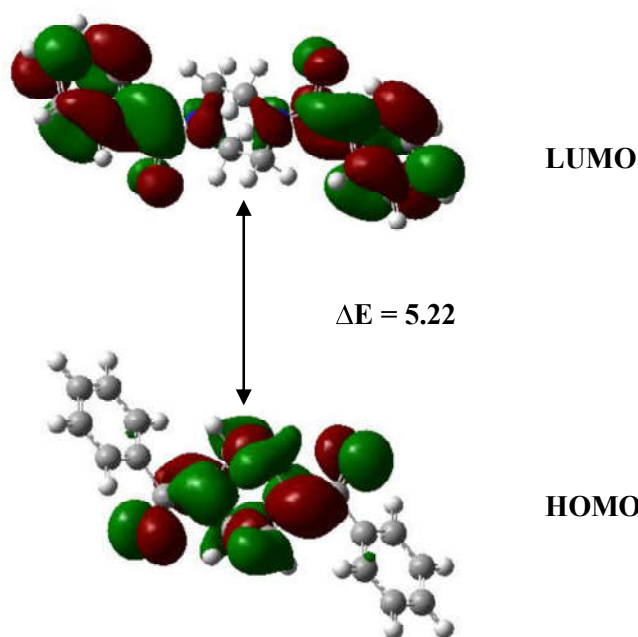


Figure IV.8 : Représentation de la HOMO et la LUMO de la conformation Trans de la molécule **42** au niveau de la méthode B3LYP/6-31G(d,p).

Comme le montre la Figure IV.8, l'orbitale LUMO est sensiblement répartie sur le plan de la conjugaison. Comme on peut le voir aussi sur la même figure, l'orbitale HOMO est fortement développée sur le groupement diformylpipérazine (l'oxygène de la fonction carbonyle et les atomes de carbone et d'azote du cycle pipérazinique) tandis que l'orbitale LUMO est principalement développée sur le groupement benzoylé (le groupement phényle et la fonction carbonyle) et les atomes d'azote de la pipérazine.

III-4 Etude Spectroscopique par infrarouge de la molécule **42** :

En parallèle au travail d'optimisation géométrique de la molécule **42**, nous avons mené une étude spectroscopique IR. Le but essentiel de cette partie du travail est d'assigner l'ensemble des modes de vibration internes de la molécule. Il n'a malheureusement pas été possible de comparer le spectre IR calculé théoriquement avec celui de l'expérience. Les calculs du spectre IR théorique de la conformation la plus stable ont été effectués à l'aide du programme Gaussian 09W avec la méthode de calcul DFT/B3LYP et la base 6-31G(d,p).

La molécule **42** a 40 atomes et donc elle présente 114 modes normaux de vibrations. Les fréquences de vibration calculées avec les deux fonctionnelles B3LYP accompagnées de la

Chapitre IV : Etude de quelques propriétés structurales et électroniques des dérivés benzoylé de la pipérazine

distribution d'énergie potentielle (PED), les intensités IR et activités Raman sont rassemblées dans le tableau IV.4.

Tableau IV.4 : Fréquences de vibration théoriques obtenus en utilisant la fonctionnelle B3LYP avec la base 6-31G(d,p) de la molécule **42** :

N°	B3LYP/6-31G (d,p)			
	Unscalé	I _{IR}	I _R	Assignements des Vibrations (PED ≥10%)
114	3213.44	0.000	439.436	vCH _A (88)
113	3213.42	19.209	0.000	vCH _A (88)
112	3205.91	0.000	279.901	vCH _A (92)
111	3205.90	39.268	0.000	vCH _A (92)
110	3196.95	0.000	126.895	vCH _A (90)
109	3196.95	40.874	0.000	vCH _A (90)
108	3188.37	6.809	0.000	vCH _A (98)
107	3188.37	0.000	233.064	vCH _A (98)
106	3180.59	0.000	67.745	vCH _A (96)
105	3180.58	2.180	0.000	vCH _A (96)
104	3159.63	21.600	0.000	vasCH _p (92)
103	3159.39	0.000	235.059	vasCH _p (94)
102	3153.89	0.000	118.354	vasCH _p (92)
101	3153.88	4.479	0.000	vasCH _p (91)
100	3041.99	93.359	0.000	vsCH _p (89)
99	3038.48	0.000	37.456	vsCH _p (91)
98	3026.58	0.000	227.070	vsCH _p (91)
97	3023.27	31.477	0.000	vsCH _p (92)
96	1713.93	0.000	85.702	vOC (84)
95	1713.04	540.006	0.000	vOC (83)
94	1652.37	7.606	0.000	vCC _A (61) + δHCC (15)
93	1652.37	0.000	164.819	vCC _A (56) + δHCC (19)
92	1629.70	11.733	0.000	vCC _A (68)
91	1629.69	0.000	12.003	vCC _A (63) + δHCC (16)
90	1533.66	0.000	12.342	δHCC (47)
89	1533.50	14.580	0.000	δHCC (57) + δCCC _A (17)
88	1505.39	0.000	43.441	δHCH _p (69) + τ HCNC _p (12)
87	1500.77	43.782	0.000	δHCC (64)
86	1486.50	77.436	0.000	δHCH _p (67) + τ HCNC _p (16)
85	1483.95	0.000	33.087	δHCH _p (62) + τ HCNC _p (10)
84	1483.64	0.000	4.766	vCC _A (10) + δHCC (24) + δHCH _p (11) + δCCC _A (10)
83	1483.55	17.120	0.000	vCC _A (16) + δHCC (29) + δCCC _A (14)
82	1456.66	0.000	18.498	vNC (28)
81	1455.66	477.600	0.000	vNC (25) + δHCC (12) + δHCH _p (11)
80	1408.60	0.000	41.742	δHCH _p (14) + ωHCNC _p (59)

Chapitre IV : Etude de quelques propriétés structurales et électroniques des dérivés benzoylé de la pipérazine

79	1408.05	16.786	0.000	ω HCNC _p (64)
78	1388.45	15.643	0.000	HCN _p (33) + ω HCNC _p (50)
77	1366.67	0.000	2.845	ω HCNC _p (71)
76	1355.85	2.563	0.000	ν CC _A (23) + δ HCC (59)
75	1355.72	0.000	2.588	ν CC _A (42) + δ HCC (43)
74	1336.16	2.921	0.000	ν CC _A (33) + δ HCC (33)
73	1336.04	0.000	3.092	ν CC _A (49) + δ HCC (19)
72	1315.16	162.776	0.000	ν NC _p (11) + HCN _p (48) + τ HCNC _p (11)
71	1308.11	0.000	120.858	ν CC (17) + δ HCC (14)
70	1275.51	415.917	0.000	ν CC (19) + τ HCNC _p (10)
69	1255.04	0.000	49.573	ν NC _p (18) + δ HCC (25)
68	1231.49	0.000	10.074	ν NC _p (31) + δ HCC (30)
67	1204.13	0.000	11.272	ν CC _A (24) + δ HCC (72)
66	1203.83	19.834	0.000	ν CC _A (23) + δ HCC (73)
65	1193.43	0.000	21.502	ν CC _A (13) + ν NC _p (12) + δ CCC _A (10)
64	1188.74	13.077	0.000	ν NC _p (49) + δ HCN _p (10)
63	1186.68	0.379	0.000	ν CC _A (20) + δ HCC (62)
62	1186.67	0.000	13.335	ν CC _A (15) + δ HCC (71)
61	1161.76	78.010	0.000	ν NC (14) + ν CC (11) + ρ HCC (20)
60	1107.71	0.000	0.651	ν CC _A (30) + ρ HCC (38)
59	1106.03	10.249	0.000	ν CC _A (44) + δ HCC (41)
58	1091.65	0.000	20.222	β CCCN (22)
57	1071.06	9.412	0.000	ν NC _p (13) + δ HCC (11) + δ HCN _p (18) + τ HCNC _p (40)
56	1052.78	2.409	0.000	ν CC _A (39) + δ HCC (18) + δ CCC _A (31)
55	1050.44	0.000	14.687	ν CC _A (40) + δ HCC (14) + δ CCC _A (21)
54	1018.56	156.47	0.000	ν CC _A (20) + ν NC _p (20) + τ HCNC _p (20)
53	1016.37	0.000	114.812	ν CC _A (30) + ν CC _p (17) + δ CCC _A (30)
52	1014.68	65.067	0.000	ν CC _A (20) + δ CCC _A (54)
51	1014.29	0.000	11.390	ν CC _p (27) + δ CCC _A (25)
50	1002.71	0.463	0.000	τ HCCC (70)
49	1002.53	0.000	0.950	τ HCCC (67)
48	980.02	0.000	0.515	τ HCCC (78)
47	980.00	2.486	0.000	τ HCCC (82)
46	973.70	1.156	0.000	δ CNC (50)
45	944.63	6.510	0.000	τ HCCC (62)
44	943.68	0.000	4.958	τ HCCC (74)
43	908.80	5.396	0.000	ν NC _p (28) + δ CCO (12)
42	876.02	0.000	6.574	ν NC _p (19) + ν CC _p (21)
41	867.26	0.000	11.322	τ HCCC (93)
40	866.99	2.600	0.000	τ HCCC (94)
39	851.72	0.000	1.347	τ HCNC _p (61)
38	803.00	0.000	4.590	ω HCCC (40) + τ CCCN (18)
37	801.16	23.674	0.000	ω HCCC (29) + β OCNC (23)
36	735.05	0.000	7.387	ω HCCC (11) + τ CCCN (27)

Chapitre IV : Etude de quelques propriétés structurales et électroniques des dérivés benzoylé de la pipérazine

35	733.80	56.000	0.000	ω HCCC (10) + β OCNC (37)
34	720.50	0.000	14.344	ω HCCC (31)
33	719.58	67.929	0.000	ω HCCC (41) + τ CCCC _A (13)
32	706.16	0.000	3.745	ω HCCC (10) τ CCCC _A (42)
31	701.96	10.656	0.000	δ CCC _A (12) + τ CCCC _A (22)
30	648.00	0.000	5.183	ν NC _P (13) + δ CCC _A (46)
29	632.72	13.230	0.000	δ CCC _A (64)
28	631.05	0.000	10.051	δ CCC _A (86)
27	628.70	14.225	0.000	δ CCC _A (25) + δ CCC _A (21) + τ HCNC _P (11)
26	604.54	4.489	0.000	δ CCC A (13) + β CCCN (22)
25	572.68	0.000	2.672	δ CCO (13) + τ CCCC _A (21)
24	521.70	16.936	0.000	ν NC (14) + δ CCO (23)
23	477.73	0.000	1.870	δ NCCP (34) + τ HCNC _P (26)
22	439.20	0.000	0.759	δ NCCP (20) + τ HCNC _P (16) + τ CCCC _A (19)
21	432.86	0.000	1.972	δ CNC (10) + τ HCNC _P (40) + β CCCN (12)
20	420.40	4.857	0.000	τ CCCC _A (59)
19	419.53	0.000	3.010	τ HCCC (11) + τ CCCC _A (77)
18	408.73	23.523	0.000	δ CCO (17) + τ CCCC _A (17)
17	372.89	0.000	2.192	ν CC (14) + δ CCO (37)
16	349.95	0.610	0.000	ν CC (23) + δ CCC _A (13) + τ HCNC _P (21)
15	336.22	16.169	0.000	δ CNC (16) + δ CCC (14) + τ HCNC _P (23)
14	323.22	0.000	5.699	ν CC (10) δ NCC (39)
13	286.03	0.903	0.000	δ NCC (19) + τ HCNC _P (13)
12	267.62	0.000	1.843	δ CCC (40)
11	206.41	0.660	0.000	δ CCC (40) + τ CCCC (10) + β OCNC (11)
10	197.76	0.000	9.125	δ CCC (11) τ CCCC _A (12) + β CCCC (20)
09	158.11	7.701	0.000	δ CNC (11) + τ CCCC (44)
08	100.01	0.000	5.082	δ CCC (23) + δ CCO (26)
07	84.71	0.000	10.076	τ CCCN (64)
06	82.29	3.764	0.000	τ CCCN (64)
05	66.22	0.000	5.759	τ CCCN (66)
04	49.99	2.262	0.000	δ CCC (10) + τ CCNC (43) + τ CCCN (10)
03	48.35	0.000	10.349	τ CCNC (12) + τ CCCN (49)
02	45.19	3.072	0.000	τ CNCC (32) + τ CCCN (12)
01	24.39	0.294	0.000	τ CNCC (65)

ν_s : Elongation (stretching) symétrique ; ν_{as} : Elongation (stretching) asymétrique

τ : Torsion (twisting) (déformation angulaire hors du plans)

ω : waiging (balancement) (déformation angulaire hors du plans)

ρ : rotation (déformation angulaire dans le plans)

δ : Cisaillement (déformation angulaire dans le plans)

β : déformation angulaire hors du plan

Chapitre IV : Etude de quelques propriétés structurales et électroniques des dérivés benzoylé de la pipérazine

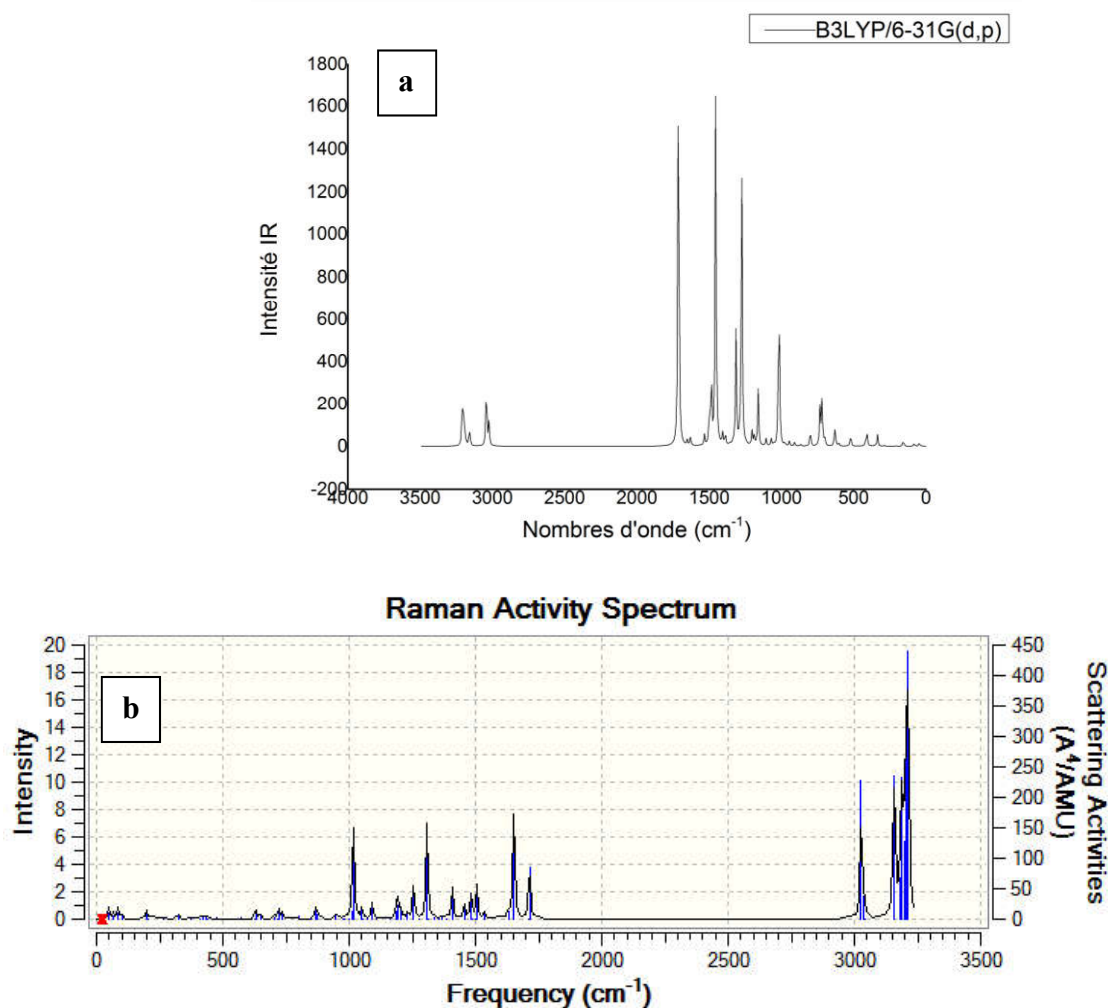


Figure IV.9 : Spectres IR (a) et Raman (b) de la molécule **42** calculés avec le niveau de calcul B3LYP/6-31G(d,p)

a- Vibrations d'élongation de liaison C–H_A du cycle aromatique :

Généralement les modes de vibrations d'élongation dues aux liaisons (C–H) dans les cycles aromatique apparaissent dans la région 3100–3000 cm^{-1} [3-5]. Dans notre travail les modes de vibration d'élongation ν_{CHA} ont été calculés dans l'intervalle allant de 3213.45 à 3180.60 cm^{-1} . D'après le spectre d'IR illustré dans la figure IV.9 cette élongation apparaisse comme une raie très faible située à 3188.39 cm^{-1} .

Les vibrations de déformation angulaire dans le plan δ_{HCC} (Cisaillement) sont en générale comprises entre 1300-1000 cm^{-1} [6]. Les fréquences théoriques qui correspond à ce mode sont comprisent dans l'intervalle 1652.38–1050.44 cm^{-1} avec différentes contribution PED.

Chapitre IV : Etude de quelques propriétés structurales et électroniques des dérivés benzoylé de la pipérazine

La plus grande valeur de la contribution PED de ce mode δ_{HCC} est correspond au nombre d'onde 1203.84 cm^{-1} (73%). La présence d'une bande avec une faible intensité représenté sur figure 6 vers 1186.68 cm^{-1} montre ce mode. Les vibrations de déformation angulaire hors du plan (Torsion τ_{HCCC}) des liaisons C–H sont trouvées dans la région 1000-700 [7]. Ces modes sont déterminés avec la fonctionnelle B3LYP à 1002.72 (70%), 1002.55 (67%), 980.03 (78%), 980.01 (82%), 944.65 (62%), 943.67 (74%), 867.65 (93%) et 867.00 (94%) cm^{-1} . Les modes de vibration du balancement (déformation angulaire hors du plans : ω_{HCCC}) sont calculés théoriquement dans l'intervalle 803.27 – 706.19 cm^{-1} .

Pour le composé étudié, un mode de vibration de type rotation caractéristique aux (C–H, ρ_{HCC}) a été observé à 1161.76 et 1107.7 cm^{-1} avec des valeurs du PED correspond à 20% et 38% respectivement.

b- Vibrations d'élongation C=C et C–C (ν_{CC_A}) du cycle aromatique

La structure aromatique montre la présence de vibrations d'élongation C=C dans la région 1480 - 1550 cm^{-1} [8]. Cependant les fréquences de ces vibrations d'élongation obtenus théoriquement sont comprises dans l'intervalle 1483.64 – 1014.68 cm^{-1} .

Alors que les vibrations d'élongation aromatiques en C-C peuvent être détectées entre 1600 - 1400 cm^{-1} [9,10]. Le calcul théorique a montré que ces vibrations valent de 1652.37 à 1629.69 cm^{-1} . Le mode qui correspond à la contribution PED la plus élevée à un nombre d'onde vaut 1629.71 cm^{-1} (68%). Les valeurs théoriques sont comparables par rapport aux valeurs expérimentales.

c- Vibrations d'élongation C=O (ν_{CO})

La vibration d'élongation du carbonyle C=O (ν_{CO}) absorbe entre 1650 cm^{-1} , et 1800 cm^{-1} , région peu sollicitée par d'autres absorptions, et est donc facilement reconnaissable sur les spectres IR et Raman. Plusieurs informations peuvent être obtenues à partir de la position de la bande d'absorption. La valeur de l'absorption du C=O dépend de l'état physique (solide, liquide, vapeur, en solution), des effets dus aux groupes voisins, de la conjugaison, et des liaisons H éventuelles. Les vibrations d'élongation du carbonyle dans le groupe amine se situent dans la région de 1715 - 1680 cm^{-1} . Deux bandes fortes à 1713.95 cm^{-1} (84%) et 1713.06 cm^{-1} (83%) pour les vibrations d'élongation C=O dans le 1,4-dibenzoylpipérazine ont

Chapitre IV : Etude de quelques propriétés structurales et électroniques des dérivés benzoylé de la pipérazine

été identifiées avec une activité Raman de 85.702 et activité IR de 540.006 respectivement. Cette vibration valent 1699,38 ; 1695,48 cm^{-1} dans le composé 1,4-diformylpipérazine. Donc l'introduction des groupements phényles augmente la valeur de la vibration d'élongation C=O.

d- Vibrations d'élongation C–N (ν_{NC})

La fréquence de vibration de l'élongation C–N (ν_{NC}) se situe généralement dans l'intervalle de 1400-1000 cm^{-1} [11]. Les bandes IR apparaissent à 1456.70 cm^{-1} (28%), 1455.67 cm^{-1} (25%), 1161.77 cm^{-1} (14%) et 521.70 cm^{-1} (14%) correspond à la vibration d'élongation C–N entre l'azote et le carbone de la fonction carbonyle. Alors que les bandes IR de vibration C–N dans le cycle pipérazinique sont apparues aux 1315.17 cm^{-1} (11%), 1255.06 cm^{-1} (18%), 1231.47 cm^{-1} (31%), 1193.45 cm^{-1} (12%), 1188.75 cm^{-1} (49%), 1071.06 cm^{-1} (13%), 1018.57 cm^{-1} (20%), 908.80 cm^{-1} (28%), 876.07 cm^{-1} (19%) et 648.00 cm^{-1} (13%).

e- Vibrations d'élongation CC (ν_{CCp}) du cycle pipérazinique

Les vibrations d'élongation ν_{CCp} dans la pipérazine calculées théoriquement, correspondent aux valeurs : 1308.11, 1275.51 et 1014.29 cm^{-1} avec une contribution de PED 17%,19% et 27%. Ces vibrations sont observées à 1328 cm^{-1} et 997 cm^{-1} [12]. Nous remarquons un accord entre la théorie et l'expérience.

f- Vibration d'élongation CH₂ (ν_{CH_2}) du pipérazine

Les fréquences d'élongation asymétrique de la liaison C–H (ν_{asCH_p}) dans le groupement CH₂ dans la pipérazine sont déterminées théoriquement avec B3LYP dans l'intervalle [3159.63-3153.88] cm^{-1} avec une contribution maximale 94%. Les valeurs théoriques correspondantes de la molécule 1,4-diformylpipérazine sont assignées dans l'intervalle [2971,60-2934,40] cm^{-1} . Cependant les vibrations d'élongation symétrique C–H (ν_{sCH_p}) du groupe CH₂ apparaissent dans la zone de 3041.99 cm^{-1} à 3023.27 cm^{-1} dont le PED maximal correspondant à cette vibration contribue à 92% et ils se produisent expérimentalement à 2876 cm^{-1} (IR) et 2878 cm^{-1} (R) [12]. La comparaison entre les vibrations d'élongation C–H asymétrique et symétrique de la molécule **42** par rapport à celles de la **40** montre que l'introduction du groupement phényle affecte ces vibrations.

