

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

UNIVERSITE DE GUELMA

Faculté des mathématiques et de l'informatique et des sciences de la matière
Département des sciences de la matière

Mémoire de fin d'études
Master II



Spécialité : Chimie Physique et Analytique

Présenté par :DALI MOUFIDA

*Etude structurale et électronique par la mécanique quantique
d'une famille de molécules à intérêt biologique
« Les AINS »*

Sous la Direction de :

Dr. MADI FATIHA

Juin 2015



Remerciements

*Mon premier remerciement va à Allah sobhanahou w taala qui
nous a*

*donné la force et la puissance pour réaliser et achever
ce travail dans des bonnes conditions.*

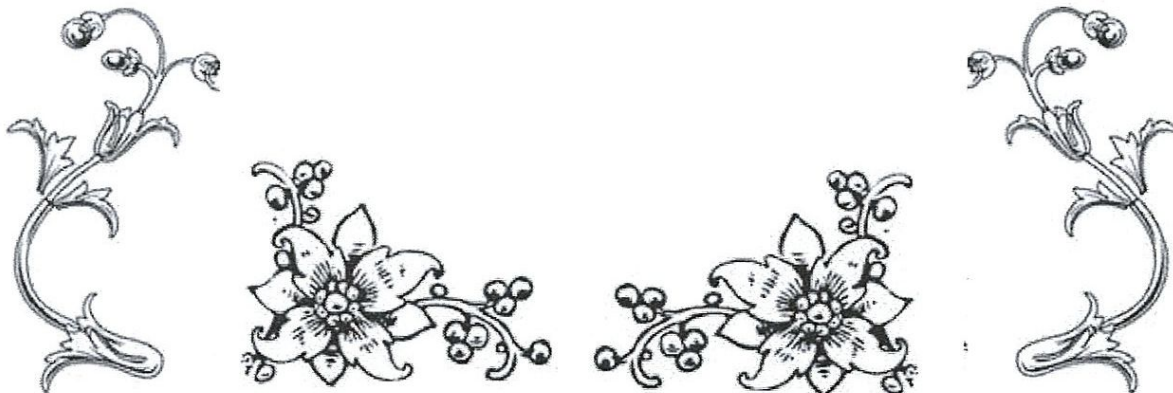
*Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à mon
Directeur de mémoire Mme. Madî Fatîha*

Je le remercie de m'avoir encadré, orienté, aidé et conseillé

Merci encore Mme. Madî Fatîha

*J'adresse mes sincères remerciements à tous les professeurs,
intervenants et toutes les personnes qui par leurs paroles,
leurs écrits, leurs conseils et leurs critiques ont guidé mes
réflexions*

*et ont accepté à me rencontrer et répondre
à mes questions
durant mes recherches*



Résumé

Les anti-inflammatoires sont des médicaments employés pour traiter plusieurs types d'inflammations. Ils ont la capacité de stopper la synthèse d'une hormone responsable des inflammations, d'apaiser les douleurs et de réduire une fièvre.

Dans le présent travail, la classification des AINS, la structure et les propriétés physicochimiques ont été donnée et discutées. Ensuite, la réactivité des AINS a été aussi étudiée. Et comme exemple, le mode d'action de l'aspirine a été donné.

Liste des Tableaux

Numéro de tableau	Titre	page
Chapitre (II)		
1	<i>Propriétés physico-chimiques de quelques AINS</i>	15
2	<i>Les énergies totales, énergies HOMO, LUMO et les moments dipolaires des molécules étudiées B3LYP/6-311G+(d,p)</i>	24
3	<i>longueurs de liaisons (Å) de l'acide niflumique obtenues par la méthode B3LYP/6-311G+(d,p)</i>	26
4	<i>longueurs de liaisons (Å) du diclofenac obtenues par la méthode B3LYP/6-311G+(d,p)</i>	26
5	<i>longueurs de liaisons (Å) du piroxicam obtenues par la méthode B3LYP/6-311G+(d,p)</i>	27
6	<i>Les fréquences de vibration de l'acide niflumique calculées par B3LYP/6-311G+(d,p)</i>	28
7	<i>Les fréquences de vibration du diclofenac calculées par B3LYP/6-311G+(d,p)</i>	28
8	<i>Les fréquences de vibration du piroxicam calculées par B3LYP/6-311G+(d,p)</i>	29
9	<i>Charges atomiques des différentes molécules B3LYP/6-311G(d,p)</i>	30
10	<i>Les fréquences de vibration du PRB calculées par B3LYP/6-311G+(d,p)</i>	36
11	<i>les paramètres géométriques des cinq minimums B3LYP/6-31G</i>	37

Liste des schémas

<i>Numéro</i>	<i>Titre</i>	<i>Page</i>
<i>1</i>	<i>structure des AINS étudiés</i>	<i>23</i>
<i>2</i>	<i>Tautomérisation du PRB</i>	<i>31</i>
<i>3</i>	<i>numérotation des angles de torsion du PRB</i>	<i>31</i>

Liste des Figures

<i>Numéro de figure</i>	<i>Titre</i>	<i>page</i>
Chapitre (I)		
<i>1</i>	<i>Structure générale des AINS à fonction acide carboxylique</i>	<i>3</i>
<i>2</i>	<i>AINS anthraniliques</i>	<i>4</i>
<i>3</i>	<i>Classification des AINS arylacétiques</i>	<i>5</i>
<i>4</i>	<i>Principaux AINS arylpropioniques</i>	<i>6</i>
<i>5</i>	<i>Structure générale des AINS sulfonés</i>	<i>7</i>
<i>6</i>	<i>Structure des OXICAMS</i>	<i>8</i>
<i>7</i>	<i>Caractère acide des OXICAMS</i>	<i>9</i>
<i>8</i>	<i>Autres AINS sulfonés</i>	<i>9</i>
<i>9</i>	<i>Mode d'action ASA</i>	<i>10</i>
<i>10</i>	<i>Synthèse de l'aspirine</i>	<i>11</i>
<i>11</i>	<i>Cinétique des concentrations plasmatiques d'ASA</i>	<i>12</i>
Chapitre (II)		
<i>12</i>	<i>Biosynthèse et propriétés biologiques de quelques PGs</i>	<i>17</i>
<i>13</i>	<i>Site actif de la COX-1</i>	<i>19</i>
<i>14</i>	<i>Site actif de la COX-2</i>	<i>20</i>
Chapitre (III)		
<i>15</i>	<i>Structure des molécules AINS optimisées B3LYP/6-311G+ (d,p)</i>	<i>25</i>
Chapitre (IV)		
<i>16</i>	<i>Variation de l'énergie de PRB en fonction de l'angle : C1-C2-C3-O4(a)</i>	<i>32</i>
<i>17</i>	<i>Variation de l'énergie de PRB en fonction de l'angle : C2-C3-O4-N5(b)</i>	<i>33</i>
<i>18</i>	<i>Variation de l'énergie de PRB en fonction de l'angle : O4-C3-N5-S6(c)</i>	<i>33</i>

19	<i>Variation de l'énergie de PRB en fonction de l'angle : C2-C3-N5-S6(d)</i>	34
20	<i>Variation de l'énergie de PRB en fonction de l'angle : C3-N5-S6-C7(e)</i>	34
21	<i>structures optimisées des minimums (B3LYP/6-31G)</i>	35
22	<i>Numérotation de la molécule PRB</i>	36
23	<i>Profil énergétique de la réaction de tautomérisation</i>	38
24	<i>Calcul IRC pour la conversion de 1 en 2</i>	39
25	<i>structure de l'état de transition (conversion de 1 en 2)</i>	39
26	<i>Calcul IRC pour la conversion de 2 en 3</i>	40
27	<i>structure de l'état de transition (conversion de 2 en 3)</i>	40

Liste des abréviations

AINS: anti inflammatoires non stéroïdien

AIS: anti inflammatoires stéroïdien

PGs: Prostaglandine

COX1 : cyclooxygénase 1

COX2 : cyclooxygénase 2

PGI₂ : prostacycline

TXA₂ : thromboxane A₂

AA : Acide arachidonique

Arg 120 : Arginine 120

Arg513 : Arginine 120

B3LYP : Becke 3-Parameter (Exchange), Lee Yang and Parr

IRC : Intrinsic Reaction Coordinate

PRB: Parécoxib

Sommaire

Introduction générale.....	01
----------------------------	----

Chapitre (I) : Les Classes des AINS et leurs structures

I.1. AINS à fonction acide carboxylique	03
I.1.1. Les AINS anthraniliques.....	04
I.1.2. Les AINS arylacétiques.....	05
I.1.3. les AINS arylpropioniques.....	06
I.2. AINS Sulfonés	06
I.2.1. Méloxicam	07
I.2.2. Autres AINS sulfonés	09
I.3. Mode d'action d'un AINS (Aspirine).....	10
I. 3.1. Généralités - Particularité du mécanisme d'action de l'aspirine.....	10
I. 3.2. Principe de la synthèse de l'aspirine.....	11
I. 3.3. Utilisation thérapeutique.....	12

Chapitre (II) : Propriétés et Réactivités des AINS

II. 1. Propriétés des AINS.....	14
II. 1.1. Propriétés physico-chimiques.....	14
II. 1.2. Propriétés pharmacologiques.....	15
II.2. Réactivité des AINS	16
II.2.1. Quelques rappels sur les prostaglandines	16
II.2.2. Effets biologiques de quelques PGs.....	17
II.2.3. Isoformes de la cyclooxygénase : aspects moléculaires.....	18

Chapitre (III) : Optimisation des AINS

III.1. Introduction.....	22
III.2. Optimisation des géométries	24
III.3. Paramètres géométriques	26

<i>III.4.Fréquences des vibrations</i>	28
<i>III.5.Calcul des charges atomiques</i>	29
Chapitre (IV) : Tautomérisation du Parécoxib	
<i>IV.1.Introduction</i>	31
<i>IV.2.Recherche conformationnelle</i>	32
<i>IV.3.Optimisation des minimums</i>	35
<i>IV.4. Tautomérisation du parécoxib</i>	38
<i>IV.5.Détermination du chemin réactionnel (IRC)</i>	39
Conclusion	
<i>Conclusion</i>	41

Introduction générale

Introduction générale

Les anti-inflammatoires sont des médicaments employés pour traiter plusieurs types d'inflammations. Ils ont la capacité de stopper la synthèse d'une hormone responsable des inflammations, d'apaiser les douleurs et de réduire une fièvre. D'une façon générale, l'inflammation correspond à un ensemble de phénomènes survenant à un point d'irritation à la suite d'une agression constituée par une blessure, une infection, ou un traumatisme, consécutive à un acte chirurgical, il ce crée dans l'organisme une inflammation.

Il existe deux grandes catégories d'anti-inflammatoires : les anti-inflammatoires stéroïdiens et les anti-inflammatoires non-stéroïdiens. Les deux classes d'anti-inflammatoires permettent, en général, de stopper la synthèse de certaines hormones de notre organisme (prostaglandines). Ils disposent également de propriétés antalgiques et fébrifuges. Ils sont donc particulièrement indiqués contre les inflammations accompagnées de douleurs ou de fièvre.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) constituent un groupe de composés de structure variée qui ont pour but de réduire ou de supprimer les effets de la réaction inflammatoire. Certains d'entre eux existent selon deux configurations distinctes en raison de la présence d'un atome chiral au sein de la molécule. Bien que cette particularité confère à ces deux formes de nombreuses propriétés physico-chimiques identiques, elles se distinguent généralement par leurs propriétés pharmacodynamiques. Ainsi, l'effet anti-inflammatoire, tel qu'il est mesuré *in vitro* semble principalement lié à l'énantiomère S [2].

Parmi les AINS, les dérivés de l'acide 2-phénylpropionique (profènes) ainsi que les AINS indolés (étodolac, sulindac) présentent la particularité de posséder un atome asymétrique en position θ de la fonction acide carboxylique, conférant une chiralité à ces molécules. Ces composés existent alors sous la forme de deux énantiomères de configuration spatiale opposée R (rectus) et S (sinister). L'énantiomère S est responsable de l'effet anti-inflammatoire observé *in vivo* [1].

Cependant, les AINS chiraux sont commercialisés sous forme racémique, à l'exception du naproxène pour lequel seul l'énantiomère S est administré.

La fixation protéique d'un médicament conditionne sa distribution dans l'organisme, son élimination et son effet thérapeutique car seule la fraction libre atteint ses sites d'action. L'albumine est la protéine plasmatique majeure dont le rôle est de transporter de nombreuses substances endogènes ou exogènes. Les AINS se fixent très fortement à cette protéine, et souvent de manière stéréosélective [2].

La plupart des AINS, et notamment les dérivés arylpropioniques, sont par ailleurs essentiellement métabolisés sous forme de glucuronoconjugués et éliminés par voie urinaire. Ces acyl glucuronides passent dans la circulation générale et sont susceptibles d'interagir avec les protéines plasmatiques tout en interférant avec le médicament. Ils sont également instables, subissant des réactions d'hydrolyse ou d'acyl migration spontanées et/ou catalysées par l'albumine. Toutefois, le mécanisme hydrolytique n'a pas été précisément caractérisé. Plusieurs études ont en outre mis en évidence pour certains acides carboxyliques, dont quelques AINS, une fixation irréversible du médicament aux protéines plasmatiques ou tissulaires *via* la formation de ces conjugués.[1]

Le présent travail est divisé en deux parties :

Recherche bibliographique : qui rassemble deux chapitres, le premier chapitre résume la classification des AINS. Alors que le deuxième chapitre est réservé à la réactivité des AINS.

Application et calcul : comporte deux chapitres résumant les différents résultats obtenus.

En fin, ce mémoire est accompli par une conclusion générale.

Partie A

Recherche bibliographique

CHAPITRE I

Les Classes des AINS et leurs structures

AINS à fonction acide carboxylique

Les AINS anthraniliques

Les AINS arylacétiques

les AINS arylpropioniques

AINS Sulfonés

Méloxicam

Autres AINS sulfonés

Mode d'action d'un AINS (Aspirine)

Généralités - Particularité du mécanisme d'action de l'aspirine

Principe de la synthèse de l'aspirine

Utilisation thérapeutique

CHAPITRE I

Les Classes des AINS et leurs structures

Les AINS peuvent être divisés en deux grandes classes selon leurs structures : les AINS à fonction acide carboxylique et les AINS sulfonés.

I.1. AINS à fonction acide carboxylique :

Ce sont les AINS les plus anciennement connus et les plus nombreux. Ces molécules comportent toujours dans leur structure au moins 3 éléments caractéristiques.

