

---

**INTRODUCTION**  
**GENERALE**

---

De nos jours, les techniques de modélisation moléculaire ont connu un essor remarquable grâce aux progrès de l'informatique et permettent maintenant d'aborder de façon quantitative tous les domaines de la chimie (molécules isolées, protéines, matériaux, pharmacologie, ...etc). Ces progrès entraînent des demandes toujours plus précises de la part des expérimentateurs, ce qui motive les chimistes théoriciens à développer des modèles et des méthodes de calcul permettant de traiter des phénomènes chimiques de plus en plus réalistes [1].

On s'intéresse dans ce mémoire à la molécule de la caféine qui est considérée comme un alcaloïde de formule brute  $C_8H_{10}N_4O_2$ . Ainsi, elle dérive des aminoacides qui sont des éléments constitutifs des protéines pouvant affecter le système nerveux [2]. Elle présente dans 40% des plantes, certains alcaloïdes constituent des médicaments et d'autres des drogues tel que la caféine qui peut être considéré comme un produit dopant dans le domaine sportif...

La caféine avec la théophylline sont des substances appartenant à la famille des méthylxanthines et sont largement consommées dans le monde sous forme de café, de thé, de chocolat ou de cola. En raison de la grande consommation de la caféine, des recherches ont mis l'accent sur les effets physiologiques à la fois de la caféine (3,7-dihydro-1,3,7-triméthyl-1H-purine-2,6-dione) et de la théophylline (3,7-dihydro-1,3-diméthyl-1H purine-2,6-dione) où les bases sont structurellement liées aux composants des acides nucléiques [3]. A savoir que, la caféine est un inhibiteur efficace de la réparation de l'ADN.

Elle inhibe la transduction rétrovirale de la division cellulaire (probablement en bloquant l'intégration après la réparation). Cet effet est l'objet de la médiation mais au moins en partie par une cible cellulaire de la caféine [4,5]. Aussi, la caféine appartient à une classe de produits chimiques pouvant fortement accroître l'effet de la cytotoxicité des rayonnements ionisants et autres agents endommageant l'ADN à des concentrations qui ne sont pas toxiques pour les cellules [6-9].

Ces effets de la caféine sont étroitement reliés à la nature de sa molécule d'où la nécessité d'avoir toutes les informations relatives à sa conformation moléculaire à basse température aux neutrons vu qu'elle comporte des groupes méthyles  $CH_3$  considérés comme étant des rotateurs quantiques [10] responsable du caractère cancérigène des cellules humaines.

La molécule de la caféine anhydre  $C_8H_{10}N_4O_2$  comporte trois groupes méthyles  $CH_3$  dont deux attachés au cycle aromatique. Selon la littérature, ces derniers sont

reconnus perturbés (hyper-conjugaison) et en spectroscopie ceci se manifeste par un renforcement des raies Raman des  $\text{CH}_3$ . Cependant, entreprendre une étude expérimentale spectroscopique approfondie de la caféine anhydre, exige la connaissance de la structure cristalline aux neutrons à basse température. Cette nécessité découle du fait que seuls les neutrons sont capables d'apporter des renseignements quant à la conformation des groupements méthyles à cause des atomes d'hydrogènes.

Notons que nos calculs ont été effectués au moyen de technique quantique en méthode, dite de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) avec la Fonctionnelle B3LYP et la base 6-311G. Tous les calculs ont été réalisés par le logiciel Gaussian03 [11] et ChemBio3D, les courbes ont été tracées par le programme Origine.

Après cette introduction générale, nous présentons dans le premier chapitre de ce mémoire un rappel sur les principales méthodes de la chimie quantique.

Nous présentons dans le deuxième chapitre les composés étudiés dans ce mémoire à savoir la caféine, ce dernier est partagé sur deux parties. La première partie s'intéresse aux caractéristiques chimiques et aux propriétés pharmacologiques de la caféine. La deuxième partie présente les synthèses de la caféine et théophylline

Le troisième chapitre de ce mémoire, sera consacré à l'étude de l'influence du substituant sur les propriétés électronique et moléculaires de la caféine.

Nous terminerons par une conclusion générale, où nous résumons l'ensemble des résultats obtenus.

**Références :**

- [1] P. Bartol, M. Comba, M. Melter, M. Zimmer, *Journal of Computational Chemistry*, Vol.20, No.14, 1549-1558, (1999).
- [2] Warburton, D.M., 1995. Effects of caffeine on cognition and mood without caffeine abstinence. *Psychopharmacology*. 119, 66-70.
- [3] WALLER G.R, ASHIHARA H., SUZUIU T. (1993) Updated review of purine and purinealkaloid metabolism in Coffea and Camellia plants. 141-154. ASIC, 15e Coll. Sci. Int. sur leCaf& 06-11 Juin 1993, Montpellier, France.
- [4] T.P.A. Devasagayam, P.C. Kesavan, *Indian J. Exp. Biol.*, 34, 291, **1996**.
- [5] M.R. Kumar, M. Adinarayana, *Proc. Indian Acad. Sci.*, 112, 551, **2000**.
- [6] D.A. Boothman, R. Schlegel, A.B. Pardee, *Mutat. Res.*, 202, 393, **1988**.
- [7] R. Daniel, E. Marusich, E. Argyris, R.Y. Zhao, A.M. Skalka, R.J. Pomerantz, *J. Virol.*, 79, 2058, **2005**.
- [8] M. Johnson, S.G. BhuvanKumar, R. Malathi, *J. Biomol. Struct. & Dyn.*, 20, 677, **2003**.
- [9] M. Johnson, S.G. BhuvanKumar, R. Malathi, *J. Biomol. Struct. & Dyn.*, 20, 687, **2003**.
- [10] F. Boudjada, Thèse de doctorat d'état, Université de Rennes, France, 1999.
- [11] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, 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, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, J. A. Pople, Gaussian 03, revision E.01; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, **2004**, <http://www.gaussian.com>.