Chapitre IV : Etude de quelques propriétés structurales et électroniques des dérivés benzoylé de la pipérazine

III-5- Potentiel électrostatique de la molécule 42 :

Le graphique (3D) du contour MEP de la molécule 42 obtenus pour les deux conformations Cis et Trans optimisées au niveau de calcul B3LYP/6-31G(d, p) sont illustrés dans la Figure IV.10 .

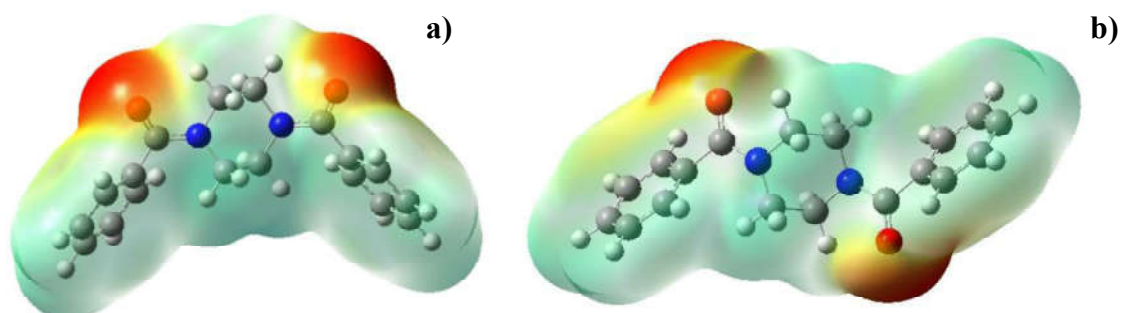


Figure IV.10 : Potentiel électrostatique MEP des conformations Cis (a) et Trans (b) de la molécule 42.

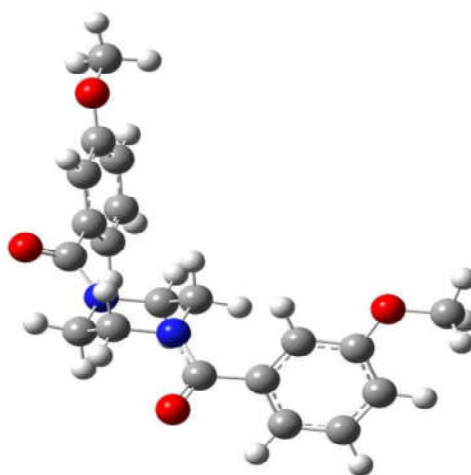
D'après la Figure IV.10, on remarque que la molécule 42 possède deux sites possibles pour l'interaction avec le récepteur du PAF. Selon Les résultats obtenus à partir de la carte (3D) MEP, on peut dire que les atomes d'oxygène du groupement carbonyle représentent la région du potentiel électrostatique la plus négatif. Cependant, les autres atomes indiquent la région positive maximale.

Chapitre IV : Etude de quelques propriétés structurales et électroniques des dérivés benzoylé de la pipérazine

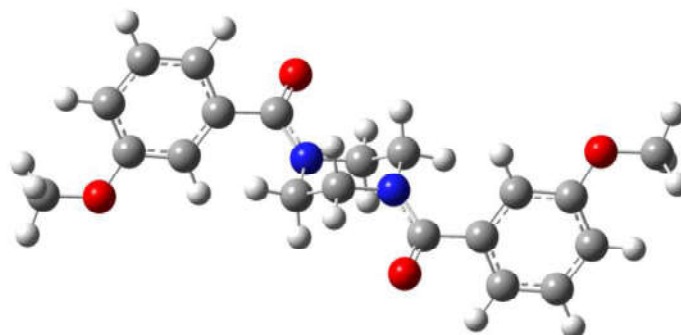
IV- Etude de quelques propriétés structurales et électroniques de la molécule 1,4-di(3-méthoxy-benzoyl)pipérazine (**43**) :

IV-1- Analyse conformationnelle de la molécule **43** :

Les structures optimisées au niveau B3LYP/6-31G(d,p) des différentes conformations de la molécule **43** sont représentées sur la figure IV.10. Les résultats des optimisations de géométrie obtenus par les différents niveaux de calculs sont regroupés dans le tableau suivant.



Conformation Cis



Conformation Trans

Figure IV.11 : Géométries optimisées au niveau B3LYP/6-31G(d,p) des conformations Cis et Trans de la molécule **43** :

Chapitre IV : Etude de quelques propriétés structurales et électroniques des dérivés benzoylé de la pipérazine

Tableau IV.5 : Energies en Hartree des différentes conformations et les différences d'énergies en Kcal/mol de la molécule **43** :

La méthode		E (Cis) Hartree	E (Trans) Hartree	ΔE (Kcal/mol)
HF	6-31G	-1178.029697	-1178.031144	0.91
	6-31G(d)	-1178.526120	-1178.527043	0,58
	6-31G(d, p)	-1178.562354	-1178.563269	0.57
MP2	6-31G	-1180.499606	-1180.500427	0.52
	6-31G(d)	-1182.108049	-1182.108606	0.35
	6-31G(d, p)	-1182.283420	-1182.283952	0.33
DFT(B3LYP)	6-31G	-1185.439512	-1185.440418	0.57
	6-31G(d)	-1185.775419	-1185.775967	0.34
	6-31G(d, p)	-1185.806905	-1185.807439	0.34
AM1		-0.120545	-0.121221	0.42
PM3		-0.155899	-0.156113	0.13

D'après les résultats présentés dans ce tableau on remarque que les différents niveaux de calcul utilisés dans cette étude favorisent la conformation Trans d'être la plus stable. La méthode DFT/B3LYP donne les énergies les plus basses. Cependant les écarts énergétiques les plus élevés entre les conformations Trans et Cis, sont obtenus par la méthode HF. L'ajout des orbitales de polarisation d aux atomes d'oxygène, de carbone et d'azote et p à l'hydrogène au niveau des méthodes HF, MP2 et DFT diminue la valeur de l'écart énergétique.

Les méthodes semi-empiriques AM1 et PM3 sont en bon accord avec les méthodes HF, DFT et MP2. Lorsqu'on compare les résultats des énergies du composé **43** par rapport à ceux du composé **41** on constate que l'introduction d'un groupement méthoxy augmente les valeurs des écarts énergétiques.

Chapitre IV : Etude de quelques propriétés structurales et électroniques des dérivés benzoylé de la pipérazine

IV-2 Etude de quelques paramètres géométriques de la molécule 43 :

Dans le tableau IV.6 nous reportons les distances inter-oxygène entre les groupements méthoxy (MeO–OMe) notée D_1 ainsi qu'entre les groupements carbonyle (CO–OC) notée D_2 dans les deux conformations Cis et Trans calculées à l'aide de méthodes HF, DFT avec la fonctionnelle B3LYP et MP2 en utilisant les bases 6-31G, 6-31G(d) et 6-31G(d,p) et les méthodes semi-empiriques AM1 et PM3.

Tableau IV.6 : Distances inter-oxygènes entre les groupements méthoxy et entre les fonctions carbonyle dans les conformations Cis et Trans calculées avec différents niveaux de calcul :

Méthode		Cis		Trans	
		D_1 (Å°)	D_2 (Å°)	D_1 (Å°)	D_2 (Å°)
HF	6-31G	10.47	6.36	12.56	6.75
	6-31G(d)	10.34	6.10	12.59	6.46
	6-31G(d,p)	10.33	6.11	12.59	6.48
DFT/B3LYP	6-31G	10.61	6.40	12.60	6.82
	6-31G(d)	10.49	6.24	12.62	6.63
	6-31G(d,p)	10.48	6.26	12.62	6.64
MP2	6-31G	10.34	6.34	12.71	6.77
	6-31G(d)	10.08	5.92	12.53	6.32
	6-31G(d,p)	10.06	5.92	12.52	6.33
AM1		9.74	6.47	12.68	6.84
PM3		9.13	6.26	13.46	6.59

Les résultats présentés dans le tableau IV.6 montrent que les distances inter-oxygène entre les groupements méthoxy dans la conformation Trans sont très éloignées par rapport à celles dans la conformation Cis. Les valeurs de ces distances varient entre 9.13 et 10.61 Å° dans la conformation Cis et entre 12.52 et 13.46 dans la conformation Trans. Les méthodes HF, DFT et MP2 donnent des valeurs assez proches. Dans la conformation Cis, les plus faibles valeurs de ces distances sont obtenues par la méthode PM3 et les valeurs les plus élevées sont obtenues par la méthode DFT. Alors que dans la conformation Trans la plus grande valeur est obtenue en utilisant la méthode PM3.

Chapitre IV : Etude de quelques propriétés structurales et électroniques des dérivés benzoylé de la pipérazine

Nous remarquons également que les distances entre les oxygènes des fonctions carbonyles dans la conformation Cis sont inférieures par rapport à celles dans la conformation Trans. Les valeurs de ces distances sont comprises dans l'intervalle 5.92-6.47 Å et 6.32-6.84 Å dans les conformations Cis et Trans respectivement.

L'ajout de l'orbitale de polarisation d à l'oxygène, le carbone et l'azote diminue les valeurs des distances inter-oxygène. Tandis que l'ajout de l'orbitale p à l'hydrogène augmente légèrement la valeur de cette distance.

IV-3 Analyse des orbitales frontières de la molécule **43** :

A partir des conformations optimisées à différents niveaux de calcul, nous avons effectué une analyse des orbitales moléculaires. Les énergies de la HOMO, la LUMO et du gap calculées à l'aide des méthodes HF, DFT avec la fonctionnelle B3LYP et MP2 en utilisant les bases 6-31G, 6-31G(d) et 6-31G(d,p) et les méthodes semi-empiriques AM1 et PM3 l'aide du programme Gaussian09W sont reportées dans le tableau ci-dessous.

Tableau IV.7 : Energies des orbitales frontières HOMO et LUMO ainsi que le gap énergétique des conformations Cis et Trans de la molécule **43** calculées avec différents niveaux :

La méthode		Cis			Trans		
		E(HOMO) Hartree	E(LUMO) Hartree	ΔE (eV)	E(HOMO) Hartree	E(LUMO) Hartree	ΔE (eV)
HF	6-31G	-0.3241	0.1051	11.67	-0.3219	0.1052	11.62
	6-31G(d)	-0.3164	0.1136	11.70	-0.3146	0.1129	11.63
	6-31G(d,p)	-0.3163	0.1137	11.70	-0.3145	0.1130	11.63
MP2	6-31G	-0.3255	0.0943	11.42	-0.3235	0.0943	11.36
	6-31G(d)	-0.3185	0.1039	11.49	-0.3167	0.1031	11.42
	6-31G(d,p)	-0.3185	0.1037	11.48	-0.3166	0.1023	11.39
DFT (B3LYP)	6-31G	-0.2249	-0.0336	5.20	-0.2246	-0.0337	5.19
	6-31G(d)	-0.2219	-0.0283	5.27	-0.2215	-0.0285	5.25
	6-31G(d,p)	-0.2222	-0.0284	5.27	-0.2217	-0.0287	5.25
AM1		-0.3400	-0.0059	9.09	-0.3396	-0.0047	9.11
PM3		-0.3435	-0.0067	9.16	-0.3437	-0.0056	9.20

Chapitre IV : Etude de quelques propriétés structurales et électroniques des dérivés benzoylé de la pipérazine

Les énergies des orbitales frontières HOMO de la molécule **43** obtenues par les méthodes HF et MP2 avec les différentes bases sont négatives dans les deux conformations. Alors que les énergies des orbitales LUMO sont positives.

Cependant la méthode DFT et les méthodes semi-empiriques AM1 et PM3 suggèrent que les énergies des orbitales HOMO et LUMO sont négatives. Les valeurs du gap énergétique obtenues par les méthodes HF et MP2 sont plus élevées par rapport à celles obtenues par les méthodes DFT, AM1 et PM3. Les valeurs des énergies des orbitales HOMO, LUMO ainsi que le gap d'énergies dans la conformation Cis sont très proches par rapport à celles de la conformation Trans.

On remarque que les plus faibles valeurs d'énergies de l'orbitale HOMO sont données par la méthode PM3 et les valeurs les plus élevées de la LUMO sont données par la HF. Les grandes valeurs du gap énergétiques sont obtenues par la méthode HF.

L'ajout de l'orbitale de polarisation p à l'hydrogène ne joue pas sur les énergies des orbitales HOMO et LUMO et donc sur le gap d'énergie.

L'introduction du groupement méthoxy sur la molécule **42** fait augmenter légèrement l'énergie de la HOMO et LUMO et diminuer le gap d'énergie HOMO-LUMO.

La figure IV.12 illustre les orbitales HOMO et LUMO des deux conformations Cis et Trans de la molécule **43**.

Comme le montre la Figure IV.12 dans les deux conformations, l'orbitale HOMO est développée sur les atomes de carbone et d'azote de la pipérazine, l'oxygène de la fonction carbonyle ainsi que sur les atomes de carbone du phényle et l'oxygène du groupement méthoxy. Cependant l'orbitale LUMO est développée sur les carbones du phényle, la fonction carbonyle et l'azote du cycle pipérazinique.

Chapitre IV : Etude de quelques propriétés structurales et électroniques des dérivés benzoylé de la pipérazine

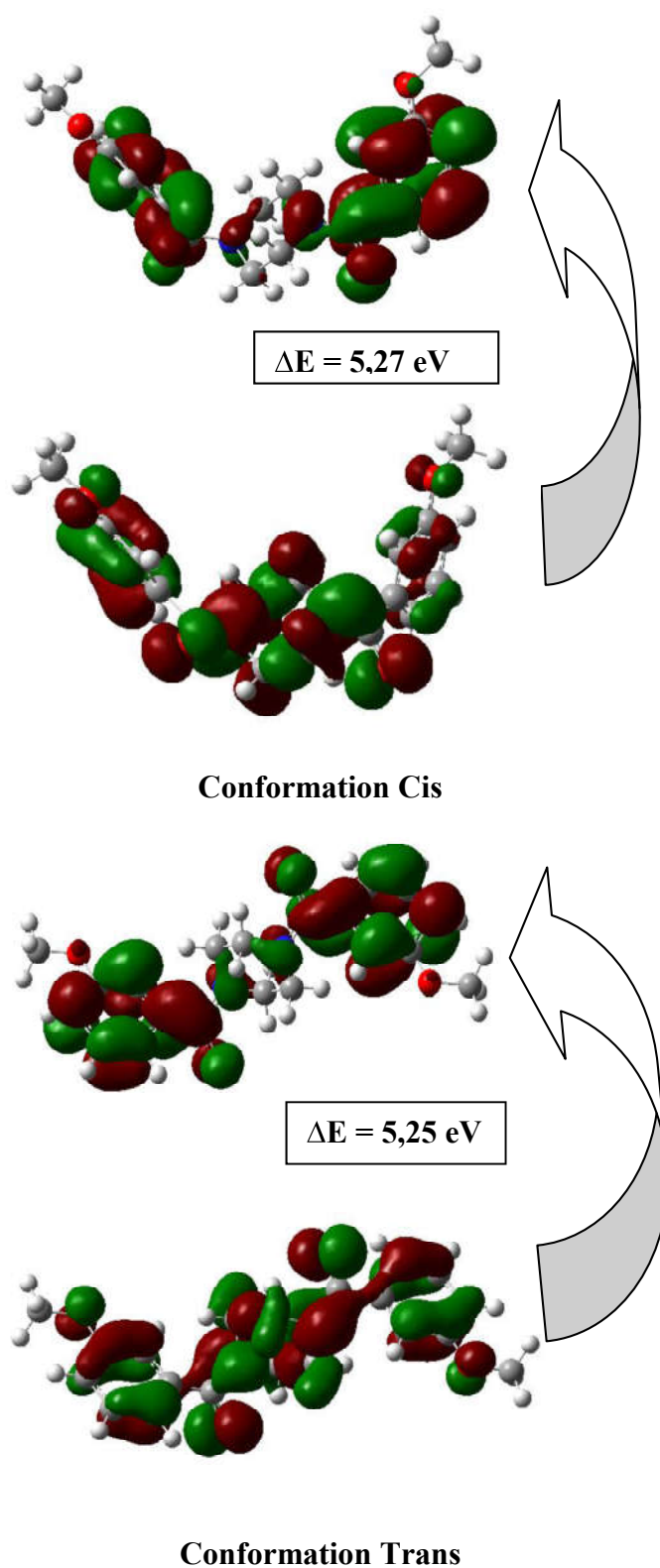


Figure IV.12 : Représentation des orbitales HOMO et LUMO des conformations Cis et Trans de la molécule 43

Chapitre IV : Etude de quelques propriétés structurales et électroniques des dérivés benzoylé de la pipérazine

IV-4- Potentiel électrostatique de la molécule 43:

Le graphique (3D) du contour MEP des deux conformations Cis et Trans optimisées de la molécule 43 obtenus au niveau de calcul B3LYP/6-31G(d, p) sont illustrés dans la Figure IV.13 .

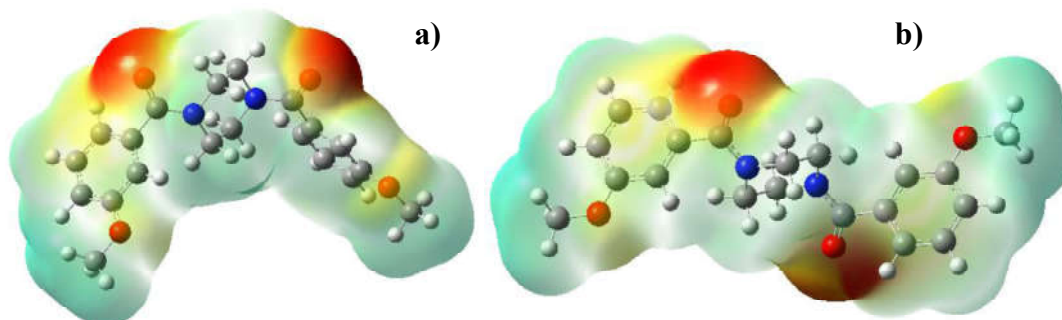


Figure IV.13 : Potentiel électrostatique MEP des conformations Cis (a) et Trans (b) de la molécule 43.

A partir de la carte MEP présentée dans la figure IV.13, on peut dire que les atomes d'oxygène du groupement carbonyle et l'atome d'oxygène du groupement méthoxy en position méta dans les deux conformations représentent la région négative maximale. Cependant, les atomes de carbone et d'hydrogène du groupement méthyle ainsi que les hydrogènes de cycle pipérazinique indiquent la région positive maximale.

Chapitre IV : Etude de quelques propriétés structurales et électroniques des dérivés benzoylé de la pipérazine

V- Etude de quelques propriétés structurales et électroniques de la molécule 1,4-di(3,4-diméthoxy-benzoyl)pipérazine (44) :

V-1- Analyse conformationnelle de la molécule 44 :

Concernant la molécule 44, les géométries optimisées au niveau B3LYP/6-31G(d,p) des conformations Cis et Trans sont présentées dans la figure ci-dessous.

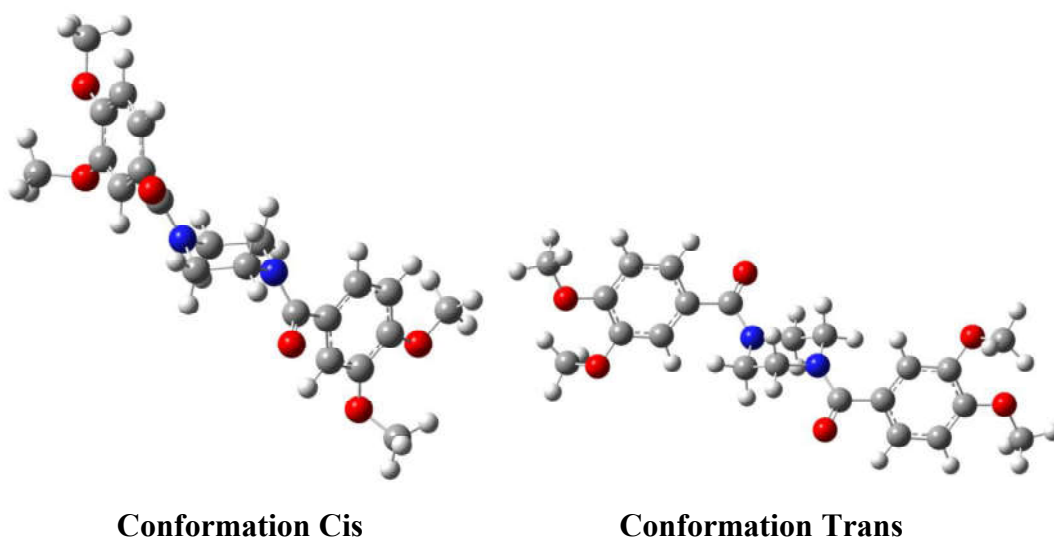


Figure IV.14 : Géométries optimisées au niveau B3LYP/6-31G(d,p) des conformations Cis et Trans de la molécule 44

Le tableau IV.8 présente les résultats concernant la stabilité de deux conformations Cis et Trans. Les énergies sont exprimées en unité atomique, alors que les écarts énergétiques entre ces deux conformations sont exprimés en Kcal/mol.