-*Une partie centrale riche en électrons π* : Il s'agit d'un cycle insaturé pouvant être aromatique ou hétérocyclique.

-*un motif latéral, à caractère hydrophobe* : Présence d'un groupement de nature aliphatique ou aromatique.

-*une fonction acide carboxylique COOH* :

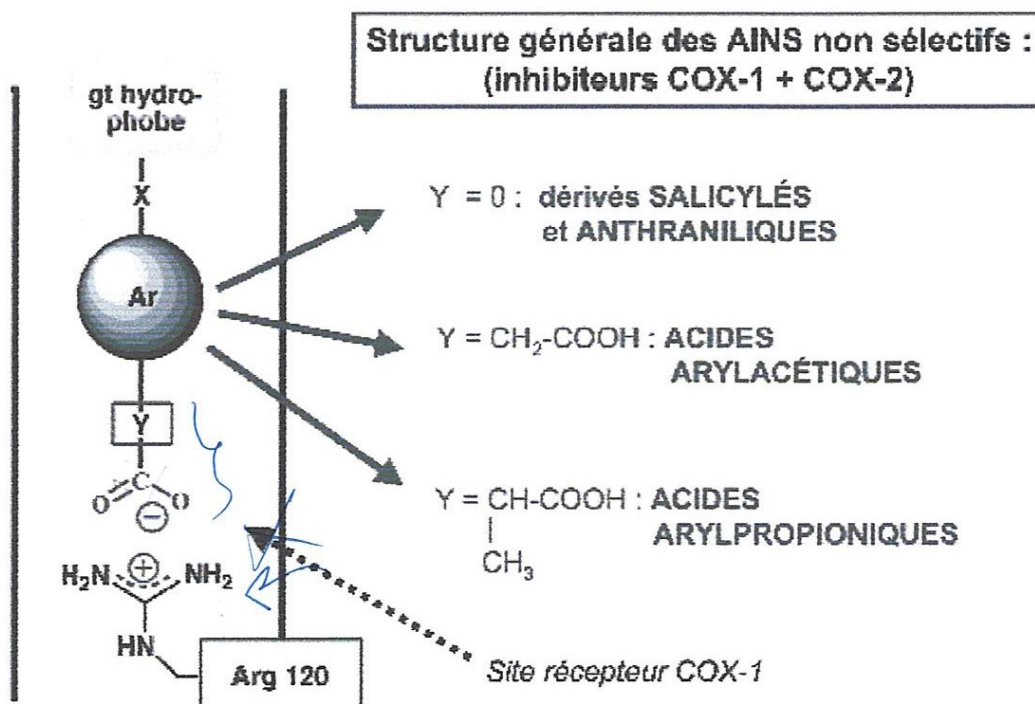


Figure 1 : Structure générale des AINS à fonction acide carboxylique

Selon la nature du motif de jonction "Y" entre la partie centrale et le groupement COOH, on peut distinguer 3 sous-familles d'AINS :

- **Salicylés et anthraniliques** : le groupement acide directement fixé sur la partie aromatique (Y =0). Ce sont des dérivés de l'acide benzoïque ortho-substitués.
- **Dérivés arylacétiques** : présence d'un groupement CH₂ intermédiaire.
- **Dérivés "arylpropioniques" (ou ramifiés)** : possèdent un groupement CH₂, lui même porteur d'un CH₃.

Remarque :

Ces caractéristiques structurales correspondent à la plupart des AINS classiques. Il s'agit de substances pouvant s'adapter aussi bien sur le site COX-1 que sur celui de la COX-2 : ce sont des **inhibiteurs non sélectifs**[4].

1.1.1. Les AINS anthraniliques :

Les principaux représentants sont l'acide méfénamique et l'acide niflumique

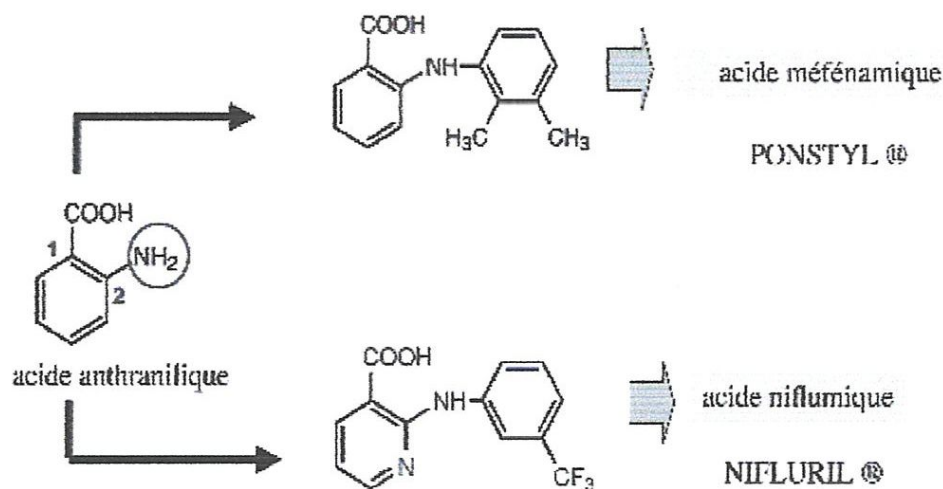


Figure 2 : AINS anthraniliques

Les groupements OH et NH sont des groupements bio-isostères (= biologiquement équivalents) : il existera donc certaines similitudes entre les dérivés salicylés et les

anthraniliques (pharmacologiques, ou au niveau de certains d'effets secondaires communs).

I.1.2. Les AINS arylacétiques :

Sont regroupés dans cette catégorie les composés dans lesquels un chaînon CH_2 se trouve intercalé entre le groupement acide et le motif cyclique.

En fonction du motif cyclique, on peut distinguer les dérivés à structure indolique (indométacine) ou apparentée (étodolac) et les dérivés non indoliques, dont le squelette central est entièrement carboné (sulindac et diclofénac). [4]

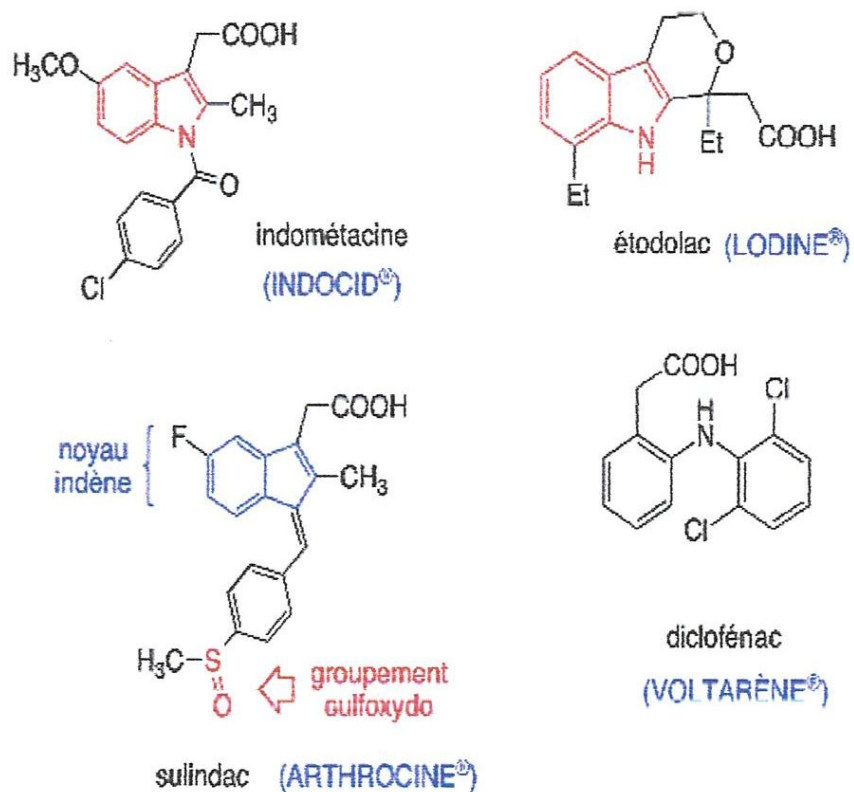


Figure 3 : Classification des AINS arylacétiques

I.1.3. les AINS arylpropioniques :

Par rapport aux AINS arylacétiques, cette famille est caractérisée par la présence d'un **méthyle en α** du groupement carboxylique. Cette modification crée un **carbone asymétrique**. Seul l'énantiomère de configuration S est actif biologiquement.

Le principal avantage de cette famille d'AINS est de posséder des effets indésirables moins prononcés : ces produits offrent surtout une meilleure tolérance digestive.

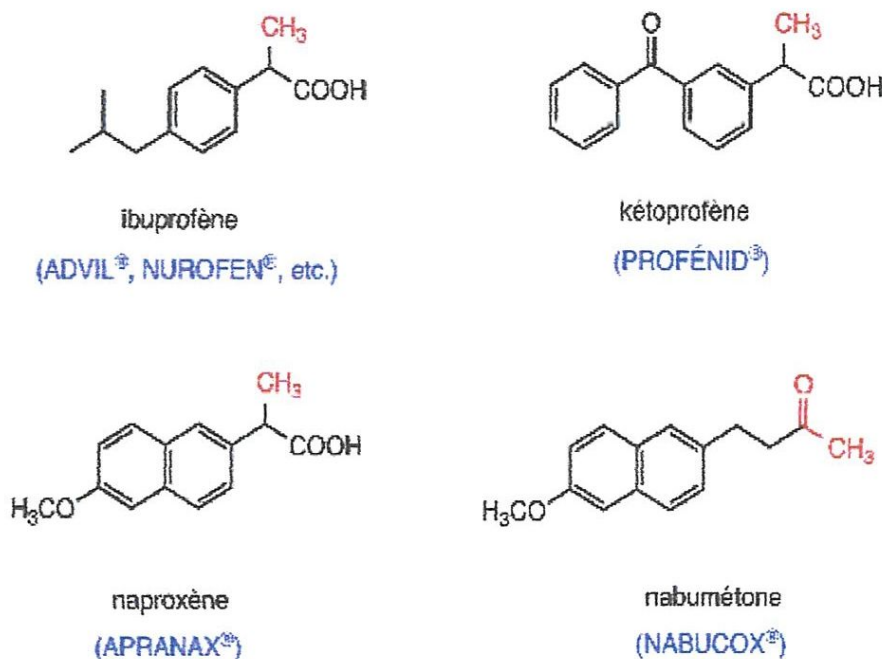


Figure 4 : Principaux AINS arylpropioniques

I.2. AINS Sulfonés :

Ces AINS possèdent 3 caractéristiques structurales:

- * fort encombrement stérique
- * absence de groupement carboxylique (pas d'interaction électrostatique avec l'Arg120) motif central volumineux

* présence d'un groupement SULFONE ou SULFONAMIDE, susceptible d'interagir avec l'Arg 513 de la poche latérale du site actif COX-2.

Toutes ces conditions sont favorables à une interaction préférentielle avec la COX-2.

Les molécules concernées comprennent le NIMÉSULIDE, le MÉLOXICAM et la famille des "COXIBS" (CÉLÉCOXIB, PARÉCOXIB, etc.) [4]

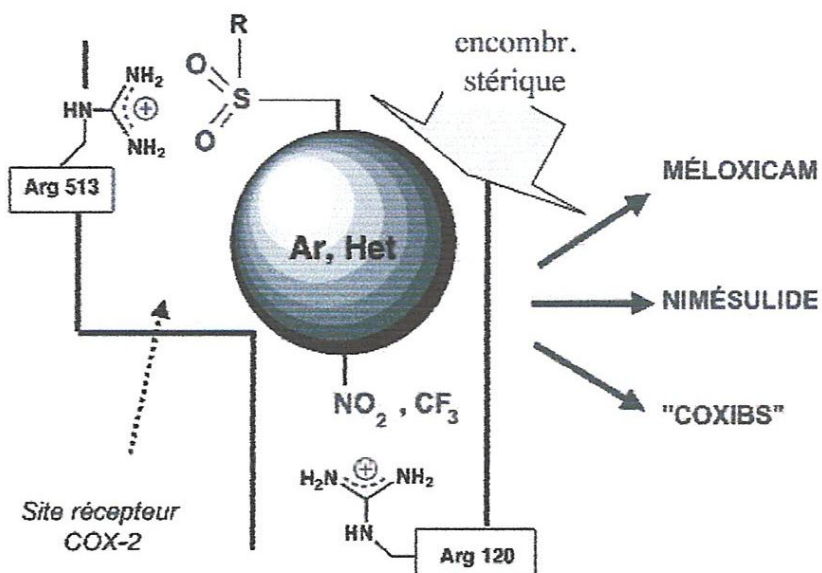


Figure 5 : Structure générale des AINS sulfonés

1.2.1. Méloxicam :

Ce dérivé appartient à la famille des OXICAMS. Deux "générations" de molécules peuvent être distinguées, selon l'hétérocycle fixé sur la liaison amide :

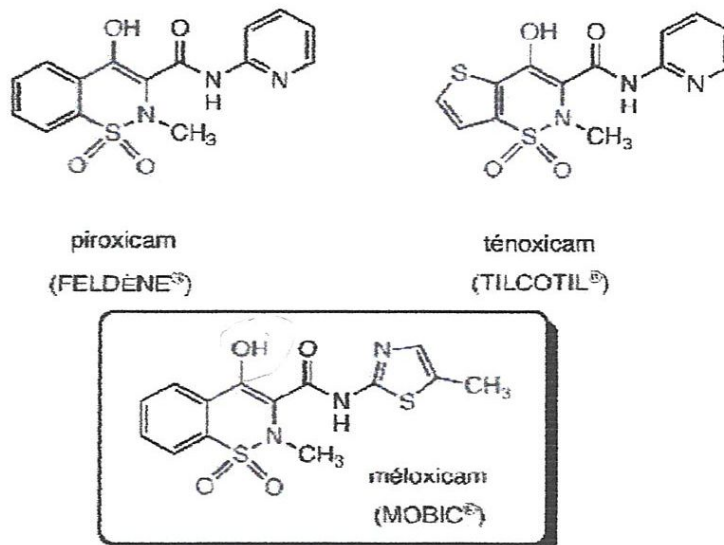


Figure 6 : Structure des OXICAMS

Le noyau 2-pyridyl est présent dans les oxicams de la première génération tel que le PIROXICAM ou le TÉNOXICAM. Ces composés ne possèdent aucune sélectivité quant à leur mode d'action (les deux isoformes COX 1 et COX 2 sont inhibées).

