

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
Ministère de l'enseignement Supérieur et de la Recherche scientifique



Université Mohamed Khider Biskra

Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie

Département des Sciences de la Matière

Filière : chimie

Spécialité : chimie pharmaceutique

Mémoire de Fin d'Etudes
En vue de l'obtention du diplôme:

MASTER

Thème

*Étude QSAR par modélisation moléculaire
d'une série bio-active(thiazolinone)*

Présenté par :
Selma Boulahia

Soutenu le : 26 Juin 2019

Devant le jury composé de :

<i>Zekri Afaf</i>	<i>M.A.A</i>	<i>Université Med Khider- Biskra</i>	<i>Président</i>
<i>Mellaoui Malika</i>	<i>M.C</i>	<i>Université Med Khider- Biskra</i>	<i>Rapporteure</i>
<i>Aggoune Sihem</i>	<i>M.A.A</i>	<i>Université Med Khider - Biskra</i>	<i>Examineure</i>

Année universitaires : 2018/2019



Remerciements

Au nom d'Allah et le miséricordieux

On trouve dans la tradition prophétique le hadith (celui qui ne remercie pas les gens n'a pas remercié Allah)

Je tiens tout d'abord à exprimer ma sincère gratitude au pour la confiance qu'il a bien voulu m'accorder en acceptant de diriger ce mémoire pour la qualité de son encadrement, ses précieuses orientations, sa simplicité et sa patience Mellaoui Malika.

Je remercie tout partialement pour son aide et sa compréhension qui a contribué à la réalisation et à la préparation de ce modeste travail

Mes plus sincères remerciements :

Aux membres du jury Professeur Zakri Afaf

,Aggoune Sihem M.C. « B »

qu'ils soient remerciés de nous avoir fait l'honneur de juger notre travail

Mes parents, mes frères et sœurs, mes amis, merci du fond du cœur pour votre présence, votre amour, votre soutien dans les moments où j'en avais le plus besoin,

Je remercie tous ceux qui aient été de près ou de loin à l'élaboration, de travail de recherche

DEDICACE :

C'est avec profond gratitude et sincères mots , que je dédie ce modeste travail de fin d'étude à :

➤ *A mes chers et respectueux parents :*

Vraiment aucun dédicace ne saurait exprimer mon attachement, mon amour et mon affection , je vous offre ce modeste travail en témoignage de tous les sacrifices et l'immense tendresse dont vous m'avez toujours su me combler

J'espère qu'un jour, je pourrai leurs rendre un peu de ce qu'ils ont fait pour moi.

Puisse dieu tout puissant vous garde et vous procure santé et bonheur.

➤ *Mes chers frères et Mes chères sœurs.*

➤ *Mes chers amis : aicha cheguini ,aloui chahrazed(zazi),sali ,*

khalfa nadjla ,sakak rima , zainab helis ,mimi qui sans leur encouragement ce travail n'aura jamais vu le jour.

➤ *Et à toute ma famille et à tous ceux que j'aime.*

Salma boulahia

Sommair

LISTE DES TABLEAUX	
LISTE DES FIGURES	
LISTE DES PRINCIPALES ABREVIATIONS	
INTRODUCTION GENERALE	1
REFERENCES	3

CHAPITRE I : Généralité sur la réactivité de Thiazolinone

I.LE CANCER	5
I.1. 2. Progression tumorale et immortalité	5
1.2. 1 - Fiche signalétique de la cellule cancéreuse	6
1.2. 2. Membrane.....	7
1.2. 2.1 Aspects morphologiques.....	7
1.2.2.2 Aspects fonctionnels.....	7
I.2. GENERALITES SUR LES HETEROCYCLES	8
I.2.1. CLASSIFICATION.....	8
I.3. LA STRUCTURE DE THIAZOLINONE	9
I.3. 1Synthèse THIAZOLINONE.....	9
1. 3. 1.1 A partir du compose cyanoacétamides	9
1.3.1.2. A partir du compose PYRAZOLY THAZOLINONE.....	10
I.3.2 Activités biologiques des dérivés de THAZOLINONE.....	10
REFERENCES	12