Chapitre IV : Etude de quelques propriétés structurales et électroniques des dérivés benzoylé de la pipérazine

Tableau IV.8 : Energies (en Hartree) et les écarts énergétiques (en Kcal/mol) entre les deux conformations Cis et Trans de la molécule **44** :

La méthode		E (Cis) Hartree	E (Trans) Hartree	ΔE (Kcal/mol)
HF	6-31G	-1405.673385	-1405.674860	0.93
	6-31G(d)	-1406.277858	-1406.278703	0.53
	6-31G(d, p)	-1406.319961	-1406.320808	0.53
MP2	6-31G	-1408.569073	-1408.570011	0.59
	6-31G(d)	-1410.474591	-1410.475222	0.40
	6-31G(d, p)	-1410.682534	-1410.683144	0.39
DFT(B3LYP)	6-31G	-1414.394573	-1414.395784	0.76
	6-31G(d)	-1414.807938	-1414.808632	0.44
	6-31G(d, p)	-1414.844330	-1414.845037	0.44
AM1		-0.233592	-0.234289	0.44
PM3		-0.266924	-0.267032	0.07

Les résultats présentés dans ce tableau montrent que toutes les méthodes de calculs utilisées favorisent la conformation Trans d'être la plus stable. Notons que l'écart énergétique entre cette conformation et la conformation cis valent 0.53, 0.44, 0.39, 0.44 et 0,07 Kcal/mol, aux niveaux HF/6-31G(d,p), B3LYP/6-31G(d,p), MP2/6-31G(d,p), AM1 et PM3, respectivement. La valeur de l'écart énergétique la plus élevée est obtenue par la méthode HF. Tandis que la plus petite valeur de l'écart énergétique est obtenue par la méthode PM3. L'ajout de l'orbitale de polarisation d à l'oxygène, le carbone et l'azote fait diminuer la valeur de l'écart énergétique. Alors que l'introduction de l'orbitale p n'a pas un effet sur la valeur de cet écart. En comparant les valeurs des écarts énergétiques des composés **42**, **43** et **44**, on conclue que l'introduction du deuxième groupement méthoxy fait augmenter ces écarts.

Chapitre IV : Etude de quelques propriétés structurales et électroniques des dérivés benzoylé de la pipérazine

V-2- Etude de quelques paramètres géométriques de la molécule **44** :

Dans le tableau V.9, nous reportons les distances inter-oxygène entre les groupements méthoxy en position para (MeO–OMe) notée D_1 ainsi qu'entre les groupements carbonyle (CO–OC) notée D_2 dans les deux conformations Cis et Trans calculées à l'aide de méthodes HF, DFT avec la fonctionnelle B3LYP et MP2 en utilisant les bases 6-31G, 6-31G(d) et 6-31G(d,p) et les méthodes semi-empiriques AM1 et PM3. Ces distances sont des indices concernant la taille et le volume de la molécule. Ils peuvent être liés à l'activité biologique de la molécule étudiée et leur interaction avec le site récepteur.

Tableau IV.9 : Distances inter-oxygènes entre les groupements méthoxy et entre les fonctions carbonyle dans les conformations Cis et Trans calculées avec différents niveaux de calcul :

Méthode		Cis		Trans	
		D_1 (Å°)	D_2 (Å°)	D_1 (Å°)	D_2 (Å°)
HF	6-31G	10.59	6.32	15.12	6.71
	6-31G(d)	10.58	6.02	14.98	6.38
	6-31G(d,p)	10.57	6.03	14.98	6.39
DFT/B3LYP	6-31G	10.63	6.38	15.24	6.79
	6-31G(d)	10.59	6.18	15.11	6.60
	6-31G(d,p)	10.59	6.19	15.11	6.62
MP2	6-31G	10.32	6.32	15.17	6.75
	6-31G(d)	10.48	6.26	14.82	6.30
	6-31G(d,p)	10.16	5.90	14.80	6.30
AM1		9.65	6.46	14.98	6.82
PM3		9.06	6.26	14.57	6.60

Nous remarquons que les distances inter-oxygène entre les groupements méthoxy dans la position para de la conformation Trans sont très éloignées par rapport à celles dans la conformation Cis. Les valeurs de ces distances sont comprises dans l'intervalle 9.06–10.63 Å° dans la conformation Cis et entre 14.57 et 15.24 dans la conformation Trans. Nous remarquons également que les distances entre les oxygènes des fonctions carbonyles dans la conformation Cis sont inférieures par rapport à celles dans la conformation Trans. Les valeurs de ces distances sont comprises dans l'intervalle 5.90-6.46 Å° et 6.30-6.82 Å° dans les conformations Cis et Trans respectivement. D'après le modèle du récepteur mutipolaire du

Chapitre IV : Etude de quelques propriétés structurales et électroniques des dérivés benzoylé de la pipérazine

PAF les distances inter-oxygènes entre les groupements méthoxy en position para sont de l'ordre de 14 Å et en position méta sont comprises dans l'intervalle de 11-12 Å, les distances entre les oxygène de la fonction carbonyle valent 6.5-7 [2]. Les valeurs de ces distances dans la conformation Trans sont similaires aux valeurs du site récepteur. Donc on conclue que la molécule **44** avec la conformation la plus stable (Trans) est probablement active contre le PAF. La présence des groupements méthoxy (des potentiels électrostatiques négatifs) est nécessaire pour que la taille (le volume) de la molécule soit proche du volume du site récepteur. L'introduction du deuxième groupement méthoxy en position méta influs sur les valeurs des distances inter-oxygène entre les autres groupements méthoxy en position para dans la conformation Trans.

Les différentes méthodes de calcul utilisées dans cette étude : HF, DFT et MP2 donne des valeurs de ces distances assez proches.

V-3- Analyse des orbitales frontières de la molécule **44 :**

Après avoir optimisé les deux conformations Cis et Trans de la molécule **44**, nous avons effectué une analyse des orbitales moléculaires. Les énergies de la HOMO, la LUMO et du gap calculées à l'aide des méthodes HF, DFT avec la fonctionnelle B3LYP et MP2 en utilisant les bases 6-31G, 6-31G(d) et 6-31G(d,p) et les méthodes semi-empiriques AM1 et PM3 à l'aide du programme Gaussian09W sont présentées dans le tableau V.10.

Chapitre IV : Etude de quelques propriétés structurales et électroniques des dérivés benzoylé de la pipérazine

Tableau IV.10 : Energies des orbitales frontières HOMO et LUMO ainsi que le gap énergétique des conformations Cis et Trans de la molécule **44** calculées avec différents niveaux :

La méthode		Cis			Trans		
		E(HOMO) Hartree	E(LUMO) Hartree	ΔE (eV)	E(HOMO) Hartree	E(LUMO) Hartree	ΔE (eV)
HF	6-31G	-0.3193	0.1113	11.71	-0.3172	0.1114	11.66
	6-31G(d)	-0.3122	0.1205	11.77	-0.3106	0.1194	11.70
	6-31G(d,p)	-0.3120	0.1208	11.77	-0.3103	0.1197	11.70
MP2	6-31G	-0.3212	0.1009	11.48	-0.3196	0.1010	11.44
	6-31G(d)	-0.3137	0.1121	11.58	-0.3121	0.1114	11.52
	6-31G(d,p)	-0.3136	0.1122	11.58	-0.3120	0.1114	11.52
DFT (B3LYP)	6-31G	-0.2194	-0.0280	5.21	-0.2182	-0.0280	5.17
	6-31G(d)	-0.2169	-0.0226	5.29	-0.2164	-0.0228	5.27
	6-31G(d,p)	-0.2169	-0.0226	5.29	-0.2165	-0.0227	5.27
AM1		-0.3340	-0.0059	8.92	-0.3321	-0.0044	8.91
PM3		-0.3427	-0.0075	9.12	-0.3430	-0.0068	9.15

Les résultats de la molécule **44** présentés dans ce tableau montrent que les méthodes HF et MP2 avec les différentes bases suggèrent que les valeurs des énergies des orbitales frontières HOMO sont négatives et les énergies de LUMO sont positives.

Cependant la méthode DFT et les méthodes semi-empiriques AM1 et PM3 donnent des énergies de valeurs négatives des orbitales HOMO et LUMO. Les valeurs du gap énergétique obtenues par les méthodes HF et MP2 sont plus élevées par rapport à celles obtenues par les méthodes DFT, AM1 et PM3. Les valeurs des énergies des orbitales HOMO, LUMO ainsi que le gap d'énergies dans la conformation Cis sont très proches par rapport à celles de la conformation Trans. Les grandes valeurs du gap énergétiques sont obtenues par la méthode HF. L'ajout de l'orbitale de polarisation p à l'hydrogène n'influe pas sur les énergies des orbitales HOMO et LUMO et donc sur le gap d'énergie. L'introduction du groupement méthoxy sur le composé **43** fait augmenter légèrement l'énergie de la HOMO et LUMO et augmenter le gap d'énergie HOMO-LUMO et par conséquent fait augmenter la stabilité de la molécule étudiée.

Chapitre IV : Etude de quelques propriétés structurales et électroniques des dérivés benzoylé de la pipérazine

La figure IV.12 illustre les orbitales HOMO et LUMO des deux conformations Cis et Trans de la molécule 44.

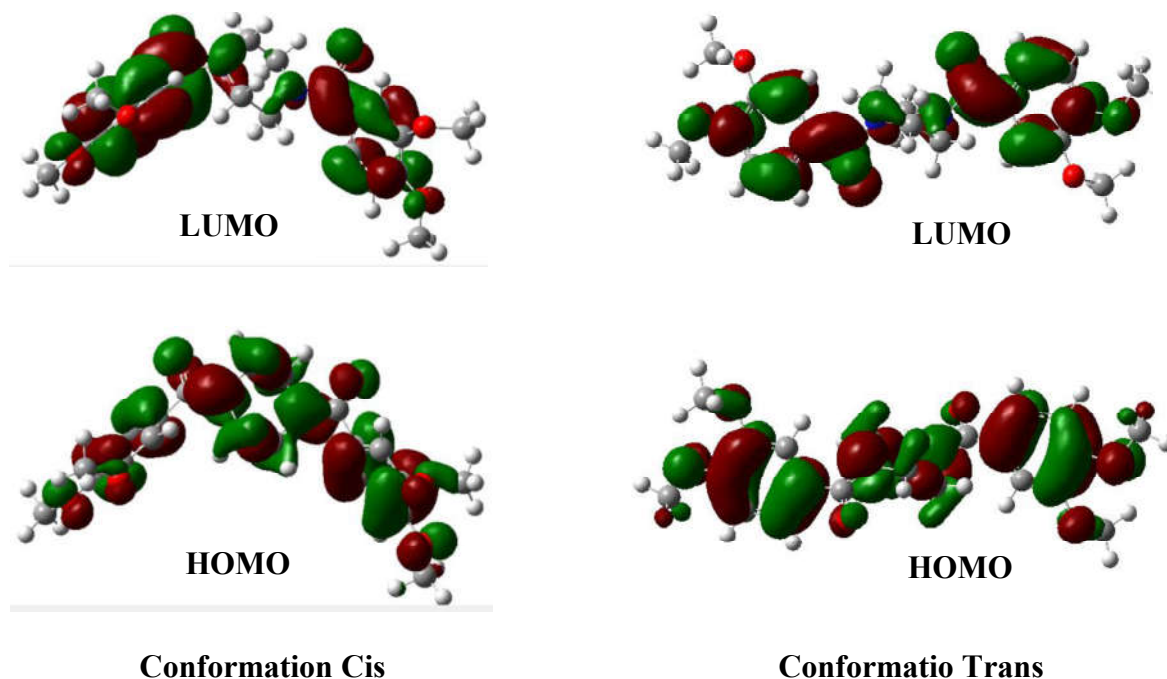


Figure IV.15 : Représentation des orbitales HOMO et LUMO des conformations Cis et Trans de la molécule 44

Comme le montre la Figure IV.12 dans les deux conformations, l'orbitale HOMO est développée sur les atomes de carbone et d'azote de la pipérazine, l'oxygène de la fonction carbonyle ainsi que sur les atomes de carbone des deux groupements phényle et les oxygènes des deux groupements méthoxy. Cependant l'orbitale LUMO est développée sur les atomes de carbone du phényle, la fonction carbonyle et l'azote du cycle pipérazinique ainsi que l'oxygène d'un groupement méthoxy en position para. On remarque également que les deux conformations Cis et Trans ont les formes d'orbitales HOMO et LUMO.

Chapitre IV : Etude de quelques propriétés structurales et électroniques des dérivés benzoylé de la pipérazine

V-4- Potentiel électrostatique de la molécule **44** :

La figure IV.16 présente le graphique (3D) du contour MEP des deux conformations Cis et Trans optimisées de la molécule **44** obtenus au niveau de calcul B3LYP/6-31G(d, p).

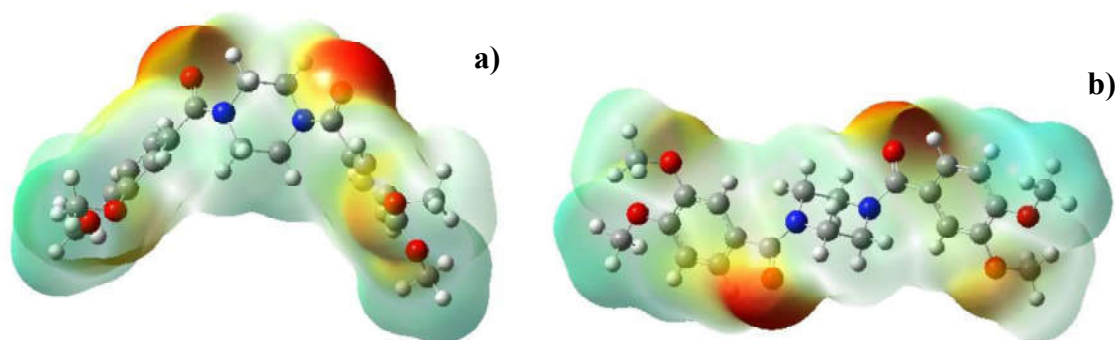


Figure IV.16 : Potentiel électrostatique MEP des conformations Cis (a) et Trans (b) de la molécule **44**.

Comme on peut le voir sur les cartes MEP (figure IV.6) de la molécule **44**, les sites potentiel négatif sont situés sur les atomes d'oxygène par contre les sites de potentiel positif sont localisés autour du groupement méthyle en position para et les atomes d'hydrogène de la pipérazine. A partir de ces cartes, on peut dire que les atomes d'oxygène du groupement carbonyle et l'atome d'oxygène du groupement méthoxy en position méta dans les deux conformations Cis et Trans représentent la région négative maximale, ce qui favorise l'interaction entre ces sites et les zones positifs du récepteur (figure IV.17). Cependant, les atomes de carbone et d'hydrogène du groupement méthyle en position para ainsi que les hydrogènes de cycle pipérazinique indiquent la région positive maximale.

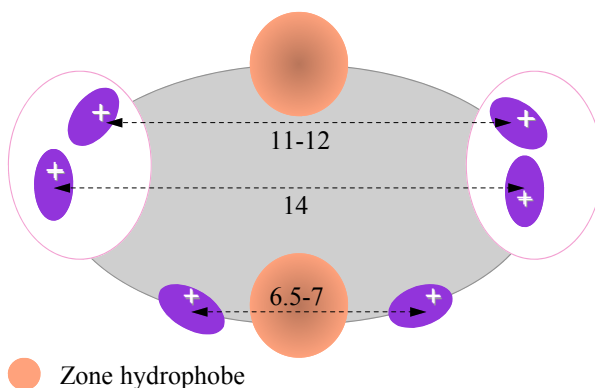


Figure IV.17: Modèle du récepteur mutipolaire du PAF

Chapitre IV : Etude de quelques propriétés structurales et électroniques des dérivés benzoylé de la pipérazine

VI- Etude de quelques propriétés structurales et électroniques de la molécule 1,4-di(3,4,5-triméthoxy-benzoyl)pipérazine (**18**) :

VI-1- Analyse conformationnelle de la molécule **18** :

Les géométries optimisées de la molécule **18** au niveau B3LYP/6-31G(d,p) des conformations Cis et Trans sont présentées dans la figure ci-dessous.

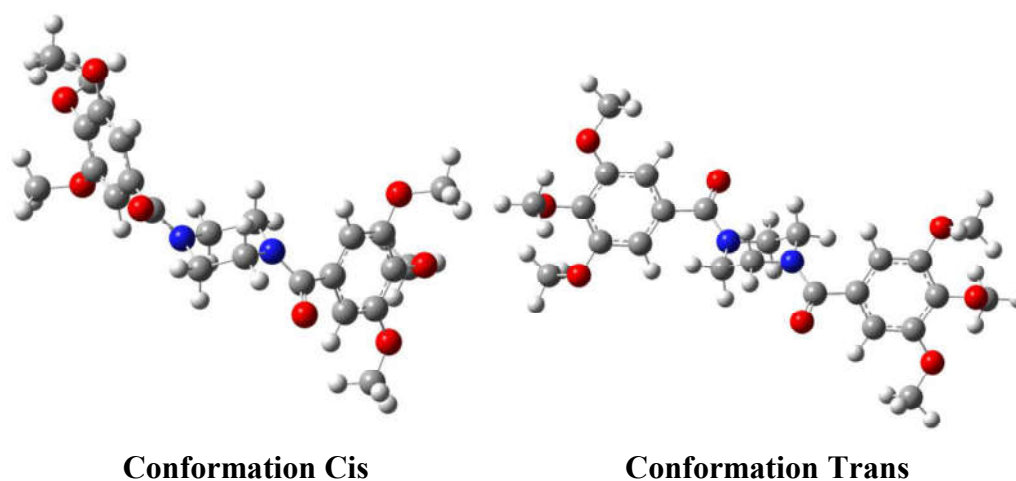


Figure IV.18 : Géométries optimisées au niveau B3LYP/6-31G(d,p) des conformations Cis et Trans de la molécule **18**

Les résultats concernant la stabilité de deux conformations Cis et Trans de la molécule **18** sont récapitulé dans le tableau IV.11. Les énergies sont exprimées en unité atomique, alors que les écarts énergétiques entre ces deux conformations sont exprimés en Kcal/mol.

Les résultats des optimisations de géométrie présentés dans le tableau IV.11 montrent que la conformation Trans est plus stable par rapport à la conformation Cis quelque soit le niveau de calcul utilisé. Signalons que l'écart d'énergie entre ces deux conformations valent 0.33, 1.80 et 0.10 Kcal/mol, avec les méthodes HF/6-31G(d,p), B3LYP/6-31G(d,p) et PM3 respectivement. Contrairement à la méthode semi-empirique AM1, qui donne plus de stabilité à la conformation Cis avec un écart énergétique entre cette conformation et la Trans vaut 0.19 Kcal/mol.

Les valeurs de l'écart énergétique obtenues par la méthode DFT sont supérieur par rapport à celles obtenues par les méthodes HF et PM3. Tandis que la plus petite valeur de l'écart

Chapitre IV : Etude de quelques propriétés structurales et électroniques des dérivés benzoylé de la pipérazine

énergétique est obtenue par la méthode HF avec la base 6-31G. Ce qui est attendu parce que la méthode DFT prend en compte la corrélation électronique (électrons de cœur et de valence).

L'ajout de l'orbitale de polarisation d à l'oxygène et l'azote fait augmenter la valeur de l'écart énergétique. Alors que l'introduction de l'orbitale p n'influe pas sur la valeur de cet écart au niveau de la méthode HF. Contrairement à la méthode DFT, où l'ajout de l'orbitale p fait augmenter la valeur de cet écart.

Tableau IV.11 : Energies en Hartree et écarts en Kcal/mol énergétiques entre les deux conformations Cis et Trans de la molécule **18** :

La méthode		E (Cis) Hartree	E (Trans) Hartree	ΔE (Kcal/mol)
HF	6-31G	-1633.319971	-1633.320025	0.03
	6-31G(d)	-1634.031190	-1634.031718	0.33
	6-31G(d, p)	-1634.079415	-1634.079941	0.33
DFT(B3LYP)	6-31G	-1643.349189	-1643.351685	1.57
	6-31G(d)	-1643.838557	-1643.841307	1.73
	6-31G(d, p)	-1643.879841	-1643.882702	1.80
AM1		-0.3439396	-0.3436341	-0.19
PM3		-0.3768857	-0.377039	0.10

VI-2 Etude de quelques paramètres géométriques de la molécule **18** :

Les résultats des distances inter-oxygène entre les groupements méthoxy en position para (MeO–OMe) notée D_1 et en position méta notée D_2 ainsi qu'entre les groupements carbonyle (CO–OC) notée D_3 dans les deux conformations Cis et Trans sont représentés dans le tableau IV.12. Ces distances ont été calculées à l'aide de méthodes HF et DFT avec la fonctionnelle B3LYP en utilisant les bases 6-31G, 6-31G(d) et 6-31G(d,p) et les méthodes semi-empiriques AM1 et PM3.