Le groupement méthylthiazolyle a été introduit dans le MÉLOXICAM : ce motif entraîne une préférence d'inhibition vis à vis de la COX 2, et donc permet de diminuer la toxicité digestive, par rapport aux OXICAMS plus anciens.

Remarque :

Le motif central des OXICAMS est un hétérocycle à six chaînons à la fois SOUFRÉ et AZOTÉ ; la fonction soufrée est dioxygénée (nomenclature : thiazine-1,1-dioxyde)

Le substituant hydroxylé en 4 et la double liaison intracyclique définissent une fonction énol, conférant aux OXICAMS un caractère acide très marqué.

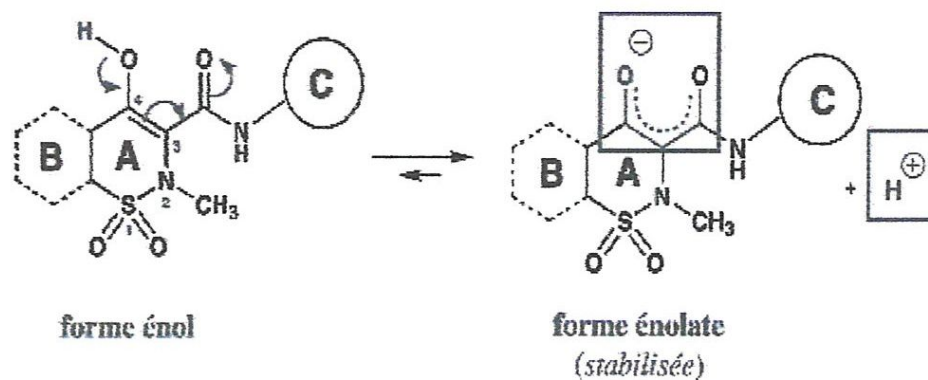


Figure 7 : Caractère acide des OXICAMS

L'atome d'hydrogène porté par le groupement énol est très mobile, en raison de la conjugaison avec le carbonyle voisin (l'effet électro-attracteur du CO diminue la densité électronique au niveau de l'hydroxyle, ce qui favorise le départ du proton). [4]

I.2.2. Autres AINS sulfonés :

Chimiquement hétérogènes, ils sont représentés par le NIMÉSULIDE, d'une part, et le groupe des COXIBS, d'autre part.

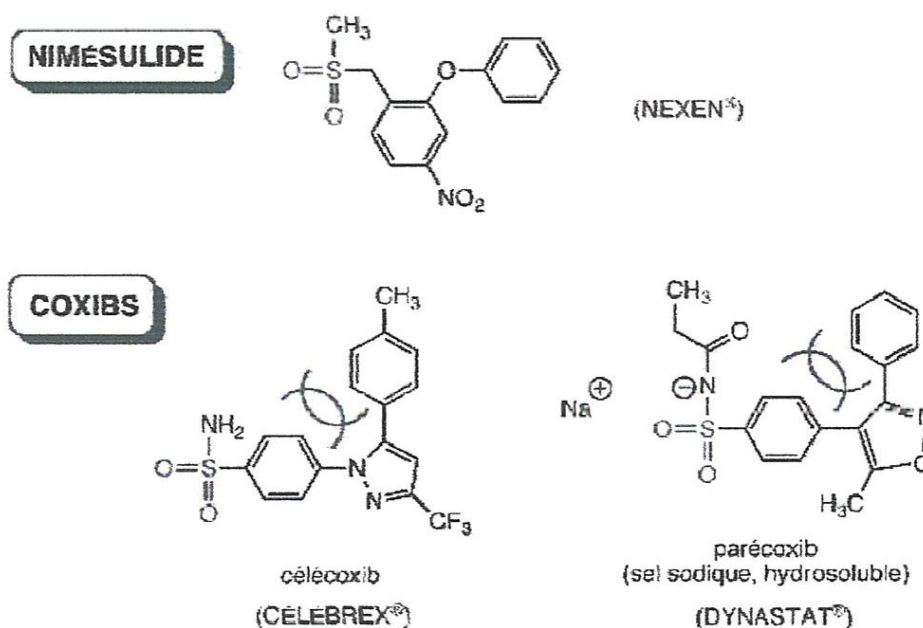


Figure 8 : Autres AINS sulfonés

I.3. Mode d'action d'un AINS (Aspirine) :

I.3.1. Généralités - Particularité du mécanisme d'action de l'aspirine :

Ce médicament (ASA) occupe une place particulière parmi les anti-inflammatoires. Il s'agit d'une substance naturelle présente dans une plante (Reine des prés), dont la 1ère synthèse remonte à 1853 (Charles GERHARDT). Ce n'est qu'en 1899 que Félix HOFFMANN met au point une synthèse applicable à l'échelle industrielle.

Son mécanisme d'action est unique par rapport à celui de tous les autres AINS.

L'aspirine agit comme un donneur de groupe acétyle ($-\text{CH}_3\text{-CO}-$) et est transformée en acide salicylique, principal métabolite. L'acétylation porte sur l'hydroxyle d'un reste de sérine du site actif de la cyclooxygénase [4]

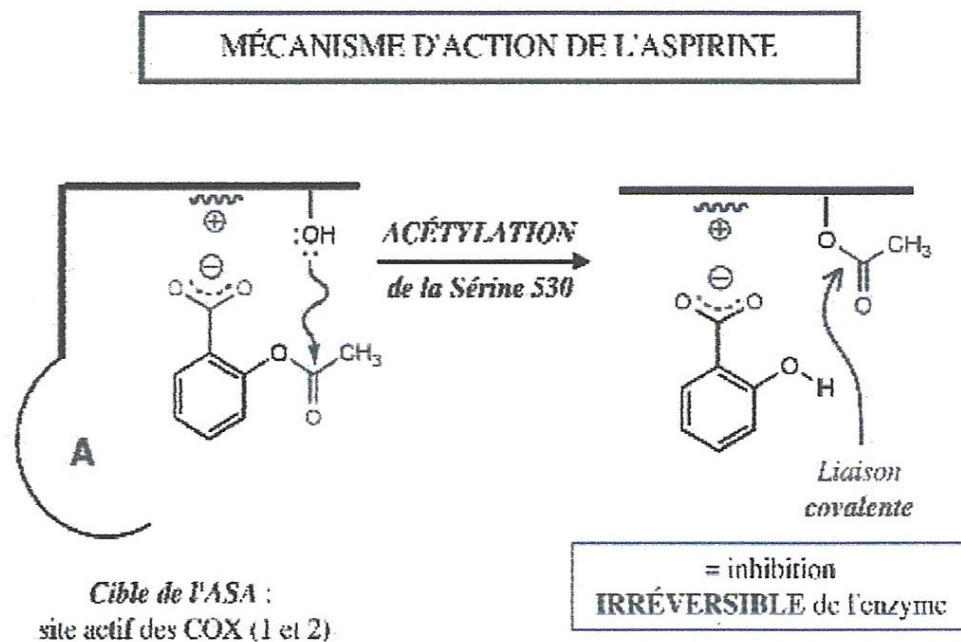


Figure 9 : Mode d'action ASA

Il y a formation d'une liaison covalente, et donc blocage irréversible de l'enzyme.[4]

Conséquence du caractère irréversible de l'inhibition :

Le blocage de l'enzyme présente dans les plaquettes sanguines entraîne une abolition de la production de TXA_2 .

Les plaquettes ne possédant pas de noyau sont incapables de synthétiser une nouvelle enzyme. L'aspirine entraîne donc un effet antiagrégant plaquettaire très puissant, qui subsiste pendant toute la durée de vie des plaquettes (≈ 8 à 10 jours). [4]

Avantages et inconvénients de l'aspirine :

Avantage : effet protecteur à l'égard du système cardiovasculaire.

Inconvénient : à trop fortes doses, risque hémorragique.

Les autres AINS possèdent aussi des effets antiagrégants plaquettaires. Leur mécanisme inhibiteur est différent : ils agissent par compétition avec le substrat naturel (AA). Leur action anti agrégante ne s'exerce que pendant le temps de contact de la substance avec les plaquettes. [4]

I. 3.2. Principe de la synthèse de l'aspirine :

1ère étape :

Le phénol 1 est traité par l'hydroxyde de sodium en présence d'anhydride carbonique (125°C , 100 bar) ; un traitement par l'acide sulfurique donne l'acide salicylique 2 (réaction de KOLBE).

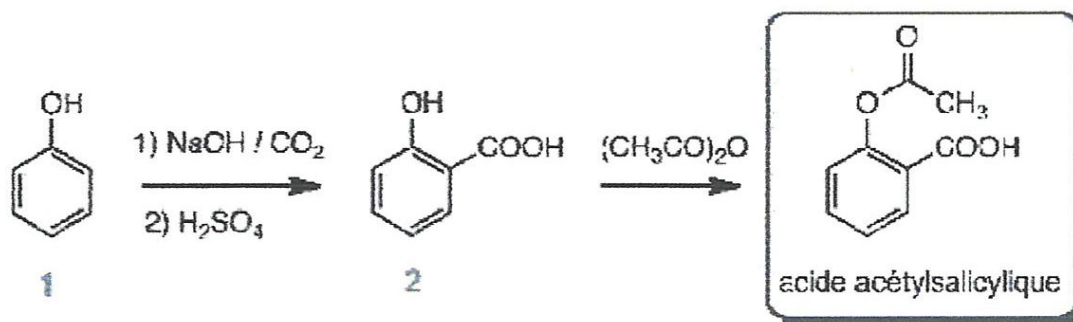


Figure 10 : Synthèse de l'aspirine

2e étape

Un traitement de **2** par l'anhydride acétique conduit au dérivé O-acétylé (aspirine).

I. 3.3. Utilisation thérapeutique :

Il existe de très nombreuses formes galéniques d'aspirine dont le but est d'atténuer la toxicité gastrique.

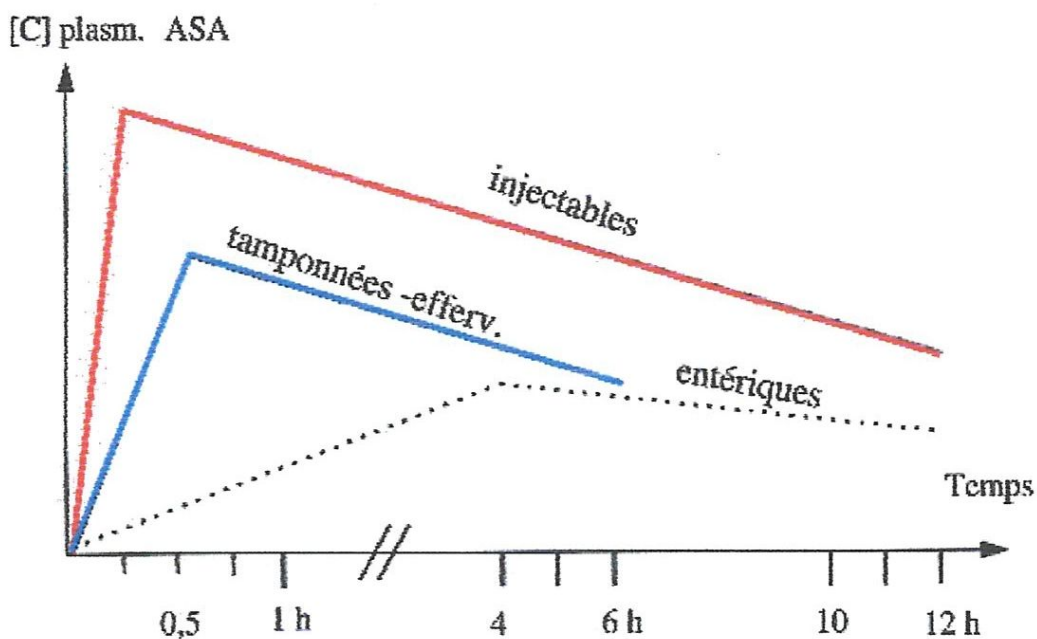


Figure 11 : Cinétique des concentrations plasmatiques d'ASA

On distingue :

Les aspirines simples :

Ce sont les plus irritantes pour la muqueuse gastrique par action érosive directe des microcristaux. Ces formes sont de moins en moins utilisées.

Les aspirines tamponnées :

Elles referment soit de l'hydrogénocarbonate de Na, soit des hydroxydes métalliques (Mg ou Al). L'amélioration de la tolérance gastrique est obtenue par l'augmentation de

l'ionisation de l'ASA → la résorption ne se fait pas au niveau de la muqueuse stomacale mais au niveau des villosités intestinales.

Les aspirines effervescentes :

Mélanges aspirine, NaHCO_3 et acide citrique. En milieu aqueux, il y a libération de CO_2 qui accélère la vidange gastrique et limite le temps de contact avec la muqueuse. Les aspirines tamponnées et effervescentes agissent plus vite que les aspirines simples. Mais la durée d'action ne dépasse pas 6 h.

Les aspirines entériques :

Les comprimés sont recouverts d'un enrobage résistant à l'acidité gastrique (acétylphthalate de cellulose), le principe actif est libéré au fur et à mesure de l'augmentation du pH intestinal.

Le taux plasmatique maximum est atteint beaucoup plus tardivement, mais il est moins élevé : la courbe est plus plate et plus étalée.

Ces formes sont réservées au traitement des douleurs chroniques.

les aspirines solubles et injectables :

L'hydrosolubilité est obtenue :

- soit par dissolution de l'aspirine dans une solution de glycérophosphate de Na ;
- soit par formation de sels : acétylsalicylate de lysine (ASPÉGIC).

Les formes injectables d'ASA permettent d'obtenir des taux plasmatiques précoces, très élevés et de longue durée. L'activité antalgique est plus intense que pour les autres formes.[4]

CHAPITRE II

Propriétés et Réactivité des AINS

Propriétés des AINS

Propriétés physico-chimiques

Propriétés pharmacologiques

Réactivité des AINS

Quelques rappels sur les prostaglandines

Effets biologiques de quelques PGs :

Isoformes de la cyclooxygénase

CHAPITRE II

Propriétés et réactivité des AINS

II.1. Propriétés des AINS :

Les AINS sont des petites molécules liposolubles de nature hydrophobe. Ce sont des acides organiques faibles (pK compris entre 3 et 6) qui se trouvent sous forme anionique à pH physiologique [1].

Les propriétés physicochimiques des AINS conditionnent la distribution de ces médicaments dans l'organisme et par conséquent leur activité pharmacologique et leur métabolisme [3].

II. 1.1. Propriétés physico-chimiques :

Les propriétés physico-chimiques d'un médicament déterminent sa distribution dans l'organisme et par conséquent son activité thérapeutique.