CHAPITRE II: Représentation des méthodes de calculs

II.1. Introduction	14
II.2. La modélisation moléculaire	14
II.2.1 Objectifs de la modélisation moléculaire.....	15
II.2.2. Domaine d'application de la modélisation moléculaire.....	16
II.3. La mécanique quantique (MQ)	17
II.4. La base de la chimie quantique	18
II.4.1. L'équation de Schrödinger	18
II.4.1.1. L'approximation de Born-Oppenheimer.....	20
II.4.1.2. L'approximation Orbitalaire.....	22
II.4.1.3. L'approximation LCAO	23
II.5. Représentation des méthodes de calculs	24
II.5.1. Mécanique moléculaire.....	24

II.5.1.1. Champ de force en mécanique moléculaire	25
II.5.1.2. Modèle d'énergie.....	27
II.5.1.2.1. Energie d'interaction des atomes liés.....	28
II.5.1.2.1.1. Energie d'élongation.....	28
II.5.1.2.1.2. Energie de déformation des angles de valence.....	29
II.5.1.2.1.3. Energie de torsion.....	29
II.5.1.2.2. Energie d'interaction des atomes non-liés	30
II.5.1.2.2.1. Energie de van der Waals.....	30
II.5.1.2.2.2. Energie des interactions électrostatiques.....	31
II.5.1.2.2.3. Energie de liaison hydrogène.....	32
II.5.1.2.2.4. Adjonction de termes croisés.....	32
II.5.2. Méthodes La Relation Quantitative Structure et Activité (QSAR).....	33
II.5.3. Dynamique Moléculaire (DM).....	34
II.5.3.1. Le principe de la Dynamique Moléculaire (DM).....	34
II.5.4. Méthode semi-empirique.....	35
II.5.5. Méthodes ab-initio (Hartree-fock-roothann)	37
II.5.5.1. Signification de quelques bases gaussiennes.....	38
II.5.6. La Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT).....	38
II.6. Programmes et matériels utilisés.....	40
REFERENCES.....	41
CHAPITRE III:Etude de la géométrie et des propriétés électroniques du noyau de base:	
Thiazolinone et ses dérivés	
III.1. Introduction.....	46
III.1.1. Effets de substituant sur les orbitales frontières.....	47
III.1.1.1. L'effet des substituant donneurs.....	48
III.1.1.2. L'effet des substituant accepteurs.....	48
III.1.2. surface de potentiel électrostatique moléculaire (MEPS).....	49
III.2. Etude des propriétés structurales et électroniques du noyau de base.....	49
III.3. Etude de l'effet de la substitution sur le squelette de base deTHIAZOLINONE.....	56
III.3.1. Effet d'un substituant électroattracteur de THIAZOLINONE.....	57
III.3.2. Effet d'un substituant électrodonneur de THIAZOLINONE.....	59
REFERENCES.....	64
CHAPITRE IV :Etude de la relation structure-propriétés d'une série des molécules	
bioactives des dérivés de Thiazolinone	
IV.1. Introduction.....	66

IV.2. Les propriétés QSAR qui caractérisant la structure moléculaire.....	66
IV.2.1. Volume et surface moléculaire.....	66
IV.2.2. Polarisabilité et réfractivité molaire.....	68
IV.2.3. Energie d'hydratation.....	69
IV.2.4. Coefficient de partition (Log P).....	70
IV.3. Les propriétés « drug-like ».....	73
IV.4. Etude des propriétés QSAR d'une série des vingt molécules bioactives des dérivés de THIAZOLINONE.....	74
IV.4.1. Sélection d'une série bioactives de THIAZOLINONE.....	74
IV.4.2. Résultats et discussions.....	78
IV.5. Application de la règle de cinq ou règle de Lipinski.....	85
IV.6. Conclusion	86
REFERENCES.....	88
CONCLUSION GENERALE.....	89