Chapitre IV : Etude de quelques propriétés structurales et électroniques des dérivés benzoylé de la pipérazine

Tableau IV.12 : Distances inter-oxygènes entre les groupements méthoxy et entre les fonctions carbonyle dans les conformations Cis et Trans calculées avec différents niveaux de calcul :

Méthode		Cis			Trans		
		D ₁ (A°)	D ₂ (A°)	D ₃ (A°)	D ₁ (A°)	D ₂ (A°)	D ₃ (A°)
HF	6-31G	12.52	10.82	6.35	15.18	12.53	6.73
	6-31G(d)	12.37	10.51	6.07	15.00	12.31	6.44
	6-31G(d,p)	12.35	10.50	6.08	15.00	12.31	6.45
DFT/B3LYP	6-31G	12.60	11.19	6.37	15.31	12.62	6.80
	6-31G(d)	12.48	10.81	6.24	15.18	12.52	6.61
	6-31G(d,p)	12.48	10.83	6.24	15.18	12.52	6.62
AM1		11.81	10.40	6.45	15.02	12.23	6.82
PM3		11.02	9.18	6.26	14.70	11.87	6.59

Nous remarquons que les distances inter-oxygène entre les groupements méthoxy en position méta et para dans la conformation Trans sont plus élevées par rapport à celles dans la conformation Cis et cela pour tous les niveaux de calcul. Les valeurs des distance D₁ sont comprises dans les intervalles 11.02–12.60 A° et 14.70–15.31 A° dans les conformations Cis et Trans respectivement. Alors les distances D₂ varient entre 9.18 et 11.19 A° dans la conformation Cis et entre 11.87–12.62A° dans la conformation Trans. Les valeurs les plus élevées des distances D₁ et D₂ sont obtenues par la méthode DFT et les plus faibles valeurs sont obtenues par la méthode PM3. Tandis que les distances entre les oxygènes de la fonction carbonyle dans la conformation Trans sont assez grandes par rapport à celles dans la conformation Cis. Les valeurs de ces distances sont comprises dans les intervalles 6.07–6.45 A° et 6.44–6.82 A° dans les conformations Cis et Trans respectivement. La méthode HF donne les plus petites valeurs de la distance D₃ et les plus grandes valeurs sont obtenues par la méthode AM1.

Les valeurs de ces distances dans la conformation Trans sont supérieures par rapport aux valeurs du site récepteur. Contrairement à la conformation Cis, ou les distaces inter-oxygène calculées sont inférieures par rapport aux celles du cite récepteur. Donc le volume de la molécule **18** est différent de celui du site récepteur. Par conséquent cette molécule ne peut pas pénétré dans le récepteur. On peut justifier l'absence de l'activité antivirale de la molécule **18** par la différence entre les distances inter-oxygène calculées et le volume du site récepteur.

Chapitre IV : Etude de quelques propriétés structurales et électroniques des dérivés benzoylé de la pipérazine

VI-3 Analyse des orbitales frontières de la molécule **18** :

Nous nous sommes proposés de déterminer théoriquement les valeurs énergétiques des orbitales frontières (HOMO et LUMO) ainsi que le gap d'énergie entre ces orbitales des deux conformations optimisées de la molécule **18**, à différents niveaux de calculs. Les résultats obtenus sont illustrés dans le tableau ci-après.

Tableau VI.13 : Energies des orbitales frontières HOMO et LUMO ainsi que le gap énergétique des conformations Cis et Trans de la molécule **18** calculées avec différents niveaux :

La méthode		Cis			Trans		
		E(HOMO) Hartree	E(LUMO) Hartree	ΔE (eV)	E(HOMO) Hartree	E(LUMO) Hartree	ΔE (eV)
HF	6-31G	-0.3240	0.1037	11.63	-0.3231	0.1027	11.58
	6-31G(d)	-0.3289	0.1135	12.03	-0.3275	0.1122	11.96
	6-31G(d,p)	-0.3287	0.1138	12.04	-0.3277	0.1124	11.97
DFT (B3LYP)	6-31G	-0.2224	-0.0353	5.09	-0.2209	-0.0347	5.07
	6-31G(d)	-0.2203	-0.0294	5.19	-0.2187	-0.0294	5.15
	6-31G(d,p)	-0.2203	-0.0297	5.18	-0.2187	-0.0293	5.15
AM1		-0.3351	-0.0104	8.83	-0.3368	-0.0097	8.90
PM3		-0.3486	-0.0165	9.03	-0.3484	-0.0159	9.04

Nous remarquons que la méthode HF avec les différentes bases suggère que les énergies des orbitales frontières HOMO de la molécule **18** sont négatives et les orbitales LUMO sont positives. Cependant la méthode DFT et les méthodes semi-empiriques AM1 et PM3 donnent des valeurs négatives des énergies des orbitales HOMO et LUMO. Les valeurs du gap énergétique obtenues par la méthode HF sont plus élevées par rapport à celles obtenues par les méthodes DFT, AM1 et PM3. Les valeurs des énergies des orbitales HOMO, LUMO ainsi que le gap d'énergies dans la conformation Cis sont très proches par rapport à celles de la conformation Trans. On remarque que les plus petites valeurs d'énergies de la HOMO sont données par la PM3 et les valeurs d'énergies les plus élevées de l'orbitale LUMO sont données par la HF. L'ajout de l'orbitale de polarisation d à l'oxygène, le carbone et l'azote fait augmenter la valeur du gap énergétique. Tandis que l'ajout de l'orbitale de polarisation p

Chapitre IV : Etude de quelques propriétés structurales et électroniques des dérivés benzoylé de la pipérazine

à l'hydrogène n'influe pas sur les énergies des orbitales HOMO et LUMO et donc sur le gap d'énergie.

L'introduction d'un nouveau groupement méthoxy sur la molécule **44** fait diminuer les énergies des orbitales HOMO et LUMO et augmenter le gap d'énergie HOMO-LUMO et par conséquent fait augmenter la stabilité de la molécule étudiée.

La figure IV.18 présente les orbitales HOMO et LUMO des deux conformations Cis et Trans de la molécule **44**.

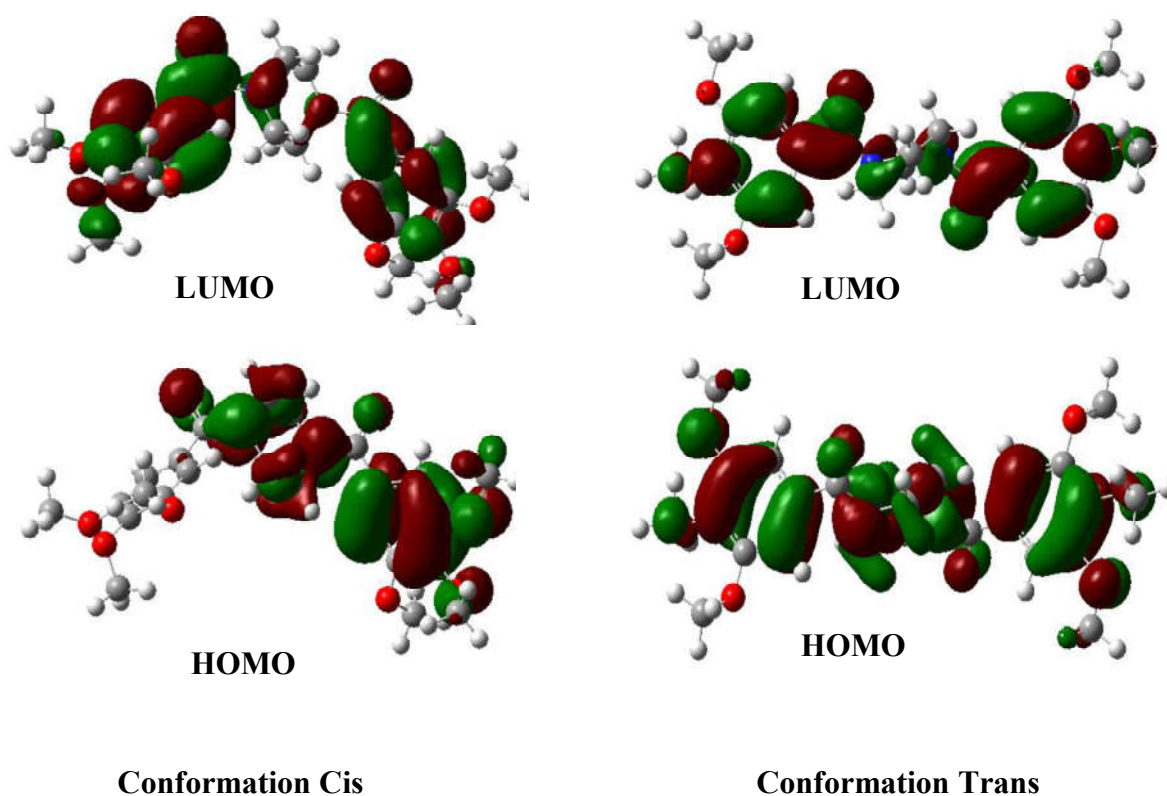


Figure IV.19 : Représentation des orbitales HOMO et LUMO des conformations Cis et Trans de la molécule **18**

D'après la Figure IV.19, on remarque que dans la conformation Cis l'orbitale HOMO est développée sur les atomes de carbone et d'azote du cycle pipérazinique, l'oxygène de la fonction carbonyle ainsi que sur les atomes de carbone d'un seul groupement phényle et l'oxygène des deux groupements méthoxy (en position méta et para). Alors que dans la conformation Trans cette orbitale est développée sur les atomes de carbone et d'azote du

Chapitre IV : Etude de quelques propriétés structurales et électroniques des dérivés benzoylé de la pipérazine

pipérazine, l'oxygène de la fonction carbonyle ainsi que sur quelques atomes de carbones groupements phényle ainsi que l'oxygène des deux groupements méthoxy (en position méta et para). Cependant l'orbitale LUMO est développée sur les atomes de carbone du phényle, la fonction carbonyle et l'azote du cycle pipérazinique ainsi que sur l'oxygène du groupement méthoxy en position para dans les deux conformations.

VI-4- Potentiel électrostatique de la molécule **18**:

Le graphique (3D) du contour MEP des deux conformations Cis et Trans optimisées de la molécule **18** obtenus au niveau de calcul B3LYP/6-31G(d, p) sont illustrés dans la Figure IV.20.

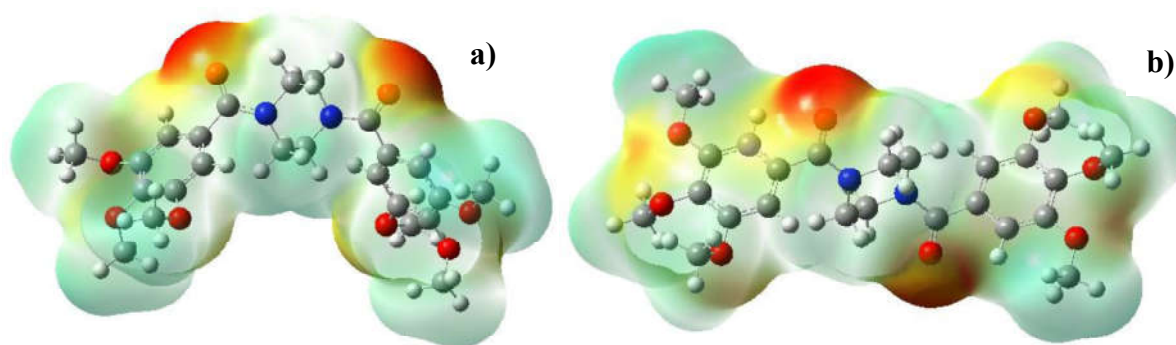


Figure IV.20 : Potentiel électrostatique MEP des conformations Cis (a) et Trans (b) de la molécule **18**.

Les cartes MEP des conformations Cis et Trans du composé **18** présentée dans la figure IV.20 montrent également que les régions les plus négatives sont principalement localisées sur les atomes d'oxygène du groupement carbonyle et les atomes d'oxygène du groupement méthoxy en position méta et para. Donc l'interaction entre cette molécule et les zones positifs du récepteur du PAF (figure IV.17) est favorisée sur ces régions. Alors que les régions les plus positives sont localisées sur les atomes de carbone et d'hydrogène du groupement méthyle en position méta ainsi que les hydrogènes de cycle pipérazinique.

Chapitre IV : Etude de quelques propriétés structurales et électroniques des dérivés benzoylé de la pipérazine

Conclusion :

L'objectif de notre travail consiste à l'étude conformationnelle, structurale et électronique des dérivés de la pipérazine N,N'-disubstitué qui ont une activité biologique. Les molécules que nous avons étudié dans ce chapitre sont : 1,4-dibenzoylpipérazine ; 1,4-di(3-méthoxybenzoyl)pipérazine ; 1,4-di(3,4-diméthoxybenzoyl)pipérazine et 1,4-di(3,4,5-triméthoxybenzoyl)pipérazine. Le but de cette étude structurale et électronique est de trouver des explications de la différence d'activité biologique de ces molécules.

Pour ce faire nous avons effectué des optimisations de géométrie avec des méthodes abinitio HF, DFT et MP2 et des méthodes semi-empiriques AM1 et PM3.

Dans un premier temps nous avons étudié la molécule 1,4-dibenzoylpipérazine. L'étude conformationnelle de cette molécule montre que la conformation Trans est plus stable que la conformation Cis. D'après l'analyse structurale, nous avons obtenu un bon accord entre les paramètres calculés théoriquement et Rayon X. La conformation la plus stable a été utilisé ensuite dans le calcul de fréquence afin de procéder à une analyse correcte des modes normaux de vibration de cette molécule. Pour cela, la distribution de l'énergie potentielle «Potentiel Energy Distribution» PED, qui nous permet d'effectuer une attribution précise de ces modes de vibration obtenu, a été calculée par le programme VEDA4. Les différents types de fréquences vibrations sont comparables avec les données spectroscopiques disponibles dans littérature. L'étude de propriétés électronique montre que l'orbitale HOMO est développé sur le groupement diformylpipérazine tandis que l'orbitale LUMO est principalement développés sur le groupement benzoyle. L'analyse du potentiel électrostatique montre que les atomes d'oxygène du groupement carbonyle représentent la région du potentiel électrostatique la plus négatif.

Dans un deuxième temps nous avons étudié la molécule 1,4-di(3-méthoxybenzoyl)pipérazine. Nous avons obtenu que l'introduction du groupement méthoxy en position méta du groupe phényle n'affecte pas la stabilité conformationnelle, puisque la conformation Trans reste toujours la plus stable. L'étude des orbitales frontières montre que l'orbitale HOMO est développé sur quelques atomes du cycle pipérazinique et les carbone du phényle, tandis que l'orbitale LUMO est principalement développée sur le groupement benzoyle.

Chapitre IV : Etude de quelques propriétés structurales et électroniques des dérivés benzoylé de la pipérazine

L'analyse du potentiel électrostatique montre que les atomes d'oxygène de la fonction carbonyle ainsi que du groupement méthoxy représentent la région la plus négatif.

L'étude de la 1,4-di(3,4-diméthoxybenzoyl)pipérazine nous a montré que la conformation Trans est la plus stable. Dans cette conformation les valeurs des distances inter-oxygène calculées entre les groupements méthoxy sont similaires aux valeurs du site récepteur c-à-d le volume de la molécule correspond bien au volume du récepteur. L'analyse des orbitales frontières montre que l'orbitale HOMO est développé sur quelques atomes du cycle pipérazinique et les carbone du phényle tandis que l'orbitale LUMO est principalement développée sur le groupement benzoyle. L'étude du potentiel électrostatique montre que les atomes d'oxygène du groupement carbonyle ainsi que du groupement méthoxy en position méta représentent la région négative maximale. Donc on conclue que l'interaction entre la molécule 1,4-di(3,4-diméthoxybenzoyl)pipérazine et le récepteur est favorisée dans ces sites.

La dernière partie dans ce chapitre est l'étude de la molécule 1,4-di(3,4,5-triméthoxybenzoyl)pipérazine. L'optimisation de géométrie donne plus de stabilité à la conformation Trans. D'après les paramètres géométriques que nous avons calculé, le volume de cette molécule est supérieur par rapport au volume du récepteur. Donc on peut expliquer la différence d'activité biologique des molécules étudiées par la variation du volume moléculaire. L'étude des orbitales frontières montre que l'introduction du troisième groupement méthoxy influe sur la forme des orbitales HOMO et LUMO. L'analyse du potentiel électrostatique montre que les régions les plus négatives sont localisées sur les atomes d'oxygène du groupement carbonyle ainsi que des groupements méthoxy en position méta et para.

**Bibliographie**

- [1] Zheng, P. W., Wang, W., & Duan, X. M. (2005). N, N'-Dibenzoylpiperazine. *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*, 61(8), o2513-o2514.
- [2] Serradji, N., Bensaid, O., Martin, M., Kan, E., Dereuddre-Bosquet, N., Redeuilh, C., Huet, J., Heymans, F., Lamouri, A., Clayette, P., Dong, C. Z., Dormont, D., & Godfroid, J.J. (2000). Structure–Activity Relationships in Platelet-Activating Factor (PAF). 10. From PAF Antagonism to Inhibition of HIV-1 Replication. *Journal of medicinal chemistry*, 43(11), 2149-2154.
- [3] Rastogi, V. K., Palafox, M. A., Tanwar, R. P., & Mittal, L. (2002). 3, 5-Difluorobenzonitrile: ab initio calculations, FTIR and Raman spectra. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 58(9), 1987-2004.
- [4] Morrill, T. C., Silverstein, R. M., & Bassler, G. C. (1981). Spectrometric identification of organic compounds.
- [5] Wade, L.G., (1992). *Advanced Organic Chemistry, fourth ed.*, Wiley, New York, pp.723.
- [6] Pavia, D.L., Lampman, G.M., Kriz, G.S., Vondeling J. (Eds.), Introduction to Spectroscopy, third ed., Thomson Learning, 2001, p 579.
- [7] Alver, Ö., Parlak, C., & Şenyel, M. (2007). FT-IR and NMR investigation of 1-phenylpiperazine: A combined experimental and theoretical study. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 67(3-4), 793-801.
- [8] Ibrahim, M., El-Nahass, M. M., Kamel, M. A., El-Barbary, A. A., Wagner, B. D., & El-Mansy, M. A. M. (2013). On the spectroscopic analyses of thioindigo dye. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 113, 332-336.
- [9] Sathyanarayana, D.N. (2004). *Vibrational Spectroscopy Theory and Applications*, New Age International Publishers, New Delhi.
- [10] Andraud, C., Brotin, T., Garcia, C., Pelle, F., Goldner, P., Bigot, B., & Collet, A. (1994). Theoretical and experimental investigations of the nonlinear optical properties of vanillin, polyenovanillin, and bisvanillin derivatives. *Journal of the American Chemical Society*, 116(5), 2094-2102.
- [11] W. O. George, et al., (1971). *Journal of Molecular Structure: Theochem*, 10, 297.
- [12] Parlak, C., Tursun, M., Chidan Kumar, C. S., Bilge, D., Kazanci, N., Rhyman, L., & Ramasami, P. (2015). Halogen and solvent effects on the conformational, vibrational and



electronic properties of 1, 4-diformylpiperazine: A combined experimental and DFT study. *Journal of Theoretical and Computational Chemistry*, 14(07), 1550050.

[13] Batt, J. P., Lamouri, A., Tavet, F., Heymans, F., Dive, G., & Godfroid, J. J. (1991). New hypothesis on the conformation of the PAF-receptor from studies on the geometry of selected platelet-activating factor-antagonists. *Journal of lipid mediators*, 4(3), 343.

Chapitre V : Etude de quelques propriétés structurales et analyse QSAR de quelques dérivés de la pipérazine à double activité anti-PAF et anti-VIH

I- Introduction :

Tous les dérivés de la pipérazine à double activité anti-PAF et anti-VIH étudiés dans ce chapitre possèdent les deux groupements 3,4,5-triméthoxybenzoyles fixés sur les deux atomes d'azotes de la pipérazine. Elles diffèrent du groupement R fixé sur le carbone -2- (Figure V.1). Ce groupement peut être soit une fonction carbamate, fonction Uréate, fonction Thiocarbamate, fonction ester, fonction diester ou bien un groupement alkyl. Le substituant R permet le dédoublement des conformations Cis et Trans de la molécule 1,4-di(3,4,5-triméthoxybenzoyl)pipérazine (**18**) étudiée dans le chapitre précédent, (Cisoide1,Cisoide2, Transoide1, Transoide2) (Figure V.2). Les conformations Cisoide1 (Cis1) et Transoide1 (Trans1) diffèrent respectivement des conformations Cisoide2 (Cis2) et Transoide2 (Trans2) par l'orientation des groupements carbonyles par rapport au groupement R (Figure V.1).

Lorsque les fonctions carbonyles sont du même côté du radical R, on parle de la conformation Cis1. Contrairement à la conformation Cis2, où les fonctions carbonyle sont du côté opposé du radicale R. Cependant lorsque le carbonyle qui est proche du radicale R se trouve du côté opposé à R et le deuxième carbonyle est du même coté de ce dernier, donc on parle de la conformation Trans1. La conformation Trans2 est le cas contraire de la conformation Trans1.

Dans ce chapitre nous nous somme intéressé à l'étude conformationnelle ainsi que l'étude de quelques propriétés structurales et électronique de ces molécules. Notre objectif est de trouver une corrélation entre l'activité biologique et quelques propriétés structurales et électroniques.