Propriétés chimiques :

Les AINS sont des acides faibles dont la constante d'ionisation ou pKa est comprise entre 3 et 6 (tableau 1), et leur liposolubilité est variable. Ces deux propriétés conditionnent leur diffusion, en particulier à travers la membrane synoviale.

Propriétés optiques :

Parmi les AINS, les dérivés arylpropioniques et quelques composés indolés (étodolac et sulindac) existent selon deux configurations distinctes (R et S) images l'une de l'autre dans un miroir. Cette propriété, liée à la présence d'un atome chiral dans la molécule, généralement un carbone (sauf pour le sulindac où il s'agit d'un soufre) est essentielle car les protéines constituent elles-mêmes un environnement asymétrique. Ainsi, la différence d'interaction protéique observée entre énantiomères pourrait expliquer la variabilité de réponses individuelles. A l'exception du naproxène, pour lequel seul l'énantiomère S est administré, les AINS chiraux sont commercialisés sous forme racémique, c'est-à-dire en mélange équimolaire des deux isomères.

Tableau 1. Propriétés physico-chimiques de quelques AINS

	Ibuprofène	Aspirine	Diclofenac	Piroxicam	Indométacine
Formule brute	C ₁₃ H ₁₈ O ₂	C ₉ H ₈ O ₄	C ₁₄ H ₁₁ C ₁₂ NO ₂	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₄ S	C ₁₉ H ₁₆ ClNO ₄
pKa à 25°C	4.54	3.5		6.3	4.5
Température de fusion (°C)	76	135	283-285	198-200	155
Température d'ébullition (°C)		-140 ?			
Solubilité dans l'eau	0.0043 (37°C)	10g/l (37°C)	2.37 mg/l (25°C)	23mg/l (22°C)	insoluble
Masse volumique	0.2-0.6 g/cm ³	1.4g/cm ³			
Pression de vapeur saturante (25°C)	0.000012Pa	0.0165Pa		4.67.10 ¹⁵ mmHg	

II. 1.2. Propriétés pharmacologiques :

L'activité anti-inflammatoire des AINS est liée à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines à partir de l'acide arachidonique, et ceci par inhibition de la cyclo-oxygénase (COX).

Cependant, certains AINS inhiberaient également la voie de la lipoxygénase .

Propriétés pharmacocinétiques :

Les AINS administrés par voie orale sont rapidement absorbés et passent dans la circulation générale pour atteindre leur site d'action, la cavité articulaire. Ils sont ensuite métabolisés avant d'être éliminés. [1]

Fondamental : Rôle du caractère acido-basique des AINS dans l'absorption digestive
Lors d'une administration d'AINS par voie orale, l'absorption est conditionnée à la fois par la valeur du pKa de la substance, ainsi que par la valeur du pH tout au long du tractus digestif.

Pour une substance donnée, seule la forme non ionisée est capable de franchir les membranes lipidiques.

- Les composés fortement acides ($pK_a \approx 3,5$) seront peu ionisés au pH gastrique (ces substances seront partiellement absorbés dès leur arrivée dans l'estomac)

- A l'inverse, les composés à caractère basique ($pK_a \approx 9$) seront entièrement ionisés dans l'estomac : ils ne traverseront pas la muqueuse gastrique et leur absorption se fera préférentiellement dans l'intestin.

II.2.Réactivité des AINS :

Le prototype des anti-inflammatoires non stéroïdiens est l'ASPIRINE dont la première utilisation thérapeutique remonte à plus d'un siècle. Ce n'est qu'en 1971 que les travaux de VANE ont permis l'identification de la cible biologique, de nature enzymatique, de toutes ces substances, constituée par la CYCLOOXYGÉNASE (COX).

Les années 1990 marquent la découverte d'une seconde isoforme de l'enzyme, nommée COX-2. Ces deux isoformes catalysent la même cascade réactionnelle, souvent appelée "cascade arachidonique", à l'origine de la formation des PROSTAGLANDINES participant notamment au processus inflammatoire. Les AINS ont en commun la propriété de bloquer le fonctionnement des cyclooxygénases : ce sont des inhibiteurs de l'anabolisme des prostaglandines[4]

II.2.1. Quelques rappels sur les prostaglandines :

Les prostaglandines (PGs) sont des médiateurs lipidiques appartenant au groupe des EICOSANOÏDES. issus du métabolisme d'acides gras polyinsaturés dont le principal est l'ACIDE ARACHIDONIQUE. C'est un constituant des phospholipides présents dans les membranes cellulaires.

L'intervention de deux enzymes clés (phospholipase A2, puis cyclooxygénase) donne naissance à des endoperoxydes cycliques (PGG2 et PGH2), qui sont les précurseurs des PGs proprement dites. Les PGs sont parmi les principaux médiateurs du processus inflammatoire, mais peuvent avoir également des rôles physiologiques spécifiques[4].

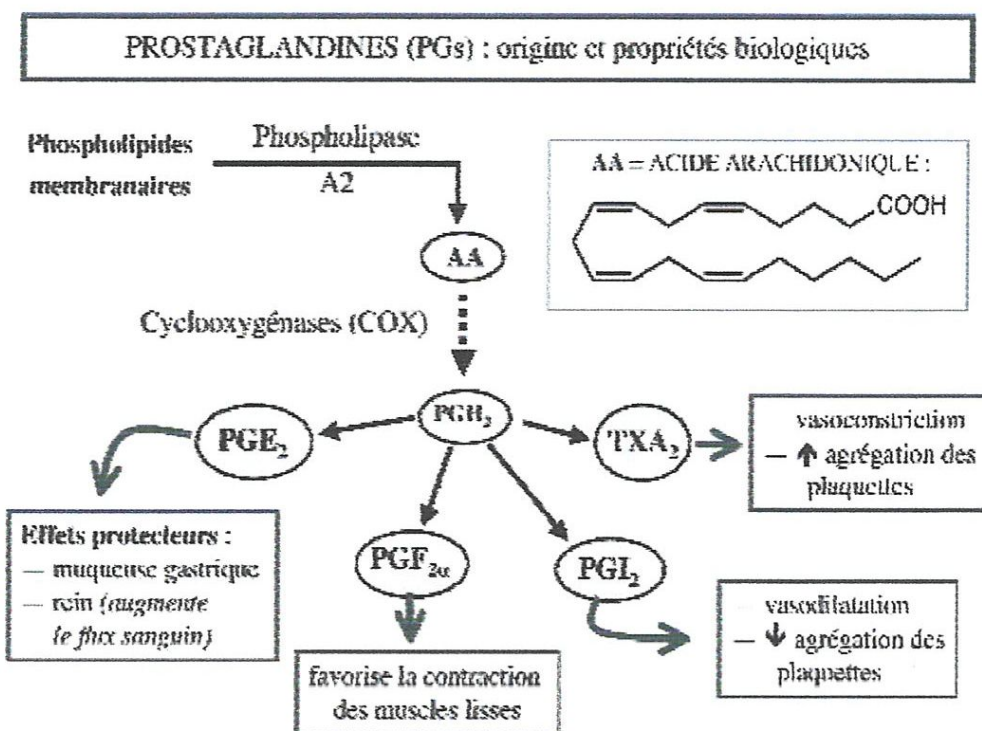


Figure 12 : Biosynthèse et propriétés biologiques de quelques PGs

II.2.2. Effets biologiques de quelques PGs :

La PGE₂ possède deux principaux organes cibles :

- ESTOMAC : la PGE₂ (sécritée par l'endothélium gastrique) confère au mucus ses propriétés protectrices vis-à-vis de la muqueuse digestive.
- REIN : la PGE₂ possède une action vasodilatatrice et assure le maintien du flux sanguin rénal.

La PGF_{2α} : favorise la contraction des muscles lisses.

La PGI₂ (prostacycline) : vasodilatatrice et protège les plaquettes sanguine à l'égard du processus d'agrégation.

Le TXA₂ (thromboxane A₂) : vasoconstricteur et propriétés pro-agrégantes plaquettaires[4]

II.2.3. Isoformes de la cyclooxygénase :

Aspects moléculaires, Comparaison des sites actifs

Les deux isoformes partagent le même substrat naturel : Acide Arachidonique.

La **COX-1** est normalement présente dans la plupart des tissus (c'est l'isoforme constitutive).

La **COX-2** est présente à l'état physiologique dans de rares tissus (rein, SNC). Cette isoforme est **induite** dans diverses circonstances pathologiques

- états inflammatoires,
- certains processus cancéreux (cancers digestifs : colon, foie, pancréas),
- certaines maladies dégénératives du SNC.

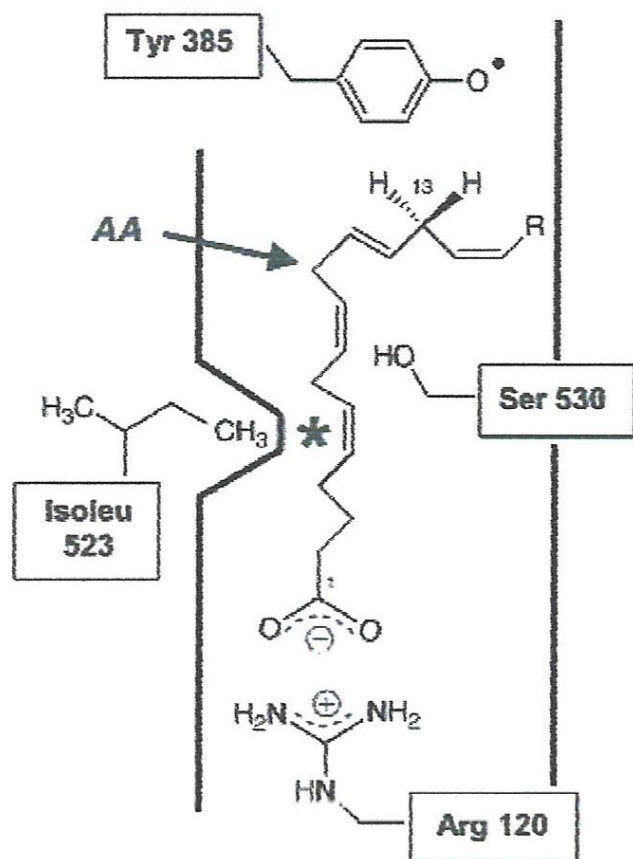
Les structures tridimensionnelles des deux récepteurs enzymatiques ont été établies par radiocristallographie et sont connues depuis 1994 (COX-1) et 1996 (COX-2).

Il existe une très grande analogie dans les séquences d'acides aminés des deux isoenzymes : les différences ne portent que sur quelques résidus seulement.

● **Site actif de la COX-1**

Le site récepteur est constitué d'un long canal hydrophobe relativement étroit (dimensions : 25 × 8 Å). Certains acides aminés sont importants dans les interactions enzyme/substrat :

- **L'Arginine 120**, (sous forme de cation guanidinium au pH physiologique). Ce site positif permet l'établissement d'une **liaison ionique** avec le groupement carboxylate de l'AA chargé négativement[4].
- **La Tyrosine 385**, sous forme radicalaire, situé à proximité du C13 de l'AA : ce radical tyrosyle permet l'arrachement d'un atome d'H à partir du substrat.
- **L'isoleucine 523**, est caractéristique de la COX-1. La chaîne latérale isobutyle apporte un certain encombrement stérique : ce motif est responsable d'un étranglement du site récepteur.



*** : Étranglement**

AA : acide arachidonique

Figure 13 : Site actif de la COX-1

Cet isoforme possède deux particularités :

— une particularité géométrique

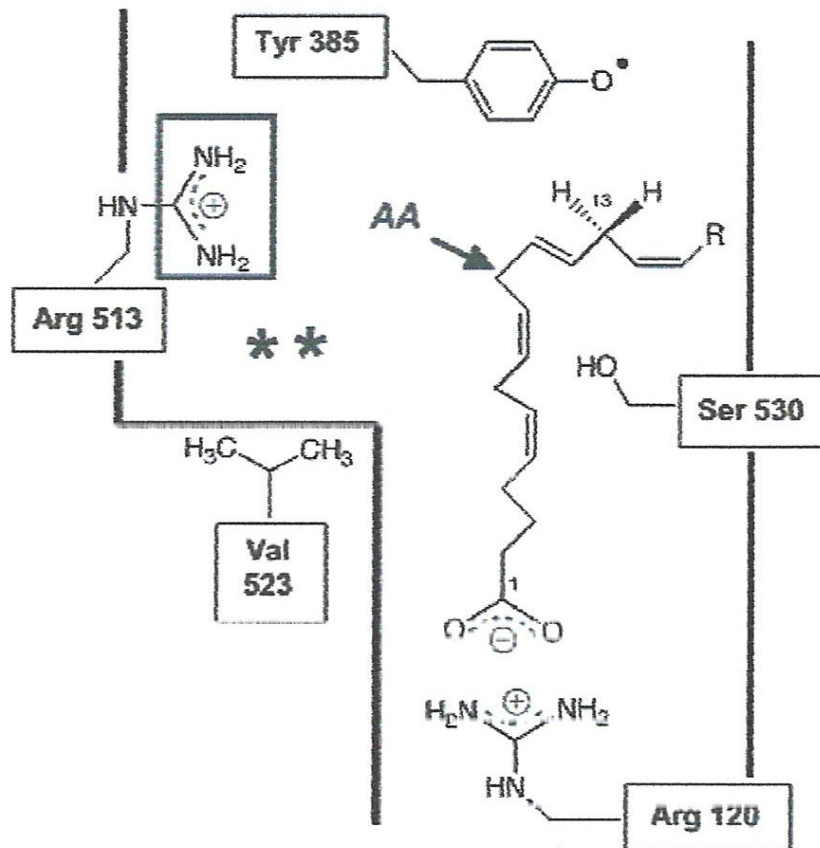
Site actif COX-2

La COX-2 est caractérisée par une taille plus grande de son site récepteur (+ 20 par rapport à COX-1).