Liste de Tableau

CHAPITRE III:Etude de la géométrie et des propriétés électroniques du noyau de base: Thiazolinone et ses dérivés

Tableau III.1:Résultats de calcul des longueurs des liaisons (angström) de noyau de base thiazolinone.....**51**

Tableau III.2 : Résultats de calcul des angles de valence et les angles de torsion de noyau de Base THIAZOLINONE.....**52**

Tableau III.3 : Résultats de calcul des charges de Mulliken de noyau de base THIAZOLINONE.....**53**

Tableau III.4 : Les deux séries de THIAZOLINONE substitués.....**56**

Tableau III.5 : les valeurs énergétiques de THIZOLINONE et les dérivés de la série « A »....**57**

Tableau III 6: Les charges de Mulliken de noyau de base THIAZOLINONE et les dérivées série « A » par la méthode DFT/B3LYP (6-311G (d,p)).....**58**

Tableau III7 : Les valeurs énergétiques de thiazolinone et les dérivés de la série « B »**59**

Tableau III 8 : Les charges de Mulliken de noyau de base THIAZOLINONE et les dérivées série « B » par la méthode DFT/B3LYP (6-311G (d,p)).....**61**

CHAPITRE IV :Etude de la relation structure-propriétés d'une série des molécules bioactives des dérivés de Thiazolinone

Tableau IV.1 : Structure chimique des dérivés deTHIAZOLINONZ.....**75**

Tableau IV.2 : Propriétés QSAR des dérivés de pyrazolyl-thiazolinone.....**82**

Tableau IV.3: Les propriétés de larègle de cinq de Lipinski pour des dérivés pyrazoly-thiazolinone.....**86**

Liste de Figure

CHAPITRE I : Généralité sur la réactivité de Thiazolinone

Figure I.1 Le cellules cancéreuses.....	5
Figure I.2 imagerie DESI et la recherche sur le cancer gu.....	8
Figure I.3 Noyau de base THIAZOLINONE.....	9
Figure I.4 synthèse pour la préparation THIAZOLINONE.....	9
Figure I.5 synthèse pour la préparation de PYRAZOLY THAZOLINONE.....	10
Figure I.6 Modèle structurel pour l'activité anticancéreuse.....	11

CHAPITRE II : Représentation des méthodes de calcul

Figure II.1 : Interactions intramoléculaires entre atome liés et non liés.....	29
Figure II.2: Elongation entre deux atomes.....	29
Figure II.3: Energie de déformation des angles de valence.....	30
Figure II.4 : Énergies de torsion.....	31
Figure II.5: interaction électrostatique entre deux atomes.....	32
Figure II.6 : Couplage élongation-flexion.....	34

CHAPITRE III: Etude de la géométrie et des propriétés électroniques du noyau de base: Thiazolinone et ses dérivés

Figure III.1 : Influence du niveau énergétique du groupe donneur (DE).....	48
Figure III.2 : Influence du niveau énergétique du groupe accepteur (AE).....	48
Figure III.3 : le noyau de base de thiazolinone. (Gaussian 09).....	50
Figure III.4 : Les orbitales frontières HOMO et LUMO de THOIAZOLINONE.....	54
Figure III.5 : Représentation 2D et 3D de la carte MEPS. (Gaussian 09).....	55
Figure III.6 : Représentation des dérivés de THIAZOINONE. (chemDraw).....	56
Figure III.7: Représentation des orbitales frontières HOMO et LUMO de composé «A6»...	59
Figure III.8 : Représentation des orbitales frontières HOMO et LUMO de composé « B1»...	62

CHAPITRE IV : Etude de la relation structure-propriétés d'une série des molécules bioactives des dérivés de Thiazolinone