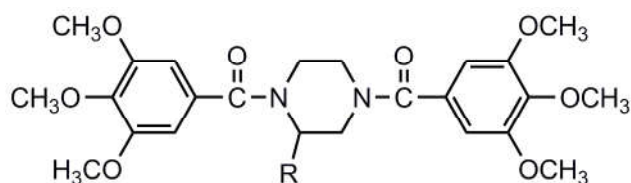


Figure V.1 : Structure de molécule a double activité anti-PAF et anti-VIH

Chapitre V : Etude de quelques propriétés structurales et analyse QSAR de quelques dérivés de la pipérazine à double activité anti-PAF et anti-VIH

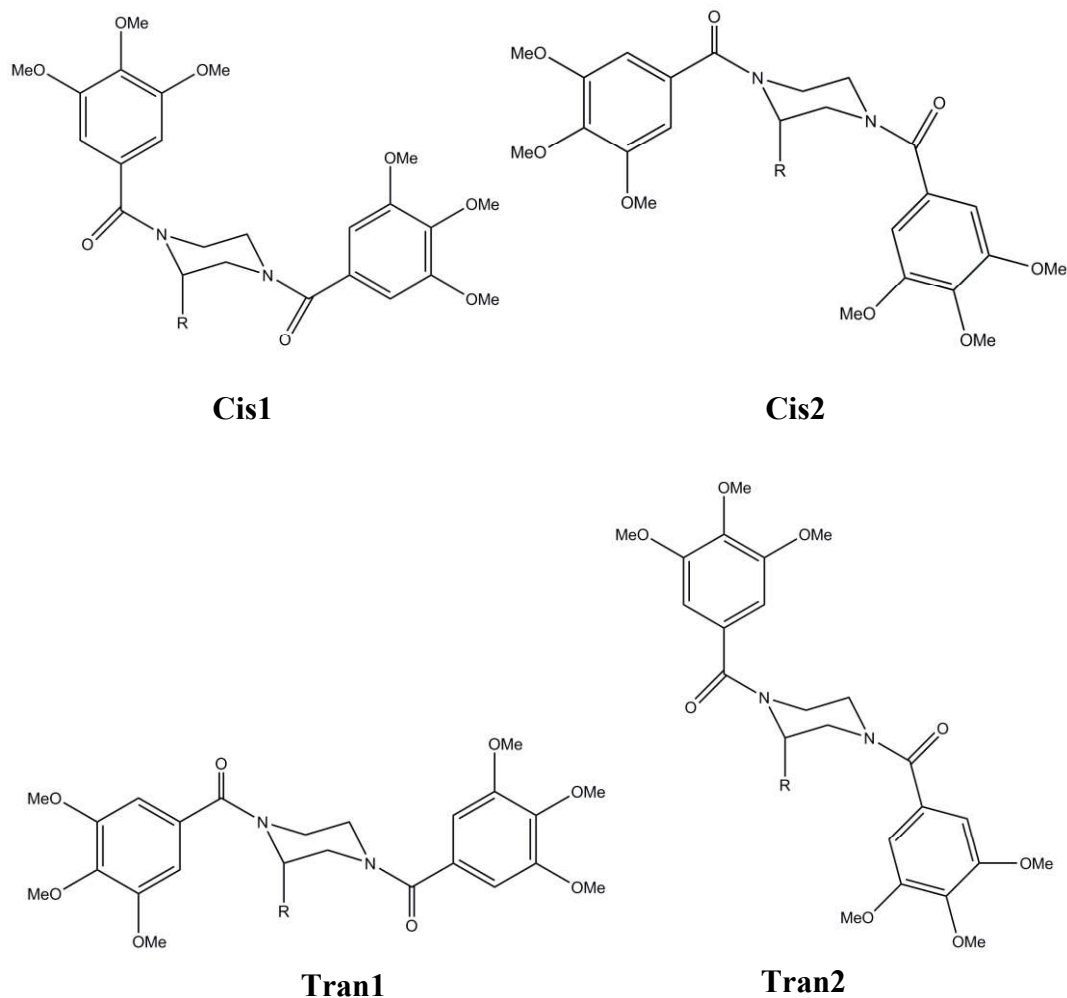


Figure V.2 : Conformations Cis1, Cis 2, Trans1 et Trans2 de la série de molécules à double activité anti-PAF et anti-VIH.

II- Détails de calculs :

Nous avons effectué des calculs d'optimisations de géométrie de la série de molécules à double activité anti-PAF et anti-VIH. Ces calculs ont été réalisés au niveau Hartree-Fock (HF) avec la base 6-31G et 6-31G(d), la méthode basée sur la théorie de la fonctionnelle de densité DFT avec la fonctionnelle B3LYP et la base 6-31G+(d,p) ainsi que les méthodes semi-empiriques AM1 et PM3 en utilisant le software "Gaussian09W". Nous avons également effectué une étude structurale portant sur la mesure des distances inter-oxygène des groupements méthoxy en position méta et para et les distances entre les oxygènes des fonctions carbonyles des conformations les plus stables de ces molécules. Par la suite, les

Chapitre V : Etude de quelques propriétés structurales et analyse QSAR de quelques dérivés de la pipérazine à double activité anti-PAF et anti-VIH

résultats obtenus à partir de l'étude de quelques propriétés structurales et électroniques ont servi à l'analyse QSAR pour trouver une corrélation entre ces propriétés et l'activité biologique de ces molécules en utilisant le logiciel Minitab.

III- Stabilité relatives des conformations :

Pour étudier la stabilité relative des conformations des molécules étudiées, nous avons présenté dans les tableaux suivants la nature des deux conformations de plus basse énergie. Les écarts énergétiques entre ces deux conformations sont aussi illustrés dans ces tableaux. Ces résultats seront présentés suivant la nature du groupement R.

III-1- Groupements Uréates :

Dans ce cas le groupement Uréate R est de la forme : $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{N}-(\text{R}_1; \text{R}_2)$ ou $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{R}_1$. Le radical R_1 est présenté soit par une chaîne linéaire saturée ou par des cycles benzéniques bisubstitué.

D'après les résultats présentés dans le tableau V.1, nous remarquons que pour la plupart des fonctions uréates, la méthode HF avec la base 6-31G favorise la conformation Trans1 d'être la plus stable. L'ajout de l'orbitale de polarisation 'd' aux atomes d'oxygène et d'azote modifié l'ordre de stabilité, puisqu'elle suggère que la conformation Cis est la plus stable pour la majorité des groupements uréates. La méthode de calcul DFT avec la fonctionnelle B3LYP et la base 6-31G+(d,p) favorisent également la conformation Cis1 d'être la plus stable. La méthode semi-empirique AM1 est en bon accord avec la méthode HF/6-31G et en désaccord avec la DFT, contrairement à la méthode PM3 qui est en désaccord avec les méthodes HF, DFT et AM1, car pour la plupart des molécules elle suggère que la conformation Trans2 est la plus stable. On peut justifier cette différence de stabilité entre ces méthodes par la différence d'approximation et de paramétrisation de ces derniers.

Concernant les composés **9**, **10**, **11**, **45** et **46** qui appartient à la même famille, et dont le groupement R est $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{R}_1$ (le radical R_1 est un alkyl linéaire) le niveau de calcul HF/6-31G(d) montre qu'ils ont la même conformation la plus stable. La valeur des écarts énergétique entre la conformation Cis1 et Trans2 dans le **9** est 1,7685kcal/mol et entre

Chapitre V : Etude de quelques propriétés structurales et analyse QSAR de quelques dérivés de la pipérazine à double activité anti-PAF et anti-VIH

la conformation Cis1 et Trans1 dans les composés **10**, **11**, **45**, **46** valent 2,29 ; 3,53 ; 1,97 et 1,97 kcal/mol respectivement. Cependant la méthode HF/6-31G suggère que l'allongement de la longueur de la chaîne alkyl influe sur la stabilité conformationnelle, puisque nous avons trouvé que pour les composés **9**, **11** la conformation Trans1 est plus stable que la conformation Cis2 le même écart énergétique qui vaut 0,03kcal/mol. Alors que les molécules **10**, **45** et **46** sont stables dans la conformation Cis1 par rapport à la Trans1 avec un écart énergétique égale à 0,85kcal/mol. Au niveau de la méthode AM1 nous avons trouvé que la conformation Trans1 est plus stable que la conformation Cis1 avec des écarts énergétiques qui sont proches et contenues dans une fourchette de 0,83 et 0,87 kcal/mol. Tandis que la méthode PM3 prévoit une meilleure stabilité à la conformation Trans2 par rapport à la conformation Cis1, avec différents écarts énergétiques (0,57 ; 0,08 ; 2,03 ; 1,84 et 3,73 kcal/mol pour les composés **9**, **10**, **11**, **45** et **46** respectivement).

La méthode B3LYP/6-31G+(d,p) est en bon accord avec la méthode HF/6-31G(d), puisqu'elle montre que pour les composés **10**, **11**, **45** et **46** la conformation Cis1 est plus stable que la conformation Trans1 avec des écarts énergétiques valant : 0,69 ; 2,96 ; 0,79 et 0,80 Kcal/mol respectivement. Contrairement à la molécule **9** où la méthode B3LYP/6-31G+(d,p) prévoit une meilleure stabilité à la conformation Trans2 par rapport à la conformation Cis2 avec un écart énergétique égale à 0,61 Kcal/mol. On peut dire que la longueur de la chaîne linéaire n'influe pas sur la stabilité conformationnelle lorsqu'on utilise les méthodes HF/6-31G(d), B3LYP/6-31G+(d,p) et les méthodes semi-empiriques AM1 et PM3. Par contre au niveau de la méthode HF/6-31G, l'allongement de la longueur de la chaîne linéaire influe sur la stabilité conformationnelle.

Les résultats de l'optimisation de géométrie du composé **7** avec les méthodes HF/6-31G, HF/6-31G(d) et B3LYP/6-31G+(d,p) montrent que la conformation Trans1 est la plus stable que la conformation Cis2 avec des écarts énergétiques qui valent : 1,20 ; 0,90 et 0,83 Kcal/mol respectivement. Alors que pour le composé **47** la méthode HF/6-31G suggère que la conformation Trans1 est plus stable que la conformation Trans2 avec un écart énergétique égale à 0,75 kcal/mol.

Chapitre V : Etude de quelques propriétés structurales et analyse QSAR de quelques dérivés de la pipérazine à double activité anti-PAF et anti-VIH

Tableau V.1 : Conformations les plus stables et les écarts énergétiques des groupements Uréates

Composé	R	HF/6-31G		HF/6-31G(d)		B3LYP/6-31G+(d,p)		AM1		PM3			
		I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	ΔE(Kcal/mol)	
<u>9</u>		T1	C2	C1	T2	T2	C2	T1	C1	T2	C1	0,83	0,57
<u>10</u>		C1	T1	C1	T1	C1	T1	T1	C1	T2	C1	0,87	0,08
<u>11</u>		T1	C2	C1	T1	C1	T1	T1	C1	T2	C1	0,87	2,03
<u>45</u>		C1	T1	C1	T1	C1	T1	T1	C1	T2	C1	0,86	1,84
<u>46</u>		C1	T1	C1	T1	C1	T1	T1	C1	T2	C1	0,86	3,73
<u>7</u>		T1	C2	T1	C2	T1	C2	T1	C1	T1	C2	0,64	1,10
<u>47</u>		T1	T2	T2	C1	/	/	T1	C2	T1	C2	0,29	1,48
<u>8</u>		T1	C2	C1	T2	/	/	C2	T1	T1	C1	0,23	0,47
<u>48</u>		T1	C1	C1	T1	/	/	C1	T1	T2	T1	0,04	0,71

C1 : Cis1 ; **C2 :** Cis2 ; **T1 :** Trans1 ; **T2 :** Trans2

I : La conformation la plus stable ; **II :** La conformation suivante

Chapitre V : Etude de quelques propriétés structurales et analyse QSAR de quelques dérivés de la pipérazine à double activité anti-PAF et anti-VIH

La méthode semi-empirique AM1 prévoit également que pour les composés **7** et **47** la conformation Trans1 est plus stable que la conformation Cis1 et Cis2 avec des écarts énergétiques égales à 0,64 et 0,29 kcal/mol respectivement. Alors que la méthode PM3 montre que la conformation Trans1 est plus stable que la forme Cis2 avec des écarts énergétiques qui valent 1,10 et 1,48 kcal/mol respectivement.

Concernant les molécules **8** et **48**, les résultats obtenus avec la méthode HF/6-31G montrent que la conformation Trans1 est plus stable que les formes Cis2 et Cis1 avec des écarts énergétiques égales à 1.93 et 0.84 kcal/mol respectivement. Donc on voit que le changement d'une chaîne linéaire par des cycles benzénique, et le changement de la position des groupements méthyle dans le cycle benzénique (1,5-disubstitué ou 2,4-disubstitué) n'influe pas sur la stabilité conformationnelle au niveau de cette méthode. Cependant l'utilisation de la méthode HF avec la base 6-31G(d) dans l'optimisation de géométrie des composés **8** et **48** prévoit une meilleure stabilité à la conformation Cis1 par rapport à la conformation Trans2 et Trans1 avec des écarts énergétiques égales 3,09 et 3,51 Kcal/mol respectivement. Donc au niveau de cette méthode le remplacement d'une chaîne alkyle linéaire modifié l'ordre de stabilité des molécules étudiées et l'utilisation d'un groupement benzénique 1,5-disubstitué ou 2,4-disubstitué n'influe pas sur la stabilité conformationnelle. Nous n'avons pas pu aboutir à faire l'optimisation de géométrie des molécules **47**, **8** et **48** à cause du temps de calcul de la méthode B3LYP/6-31G+(d,p).

Nous constatons également que l'optimisation de géométrie des composés **8** et **48** avec la méthode AM1 montre que les conformations Cis1 et Cis2 sont plus stables que la conformation Trans1 avec un écart énergétique égale à 0.23 et 0.04 kcal/mol respectivement. Alors que la méthode PM3 prévoit une meilleure stabilité pour la conformation Trans1, qui est suivie par la conformation cis1 avec un écart qui vaut 0,47 kcal/mol dans le cas du **8**. Contrairement au composé **48** dont la conformation Trans2 est la plus stable avec une différence d'énergie entre cette conformation et la Trans1 vaut 0,71 kcal/mol.

Chapitre V : Etude de quelques propriétés structurales et analyse QSAR de quelques dérivés de la pipérazine à double activité anti-PAF et anti-VIH

III-2- Groupements Carbamates :

Dans ce cas le groupement carbamate R est de la forme : $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{N}-(\text{R}_1;\text{R}_2)$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_1$ ou de la forme $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-\text{R}_1$. Le radicale R_1 est soit une chaîne linéaire saturée ou ramifiée comme il peut être un cycle saturé.

Nous remarquons, d'après le tableau V.2, que les résultats obtenus par la méthode HF/6-31G et les méthodes semi-empiriques AM1 et PM3 montrent que les conformations Trans sont plus stable que les conformations Cis pour la majorité des molécules ayant la fonction carbamate étudiés. Cependant avec les méthodes HF/6-31G(d) et B3LYP/6-31G+(d,p) la conformation la plus stable varie entre Trans et Cis en fonction de la nature du groupement carbamate.

Les optimisations de géométrie des molécules **1** et **14** avec la méthode ab initio HF/6-31G, nous a montré que les conformations Cis1 et Trans2 sont plus stable par rapport aux conformations Trans1 et Cis1 avec des écarts énergétiques de 4,29 et 0,15kcal/mol respectivement. L'ajout de l'orbitale de polarisation d aux atomes d'oxygène et d'azote n'affecte pas la stabilité conformationnelle de ces deux molécules. Les valeurs des écarts énergétique obtenues par la méthode de calcul HF/6-31G(d) est supérieurs par rapport à celles de la méthode HF/6-31G, elles sont de l'ordre de 6,21 et 2,55 kcal/mol pour le **1** et **14** respectivement. Les résultats obtenus par le niveau de calcul B3LYP/6-31G+(d,p) sont en bon accord avec ceux de la méthode HF, puisqu'il favorise les conformations Cis1 et Trans2 d'être les plus stables par rapport aux conformations Trans1 et Cis1 avec des écarts énergétiques de 3,01 et 2,51kcal/mol pour le **1** et **14** respectivement. Contrairement aux méthodes semi-empiriques AM1 et PM3 qui donnent plus de stabilité aux conformations Cis1 et Trans1 respectivement dans le **1** et Trans2 et Trans1 respectivement pour le **14**. Lorsqu'on compare les résultats des fonctions carbamates **1** et **14** obtenus par les différentes méthodes avec ceux des uréates **7** et **47** respectivement, on conclue que la substitution de l'azote par l'oxygène influe sur le type de la conformation la plus stable. D'après les résultats de la méthode PM3 on ne note pas cette influence.

Chapitre V : Etude de quelques propriétés structurales et analyse QSAR de quelques dérivés de la pipérazine à double activité anti-PAF et anti-VIH

Tableau V.2 : Conformations les plus stables et les écarts énergétiques des groupements Carbamates

Composé	R	HF/6-31G			HF/6-31G(d)			B3LYP/6-31G+(d,p)			AM1			PM3		
		I	II	$\Delta E(\text{Kcal/mol})$	I	II	$\Delta E(\text{Kcal/mol})$	I	II	$\Delta E(\text{Kcal/mol})$	I	II	$\Delta E(\text{Kcal/mol})$	I	II	$\Delta E(\text{Kcal/mol})$
<u>1</u>		C1	T2	4,29	C1	T2	6,21	C1	T2	3,01	C1	C2	1,28	T1	C2	0,34
<u>14</u>		T2	C1	0,15	T2	C1	2,55	T2	C1	2,51	T2	C2	1,48	T1	C2	0,33
<u>4</u>		T1	C1	1,52	C1	T1	1,75	T1	C1	0,17	T1	C1	3,11	C2	T2	1,79
<u>5</u>		T2	T1	8,26	T2	T1	6,61	T2	T1	6,74	T2	C2	2,82	T1	C2	0,96
<u>6</u>		T1	C1	1,92	C1	T1	3,03	T1	C1	1,70	C1	C1	3,11	C2	T2	0,27
<u>15</u>		T1	C1	2,77	C1	T1	1,87	C1	C1	1,14	C1	C2	2,35	T1	C2	0,33
<u>2</u>		T1	C2	0,71	C1	T2	2,52	T1	C1	1,20	C1	C2	0,49	C1	C2	1,17
<u>3</u>		C1	T2	3,22	C1	T2	2,25	C1	T2	1,68	C1	C2	0,80	T1	C2	3,82
<u>16</u>		T2	C1	1,20	C2	T2	1,76	T2	C2	0,55	T2	T1	0,18	C1	T1	1,41
<u>49</u>		T2	T1	0,70	T2	T1	0,18	T2	/	/	/	C2	0,80	T1	C1	1,44

Chapitre V : Etude de quelques propriétés structurales et analyse QSAR de quelques dérivés de la pipérazine à double activité anti-PAF et anti-VIH

Concernant le composé **4** les méthodes ab initio HF/6-31G, B3LYP/6-31G+(d,p) et la méthode semi-empirique AM1 sont en bon accord, car elles prévoient une meilleure stabilité pour la conformation Trans1 par rapport à la conformation Cis1 avec des écarts énergétiques qui valent 1,52 ; 0,17 et 0,17 Kcal/mol respectivement. Cependant l'ajout de l'orbitale de polarisation 'd' inverse l'ordre de stabilité, dans ce cas la conformation Cis1 est plus stable que la conformation Trans1 avec un écart qui vaut 1,75Kcal/mol. La méthode PM3 est en désaccord avec les autres méthodes, elle donne plus de stabilité à la conformation Cis2 avec un écart énergétique égale à 1,79Kcal/mol par rapport à la conformation Trans2. D'après les résultats obtenus par les méthodes HF/6-31G, HF/6-31G(d) et B3LYP/6-31G+(d,p), on conclue que la substitution de l'oxygène (**9**) par l'azote (**4**) influe sur le type de la conformation la plus stable.

Donc et d'après les résultats obtenus, la substitution d'une chaîne linéaire par une chaîne ramifiée dans la fonction carbamate influe sur la stabilité conformationnelle.

Dans le cas du composé **5**, la méthode HF avec les bases 6-31G et 6-31G(d) ainsi que la méthode B3LYP/6-31G+(d,p) sont en bon accord, puisqu'elles favorisent la conformation Trans2 d'être la plus stable avec un écart énergétique qui valent 8,26 ; 6 ;61 et 6,74 Kcal/mol respectivement par rapport à la conformation Trans1. Alors que les méthodes semi-empiriques AM1 et PM3 sont en désaccord avec ces méthodes, elles suggèrent que la conformation Trans1 est plus stable que la conformation Cis2 avec des écarts égales à 2,82 et 0,96 Kcal/mol respectivement.

D'après les résultats des optimisations de géométrie des molécules **6** et **15**, les méthodes HF/6-31G(d) et B3LYP/6-31G+(d,p) sont en bon accord, car elles prévoit une meilleur stabilité pour la conformation Cis1 par rapport à la conformation Trans1 avec différentes écarts énergétiques. Cependant les méthodes HF/6-31G, AM1 et PM3 sont en désaccord avec les méthodes HF/6-31G et B3LYP. Concernant le composé **6**, l'utilisation des méthodes HF/6-31G et AM1 inverse l'ordre de stabilité, elles favorisent la conformation Trans1 d'être la plus stable avec un écart vaut 1,92 et 3,11 Kcal/mol respectivement par rapport à la conformation Cis1. Alors que la méthode

Chapitre V : Etude de quelques propriétés structurales et analyse QSAR de quelques dérivés de la pipérazine à double activité anti-PAF et anti-VIH

semi-empirique PM3 donne plus de stabilité à la conformation Cis2 par rapport à la Trans2 dont l'écart énergétique qui égale à 0,27 Kcal/mol. Cependant les deux méthodes AM1 et PM3 suggèrent que pour le composé **15**, la conformation Trans1 est plus stable que la conformation Cis2, contrairement à la méthode HF/6-31G qui donne plus de stabilité à la conformation Trans1 par rapport à la Cis1.

L'optimisation de géométrie des composés **2** et **3**, nous a montré que les méthodes HF/6-31G(d) et B3LYP/6-31G+(d,p) sont en bon accord, en donnant plus de stabilité à la conformation Cis1 par rapport à la conformation Trans2.

Concernant le composé **2**, les méthodes HF/6-31G et AM1 favorisent la conformation Trans1 d'être la plus stable avec un écart qui vaut 0,71 et 0,49 Kcal/mol respectivement par rapport à la conformation Cis2. Alors que la méthode semi-empirique PM3 donne plus de stabilité à la conformation Cis1 par rapport à la Cis2 dont l'écart énergétique est égale à 1,17 Kcal/mol. Cependant les deux méthodes AM1 et PM3 suggèrent que pour le composé **3**, la conformation Trans1 est plus stable que la conformation Cis2 avec des écarts qui valent 0,80 et 3,82 Kcal/mol. Contrairement à la méthode HF/6-31G, qui est en bon accord avec les méthodes HF/6-31G(d) et B3LYP/6-31G+(d,p), donne plus de stabilité à la conformation Cis1 par rapport à la conformation Trans2 avec un écart égale à 3,22 Kcal/mol.