Explication : L'isoleucine 523 a été remplacée par une valine. Le raccourcissement de la chaîne latérale d'un seul atome de C suffit pour supprimer la zone d'étranglement : cela permet alors l'accès à une poche qui agrandit le volume du récepteur. [4]

— une particularité électronique

La poche latérale du récepteur contient une arginine (Arg 513), caractéristique de la COX-2. Ce résidu, ionisé au pH physio, fait apparaître une charge positive supplémentaire : ce site cationique est fondamental dans le mode d'action des inhibiteurs sélectifs de COX-2. [4]



****** : Poche latérale hydrophile

AA : acide arachidonique

Figure 14 : Site actif de la COX-2

Partie B

Application et calcul

CHAPITRE III

Optimisation des AINS

Introduction

Optimisation des géométries

Paramètres géométriques

Fréquences des vibrations

Calcul des charges atomiques

CHAPITRE III

Optimisation des AINS

III.1. Introduction :

Les méthodes de la modélisation moléculaire offrent la possibilité d'étudier la réactivité chimique, les propriétés structurales, électroniques.....etc. Les prédictions théorique sont souvent basées sur :

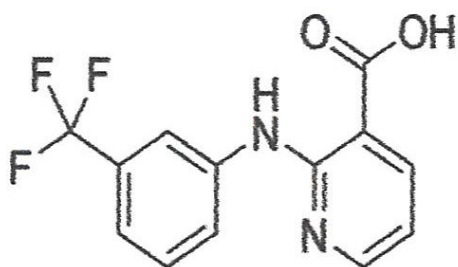
- ❖ Le calcul des charges atomiques.
- ❖ Le calcul des énergies et des structures des états de transition.
- ❖ Le calcul des propriétés thermochimiques des réactions.
- ❖ La prédiction des chemins réactionnels.

Dans cette partie nous avons choisi d'étudier les propriétés électroniques et structurales de cinq molécules des anti inflammatoires non stéroïdien, chacune appartient à une sous classe. Nous allons utiliser le programme gaussien 09 dans l'environnement Windows. Le logiciel gaussian est capable de prédire beaucoup de propriétés des molécules incluant :

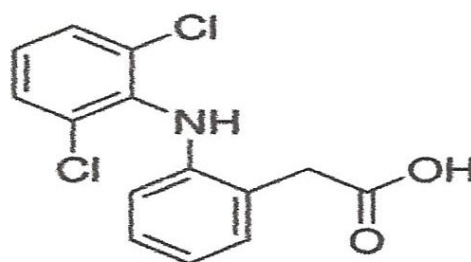
- 1- Les énergies moléculaires et leurs structures
- 2- les énergies des structures des états de transition
- 3- les énergies des réactions
- 4- les orbitales moléculaires
- 5- les moments multipolaires
- 6- les charges atomiques et le potentiel électrostatique
- 7- les fréquences vibrationnelles
- 8- les spectres RMN
- 9- le chemin réactionnel

Le présent travail est devisé en deux parties ; la première partie est réservée à l'étude de cinq molécules anti inflammatoire (structure et fréquences de vibration). Tandis que la deuxième partie rassemble les résultats de la tautomérisation du parécoxib.

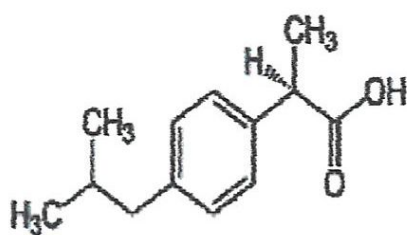
Les structures des AINS étudié sont données dans le schéma ci-dessous :



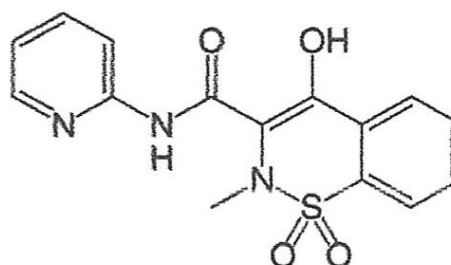
Niflumic acid C₁₃H₉F₃N₂O₂
2-[[3-(trifluoromethyl)phenyl]amino]pyridine-3-carboxylic acid



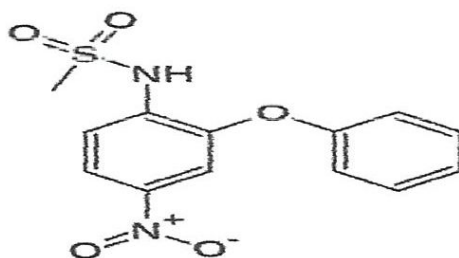
Diclofenac C₁₄H₁₁Cl₂N₂O₂ acide 2-[2-(2,6-dichlorophenyl)aminophényl]éthanoïque



Ibuprofène C₁₃H₁₈O₂
l'acide 2-[4-(2-méthylpropyl)phényl]propanoïque



Piroxicam C₁₅H₁₃N₃O₄S
(8E)-8-[hydroxy-(pyridin-2-ylamino)méthylidène]-9-méthyl-10,10-dioxo-10,6-thia-9-azabicyclo[4.4.0]deca-1,3,5-trien-7-one



Nexin C₁₃H₁₂N₂O₅S
N-(4-nitro-2-phénoxyphényl)méthanesulfonamide

Schéma : structures des AINS étudiés

Notre stratégie de travail est basée sur :

- 1- Construction des différentes molécules dans l'interface graphique Hyperchem 8.06 [5].
- 2- Optimisation des géométries dans le vide avec le logiciel G09 [6] par la fonctionnelle B3LYP avec différentes bases 6-31G, 6-31G(d,p) et 6-311G+(d,p).
- 3- Visualisation des résultats obtenus dans le logiciel Gaussview [7].

III.2. Optimisation des géométries :

Dans la première partie de ce mémoire, nous avons optimisé successivement les cinq molécules : acide niflumique, diclofenac, ibuprofène, piroxicam et nexin par les trois méthodes B3LYP/6-31G, B3LYP/6-31G(d,p) et B3LYP/6-311G+(d,p). Nous illustrons ici que les résultats de la méthode B3LYP/6-311G+(d,p). Chaque optimisation est suivie par un calcul de fréquence pour confirmer l'absence des fréquences imaginaires et l'obtention d'un minimum globale.

Tableau2. Les énergies totales, énergies HOMO, LUMO et les moments dipolaires des molécules étudiées B3LYP/6-311G+(d,p)

	<i>Acide niflumique</i>	<i>Diclofenac</i>	<i>Ibuprofène</i>	<i>Piroxicam</i>	<i>Nexin</i>
<i>E (kcal/mol)</i>	-665360,609	-	-	-	-
		1045258,806	412101,519	907591,365	859828,209
<i>HOMO(eV)</i>	-5,8066632	-5,680284	-6,3401136	-5,9520264	-6,8415624
<i>LUMO (eV)</i>	-1,7855808	-0,7075608	-0,2741832	-2,0641032	-2,690304
Δ (<i>HOMO-LUMO</i>)	-4,0210824	-4,9727232	-6,0659304	-3,8879232	-4,1512584
μ (<i>Debye</i>)	2.4075	2.4677	1.8085	2.8192	4.9419

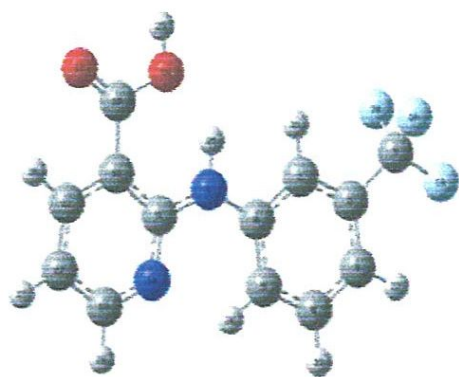
D'après ce tableau on peut tirer les constatations suivantes :

Chaque molécule des AINS possède son propre énergie qui est dépendante de sa structure.

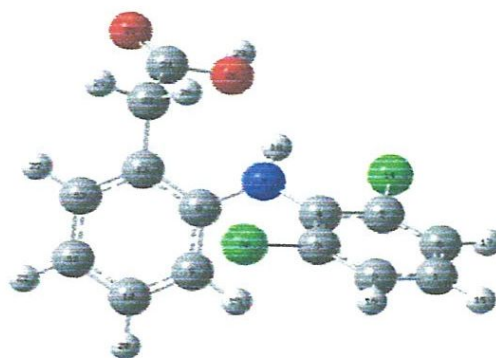
L'écart entre les énergies des orbitales frontières mesure la stabilité d'une molécule, un écart est élevé signifie que la molécule est stable. Dans le tableau précédent, les écarts entre la HOMO et la LUMO est compris entre 3 et 6 eV.

Le moment dipolaire mesure la polarité d'une molécule il est de 4.9Debye pour le nexin (la molécule la plus polaire)

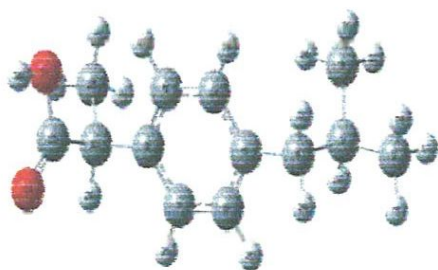
Les structures optimisées des différentes molécules sont figurées ci-dessous :



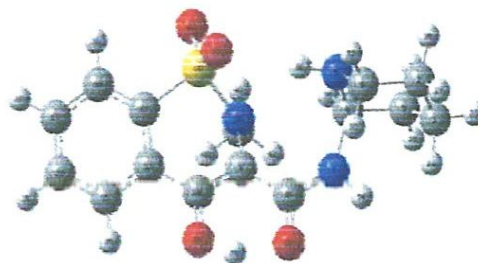
Acide niflunique



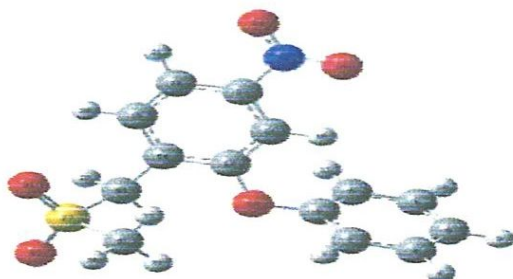
Diclofenac



Ibuprofène



Piroxicam



Nexin

Figure 15 : Structure des molécules AINS optimisées B3LYP/6-311G+(d,p)

III.3. Paramètres géométriques :

Après optimisation des géométries nous avons récapitulé les paramètres géométriques des différentes molécules et nous avons les comparés avec ceux obtenus expérimentalement sauf pour nexin et l'ibuprofène.

Tableau 3 : longueurs de liaisons (Å) de l'acide niflumique obtenues par la méthode

B3LYP/6-311G+(d,p)

	<i>calculées</i>	<i>Expérimentale [8]</i>
C_7-F_{20}	1.398	1.352
C_7-C_2	1.490	1.505
C_1-H_{21}	1.085	1.085
C_2-C_1	1.396	1.390
C_6-N_8	1.409	1.405
N_8-H_{25}	1.015	1.011
C_9-N_{14}	1.358	1.345
$C_{15}-O_{17}$	1.238	1.215
$C_{15}-O_{16}$	1.396	1.368
$O_{16}-H_{29}$	0.980	0.972

Le tableau 3 résume les longueurs de liaison théoriques et expérimentales de l'acide niflumique . Les constatations suivantes peuvent être dégagées :

- La déviation entre les valeurs théoriques et celles expérimentales est comprise entre 0 Et 0.046 Å.
- La valeur calculée de la liaison C_1-H_{21} correspond exactement à la valeur expérimentale.

Tableau 4 : longueurs de liaisons (Å) du diclofenac obtenues par la méthode

B3LYP/6-311G+(d,p)

	<i>calculées</i>	<i>Expérimentale [9]</i>
C_6-H_{22}	1.082	1.084
C_5-C_6	1.418	1.391
N_7-H_{23}	1.012	1.013
N_7-C_8	1.394	1.428
C_8-C_{13}	1.389	1.399
$C_{15}-O_{16}$	1.432	1.211
$C_{15}-O_{17}$	1.410	1.356
$O_{17}-H_{30}$	0.979	0.973

D'après ce tableau, on peut dire :

- L'écart entre les valeurs calculées et les valeurs expérimentales est compris entre 0.001 et 0.221 Å.
- La déviation maximale est observée sur la liaison $C_{15}-O_{16}$.

Tableau 5 : longueurs de liaisons (Å) du piroxicam obtenues par la méthode

B3LYP/6-311G+(d,p)

	<i>calculées</i>	<i>Expérimentale [10]</i>
$S_{11}-N_{10}$	1.632	1.641
$S_{11}-C_{12}$	1.735	1.749
$S_{11}-O_{22}$	1.439	1.427
$S_{11}-O_{23}$	1.439	1.425
$N_{10}-C_9$	1.350	1.427
C_9-C_{14}	1.348	1.479
C_9-C_8	1.362	1.369
$C_{14}-C_{13}$	1.352	1.63
$C_{13}-C_{12}$	1.349	1.462
$C_{13}-C_{15}$	1.351	1.341
$C_{12}-C_{18}$	1.347	1.397
$C_{15}-C_{16}$	1.340	1.399
C_5-H_{35}	1.102	
$C_{16}-C_{17}$	1.339	1.373
$C_{16}-H_{36}$	1.104	
$C_{17}-C_{18}$	1.337	1.386
$C_{17}-H_{37}$	1.103	
$C_{18}-H_{38}$	1.104	
C_8-O_{19}	1.208	1.238
C_8-N_7	1.382	1.353
N_7-C_4	1.457	1.408
N_7-H_{34}	1.024	0.840
C_4-C_3	1.536	1.386
C_4-N_5	1.448	1.319
C_3-C_1	1.531	1.380
C_3-H_{28}	1.109	
C_1-C_2	1.532	1.360
C_1-H_{24}	1.112	
C_2-C_6	1.534	1.375
C_2-H_{27}	1.116	
C_6-N_5	1.448	1.339
C_6-H_{32}	1.115	
$C_{21}-H_{42}$	1.112	
$C_{21}-H_{40}$	1.114	
$C_{21}-H_{41}$	1.115	

Le tableau ci-dessus montre que :

- La δ écart entre les valeurs expérimentales et théoriques varie entre 0.007 et 0.184.
- L'écart maximal est observé sur la liaison C_6-N_5 .

III.4. Fréquences des vibrations :

Dans ce qui suit sont données les fréquences de vibration de quelques fonctions des trois molécules suivantes : acide niflumique, diclofenac et piroxicam calculées par la méthode B3LYP/6-311G+(d,p) et multipliées par un facteur de correction 0.96.

Tableau 6: Les fréquences de vibration de l'acide niflumique calculées par B3LYP/6-311G+(d,p)

δ (cm^{-1})	calculées	Expérimental [8]
C-F	465	488
Elongation OH	3760.44	3320
Elongation NH	3593.27	3298

Les vibrations d'élongation des liens O—H:

Les groupes hydroxyles non-liés ou « libres » dans alcools et des phénols absorbent intensément entre 3650 et 3584 cm^{-1} . Les ponts hydrogène intermoléculaires augmentent avec la concentration de la solution ; et les bandes supplémentaires commencent à apparaître à des fréquences inférieures, 3350 à 3200 cm^{-1} aux dépens de la bande de l'hydroxyle « libre ». Dans le tableau ci-dessus la bande d'élongation de OH est de 3593 cm^{-1} et présente une déviation à l'expérimentale de 295.27 cm^{-1} . Cette différence est expliquée par le fait que les calculs sont réalisés sur une seule molécule alors que les résultats sont réalisés sur des solutions ou sur des solides.