Figure IV.1: Atome entouré par une grille.....	67
Figure IV.2 : Atomes A, B et la zone de recouvrement X.....	68
Figure IV.3 : La liaison hydrogène.....	69
Figure IV.4 : Polarité des différents milieux cellulaires.....	71
Figure IV.5: Structure de dérivés de pyrazolyl- thiazolinone.....	74

LISTE DES PRINCIPALES ABREVIATIONS

ΔE	gap énergétique « HOMO- LUMO »
2D	bidimensionnelle
3D	3-Dimensional
Ab initio/HF	méthode de la mécanique quantique
AM1	Austin Model 1
B3LYP	Becke 3-Parameter Lee-Yang-Parr
DFT	Density Functional Theory
DM	Dipole Moment
DM	Dynamique Moléculaire
EMO	(Energy Of Molecule),
GTO	Gaussian Type Orbital
HBA	Hydrogen Bond Acidity
HBB	Hydrogen Bond Basicity
HE	Hydration Energy
HF	Hartree-Fock
Hf	la chaleur de formation
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
Log p	coefficient de partage
LOO	Leave-One-Out
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
MEPS	surface de potentiel électrostatique moléculaire
MM	Mécanique Moléculaire
MR	réfractivité molaire
MV	volume moléculaire
MW	masse moléculaire
PM3	Parametric Method 3
PM6	Parametric Method 6
Pol	polarisabilité
QSAR	Qualitative Structure-Activity Relationships
QSAR	Quantitative Structure-Activity Relationships
QSPR	Quantitative Structure-Property Relationships
SAG	Surface Area Grid



Introduction générale



Introduction générale

La discipline de la chimie médicinale est consacrée à la découverte et au développement de nouveaux agents pour le traitement des maladies.

[1]

Découvrir de nouveaux médicaments de la manière la plus efficace et la moins coûteuse possible constitue un enjeu majeur pour les années à venir. Il est admis que, en moyenne, pour une molécule qui arrive sur le marché en tant que médicament innovant, 10 000 molécules sont synthétisées et testées. Le développement s'agit en effet de trouver une molécule qui doit à la fois présenter des propriétés thérapeutiques particulières, et posséder le minimum d'effets secondaires indésirables. Le prix de revient d'un médicament est essentiellement dû à ces synthèses longues, coûteuses et finalement inutiles. Pour cette raison, l'industrie pharmaceutique [2] s'oriente vers la conception rationnelle "*Rational design*" qui signifie que la connaissance des relations entre les propriétés physico-chimiques et la structure moléculaire des molécules connues permet aux scientifiques de développer des nouvelles molécules, avec une assez bonne anticipation [3]. Ces nouvelles méthodes de recherche consistent à prédire les propriétés et activités de molécules avant même que celles-ci ne soient synthétisées.

Les ordinateurs sont devenus des outils indispensables en chimie pharmaceutique moderne.

Leur rôle est essentiel, tant au niveau de la découverte de nouveaux médicaments que du développement de ceux-ci. Les progrès rapides réalisés dans les logiciels et dans le matériel qui les accompagnent fait que la plus part des opérations qui étaient, jadis uniquement, réalisables par des informaticiens avertis peuvent maintenant être exécutées par des pharmaco-chimistes, avec des ordinateurs couramment employés aux laboratoires, pour autant qu'ils possèdent les notions élémentaires de mécanique quantique et autres équations qui ont trait aux molécules [4].

La modélisation moléculaire est un terme général qui englobe différentes techniques de graphisme moléculaire et de chimie computationnelle permettant de dessiner, afficher, simuler, analyser, calculer et stocker les propriétés des molécules [4]. La modélisation moléculaire est une application des méthodes théoriques et des méthodes de calcul pour résoudre des problèmes impliquant la structure moléculaire et la réactivité chimique ou l'activité biologique. [5]

Le développement des outils informatiques a permis de mettre au point des techniques de calculs de plus en plus poussées, rendant ainsi possible l'étude des systèmes de plus en plus complexes. [6, 7]

Les techniques QSAR s'appuient sur le concept postulant que des structures similaires ont des propriétés similaires, plus les molécules sont différentes, plus il est difficile à corréliser les propriétés physico-chimiques et l'activité biologique, alors que le contraire est plus aisé [8].