La substitution d'une chaîne linéaire (**1**) par un cycle à 5 azoté (**16**) nous donne plus de stabilité à la conformation Trans2 par rapport à la Cis1 avec une barrière énergétique valant 1,20 kcal/mol avec la méthode HF/6-31G. L'ajout de l'orbitale de polarisation d change l'ordre de stabilité, en favorisant la conformation Cis2 d'être la plus stable avec un écart énergétique qui vaut 1,75 Kcal/mol par rapport à la conformation Trans2. Tandis qu'avec la méthode B3LYP/6-31G+(d,p) nous avons trouvé que la conformation Trans2 est plus stable que la conformation Cis2 avec une différence d'énergie égale à 0,55 Kcal/mol. Les méthodes semi-empiriques AM1 et PM3 prévoient une meilleure stabilité pour les conformations Trans2 et Cis1 respectivement par rapport à la conformation Trans1.

Chapitre V : Etude de quelques propriétés structurales et analyse QSAR de quelques dérivés de la pipérazine à double activité anti-PAF et anti-VIH

Donc la cyclisation influe sur la stabilité conformationnelle au niveau de différentes méthodes.

Les deux composés **49** et **5** ont la même structure, la seule différence réside dans le fait que l'oxygène et l'azote sont intervertis. D'après les méthodes HF/6-31G, HF/6-31G(d) et AM1, ce changement n'influe pas sur la stabilité conformationnelle, puisqu'on a trouvé que la conformation la plus stable est du type Trans2 et Trans1 respectivement. Tandis qu'avec la méthode PM3 cette inversion entre l'oxygène et l'azote influe sur la stabilité, elle donne plus de stabilité à la conformation Trans1 par rapport à la conformation Cis1 avec un écart vaut 1,44 Kcal/mol pour la molécule **49**.

III-3- Groupements Thiocarbamates :

Dans le Tableau V.3, nous présentons les résultats des optimisations de géométrie des molécules avec un groupement R thiocarbamate obtenus avec des calculs de différents degrés de précision. Cette fonction diffère par rapport à celle de la fonction carbamate par la substitution de l'atome d'oxygène par un atome de soufre.

A partir de ces résultats, nous constatons que les méthodes de calcul utilisées ne prévoient pas le même type des conformations les plus stables.

Les résultats des optimisations de géométrie de la molécule **12** montrent que la méthode HF avec les bases 6-31G et 6-31G(d) et B3LYP/6-31G+(d,p) sont en bon accord, puisqu'elles favorisent la conformation Cis1 d'être la plus stable. Les valeurs des écarts énergétiques entre cette conformation et la Trans2 valent 2,04 ; 5,21 et 4,39 Kcal/mol respectivement. Cependant les méthodes semi-empiriques AM1 et PM3 sont en désaccord avec les méthodes ab initio. Elles prévoient une meilleure stabilité aux conformations Trans2 et Trans1 par rapport aux conformations Cis2 et Cis1 avec des écarts énergétique égales à 3,24 et 1,81 Kcal/mol respectivement.

Pour la molécule **50**, la conformation la plus stables obtenue au niveau des méthodes HF/6-31G, HF/6-31G(d) et AM1 est du type Cis1 avec une différence d'énergie entre cette conformation et Trans2 qui vaut 2,45 ; 2,01 et 0,52 Kcal/mol respectivement. Tandis que la méthode PM3 prévoit une meilleure stabilité pour la conformation

Chapitre V : Etude de quelques propriétés structurales et analyse QSAR de quelques dérivés de la pipérazine à double activité anti-PAF et anti-VIH

Trans2 par rapport à la conformation Trans1 avec un écart d'énergie égale à 0,09 Kcal/mol.

Les composés **12** et **50** ont la même conformation la plus stable au niveau de la méthode HF, contrairement aux méthodes semi-empiriques AM1 et PM3. Ce qui suggère une influence de la longueur de la chaîne des groupements alkyles liés à l'atome d'azote sur le type de la conformation la plus stable au niveau des méthodes AM1 et PM3.

Nous remarquons également que les méthodes HF et AM1 prévoient la même stabilité conformationnelle aux molécules **1** et **50**, ce qui suggère aucune influence du remplacement de l'oxygène par le soufre sur le type de la conformation la plus stable. Cependant la méthode PM3 prévoit des effets de ce remplacement sur le type des conformations les plus stables.

III-4- Groupements alkyles :

Dans ce cas le groupement alkyle R est de la forme : $-(CH_2)_n$. Le radical R est présenté soit par une chaîne linéaire ou bien ramifiée. Les résultats des optimisations de géométries sont présentés dans le tableau V.4.

D'après ces résultats nous constatons que les optimisations de géométrie des composés **19** et **20** faites en utilisant la méthode HF/6-31G(d) montrent que la conformation Cis1 est plus stable que la conformation Trans1 avec des faibles écarts énergétiques qui valent 0,09 et 0,20 kcal/mol respectivement. La méthode HF/6-31G est en bon accord avec la méthode HF/6-31G(d) pour le composé **20** et en désaccord pour le composé **19**, elle suggère que les conformations Trans1 et Cis1 sont les plus stable respectivement. La valeur de l'écart énergétique entre la conformation Trans1 et Cis1 vaut 0,12Kcal/mol pour le **19** et de l'ordre de 0,87Kcal/mol entre la conformation Cis1 et Trans1 pour le **20**. Les résultats obtenus par la méthode B3LYP6-31G+(d,p) montrent que la conformation Trans1 est plus stable que Cis1 et Cis2 avec des différences énergétiques valant 0,19 et 0,13 Kcal/mol pour les composés **19** et **20** respectivement. La méthode semi-empirique AM1 est en bon

Chapitre V : Etude de quelques propriétés structurales et analyse QSAR de quelques dérivés de la pipérazine à double activité anti-PAF et anti-VIH

accord avec la méthode PM3 puisqu'elles suggèrent que la conformation Trans1 est plus stable que la conformation Trans2 et Cis2 respectivement.

Concernant la molécule **51**, la méthode ab initio HF/6-31G(d) est en bon accord avec la méthode semi-empirique AM1, puisqu'elles donnent plus de stabilité à la conformation Cis1 par rapport aux conformations Trans1 et Trans2 avec des écarts énergétiques égales à 1,17 et 0,31Kcal/mol. Contrairement aux méthodes HF/6-31G et PM3 qui favorisent les Trans1 et Cis2 d'être les plus stables avec des écarts énergétique de l'ordre de 0,81 et 0,67 Kcal/mol par rapport aux conformations Cis2 et Trans2 respectivement. Donc nous remarquons que l'allongement de la chaîne linéaire par unité n'affecte pas la stabilité conformationnelle aux niveaux de toutes les méthodes, sauf la méthode HF/6-31G. Contrairement à la substitution d'une chaîne linéaire par une chaîne ramifiée qui modifie l'ordre de stabilité, à l'exception de la méthode HF/6-31G(d) qui ne suggère pas cette dépendance.

L'optimisation de géométrie du composé **21** par les méthodes : HF/6-31G, HF/6-31G(d), B3LYP/6-31G+(d,p), AM1 et PM3 donnent plus de stabilité à la conformation Cis2. Les valeurs de l'écart énergétique entre cette conformation et la Trans1 obtenus par la méthode HF avec les bases 6-31G et 6-31G(d) valent 1,21 et 0,33 Kcal/mol respectivement. Cependant les méthodes B3LYP/6-31G+(d,p) est en bon accord avec les méthodes AM1 et PM3, puisqu'elles suggèrent que la conformation Cis2 est plus stable que la conformation Trans2 avec des différences d'énergie qui valent : 1,39 ; 0,15 et 1,27 Kcal/mol respectivement. Donc et d'après les résultats obtenus, l'allongement de la chaîne linéaire modifie le type de la conformation la plus stable.

Chapitre V : Etude de quelques propriétés structurales et analyse QSAR de quelques dérivés de la pipérazine à double activité anti-PAF et anti-VIH

Tableau V.3 : Conformations les plus stables et les écarts énergétiques des groupements Thiocarbamates :

Composé	R	HF/6-31G			HF/6-31G(d)			B3LYP/6-31G+(d,p)			AM1			PM3		
		I	II	$\Delta E(\text{Kcal/mol})$	I	II	$\Delta E(\text{Kcal/mol})$	I	II	$\Delta E(\text{Kcal/mol})$	I	II	$\Delta E(\text{Kcal/mol})$	I	II	$\Delta E(\text{Kcal/mol})$
<u>12</u>	$-\text{CH}_2\text{OCN}(\text{CH}_3)_2$	C1	T2	2,04	C1	T2	5,21	C1	T2	4,39	T2	C2	3,24	T1	C1	1,81
<u>50</u>	$-\text{CH}_2\text{OCN}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	C1	T2	2,45	C1	T2	2,01	/	/	/	C1	T2	0,52	T2	T1	0,09

Tableau V.4 : Conformations les plus stables et les écarts énergétiques des groupements Alkyles :

Composé	R	HF/6-31G			HF/6-31G(d)			B3LYP/6-31G+(d,p)			AM1			PM3		
		I	II	$\Delta E(\text{Kcal/mol})$	I	II	$\Delta E(\text{Kcal/mol})$	I	II	$\Delta E(\text{Kcal/mol})$	I	II	$\Delta E(\text{Kcal/mol})$	I	II	$\Delta E(\text{Kcal/mol})$
<u>19</u>	$-\text{CH}_3$	T1	C1	0,12	C1	T1	0,09	T1	C1	0,19	T2	C1	0,09	T2	T1	0,11
<u>20</u>	$-\text{C}_2\text{H}_5$	C1	T1	0,87	C1	T1	0,20	T1	C2	0,13	T2	C1	0,06	T2	T1	1,32
<u>51</u>	$-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	T1	C2	0,81	C1	T1	1,17	/	/	/	C1	T2	0,31	C2	T2	0,67
<u>21</u>	$-\text{C}_{10}\text{H}_{21}$	C2	T1	1,21	C2	T1	0,33	C2	T2	1,39	C2	T2	0,15	C2	T2	1,27

Chapitre V : Etude de quelques propriétés structurales et analyse QSAR de quelques dérivés de la pipérazine à double activité anti-PAF et anti-VIH

III-5- Groupements Esters :

Dans ce cas le groupement ester R est de la forme : $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{R}_1$. Le radicale R_1 est soit une chaîne hydrocarbonnée saturée linéaire ou ramifiée.

D'après les résultats présentés dans le tableau V.5, nous remarquons que les méthodes de calcul suggèrent que la substitution d'un groupement carbamate par un groupement ester influe sur le type de la conformation la plus stable, à l'exception la méthode PM3 qui ne suggère pas cette influence.

L'optimisation de géométrie du composé **13** avec toutes les méthodes de calcul montre que la conformation Trans1 est la plus stable. Les méthodes HF/6-31G, AM1 et PM3 sont en bon accord, elles suggèrent que la conformation Trans1 est plus stable que la conformation Cis2 avec des écarts énergétique qui valent : 2,02 ; 0,83 et 1,59 Kcal/mol respectivement.

Chapitre V : Etude de quelques propriétés structurales et analyse QSAR de quelques dérivés de la pipérazine à double activité anti-PAF et anti-VIH

Tableau V.5 : Conformations les plus stables et les écarts énergétiques des groupements Esters :

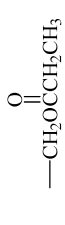
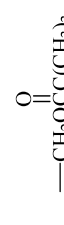
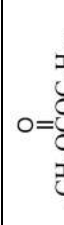
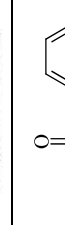
Composé	R	HF/6-31G			HF/6-31G(d)			B3LYP/6-31G+(d,p)			AM1			PM3		
		I	II	$\Delta E(\text{Kcal/mol})$	I	II	$\Delta E(\text{Kcal/mol})$	I	II	$\Delta E(\text{Kcal/mol})$	I	II	$\Delta E(\text{Kcal/mol})$	I	II	$\Delta E(\text{Kcal/mol})$
<u>22</u>		T1	C2	2,02	T1	C1	0,42	T1	T2	0,03	T1	C2	0,83	T1	C2	1,59
<u>23</u>		T2	C1	0,23	T2	C1	0,31	T2	C1	0,71	T1	C2	0,70	T1	C2	1,70

Tableau V.6 : Conformations les plus stables et les écarts énergétiques des groupements diesters :

Composé	R	HF/6-31G			HF/6-31G(d)			B3LYP/6-31G+(d,p)			AM1			PM3		
		I	II	$\Delta E(\text{Kcal/mol})$	I	II	$\Delta E(\text{Kcal/mol})$	I	II	$\Delta E(\text{Kcal/mol})$	I	II	$\Delta E(\text{Kcal/mol})$	I	II	$\Delta E(\text{Kcal/mol})$
<u>52</u>		T1	T2	2,81	T1	T2	2,65	/	/	/	C1	T1	0,58	C1	C2	0,21
<u>13</u>		T1	T2	4,47	T1	T2	3,23	T1	T2	1,94	T1	C1	2,53	T1	T2	0,18

Chapitre V : Etude de quelques propriétés structurales et analyse QSAR de quelques dérivés de la pipérazine à double activité anti-PAF et anti-VIH

Cependant les méthodes HF/6-31G(d) et B3LYP/6-31G+(d,p) montrent que la conformation Trans1 est plus stable que Cis1 et la conformation Trans1 est plus stable que Trans2 avec des écarts énergétique de l'ordre de 0,42 et 0,03Kcal/mol respectivement. Concernant le composé **23**, nous remarquons que les résultats obtenus par les méthodes HF/6-31G, HF/6-31G(d) et B3LYP/6-31G+(d,p) montrent que la conformation Trans2 est plus stable que la conformation Cis1 avec des différences d'énergie de l'ordre de 0,23 ; 0,31 et 0,71 Kcal/mol respectivement. Alors que les méthodes semi-empiriques AM1 et PM3 favorisent la conformation Trans1 d'être la plus stable avec des écarts énergétique qui valent 0,70 et 1,70 Kcal/mol par rapport à la conformation Cis2 respectivement. D'après les résultats des méthodes AM1 et PM3 pour les composés **22** et **23** la substitution d'une chaîne linéaire (l'éthyle) par une chaîne ramifié (tertio-butyle) n'influe pas sur le type de la conformation la plus stable. Tandis qu'avec les méthodes ab initio HF et DFT ce changement au niveau de la structure affecte la stabilité conformationnelle.

III-6- Groupements diesters :

Dans ce cas le groupement diester R est de la forme : $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_1$. Le radicale R_1 est soit une chaîne linéaire saturée ou un cycle benzénique. Nous remarquons, d'après les résultats présentés dans le tableau V.6 que les méthodes de calcul suggèrent que la substitution d'un groupement carbamate par un groupement diester influe sur le type de la conformation la plus stable, à l'exception de la méthode AM1 qui ne suggère pas cette influence. Les résultats de l'optimisation de géométrie du composé **52** avec la méthode HF en utilisant les bases 6-31G et 6-31G(d) montre que la conformation Trans1 est plus stable que la conformation Trans2 avec des écarts valant 2,81 et 2,65Kcal/mol respectivement. Cependant les méthodes AM1 et PM3 suggèrent que la conformation cis1 est plus stable que la conformation Trans1 et Cis2 avec des écarts énergétique valent : 0,58 et 0,21Kcal/mol respectivement. Nous n'avons pas pu aboutir aux résultats d'optimisation de géométrie du composé **52** avec la méthode DFT à cause du temps de calcul.

Chapitre V : Etude de quelques propriétés structurales et analyse QSAR de quelques dérivés de la pipérazine à double activité anti-PAF et anti-VIH

Concernant la molécule **13**, toutes les méthodes de calcul sont en bon accord puisqu'elles suggèrent que la conformation Trans1 est la plus stable. Les valeurs des écarts énergétique entre la conformation Trans1 et Trans2 obtenus par les méthodes HF/6-31G, HF/6-31G(d), B3LYP/6-31G+(d,p) et PM3 sont 4,47 ; 3,23 ; 1,94 et 0,18Kcal/mol respectivement. Tandis qu'avec la méthode AM1 la différence d'énergie entre la conformation Trans1 et Cis1 vaut 2,53Kcal/mol. Donc, si on compare entre les résultats des deux groupements diesters, on conclue que la substitution de la chaîne linéaire par un cycle benzénique modifie le type de la conformation la plus stable au niveau des méthodes semi-empiriques AM1 et PM3. Contrairement à la méthode HF qui ne suggère pas cette modification.

III-7- Autres groupements :

Dans cette classe nous avons regroupé tous les radicaux pour les quels nous n'avons étudié qu'une seule molécule. Les résultats des optimisations de géométrie sont regroupés dans le tableau V.7. Dans le cas de la fonction amide **53**, nous remarquons que la méthode ab initio HF avec les bases 6-31G et 6-31G(d) et la méthode semi-empirique PM3 sont en bon accord, puisqu'elles prévoient une meilleure stabilité pour la conformation Trans1 par rapport à la conformation Cis1. Les valeurs des écarts énergétique entre ces deux conformations obtenus par les méthodes HF/6-31G, HF/6-31G(d) et PM3 valent : 0,11 ; 0,42 et 1,88 Kcal/mol respectivement. Alors qu'avec la méthode AM1 la conformation la plus stable est Trans1 avec une faible différence d'énergie égale à 0,02 Kcal/mol par rapport à la conformation Trans2.

Lorsqu'on compare les résultats obtenus par les méthodes AM1 et PM3 de l'ester **23** avec ceux du composé amide **53**, on conclue que la substitution de l'azote par l'oxygène n'influe pas sur le type de la conformation la plus stable. Tandis que la méthode HF avec les bases 6-31G et 6-31G(d) montre une telle influence, puisque les conformations les plus stables obtenues par cette méthode pour les deux composés sont de deux types différents.

Chapitre V : Etude de quelques propriétés structurales et analyse QSAR de quelques dérivés de la pipérazine à double activité anti-PAF et anti-VIH

Tableau V.7 : Conformations les plus stables et les écarts énergétiques des autres fonctions :

Composé	R	HF/6-31G			HF/6-31G(d)			AM1		PM3			
		I	II	$\Delta E(\text{Kcal/mol})$	I	II	$\Delta E(\text{Kcal/mol})$	I	II	$\Delta E(\text{Kcal/mol})$			
<u>53</u>	$-\text{CH}_2\text{NHCC}(\text{CH}_3)_3$	T1	C1	0,11	T1	C1	0,42	T1	T2	0,02	T1	C1	1,88
<u>17</u>	$-\text{CH}_2\text{OH}$	T1	T2	1,41	T2	T1	0,39	T1	C2	0,22	T2	C2	0,18
<u>54</u>	$-\text{CN}$	T1	C1	0,58	C1	T1	0,98	T2	C1	0,37	T2	C1	0,15
<u>55</u>	$-\text{CH}_2\text{SCOC}(\text{CH}_3)_3$	T1	C1	0,43	C1	T1	3,29	T1	C1	0,44	T1	T2	1,73
<u>56</u>	$-\text{COC}_2\text{H}_5$	T2	C2	5,25	T2	T1	5,15	C1	T1	1,07	C2	T2	0,89

Chapitre V : Etude de quelques propriétés structurales et analyse QSAR de quelques dérivés de la pipérazine à double activité anti-PAF et anti-VIH

Cependant la conformation la plus stable dans le cas de la fonction alcool **17** varie entre la conformation Trans1 et Trans2. Au niveau de la méthode HF avec la base 6-31G, la barrière énergétique entre la conformation la plus stable Trans1 et la Trans2 égale à 1,41Kcal/mol. Tandis que l'ajout de l'orbitale de polarisation d, inverse l'ordre de stabilité, en favorisant la conformation Trans2 d'être la plus stable avec un écart énergétique qui vaut 0,39Kcal/mol par rapport à la conformation Trans1.

Les résultats des optimisations de géométrie avec les méthodes semi-empiriques AM1 et PM3 donnent plus de stabilités aux conformations Trans1 et Trans2 avec des écarts énergétiques valant 0,22 et 0,18 Kcal/mol respectivement par rapport à la conformation Cis2.

Lorsqu'on compare les résultats des méthodes HF/6-31G(d) et AM1 de l'alcool **17** avec ceux du groupement alkyle du composé **19**, on conclue que la substitution de ce dernier par une fonction alcool influe sur le type de la conformation la plus stable, puisque les conformations les plus stables obtenues par ces méthodes pour les deux composés sont de types différents. Cette influence n'est pas révélée par la méthode PM3 et la méthode HF/6-31G.

Concernant le composé **54**, la méthode HF avec la base 6-31G prévoit une meilleure stabilité à la conformation Trans1 avec une différence d'énergie de l'ordre de 0,58 Kcal/mol par rapport à la Cis1. L'ajout de l'orbitale de polarisation inverse le classement de stabilité, favorisant la conformation Cis1 d'être la plus stable, dont la barrière énergétique égale à 0,98Kcal/mol entre Cis1 et Trans1. Les deux méthodes semi-empiriques AM1 et PM3 sont en bon accord, elles donnent plus de stabilité à la conformation Trans2 par rapport à la conformation Cis1 avec une différence d'énergie valent : 0,37 et 0,15 Kcal/mol.

D'après les résultats des composés **54** et **19** obtenus par les différentes méthodes, on conclue que la substitution du méthyle par le groupement cyanure n'influe pas sur la stabilité conformationnelle, puisque les conformations les plus stables obtenues par ces méthodes pour les deux composés sont du même types.