Les vibrations d'élongation du lien N—H :

En solution diluée dans des solvants non-polaires, les bandes apparaissent respectivement vers 3520 et 3400 cm^{-1} . Dans les spectres de solides, on observe ces bandes vers 3350 et 3180 cm^{-1} à cause des ponts hydrogène. Dans ce travail, cette bande d'absorption est prédite égale à 3760.44 cm^{-1} .

Tableau 7: Les fréquences de vibration du diclofenac calculées par B3LYP/6-311G+(d,p)

$\bar{\nu}$ (cm^{-1})	calculées	Expérimental [9]
C-Cl	709	-
Elongation OH	3757.58	3350.0
Elongation NH	3549.94	3323

- La fréquence de l'élongation de NH est de 3549 théoriquement et de 3323 cm^{-1} expérimentalement.
- La différence entre les deux valeurs théoriques et expérimentales de la vibration de OH est de 407.58 cm^{-1} .

Tableau 8: Les fréquences de vibration du piroxicam calculées par B3LYP/6-311G+(d,p)

$\bar{\nu}$ (cm^{-1})	calculées	Expérimental [10]
SO₂ asy	1320	1275
Elongation OH	3233.13	3067
Elongation NH	3542.03	3392

Vibration de SO₂

Les bandes d'absorption de SO₂ symétriques et asymétriques apparaissent respectivement vers 1125–1150 cm^{-1} et 1295–1330 cm^{-1} . Dans le cas du piroxicam la fréquence de vibration asymétrique calculée est de 1320 cm^{-1} avec un écart à l'expérimental de 45 cm^{-1} .

III.5. Calcul des charges atomiques :

Le tableau ci-dessous récapitule les charges atomiques des molécules étudiées obtenues après optimisation de géométries par la méthode B3LYP/6-311G+(d,p)

D'après ce tableau on peut conclure que la densité électronique est concentrée sur les atomes suivants :

- N₈, N₁₄, O₁₆, O₁₇, F₁₈, F₁₉ et F₂₀ pour l'acide niflumique.
- N₇ et Cl₁₄ pour le diclofenac.
- O₁₃, O₁₄ pour l'ibuprofène.
- N₁₀, O₁₉, O₂₀, O₂₂ et O₂₃ pour le piroxicam.
- O₂₃, O₂₄, O₂₈ et O₂₉ pour le n

Tableau 9 : Charges atomiques des différentes molécules B3LYP/6-311G(d,p)

<i>Acide niflumique</i>		<i>Diclofenac</i>		<i>ibuprofene</i>		<i>Piroxicam</i>		<i>Nexin</i>	
<i>C₁</i>	-0.1663	<i>C₁</i>	-0.0794	<i>C₁</i>	-0.308	<i>C₁</i>	-0.199	<i>C₁</i>	-0.103
<i>C₂</i>	-0.0376	<i>C₂</i>	-0.0815	<i>C₂</i>	-0.049	<i>C₂</i>	-0.168	<i>C₂</i>	-0.094
<i>C₃</i>	-0.1057	<i>C₃</i>	-0.1061	<i>C₃</i>	-0.311	<i>C₃</i>	-0.196	<i>C₃</i>	-0.077
<i>C₄</i>	-0.1080	<i>C₄</i>	+0.3181	<i>C₄</i>	-0.233	<i>C₄</i>	+0.196	<i>C₄</i>	-0.092
<i>C₅</i>	-0.0672	<i>C₅</i>	-0.1388	<i>C₅</i>	+0.125	<i>N₅</i>	-0.504	<i>C₅</i>	-0.090
<i>C₆</i>	+0.3262	<i>C₆</i>	-0.0792	<i>C₆</i>	-0.119	<i>C₆</i>	-0.048	<i>C₆</i>	+0.297
<i>C₇</i>	+0.7872	<i>N₇</i>	-0.6931	<i>C₇</i>	-0.124	<i>N₇</i>	-0.562	<i>H₇</i>	+0.099
<i>N₈</i>	-0.6979	<i>C₈</i>	+0.2416	<i>C₈</i>	+0.110	<i>C₈</i>	+0.168	<i>H₈</i>	+0.101
<i>C₉</i>	+0.5195	<i>C₉</i>	-0.0803	<i>C₉</i>	-0.115	<i>C₉</i>	+0.098	<i>H₉</i>	+0.098
<i>C₁₀</i>	-0.0057	<i>C₁₀</i>	-0.0994	<i>C₁₀</i>	-0.127	<i>N₁₀</i>	-0.665	<i>H₁₀</i>	+0.103
<i>C₁₁</i>	-0.0632	<i>C₁₁</i>	-0.0829	<i>C₁₁</i>	-0.190	<i>S₁₁</i>	+1.248	<i>H₁₁</i>	+0.105
<i>C₁₂</i>	-0.1277	<i>C₁₂</i>	-0.1301	<i>C₁₂</i>	+0.577	<i>C₁₂</i>	-0.227	<i>O₁₂</i>	-0.596
<i>C₁₃</i>	+0.1222	<i>C₁₃</i>	+0.0829	<i>O₁₃</i>	-0.466	<i>C₁₃</i>	+0.115	<i>C₁₃</i>	+0.297
<i>N₁₄</i>	-0.5332	<i>C₁₄</i>	-0.0139	<i>O₁₄</i>	-0.480	<i>C₁₄</i>	+0.322	<i>C₁₄</i>	+0.075
<i>C₁₅</i>	+0.5644	<i>H₁₅</i>	+0.1017	<i>C₁₅</i>	-0.308	<i>C₁₅</i>	-0.089	<i>C₁₅</i>	-0.121
<i>O₁₆</i>	-0.5305	<i>H₁₆</i>	+0.1151	<i>H₁₆</i>	+0.098	<i>C₁₆</i>	-0.087	<i>C₁₆</i>	-0.114
<i>O₁₇</i>	-0.4734	<i>H₁₇</i>	+0.1144	<i>H₁₇</i>	+0.100	<i>C₁₇</i>	-0.073	<i>C₁₇</i>	+0.236
<i>F₁₈</i>	-0.2705	<i>H₁₈</i>	+0.3022	<i>H₁₈</i>	+0.100	<i>C₁₈</i>	-0.101	<i>H₁₈</i>	+0.155
<i>F₁₉</i>	-0.2718	<i>H₁₉</i>	+0.0947	<i>H₁₉</i>	+0.089	<i>O₁₉</i>	-0.611	<i>C₁₉</i>	-0.093
<i>F₂₀</i>	-0.2705	<i>H₂₀</i>	+0.0882	<i>H₂₀</i>	+0.111	<i>O₂₀</i>	-0.562	<i>H₂₀</i>	+0.130
<i>H₂₁</i>	+0.1011	<i>H₂₁</i>	+0.0852	<i>H₂₁</i>	+0.095	<i>C₂₁</i>	-0.180	<i>H₂₁</i>	+0.142
<i>H₂₂</i>	+0.1041	<i>H₂₂</i>	+0.0910	<i>H₂₂</i>	+0.099	<i>O₂₂</i>	0.529	<i>N₂₂</i>	+0.392
<i>H₂₃</i>	+0.0954	<i>C₂₃</i>	-0.3130	<i>H₂₃</i>	+0.091	<i>O₂₃</i>	-0.523	<i>O₂₃</i>	-0.390
<i>H₂₄</i>	+0.1294	<i>C₂₄</i>	+0.5746	<i>H₂₄</i>	+0.099	<i>H₂₄</i>	+0.087	<i>O₂₄</i>	-0.396
<i>H₂₅</i>	+0.3032	<i>O₂₅</i>	-0.4473	<i>H₂₅</i>	+0.080	<i>H₂₅</i>	+0.101	<i>C₂₅</i>	-0.465
<i>H₂₆</i>	+0.1355	<i>O₂₆</i>	-0.4889	<i>H₂₆</i>	+0.084	<i>H₂₆</i>	+0.105	<i>H₂₆</i>	+0.182
<i>H₂₇</i>	+0.0995	<i>H₂₇</i>	+0.1375	<i>H₂₇</i>	+0.098	<i>H₂₇</i>	+0.090	<i>S₂₇</i>	+1.094
<i>H₂₈</i>	+0.1076	<i>H₂₈</i>	+0.1490	<i>H₂₈</i>	+0.080	<i>H₂₈</i>	+0.097	<i>O₂₈</i>	-0.534
<i>H₂₉</i>	+0.3337	<i>H₂₉</i>	+0.3280	<i>H₂₉</i>	+0.123	<i>H₂₉</i>	+0.118	<i>O₂₉</i>	-0.528
		<i>C₃₀</i>	+0.0068	<i>H₃₀</i>	+0.322	<i>H₃₀</i>	+0.118	<i>H₃₀</i>	+0.180
				<i>H₃₁</i>	+0.110	<i>H₃₁</i>	+0.280	<i>C₃₁</i>	-0.506
				<i>H₃₂</i>	+0.127	<i>H₃₂</i>	+0.105		+0.166
				<i>H₃₃</i>	+0.114	<i>H₃₃</i>	+0.081		+0.166
						<i>H₃₄</i>	+0.269		+0.181

CHAPITRE IV

Tautomérisation de parécoxib

Introduction

Recherche conformationnelle

Optimisation des minimums

Tautomérisation du parécoxib

Détermination du chemin réactionnel (IRC)

CHAPITRE IV

Tautomérisation du Parécoxib

IV.1.Introduction :

Dans le présent chapitre, nous avons étudié théoriquement la stabilité de la molécule parécoxib (PRB) qui se présente sous forme de trois tautomères (1, 2 et 3).

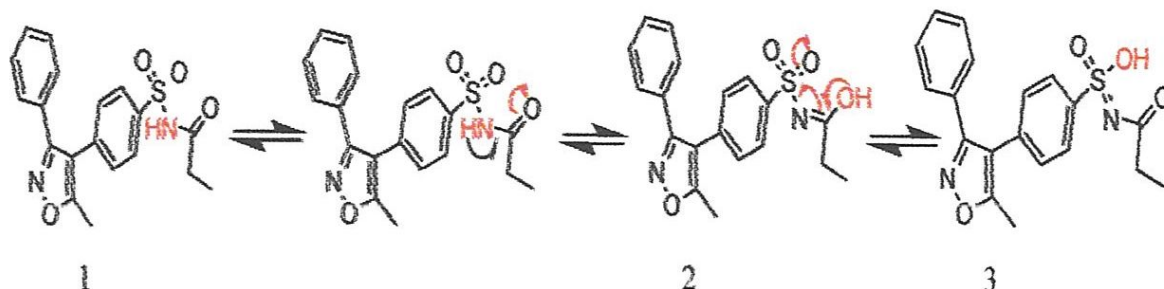


Schéma 2 : Tautomérisation du PRB

En premier, nous avons réalisé une recherche conformationnelle du premier tautomère par la modification de chaque angle de torsion et le calcul de l'énergie correspondante. Après la localisation du minimum global, ce dernier est ré optimisée par un niveau de calcul plus élevé et sert comme la structure de départ des deux autres tautomères. En fin, la réaction de la tautomérisation a été suivie est contrôlée en identifiant les différents états de transitions.

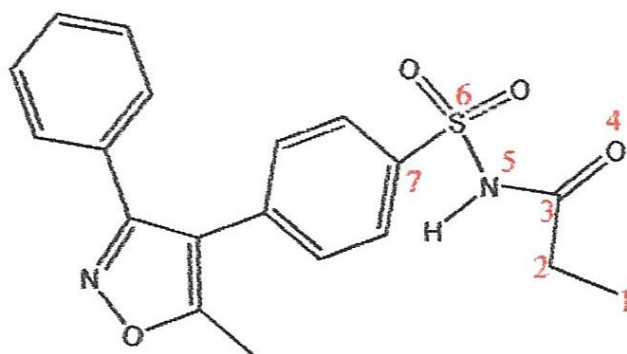


Schéma 3 : numérotation des angles de torsion du PRB

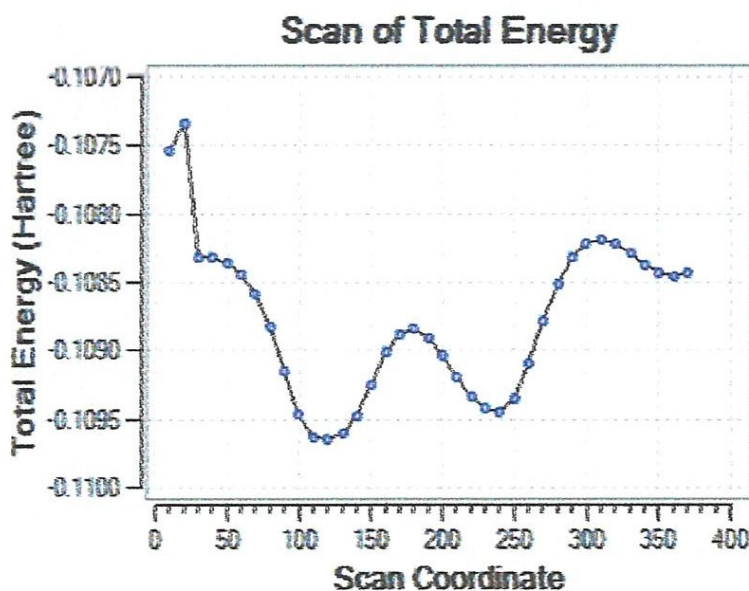
IV.2. Recherche conformationnelle :

A fin de rechercher la structure de plus basse énergie de la molécule *PRB*, nous avons réalisé une recherche conformationnelle qui consiste à varier un angle de torsion et calculer l'énergie de la molécule correspondante $E=f(\theta)$.

Cette procédure est réalisable via le module (*Redundant coordinate*) implémenté dans le logiciel GaussView par la méthode semi empirique AM1.