Introduction générale

Les hétérocycles actifs jouent un rôle thérapeutique très important en raison de leur intérêt pharmaceutique [9,10], où l'hétérocycle constitue le squelette de base pour une grande variété de composés d'intérêt chimique, biologique, pharmacologique et industriel. On note que les deux-tiers des composés organiques connus dans la littérature sont des hétérocycles. De ce fait, la chimie hétérocyclique est devenue le centre d'intérêt d'une grande communauté de chimistes. [5]

thiazolinone constituent une classe importante de composés pour le développement de nouveaux médicaments, par conséquent, La thiazolinone et ses dérivés ont continué à attirer l'intérêt au fil des ans en raison de la diversité de leurs activités biologiques, anti inflammatoires, anti microbiens ,anti prolifératifs ,antiviraux ,anticonvulsivant, antifongique et antibactérien. [11-12].

Notre travail se place dans le contexte d'une recherche fondamentale et originale sur les THIAZOLINONE dont le but d'étudier la relation structure chimique-activité biologique dans des dérivés bioactives de THIAZOLINONE.

En effet le présent travail est divisé en quatre chapitres :

Le premier chapitre de ce manuscrit sera consacré à une mise au point sur le noyau THIAZOLINONE .Nous aborderons une généralité sur méthodes de synthèses et la réactivité THIAZOLINONE. Nous présenterons également des activités biologiques ce noyau. Ainsi, nous allons s'étaler, sur des généralités concernant la maladie de cancer et cellule cancer .

Dans le deuxième chapitre, nous allons décrire le formalisme de la méthodologie choisie dans la modélisation moléculaire qui comporte les différentes méthodes de calcul utilisées et engagées dans notre travail.

Le troisième chapitre comporte une étude structurale, électronique et énergétique sur le THIAZOLINONE et ses dérivés. Dans ce chapitre nous présentons les résultats d'une étude comparative sur deux méthodes utilisées dans le calcul, la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) et l'ab initio, ainsi, l'effet de substitution sur les paramètres énergétiques et électroniques du noyau de base du THIAZOLINONE .

Au sein du quatrième chapitre nous présenterons la méthodologie de l'étude QSAR .Ce chapitre Nous présenterons une étude qualitative sur les relations structure-propriétés d'une série bioactive de THIAZOLINONE. Un objectif important de cette étude était d'évaluer des relations entre les structures et les propriétés physico-chimiques associées d'une série sélectionnée des dérivés de ce noyau rapportés dans la littérature et qui ont une activité biologique de l'inhibition anti prolifératifs.

A la fin de ce mémoire une *conclusion générale* qui résume ce travail est donnée