Dans le cas du composé **55**, la méthode HF/6-31G et AM1 prévoient une meilleure stabilité à la conformation Trans1 par rapport à la conformation Cis1 avec un écart énergétique valant : 0,43 et 0,44 Kcal/mol respectivement. L'ajout de l'orbitale de polarisation d change l'ordre de stabilité, la conformation Cis1 est plus stable que la

Chapitre V : Etude de quelques propriétés structurales et analyse QSAR de quelques dérivés de la pipérazine à double activité anti-PAF et anti-VIH

conformation Trans1 avec un écart énergétique vaut 3,29 Kcal/mol. Tandis qu'avec la méthode PM3 nous avons trouvé que la conformation Trans1 est plus stable que la Trans2 avec une différence d'énergie égale à 1,73 Kcal/mol.

L'optimisation de géométrie de la molécule **56** faite en utilisant la méthode HF avec les bases 6-31G et 6-31G(d), donnent plus de stabilité à la conformation Trans2 avec des écarts énergétique de l'ordre de 2,25 et 5,15 Kcal/mol par rapport aux conformations Cis2 et Trans1 respectivement. Cependant les méthodes semi-empiriques AM1 et PM3 prévoient une meilleure stabilité aux conformations Cis1 et Cis2 avec des différences énergétiques valant : 1,07 et 0,89 Kcal/mol respectivement.

IV- Etude de quelques paramètres géométriques :

Après avoir étudié le type des conformations les plus stables de notre série de molécules, nous présentons dans cette partie une étude structurale portant sur la détermination des distances entre les oxygènes des groupes méthoxy en position para (notée D_1) et méta (notée D_2) ainsi que les distances entre les oxygènes des fonctions carbonyles (notée D_3). Ces distances sont des indices concernant la taille et le volume des molécules étudiés. Ces paramètres peuvent être liés à l'activité biologique de ces molécules et leurs interactions avec le site actif.

Les tableaux V.8, V.9, V.10, V.11 et V.12 présentent ces distances des deux premières conformations les plus stables de toutes les molécules étudiées, classées selon le type du radicale R et calculées en utilisant le niveau HF/6-31G(d) .

Chapitre V : Etude de quelques propriétés structurales et analyse QSAR de quelques dérivés de la pipérazine à double activité anti-PAF et anti-VIH

Tableau V.8 : Distances inter-oxygènes des groupements uréates dans les deux conformations les plus stables

Composé	R	D ₁ A°		D ₂ A°		D ₃ A°	
		Cis	Trans	Cis	Trans	Cis	Trans
9		12.27*	14.91	12.27*	12.90	6.30*	6.64
10		12.29*	14.93	12.33*	12.98	6.30*	6.36
11		12.17*	14.95	11.75*	12.99	6.31*	6.36
45		12.27*	14.95	12.24*	12.99	6.29*	6.36
46		12.27*	14.95	12.24*	12.99	6.29*	6.36
7		12.35	14.91*	12.33	13.79*	6.27	6.64*
47		12.29	14.89*	11.23	13.04*	6.31	6.65*
8		12.19*	14.93	12.27*	13.77	6.28*	6.81
48		12.18*	14.99	12.17*	13.55	6.25*	6.55

* : indique la conformation la plus stable.

D'après le modèle du site récepteur proposé par les expérimentateurs [1], les distances inter-oxygène entre les groupements méthoxy en position méta et en position para et les distances entre les oxygènes des fonctions carbonyles valant entre 11-12 A°, 14 A° et 6.5-7 A° respectivement.

Les valeurs des distances inter-oxygènes entre les groupements méthoxy en position para dans la conformation Cis sont supérieures par rapport à ceux du site récepteur et comprennent dans l'intervalle 12.17–12.35 A°. Cependant les valeurs de ces distances dans la conformation Trans sont plus élevées par rapport à ceux dans la conformation Cis et varient entre 14.89 et

Chapitre V : Etude de quelques propriétés structurales et analyse QSAR de quelques dérivés de la pipérazine à double activité anti-PAF et anti-VIH

14.99 Å. Ces valeurs sont également supérieures à la distance inter-oxygène dans le site récepteur.

Concernant les valeurs des distances inter-oxygène des groupements méthoxy en position méta des composés **9**, **10**, **11**, **45** et **46** dans la conformation Cis sont proches par rapport à ceux dans la conformation Trans. Tandis que pour les molécules **7**, **47**, **8** et **48** les valeurs de ces distances dans la conformation Trans sont supérieures à ceux dans la conformation Cis. Cela est dû peut être aux effets stériques dans ces molécules puisque les radicaux sont volumineux. Nous remarquons toujours que les valeurs de ces distances sont assez grandes par rapport à la valeur du site récepteur.

Les valeurs des distances entre les oxygènes des fonctions carbonyles pour toutes les molécules étudiées, dans la conformation Cis sont proches par rapport à ceux dans la conformation Trans. Ils sont compris dans l'intervalle de 6.25–6.31 Å dans la conformation Cis et de 6.36–6.81 Å dans la conformation Trans.

Nous pouvons expliquer l'absence d'activité biologique anti-PAF dans ces composés par la différence entre la taille et le volume de ces molécules et du site récepteur.

Dans le cas des groupements carbamates, les valeurs des distances inter-oxygène des groupements méthoxy en position para sont plus élevées par rapport à celles dans la conformation Cis. Ils varient entre 12.18 et 12.43 Å dans la conformation Cis et entre 14.91 et 15.03 Å dans la conformation Trans.

Concernant les distances inter-oxygène des groupements méthoxy en position méta, les valeurs obtenues dans la conformation Trans sont grandes par rapport à ceux dans la conformation Cis. Elles sont comprises dans l'intervalle 10.79–12.34 Å dans la conformation Cis et 12.55–13.50 Å dans la conformation Trans.

Cependant les distances entre les oxygènes des fonctions carbonyle dans la conformation Trans sont assez grandes par rapport à celles dans la conformation Cis. Elles sont comprises dans l'intervalle 6.00–6.35 Å dans la conformation Cis et 6.36–6.68 Å dans la conformation Trans.

Chapitre V : Etude de quelques propriétés structurales et analyse QSAR de quelques dérivés de la pipérazine à double activité anti-PAF et anti-VIH

Tableau V.9 : Distances inter-oxygènes des groupements carbamates dans les deux conformations les plus stables

PMS	R	D ₁ A°		D ₂ A°		D ₃ A°	
		Cis	Trans	Cis	Trans	Cis	Trans
<u>1</u>		12.34*	15.01	11.92*	12.72	6.25*	6.66
<u>14</u>		12.25	15.02*	11.05	12.77*	6.26	6.61*
<u>4</u>		12.40*	14.99	10.94*	12.86	6.20*	6.37
<u>5</u>		12.31	15.02*	11.22	12.55*	6.00	6.62*
<u>6</u>		12.28*	14.99	10.80*	12.81	6.26*	6.37
<u>15</u>		12.29*	14.99	10.79*	12.85	6.28*	6.36
<u>2</u>		12.18*	14.91	12.34*	13.49	6.35*	6.64
<u>3</u>		12.19*	14.97	11.04*	12.94	6.26*	6.61
<u>16</u>		12.43*	14.91	12.23*	13.50	6.13*	6.65
<u>49</u>		12.43	15.03*	11.97	12.69*	6.15	6.68*

* : indique la conformation la plus stable.

Chapitre V : Etude de quelques propriétés structurales et analyse QSAR de quelques dérivés de la pipérazine à double activité anti-PAF et anti-VIH

Tableau V.10 : Distances inter-oxygènes des groupements thiocarbamates et alkyles dans les deux conformations les plus stables

PMS	R	D ₁ A°		D ₂ A°		D ₃ A°	
		Cis	Trans	Cis	Trans	Cis	Trans
12	$\text{—CH}_2\text{OCN}(\text{CH}_3)_2$	12.16*	14.85	11.15*	13.03	6.22*	6.59
50	$\text{—CH}_2\text{OCN}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	12.21*	14.99	11.26*	13.01	6.22*	6.59
19	—CH_3	12.26*	15.00	12.11*	12.82	6.33*	6.48
20	$\text{—C}_2\text{H}_5$	12.07*	14.85	12.26*	13.18	6.43*	6.41
51	$\text{—C}(\text{CH}_3)_3$	12.30*	14.82	10.59*	13.19	6.43*	6.96
21	$\text{—C}_{10}\text{H}_{21}$	12.32*	14.99	11.00*	13.13	6.07*	6.43

* : indique la conformation la plus stable.

Concernant les groupements thiocarbamate, les valeurs des distances inter-oxygène des groupements méthoxy en position para et méta sont proches par rapport à ceux des groupements alkyle. Comme les autres groupements, toujours les distances inter-oxygène dans la conformation Trans sont supérieures à celles dans la conformation Cis, ce qui est attendu. La différence la plus remarquable est notée dans les distances inter-oxygène des groupements méthoxy en position para. Les valeurs de ces distances varient entre 12.07 A° et 12.32 A° dans la conformation Cis et entre 14.82 et 15.00 A° dans la conformation Trans.

Cependant les distances entre les oxygènes des groupements méthoxy en position méta sont comprises dans l'intervalle 10.59–12.26 A° dans la conformation Cis et 12.82–13.19 A° dans la conformation Trans.

Les valeurs des distances inter-oxygène des fonctions carbonyles obtenus dans la conformation Trans sont assez grandes par rapport à ceux dans la conformation Cis. Ils sont variés entre 6.43 et 6.96 A° et entre 6.07 et 6.43 A° respectivement.

Chapitre V : Etude de quelques propriétés structurales et analyse QSAR de quelques dérivés de la pipérazine à double activité anti-PAF et anti-VIH

Tableau V.11 : Distances inter-oxygènes des groupements esteres et diesteres dans les deux conformations les plus stables




PMS	R	D ₁ A°		D ₂ A°		D ₃ A°	
		Cis	Trans	Cis	Trans	Cis	Trans
<u>22</u>		12.44	14.97*	10.95	12.90*	6.18	6.38*
<u>23</u>		12.29	14.85*	11.25	13.07*	6.27	6.55*
<u>52</u>		12.43	15.02*	10.90	13.41*	6.21	6.49*
<u>13</u>		12.43	14.99*	10.95	13.50*	6.18	6.45*

* : indique la conformation la plus stable.

Les résultats présentés dans le tableau V.11 montrent que les groupements ester et diester ont des distances inter-oxygène proches. Les valeurs des distances inter-oxygène des groupements méthoxy en position para et méta ainsi que les distances entre les oxygènes des fonctions carbonyles sont comprises dans les intervalles : 12.29–12.43 A°, 10.90–11.25 A° et 6.18–6.27 A° respectivement dans la conformation Cis. Tandis que les valeurs de ces distances dans la conformation Trans sont plus élevées et varient entre 14.85–15.02 A°, 12.90–13.50 A° et 6.38–6.55A° respectivement.

Chapitre V : Etude de quelques propriétés structurales et analyse QSAR de quelques dérivés de la pipérazine à double activité anti-PAF et anti-VIH

Tableau V.12 : Distances inter-oxygènes d'autres groupements dans les deux conformations les plus stables

PMS	R	D ₁ A°		D ₂ A°		D ₃ A°	
		Cis	Trans	Cis	Trans	Cis	Trans
53		12.29	15.00*	11.23	13.38*	6.27	6.51*
17	—CH ₂ OH	12.33	15.02*	10.96	12.89*	6.01	6.61*
54	—CN	12.40*	15.03	10.94*	12.38	6.73*	6.68
55		12.41*	14.96	11.09*	13.65	6.12*	6.62
56		12.27	15.09*	11.04	12.84*	6.12	6.62*

* : indique la conformation la plus stable.

D'après le tableau V.12 nous remarquons que les distances inter-oxygène des groupements méthoxy en position para dans la conformation Cis des différents groupements sont contenues dans une fourchette de 12.27 à 12.41 A°, alors que dans la conformation Trans sont d'une valeur de 14.96 et 15.09A°. Cependant les distances inter-oxygène en position méta dans la conformation Trans sont supérieurs à ceux dans la conformation Cis avec des valeurs comprises dans les intervalles 10.94–11.23 A° et 12.38–13.65A°. Concernant les distances entre les oxygènes des fonctions carbonyles, les valeurs obtenues dans la conformation Trans varient entre 6.51 et 6.68 A°, sont assez proches par rapport à celles dans la conformation Cis avec des valeurs comprissent entre 6.01–6.73A°. Nous constatons que le changement du groupement R influe sur les valeurs des distances inter-oxygène des fonctions méthoxy en position méta et para ainsi que les distances entre les oxygènes des fonctions carbonyles. La différence d'activité biologique entre la série de molécules étudiées peut être dû à la différence des distances et donc du volume et la taille de ces molécules. Nous avons essayé de mettre ces variations structurales en relation avec les variations d'activité biologique en effectuant des analyses QSAR.

Chapitre V : Etude de quelques propriétés structurales et analyse QSAR de quelques dérivés de la pipérazine à double activité anti-PAF et anti-VIH

V- Analyse QSAR :

L'analyse QSAR (*Quantitative Structure Activity Relationship*) a pour objectif d'identifier des corrélations quantitatives entre des propriétés structurales et une activité biologique. Les informations contenues dans la structure des molécules sont représentées par un ensemble de nombres réels mesurés ou calculés appelés descripteurs. Les observations de telle analyse sont décrites d'une façon rationnelle en utilisant différentes méthodes statistiques. Les modèles QSAR alors obtenus sont validés par une série de contrôles et permettent par la suite de prévoir l'activité biologique désirée de nouvelles molécules. L'ensemble de processus : de construction de modèles, prévisions, synthèses et tests, se répète jusqu'à l'obtention d'une nouvelle molécule ayant efficacité optimale de l'activité désirée.

La présente analyse QSAR concerne les résultats expérimentaux de l'activité biologique anti-PAF des composés dérivés de la pipérazine étudiés dans la première partie de ce chapitre. Pour rappel ces composés sont : 1, 16, 2, 3, 4, 5, 6, 14, 15, 12, 17, 22, 23, 19, 20, 13, 21 et 18.

Toutes les propriétés structurales des molécules utilisées dans l'analyse QSAR ont été calculées à l'aide du logiciel Gaussian09W, en utilisant la méthode HF avec la base 6-31G(d). Des calculs des fréquences vibrationnelles ont été effectués, après chaque optimisation de géométrie pour s'assurer que les structures optimisées ne présentent pas de fréquence imaginaire.

Pour chaque composé, les structures optimisées ont été ensuite utilisées pour le calcul des descripteurs moléculaires qui sont : les distances inter-oxygène des groupements méthoxy en position para, les charges des atomes d'oxygène des fonctions carbonyles et le moment dipolaire. La lipophilie du radical R (f_r) a été calculée selon la méthode de Rekker et Coll [2].

V-1- Descripteurs moléculaires :

Les résultats des calculs des distances inter-oxygène, le moment dipolaire dans les deux conformations Cis et Trans (notés D_T , D_C , μ_C et μ_T respectivement) ainsi que les charges des atomes d'hydrogène de la conformation la plus stable et la lipophilie du radical R sont

Chapitre V : Etude de quelques propriétés structurales et analyse QSAR de quelques dérivés de la pipérazine à double activité anti-PAF et anti-VIH

regroupés dans le tableau V.13. Nous présentons également dans ce tableau les valeurs de pIC_{50} ($pIC_{50} = \log\left(\frac{1}{IC_{50}}\right)$) représentant les données expérimentales de l'activité biologique anti-PAF.

Les relations entre les descripteurs moléculaires calculés et l'activité anti-PAF expérimentale (Tableau V.13) ont été quantifiées en utilisant la méthode statistique MLR (Multi-linéaire regression) implémentée dans le logiciel Minitab [3].

Tableau V.13 : Descripteurs de 18 composés calculés avec la méthode HF/6-31G(d)

Nom	D _T	D _C	O ₁₇	O ₁₉	μ _C	μ _T	f _r	pIC ₅₀ (exp)
<u>16</u>	14,997	11,880	-0,600	-0,605	5,041	1,442	0,200	5,000
<u>2</u>	14,911	12,178	-0,611	-0,624	4,298	4,972	0,334	5,301
<u>4</u>	14,986	12,406	-0,622	-0,602	5,858	6,613	0,853	6,174
<u>5</u>	15,028	12,305	-0,605	-0,615	6,579	2,293	0,853	6,886
<u>6</u>	14,990	12,282	-0,624	-0,597	5,721	6,611	1,372	6,000
<u>14</u>	15,017	12,257	-0,608	-0,616	4,833	1,256	1,602	6,420
<u>15</u>	14,988	12,299	-0,624	-0,597	5,504	6,562	1,891	6,553
<u>12</u>	14,857	12,164	-0,615	-0,621	1,706	4,507	0,611	5,796
<u>17</u>	15,024	12,326	-0,611	-0,610	2,966	1,855	-0,951	5,896
<u>22</u>	14,973	12,444	-0,626	-0,600	6,437	5,758	0,488	6,801
<u>23</u>	14,848	12,293	-0,601	-0,613	5,755	2,572	1,526	7,000
<u>19</u>	15,003	12,256	-0,611	-0,598	3,987	4,027	0,701	6,252
<u>20</u>	14,859	12,069	-0,612	-0,606	3,775	3,761	1,220	6,337
<u>21</u>	14,994	12,317	-0,612	-0,600	4,835	2,294	5,372	6,620
<u>18</u>	14,985	12,318	-0,601	-0,612	4,245	4,139	0,128	5,745
<u>1</u>	15,009	12,337	-0,616	-0,614	2,380	1,883	0,564	5,0969
<u>3</u>	14,968	12,190	-0,619	-0,622	1,261	2,289	0,719	7,0969
<u>13</u>	14,991	12,432	-0,617	-0,605	5,570	3,780	1,670	6,2007

D_T et D_C : Distance entre les oxygènes des groupements méthoxy en position para dans la conformation Trans et Cis respectivement.

O₁₇ et O₁₉ : Charge atomique de l'oxygène 17 et 19 de la fonction carbonyle respectivement.

Chapitre V : Etude de quelques propriétés structurales et analyse QSAR de quelques dérivés de la pipérazine à double activité anti-PAF et anti-VIH

μ_C et μ_T : Moment dipolaire des conformation Cis et Trans respectivement.
 f_r : La lipophilie.

V-2- Résultats des analyses QSAR

a- Première analyse :

Dans la première analyse l'ensemble d'apprentissage regroupait les 18 composés cités plus haut. Nous avons testé de développer des modèles QSAR en utilisant un, deux, trois, quatre, cinq, six et sept descripteurs. Le tableau V.14 présente les résultats des meilleurs modèles QSAR obtenus.

Tableau V.14 : Valeur de R^2 et R^2 ajusté ainsi que les descripteurs des meilleurs modèles

Modèle	Nbr de descripteur	R^2 %	R^2_{adj} %	descripteurs
A	1	14,9	9,5	f_r
B	1	14,7	9,3	D_C
C	2	25,5	15,6	D_C et f_r
D	3	29,2	14	D_T , D_C et f_r
E	4	30,6	9,2	D_T , D_C , μ_T et f_r
F	5	35,8	9	D_T , D_C , O_{17} , μ_C et μ_T
G	6	38,5	4,9	D_T , D_C , O_{17} , μ_C , μ_T et f_r
H	7	38,5	0,0	D_T , D_C , O_{17} , O_{19} , μ_C , μ_T et f_r

On note que les descripteurs : f_r (la lipophilie) et D_C (distance entre les oxygènes des groupements méthoxy en position para dans la conformation Cis), présentent individuellement les meilleurs corrélations avec l'activité anti-PAF. La combinaison de ces deux descripteurs dans le modèle C améliore cette corrélation. L'introduction du descripteur D_T (distance entre les oxygènes des groupements méthoxy en position para dans la conformation Tran) a donné le modèle D avec une amélioration du coefficient de corrélation alors que le coefficient de corrélation ajusté diminue. L'augmentation du nombre des descripteurs a abouti à des modèles E à H de très mauvaise qualité.

Chapitre V : Etude de quelques propriétés structurales et analyse QSAR de quelques dérivés de la pipérazine à double activité anti-PAF et anti-VIH

b- Deuxième analyse

La deuxième analyse a été basée sur un ensemble d'apprentissage de 12 molécules. En effet les 18 molécules de la première analyse ont été divisées en un ensemble d'apprentissage et un ensemble de test. Ce dernier contient les 6 molécules dont l'activité anti-PAF n'a pas été bien estimée par les modèles de la première analyse. Plusieurs modèles QSAR ont été élaborés en utilisant un et plusieurs descripteurs.

Le tableau V.15 regroupe les résultats des meilleurs modèles QSAR ainsi obtenus.

Tableau V.15 : Valeur de R^2 et R^2_{adj} ainsi que les descripteurs des modèles obtenus pour l'ensemble d'apprentissage.

Modèle	Nbr de descripteur	R^2 %	R^2_{adj} %	descripteurs
A₁	1	38,2	32,1	D _C
B₁	2	67,8	60,6	D _C et D _T
C₁	3	79,6	71,9	D _T , D _C et f _r
D₁	4	86,5	78,8	D _T , D _C , O ₁₉ et f _r
E₁	5	87,7	77,5	D _T , D _C , O ₁₉ , μ _T et f _r
F₁	6	88,2	74,1	D _T , D _C , O ₁₇ , O ₁₉ , μ _T et f _r
G₁	7	88,3	67,9	D _T , D _C , O ₁₇ , O ₁₉ , μ _C , μ _T et f _r

On remarque que l'utilisation d'un seul descripteur : D_C présente une bonne corrélation avec l'activité anti-PAF dans le modèle A₁. La combinaison des deux descripteurs : D_C et D_T améliore cette corrélation dans le modèle B₁. L'introduction du descripteur f_r a donné le modèle C₁ avec une amélioration du coefficient de corrélation et du coefficient de corrélation ajusté. L'ajout du quatrième descripteur O₁₉ (Charge atomique de l'oxygène 19 de la fonction carbonyle) améliore la corrélation dans le modèle D₁ avec une augmentation des deux coefficients. L'augmentation du nombre de descripteurs a donné les modèles de E₁ à G₁ avec une augmentation de R^2 et diminution de R^2_{adj} .

Chapitre V : Etude de quelques propriétés structurales et analyse QSAR de quelques dérivés de la pipérazine à double activité anti-PAF et anti-VIH

La figure suivante montre l'évolution du coefficient de corrélation R^2 en fonction du nombre des descripteurs.