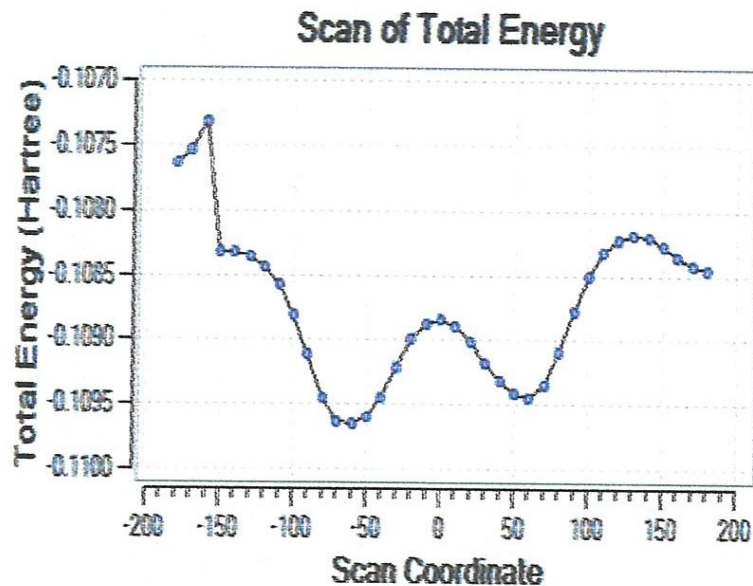
Pour réaliser cette recherche conformationnelle nous avons choisi cinq angle de torsions (*Schéma 3*), pour chaque angle correspond une courbe de variation de l'énergie en fonction de cet angle. L'intervalle de la variation de l'angle de torsion est compris entre 0 et 360° par un pas de 10°.

Les résultats obtenus sont regroupés dans les figures ci-dessous.



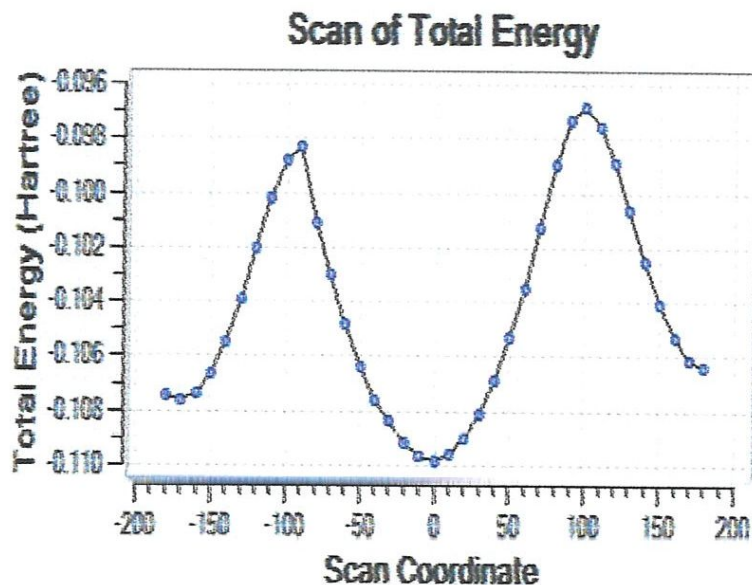
Figure(16) : Variation de l'énergie de *PRB* en fonction de l'angle : *C1-C2-C3-O4(a)*

Au cours de la variation de l'angle *C1-C2-C3-O4*, l'énergie commence par un point ($\theta=0^\circ$, $E=-0.107$ hartree) puis elle diminue jusqu'à $\theta=120^\circ$. Ensuite, elle remonte jusqu'au point ($\theta=180^\circ$). Puis elle diminue. On peut dire que cette courbe présente deux minimums locaux, mais le minimum globale se situe à $\theta=120^\circ$.



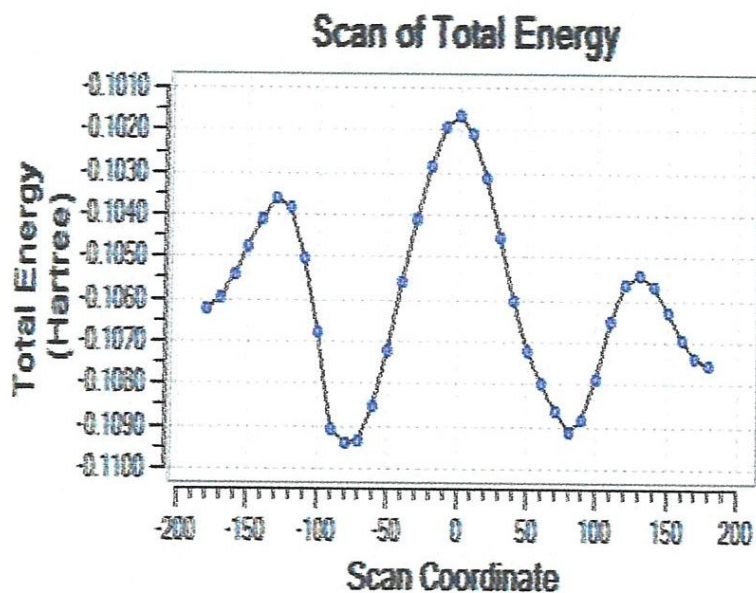
Figure(17) : Variation de l'énergie de PRB en fonction de l'angle : C2-C3-O4-N5(b)

La courbe de la variation de l'énergie de PRB en fonction de l'angle C2-C3-O4-N5 est similaire à la précédente, le minimum est obtenu au point $\theta = -60^\circ$ et $E = -0.1096$ hartree.



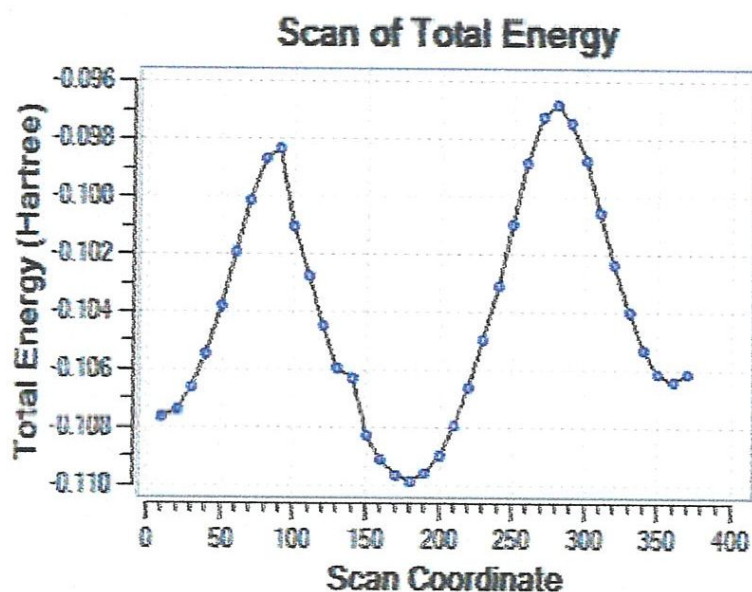
Figure(18) : Variation de l'énergie de PRB en fonction de l'angle : O4-C3-N5-S6(c)

La figure 18 représente la variation de l'angle O4-C3-N5-S6; il est bien clair que le minimum obtenu se localise au point $\theta = 0^\circ$; l'énergie de la molécule correspond à $E = -0.110$ hartree.



Figure(19) : Variation de l'énergie de PRB en fonction de l'angle : C2-C3-N5-S6(d)

Dans le cas de la variation de l'angle C2-C3-N5-S6, la courbe obtenue peut être divisée en deux zones symétriques. L'énergie relative commence à augmenter puis elle retombe jusqu'au minimum ($\theta = -80^\circ$, $E = -0.1094$ Hartree).



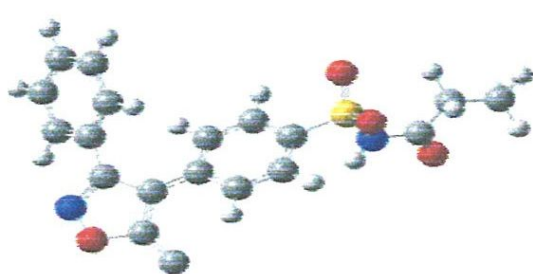
Figure(20) : Variation de l'énergie de PRB en fonction de l'angle : C3-N5-S6-C7(e)

Dans la courbe ci-dessus, le minimum d'énergie est localisé au point $\theta = 180^\circ$, l'énergie correspondante vaut -0.110 hartree

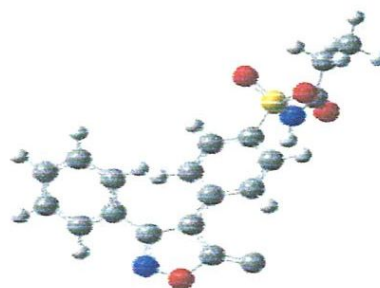
IV.3. Optimisation des minimums :

Les cinq minimums obtenus dans la recherche conformationnelle sont ré optimisés par la méthode B3LYP/6-31G à fin de sélectionner le conformère le plus stable.

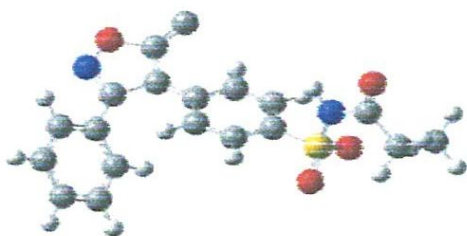
Les cinq conformères optimisés sont illustrés dans la figure ci-dessous :



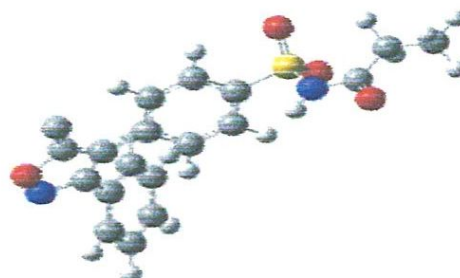
(a) -1546.50 hartree



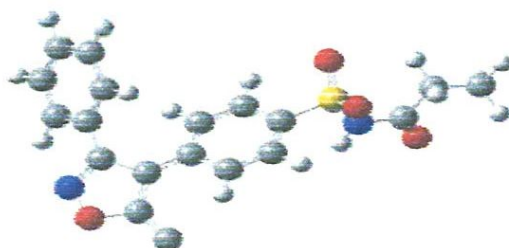
(b) -1546.48 hartree



(c) -1546.47 hartree



(d) -1546.43 hartree



(e) -1546.45 hartree

Figure 21 : structures optimisées des minimums (B3LYP/6-31G)

D'après les énergies calculées, on peut faire l'ordre de stabilité suivant :

$$E(a) < E(b) < E(c) < E(e) < E(d)$$

Il est évident que le conformère A est plus stable que les autres. Pour cela, les fréquences de vibration de ce conformère sont calculés avec le niveau de calcul $B3LYP/6-311G^+(d,p)$ et comparés avec des résultats expérimentaux.

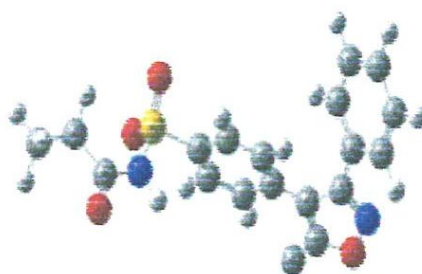


Figure 22 : Numérotation de la molécule PRB

Tableau 10: Les fréquences de vibration du PRB calculées par $B3LYP/6-311G^+(d,p)$

$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	calculées	Expérimental [11]
SO ₂ asy	1320	1336
C=O	1699	1709
NH sym	1580	1583

Les fréquences de vibration du PRB sont obtenues par la méthode $B3LYP/6-311G^+(d,p)$ en les multipliant fois le facteur de correction 0.96. L'écart entre les fréquences calculées et celle observées expérimentalement est compris entre 3 et 16. Ceci peut être expliqué par le fait que les calculs sont effectués sur une seule molécule alors qu'en réalité le spectre infra-rouge est obtenu à partir d'un assemblage solide.

Tableau 1 : les paramètres géométriques des cinq minimums B3LYP/6-31G

	A	B	C	D	E
Longueur de liaison (Å)					
C_1-C_2	1.53792	1.53201	1.53448	1.53202	1.53183
C_2-C_3	1.52602	1.52686	1.52718	1.52685	1.51060
C_3-N_4	1.37863	1.37995	1.37571	1.37995	1.40647
C_3-O_{13}	1.26136	1.24743	1.25041	1.24743	1.24364
N_4-S_5	1.85553	1.85834	1.86014	1.85833	1.84927
N_4-H_{21}	1.01556	1.01716	1.01593	1.01717	1.02004
S_5-O_{14}	1.63719	1.63746	1.63763	1.63745	1.63523
S_5-O_{15}	1.62593	1.62578	1.62572	1.62577	1.63336
S_5-C_6	1.99497	1.99871	2.00667	1.99867	1.98257
Angle de flexion (°)					
$C_1-C_2-C_3$	116.58156	112.62962	117.80194	112.62794	112.32429
$C_2-C_3-N_4$	116.03777	114.40618	116.61754	114.40824	118.94395
$C_3-N_4-S_5$	125.51130	125.86758	125.99868	125.86445	106.22342
$N_4-S_5-C_6$	110.73656	110.74807	111.75624	110.73937	106.22342
$N_4-S_5-O_{14}$	98.75175	98.73929	98.51200	98.73900	103.03864
$N_4-S_5-O_{15}$	109.47357	109.59231	109.36563	109.59568	109.77369
$C_2-C_3-O_{13}$	121.66985	123.14715	120.93034	123.14560	124.03453
$N_4-C_3-O_{13}$	122.29085	122.43365	122.44710	122.43319	117.01516
$C_3-N_4-H_{21}$	123.73009	122.89367	123.11821	122.89300	115.04230
Angle dièdre (°)					
$C1-C2-C3-O13$	145.21540	2.59223	171.43837	2.58613	-1.35527
$C1-C2-C3-N4$	-35.22516	-176.12224	-7.76617	-176.13104	177.69896
$C2-C3-N4-S5$	-162.08762	-162.17259	-161.35391	163.16483	18.32911
$C3-N4-S5-C6$	-66.52572	-71.10324	-72.51338	-71.11549	-110.05567
$O13-C3-N4-S5$	17.46882	19.10267	19.45465	19.10776	-162.65030

Le tableau ci-dessus récapitule les paramètres géométriques des cinq minimums obtenus après optimisation par la méthode B3LYP/6-31G.

D'après ce tableau on remarque que :

* la différence des longueurs de liaisons entre les cinq minimums est faible.

* la différence dans les angles de flexions et les angles de torsion est importante.

Ceci nous permet de conclure que la géométrie de la molécule influe fortement sur sa stabilité.

IV.4. Tautomérisation du parécoxib :

Selon la théorie de l'état de transition, le passage des réactifs (état initial) aux produits (état final) nécessite le passage par un état de transition. L'affranchissement de la barrière d'activation est nécessaire pour atteindre l'état final. Les états de transitions (TSS), correspondants aux trois tautomères, ont été localisés au niveau de calcul B3LYP/6-311G+(d,p). Les états de transitions (TSS) ont été confirmés par la présence d'une et une seule fréquence imaginaire. Les structures optimisées des états de transitions (TSS) sont représentées dans la Figures 23.

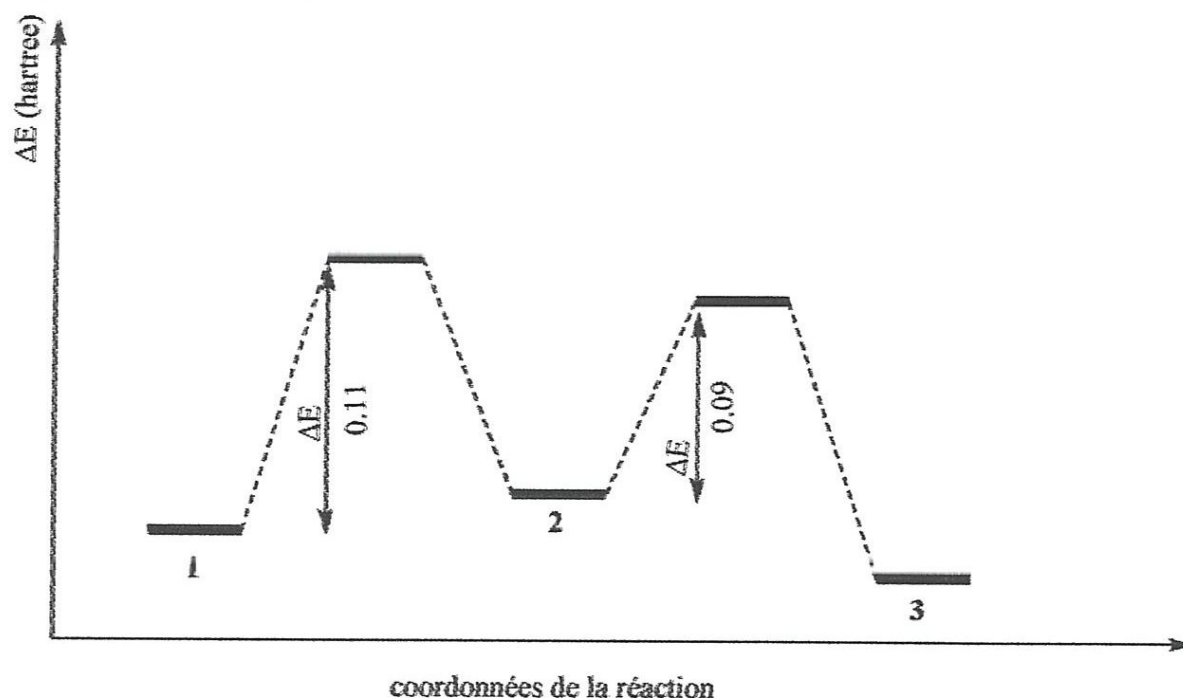


Figure 23 : Profil énergétique de la réaction de tautomérisation

D'après le profil énergétique, on peut tirer les constatations suivantes :

- L'énergie d'activation de la conversion de 1 en 2 est de 0.11 hartree qui est supérieure à celle de conversion de 2 en 3 (0.09hartree).
- La conversion de 2 en 1 est cinétiquement la plus favorable.
- Le tautomère 3 est plus stable que 1 et 2.

IV.5. Détermination du chemin réactionnel (IRC) :

Avec IRC (Intrinsic Reaction Coordinate) on peut confirmer la structure de l'état de transition et déterminer le chemin réactionnel de la réaction et connecter le TS aux deux minima (réactifs et produits). La figure ci-dessus présente le processus favorisé de la conversion de 1 en 2.

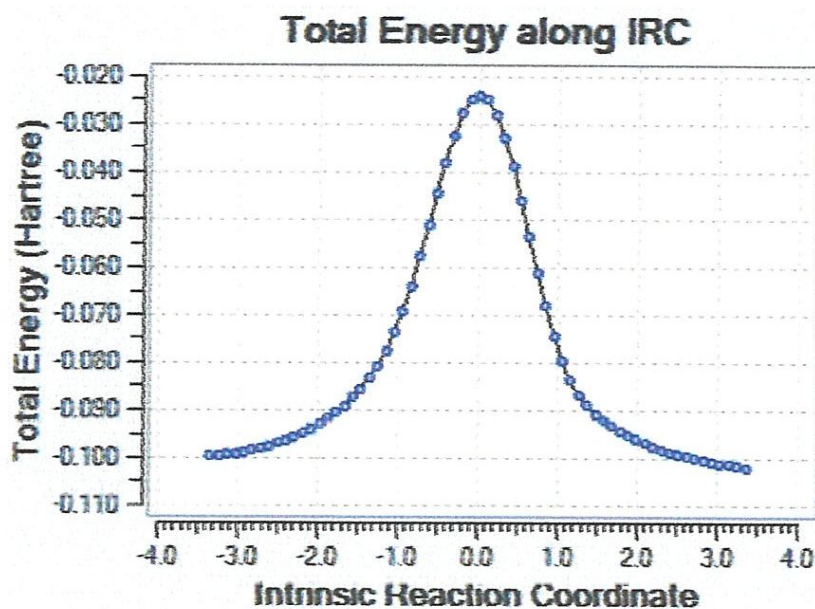


Figure 24 : Calcul IRC pour la conversion de 1 en 2

L'optimisation complète de la dernière structure obtenue avec le calcul IRC (direction vers le produit) nous a donné une structure pratiquement identique à celle du produit final. Ce résultat confirme l'existence d'un intermédiaire (figure 26)

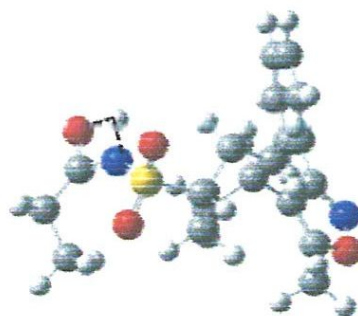


Figure 25 : structure de l'état de transition (conversion de 1 en 2)

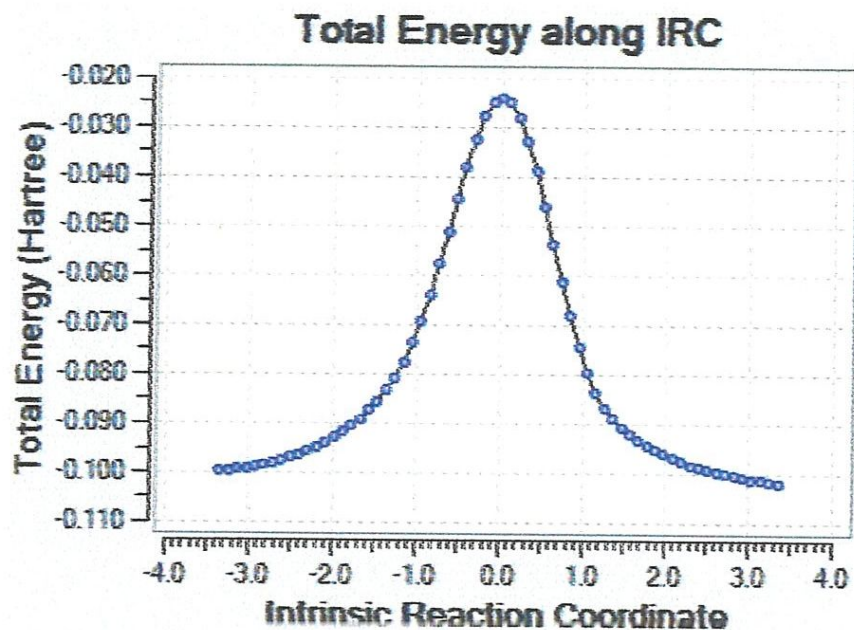


Figure 26 : Calcul IRC pour la conversion de 2 en 3

L'optimisation complète de la dernière structure obtenue avec un calcul IRC (direction vers le produit) nous a donné une structure pratiquement identique à celle de produit final. Ce résultat confirme l'existence d'un intermédiaire réactionnel (figure28).

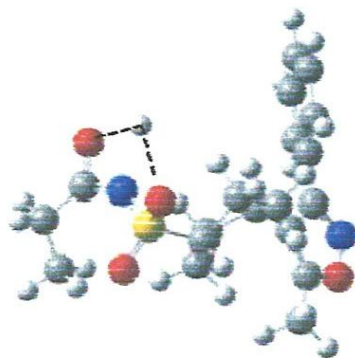


Figure 27 : structure de l'état de transition (conversion de 2 en 3)

Conclusion

Conclusion

Le présent travail est basé sur l'étude théorique des Anti inflammatoires non stéroïdiens *AINs*. Cinq molécules ont été sélectionnées, chacune appartient à une classe.

Après l'optimisation des différentes molécules par la méthode B3LYP/6311G+(d,p), une comparaison des paramètres géométriques calculés et les fréquences de vibration donne un bon accord avec les résultats expérimentaux.

La conversion du Parécoxib en deux tautomère a été aussi étudié, un profil énergétique a été proposé et conduit à la formation de deux états de transitions.

Références

- [1] Nathalie du Bois-pré, Etudes Approfondies Métabolisme et Mécanisme d'action des Médicaments - Pharmacologie clinique Fixation réversible et irréversible des anti-inflammatoires non stéroïdiens à la sérum albumine humaine: exemple du kétoprofène, thèse de doctorat soutenue le 24 Avril 1995 .
- [2] <http://www.doctissimo.fr/classe-D-anti-inflammatoires.htm>
- [3] Nadège Terrier, Réactivité de métabolites d'acides carboxyliques (acylglucuronides, acyl CoA) avec les UDP-glucuronosyl transférases ,thèse de doctorat soutenue doctorale le 14 janvier 2000.
- [4] Alain Nuhrich, Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS),(UFR des Sciences Pharmaceutiques, thèse de doctorat soutenue le 25 septembre 2009.
- [5] K. Balci , Y. Akkaya, S. Akyuz, An experimental and theoretical vibrational spectroscopic study on niflumic acid, a non-steroidal anti-inflammatory drug, *Vibrational Spectroscopy* 53 (2010) 239–247
- [6] Alicia Jubert, Néstor E. Massa, Leonor López Tevez, Nora Beatriz Okulik, Vibrational and theoretical studies of the non-steroidal anti-inflammatory drugs, *Vibrational Spectroscopy* 37 (2005) 161–178.
- [7] S. Suresh , S. Gunasekaran , S. Srinivasan, Vibrational spectra (FT-IR, FT-Raman), frontier molecular orbital, first hyperpolarizability, NBO analysis and thermodynamics properties of Piroxicam by HF and DFT methods, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* 138 (2015) 447–459
- [8] Hyperchem, Hypercube, Inc., USA (2002) Hyperchem, Release 7.51 for windows 2002. Hypercube. Inc.
- [9] Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, Scuseria GE, Robb MA, Cheeseman JR, et al.

Wallingford, CT: Gaussian, Inc.; 2009.

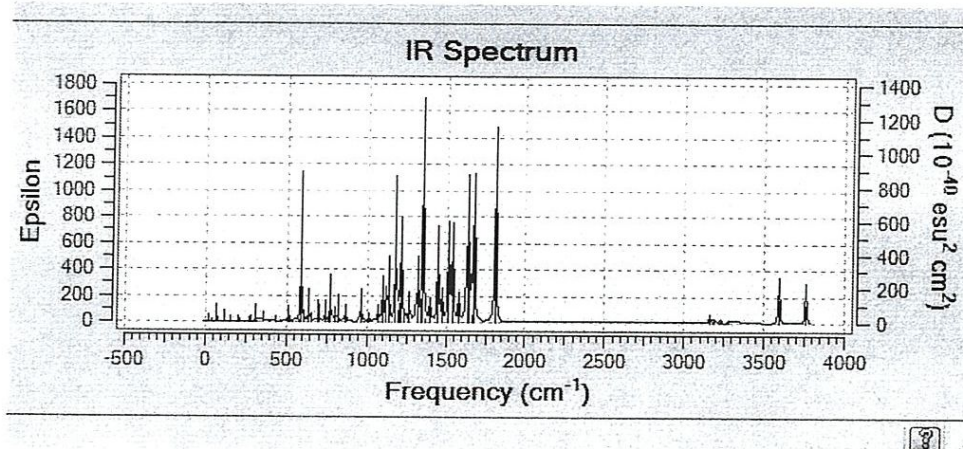
[10] GaussView v 5.0.9 Visualizer and Builder.

[11] Syed Mashhood Ali, Fahmeena Asmat and Mamoru Koketsu, ^1H NMR spectroscopic investigation of *b*-cyclodextrin inclusion compounds with parecoxib, *J Incl Phenom Macrocycl Chem* (2007) 59:191–196

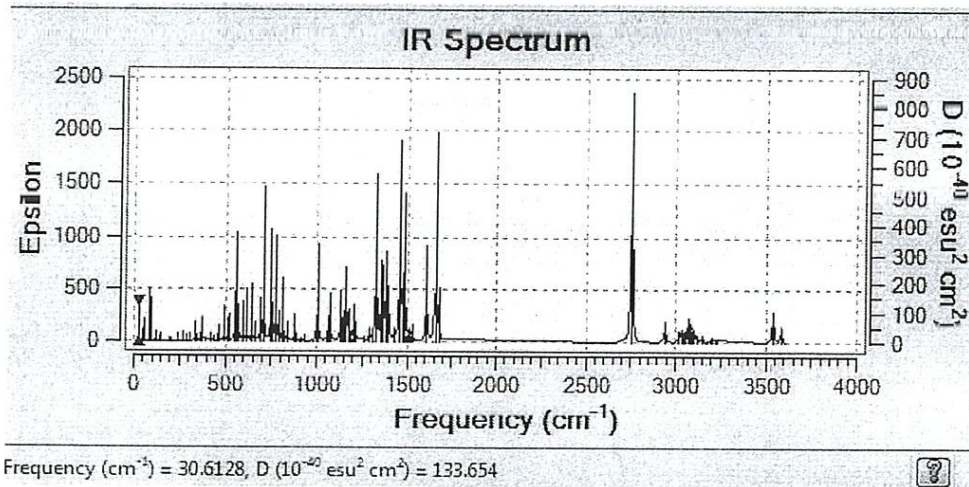
Annexe

Spectres IR des différentes molécules

Acide niflumique



Diclofénac



Piroxicam