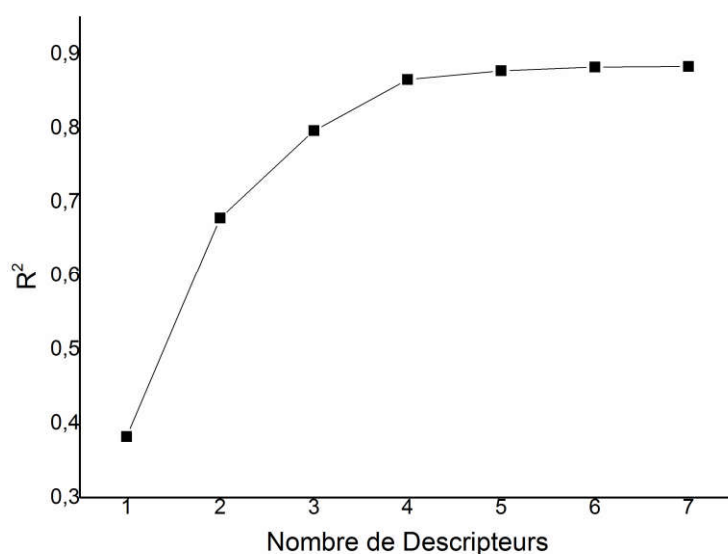


Figure V.3 : Variation de R^2 en fonction du nombre de descripteurs

D'après les résultats présentés dans le tableau V.15 et la figure V.3, nous pouvons constater que le meilleur modèle obtenu avec un petit écart entre les coefficients de corrélation R^2 et R^2_{adj} ainsi qu'une grande valeur de R^2 est le D_1 . Ce modèle dépend de 4 descripteurs et donné par l'équation suivante :

$$PIC_{50} = 45,5 - 4,70 DT + 2,51 DC - 0,415 O19 + 0,0995 f_r$$

$$S = 0,246 ; R^2 = 0,865 \text{ et } R^2_{adj} = 0,788$$

Le tableau V.16, regroupe les valeurs de l'activité biologique anti-PAF pIC_{50} expérimentales et prédites par le modèle D_1 ainsi que l'erreur relative des molécules de l'ensemble d'apprentissage. La courbe de corrélation entre l'activité pIC_{50} calculé et pIC_{50} expérimentales de ce modèle est représenté dans la figure V.4. Le taux d'erreur de ce modèle est inférieur à 10 %.

Chapitre V : Etude de quelques propriétés structurales et analyse QSAR de quelques dérivés de la pipérazine à double activité anti-PAF et anti-VIH

Tableau V.16 : Les valeurs expérimentales et prédites par le modèle D₁, ainsi que l'erreur relative de l'ensemble d'apprentissage.

Nom	pIC ₅₀ (exp)	pIC ₅₀ (calculé)	L'erreur relative (%)
<u>16</u>	5,000	5,0984	1,97
<u>4</u>	6,174	6,5319	5,80
<u>6</u>	6,000	6,2572	4,29
<u>14</u>	6,420	6,0949	5,06
<u>15</u>	6,553	6,3600	2,95
<u>17</u>	5,896	5,9805	1,43
<u>22</u>	6,801	6,6532	2,17
<u>23</u>	7,000	6,9702	0,43
<u>19</u>	6,252	6,0613	3,05
<u>20</u>	6,337	6,3255	0,18
<u>21</u>	6,620	6,7229	1,55
<u>18</u>	5,745	5,7419	0,05

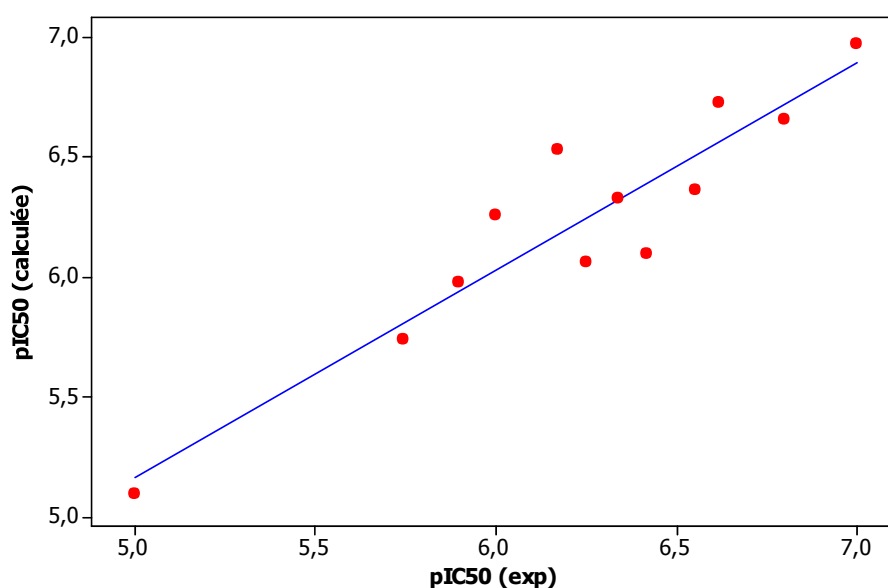


Figure V.4 : Courbe de corrélation entre pIC₅₀ expérimentale pIC₅₀ prédite par le modèle D₁.

Chapitre V : Etude de quelques propriétés structurales et analyse QSAR de quelques dérivés de la pipérazine à double activité anti-PAF et anti-VIH

En validation externe, ce modèle a été utilisé pour estimer pIC_{50} de l'activité anti-PAF des molécules de l'ensemble de test. Les résultats sont présentés dans le tableau V.17.

Tableau V.17 : Valeur expérimentale de pIC_{50} , calculée et l'erreur relative des molécules de l'ensemble de test.

Nom	pIC_{50} (exp)	pIC_{50} (calculé)	L'erreur relative
<u>1</u>	5,0969	6,4254	26,07
<u>2</u>	5,301	6,2773	18,42
<u>3</u>	7,0969	6,0770	14,37
<u>5</u>	6,886	6,0941	11,50
<u>12</u>	5,796	6,5223	12,53
<u>13</u>	6,2007	6,6639	7,47

D'après ces résultats nous remarquons que la prévision d'activité des 6 composés par ce modèle est surestimée.

Chapitre V : Etude de quelques propriétés structurales et analyse QSAR de quelques dérivés de la pipérazine à double activité anti-PAF et anti-VIH

Conclusion :

A partir du travail que nous avons présenté dans ce chapitre nous pouvons conclure, d'une manière générale, que le changement du radical R influe sur l'ordre de stabilité comme il influe sur les activités biologiques anti-PAF et anti-VIH. La méthode de calcul ainsi que la base utilisée influe également sur le type de la conformation la plus stable. Concernant les paramètres géométriques étudiés, on note que les valeurs des distances inter-oxygène varient légèrement en fonction du radical R. Donc, on peut penser que la différence d'activité biologique de la série de molécules étudiées est liée à la différence de la stabilité conformationnelle ainsi que la taille de ces molécules.

En utilisant les résultats obtenus au niveau HF nous avons pu calculer les descripteurs pour lesquels nous avons recherché des corrélations avec l'activité anti-PAF de 18 molécules. Ces recherches ont été effectuées à l'aide du logiciel Minitab ce qui nous a permis d'élaborer des modèles QSAR. Ces modèle QSAR pour la prédiction de l'activité anti-PAF de dérivés de la 1,4-di(3,4,5-triméthoxybenzoyl)pipérazine ne sont pas d'une très bonne qualité.



Bibliographie

- [1] Batt, J. P., Lamouri, A., Tavet, F., Heymans, F., Dive, G., & Godfroid, J. J. (1991). New hypothesis on the conformation of the PAF-receptor from studies on the geometry of selected platelet-activating factor-antagonists. *Journal of lipid mediators*, 4(3), 343.
- [2] Rekker, R. F. (1979). The hydrophobic fragmental constant; an extension to a 1000 data point set. *Eur. J. Med. Chem.*, 14, 479-488.
- [3] Minitab, I. N. C. (2010). MINITAB statistical software. Minitab Release, 13.

Conclusion Générale:

Le travail présenté dans cette thèse concerne l'interprétation et prédiction des activités biologiques anti-PAF de molécules dérivées de la pipérazine à partir de propriétés structurales et électroniques évaluées à partir de calculs de chimie quantique à différents niveaux de précision.

Nous avons trouvé que la conformation chaise équatoriale-équatoriale est la plus stable pour la pipérazine. Les paramètres de structure obtenus théoriquement sont comparables à ceux obtenus expérimentalement. Le spectre infrarouge expérimental de cette dernière a été bien reproduit par les calculs de chimie quantique. Les méthodes HF, DFT, MP2 et semi-empiriques s'accordent pour attribuer à la conformation chaise équatoriale-équatoriale la plus faible énergie.

A la lumière des résultats des études de la pipérazine, les approches, et les méthodes d'investigations des deux molécules 1,4-diformylpipérazine et 1,4-dithionylpipérazine ont été choisies avec un objectif principal : étudier l'effet de la substitution de l'oxygène par le soufre. D'après les résultats obtenus les deux molécules ont une préférence énergétique pour la conformation chaise équatoriale-équatoriale avec les atomes d'oxygène ou soufre orientés de part et d'autre du plan perpendiculaire au cycle pipérazinique et passant par les deux atomes d'azote (conformation Trans) par rapport à celle où ces atomes sont du même côté de ce plan (conformation Cis), indépendamment du niveau de précision du calcul. Les paramètres géométriques de la conformation la plus stable obtenus théoriquement sont en bon accord avec les données expérimentales dans le cas de la molécule 1,4-diformylpipérazine. Les spectres expérimentaux IR de cette molécule ont été bien reproduits théoriquement et toutes les vibrations ont été identifiées. Il a été noté l'influence de la substitution de l'oxygène par le soufre sur quelques paramètres géométriques et quelques propriétés vibrationnelles. Les charges négatives les plus élevées sont portées par les atomes d'oxygène ou soufre des deux molécules. Ce qui fait de ces atomes des régions préférentiels pour interagir avec les régions les plus positives du site récepteur d'anti-PAF. Le calcul des coefficients de partage eau/octanol indique que la molécule 1,4-dithionylpipérazine est plus facilement transférable vers le milieu lipidique que la molécule 1,4-diformylpipérazine. Les énergies des orbitales HOMO et LUMO des deux molécules ne présentent pas une dépendance importante par rapport aux changements conformationnels. Il est à noter que la présence du soufre dans la

molécule 1,4-dithionylpipérazine diminue la valeur du gap énergétique, ce qui peut faciliter son excitation et le passage à une géométrie qui permettrait une meilleure interaction des molécules ayant cette structure de base (telle que la (2-N,N-Diéthylaminocarbonyloxyméthyl-1,4-di(3,4,5-triméthoxythiobenzoyl)pipérazine) avec le site récepteur du PAF.

Pour avoir une meilleure représentation des molécules actives biologiquement contre le PAF des groupements carbonyle de la 1,4-diformylpipérazine ont été remplacés par des groupements benzoyl et des groupements méthoxy ont été introduits progressivement en position méta et para de ces derniers. Le quatrième chapitre a été consacré à la présentation des résultats des études des quatre molécules ainsi obtenues et qui sont : 1,4-dibenzoylpipérazine, 1,4-di(3-méthoxybenzoyl)pipérazine, 1,4-di(3,4-diméthoxybenzoyl)pipérazine, et 1,4-di(3,4,5-triméthoxybenzoyl)pipérazine. Ces molécules adoptent la même conformation la plus stable que celle adoptée par la 1,4-diformylpipérazine. L'analyse structurale de la molécule 1,4-dibenzoylpipérazine, montre que le calcul théorique est en bon accord avec les données expérimentales. L'introduction des groupements méthoxy n'influe pas sur la stabilité conformationnelle relative. Les valeurs des distances inter-oxygène des deux groupements méthoxy en position para et méta varient d'une conformation à une autre. Ces distances sont des indicateurs du volume moléculaire et qui pourrait être utilisé pour interpréter les différences enregistrées dans l'activité anti-PAF. L'analyse du potentiel électrostatique montre que les zones négatives sont plus centrées sur les atomes d'oxygène des fonctions carbonyle et les oxygènes des groupements méthoxy, ce qui laisse prévoir qu'à priori une forte interaction aurait lieu entre ces zones négatives et les zones positives du site récepteur du PAF.

Les calculs de chimie quantique appliqués aux molécules 1,4-di(3,4,5-triméthoxybenzoyl)pipérazine portant un radical R sur l'un des carbones de la pipérazine montre que, comme la double activité anti-PAF et anti-VIH, l'ordre de stabilité et la taille moléculaire dépendent de la nature de R. L'étude QSAR ne nous a pas permis de donner de bon modèles pour la prédiction de l'activité anti-PAF de dérivés de la pipérazine.

En perspective, il est envisageable d'utiliser des méthodes de chimie quantique plus poussées dans l'étude structurale et conformationnelle des dérivés de la pipérazine. Nous pensons également à utiliser d'autres descripteurs tels que le potentiel électrostatique et les indices globaux de réactivité ainsi que d'autres méthodes statistiques comme la PCA (régression sur composantes principales) et la PLS (régressions aux moindres carrés partiels) dans l'analyse

QSAR. Aussi, il est souhaitable de modéliser l'interaction entre les sites actifs des dérivés de la pipérazines et le site récepteur du PAP en utilisant le Docking.

Ce travail a donné lieu à une publication internationale ainsi qu'à cinq présentations publiques, dont les références sont indiquées ci-après :

- 1) F. Yahia Cherifa, O. Bensaïd, A. Mostefai and A. Rahmouni, Comparative Computational Studies of 1,4-Diformyl-piperazine and 1,4-Dithionyl-Piperazine, *Phys. Chem. Res.*, Vol. 6, No. 2, 263-285, 2018.
- 2) F.Yahia Cherif, O. Bensaïd, A. Rahmouni. Study by the DFT of Piperazine and the 1,4-diformylpiperazine. The third international Workshop an DFT applied to metals and allays. Oran, Algérie du 02 à 04 mai 2007.
- 3) F.Yahia Cherif, A. Rahmouni, O. Bensaïd. Etude théorique de quelques propriétés structurale et électroniques d'une série de molécule anti-PAF et anti-VIH. Huitième Journées de Chimie Théorique (JCT8). Alger, Algérie du 30 à 31 Octobre 2007.
- 4) F.Yahia Cherif, A. Rahmouni, O. Bensaïd. Molecular modeling and QSAR analysis of piperazine derivatives. 3rd international symposium of theoretical chemistry (3rd istic) Alger, Algérie, du 14 au 17 octobre 2012.
- 5) F.Yahia Cherif, A. Rahmouni, O. Bensaïd. Theoretical studies of vibrational spectra and theoretical analysis of piperazine. 2nd world conference on technology, innovation and entrepreneurship, turquie, du 12 au 14 May 2017
- 6) F. Yahia Cherif, A. Rahmouni, O. Bensaïd, A. Mostefai, Theoretical studies of of 1,4-diformylpiperazine, 11th International Conference on Agricultural, Chemical, Biological and Medical Sciences (ACBMS-2018-Istanbul), turquie, du 1 au 2 mai 2018.

الأعمال المقدمة في هذه الأطروحة خاصة بإحدى مشتقات بيبيرازين و المتمثلة في الجزينات (3,4,5-triméthoxybenzoyl)pipérazine - di - 1,4 و المستبدلة في إحدى ذرات الكرون لحلقة بيبيرازين و التي تتميز بفعالية مزدوجة مضاد لفيروس نقص المناعة المكتسبة و المعروفة باللغة الفرنسية ب anti - VIH و مضاد لعامل تنشيط الصفائح الدموية (anti - paf). الهدف من هذه الدراسة هو تفسير تغير الخواص البيولوجية من مركب الى اخر. مختلف الخصائص البنوية و الإلكترونية لهذه المركبات تحصلنا عليها عن طريق نتائج حسابات الكيمياء الكمية و تقريباتها معتمدين على مختلف مستويات ودقة الحساب. ولقد قمنا أيضا بدراسة خواص و وضعيات التكوين. في البداية قمنا بدراسة مركب بيبيرازين و الذي يمثل بنية أساسية للمركبات المذكورة أعلاه. ومن بين الاستنتاجات الأولية المتحصل عليها وجدنا ان نتائج الحسابات النظرية أقرب الي النتائج التجريبية. واستنتجنا أيضا ان بيبيرازين اكثر استقرار في التكوين على شكل الكرسي e - e. و كانت هذه الاستنتاجات و النتائج تمهيد اولي لدراسة مركبات اكثر تعقيد وذلك عند استبدال ذرات الاكسجين ب ذرات النيتروجين و استبدال ذرات الكربون ب ذرات الكبريت او 1,4 - diformylpipérazine و 1,4 - dithionylpipérazine. ولقد تم تفسير مختلف التغيرات في الخصائص البنوية و الإلكترونية سببه ناجم عند استبدال ذرة الاكسجين ب ذرة الكبريت. و في المرحلة الثانية قمنا بدراسة الخصائص البنوية لمركب مشتق بنزويل من بيبيرازين. وفي الاخير قمنا بدراسة نظرية لوضعيات التكوين لمركبات مزدوجة الفعالية البيولوجية anti - PAF و anti - VIH. و لقد وجدنا ان تغير الجذور يؤثر على هذه التكوينات الجزئية. وقمنا أيضا بتحليلات للبحث عن العلاقات الكمية بين الخصائص البنوية و الفعالية المضادة لعامل تنشيط الصفائح الدموية و المتداولة باسم QSAR لمجموعة من هذه المركبات. لم يسفر تحليل QSAR عن نموذج جيد للتنبؤ بالنشاط المضاد لعامل تنشيط الصفائح الدموية (anti - paf) لمشتقات البيبيرازين.

الكلمات المفتاحية: بيبيرازين, مشتقات بيبيرازين, نشاط مضاد لفيروس نقص المناعة المكتسبة, نشاط مضاد لعامل شيط الصفائح الدموية, دراسة وضعيات التكوين, تحليل كمي بين النشاط و الخصائص البنوية.

Résumé

Les dérivés de pipérazine constituent une vaste classe de composés chimiques dont beaucoup sont dotés de propriétés pharmacologiques intéressantes. Parmi ces dérivés, nous nous sommes intéressés aux molécules synthétisées du type 1,4-di-(3,4,5-triméthoxybenzoyl)pipérazine substitué en carbone 2 du pipérazine et ayant une activité anti-PAF couplée à une activité anti-VIH. Dans l'objectif de modéliser l'activité biologique de ces molécules et d'établir des corrélations entre certains paramètres géométriques, électronique et l'activité biologique. Nous avons tout d'abord effectué une étude structurale sur la pipérazine. Une étude comparative entre les deux molécules 1,4-diformylpipérazine et la 1,4-dithionylpipérazine a été également effectuée. Ensuite nous avons effectués des études structurales sur des dérivés benzoylé de la pipérazine. Enfin, une étude conformationnelles théoriques sur la série de molécules à double activité anti-PAF et anti-VIH a été réalisé, en utilisant des calculs de chimie quantique au niveau ab initio HF et DFT avec différentes bases et au niveau semi-empirique. Une analyse QSAR a été également effectuée entre l'activité anti-PAF et quelques propriétés structurale et électronique sur l'ensemble de ces molécules. Les résultats obtenus montrent que la pipérazine est stable dans la conformation chaise e-e et que les paramètres géométriques calculés théoriquement sont en bon accord avec ceux expérimentaux. Nous avons obtenue également que la substitution de l'oxygène par le soufre influe sur quelques paramètres géométrique et électronique et que les deux molécules 1,4-diformylpipérazine et la 1,4-dithionylpipérazine ont la même stabilité conformationnelle et qui est Trans. Nous avons obtenue également que les dérivés benzoylé sont stables dans la conformation Trans. Nous pouvons conclure également que le changement des radicaux influe sur la stabilité conformationnelle et les paramètres géométriques comme il influe sur les deux activités biologiques anti-PAF et anti-VIH. La stabilité conformationnelle est sensible aux méthodes de calcul utilisées. L'analyse QSAR n'a pas permis l'obtention d'un bon modèle pour la prédiction de l'activité anti-PAF de dérivés de la pipérazine.

Mots clés : Pipérazine, dérivé de la pipérazine, activité anti-PAF, activité anti-VIH, analyse conformationnelle, analyse QSAR

Absract

Among the vast class of piperazine derivatives, the thesis project concerns 1,4-di-(3,4,5-trimethoxybenzoyl) piperazine molecules with various radicals on one piperazine ring carbon atom which exhibit double anti-PAF and anti-HIV activities. The objective is specially to explain the variation of these activities from one molecule to another. Different structural and electronic properties of these molecules have been studied using computational chemistry methods with different levels of precision. Conformational properties have been particularly investigated. Adopting the divide and conquer approach, piperazine wich represent the basic structure of investigated molecules was studied first. The theoretical results of the structural properties are in good agreement with the experimental ones. It should be noted that piperazine is stable in the equatorial-equatorial chair conformation. The results of these first studies have been exploited to prepare studies of the more complex molecules obtained by replacing the hydrogen atoms linked to the nitrogen atoms by carbonyls or thionyls: 1,4-diformylpiperazine and 1,4-dithionylpiperazine. The differences in structural and electronic properties between these two molecules have been interpreted as being due to the effect of the substitution of the oxygen atom by the sulfur one. Subsequently, structural studies of benzoyl derivatives of piperazine were carried out. Finally, conformational studies of molecules with dual anti-PAF and anti-HIV activity were performed. It has been noted that the conformational properties are sensitive to the nature linked to the piperazine ring carbone atoms. QSAR analysis was also performed between the anti-PAF activity and some structural and electronic properties on all of these molecules. QSAR analysis did not provide a good model for predicting anti-PAF activity of piperazine derivatives.

Key words: Piperazine, piperazine derivative, anti-PAF activity, anti-VIH activity, conformational analysis, QSAR analysis.