Références bibliographiques

- [1] : S.M. Kumar, D.S. Kumar, S. kumargupta, S.P. Pandey, R.Yadav, Asian Journal of Pharmaceutical Research, 1, 62, 2011.
- [2] : G.S.A. Aurélie, Thèse de doctorat, Université de Paris 6, 2008.
- [3] : M. Mellaoui, Mémoire de Magister, Université de Biskra, 2009.
- [4] : H.T. Phuong, Thèse de doctorat, Synthèse et étude des relations structure/activité quantitatives (QSAR/2D) d'analogues Benzo[c]phénanthridiniques, Université d'Angers, 2007.
- [5] : D. Harkati, Thèse de doctorat, Université de Biskra, 2015
- [6] : J. L. Rivail, Eléments de chimie quantique à l'usage des chimistes, CNRS Edition, Paris, 1999.
- [7] : D. A. Mc Quarrie, J. D. Simon, Chimie Physique Approche Moléculaire, Dunod, Paris, 2000.
- [8]: A.G. Maldonado, J. P. Doucet, M. Petitjean, B.T. Fan, Molecular Diversity, 10, 39- 79, 2006.
- [9]:S. Belaidi, A. Dibi, M. Omari, Turkish Journal of Chemistry, 26, 491, 2002.
- [10]: F. Van Bambeke, J. Verhaegen, D. Tyteca. R. Auckenthaler, P. M. Tulkens, Louvain. Medical, 119, 259, 2000.
- [11] : R. Ottana, R. Maccari, M. L. Barreca, G. Bruno, A. Rotondo, A. Rossi, G. Chiricosta, R. Di Paola, L.Sautebin, S. Cuzzocrea, Vigorita, M. G. Bioorg. Med. Chem. 13, 4243,2005.
- [12] : E. Rydzik, A. Szadowska, Kaminska, A. Acta Pol. Pharm. 1984, 41, 459.

Chapitre I



I. LE CANCER :

Le cancer reste l'une des maladies les plus redoutées du monde moderne. Selon l'Organisation mondiale de la santé, cette maladie a touché une personne sur trois et causé le quart des décès dans les pays développés au cours de l'année 2000 [1]. Le cancer peut être défini comme une maladie dans laquelle un groupe de cellules anormales se développe de manière incontrôlable en ignorant les règles normales de la division cellulaire. Les cellules normales sont constamment soumises à des signaux qui déterminent si les cellules se divisent, se différencient en une autre cellule ou meurent. Les cellules cancéreuses développent une certaine autonomie par rapport à ces signaux, ce qui entraîne une croissance et une prolifération incontrôlées. Si la prolifération se poursuit et se propage, cela peut être fatal [2]

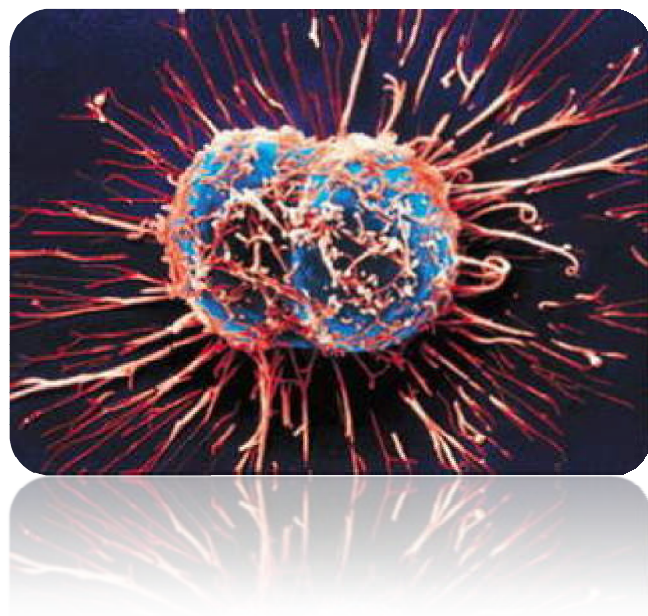


Figure I.1 Les cellules cancéreuses

1. 2. Progression tumorale et immortalité : la cellule cancéreuse a une prolifération illimitée

Les cellules normales sont programmées pour un nombre limité de dédoublements (environ 60–70 *in vitro*). Aux extrémités des chromosomes se trouvent des séquences répétitives (télomères) qui sont érodées à chaque réplication de l'ADN. Leur disparition induit un arrêt

de la prolifération (G0).

Dans la plupart des cellules tumorales, il existe un maintien des télomères au cours des réplifications successives. Ceci est dû à la surexpression des télomérases, qui sont les enzymes capables d'ajouter des séquences répétées à l'extrémité des chromosomes .

1.2. 1 - Fiche signalétique de la cellule cancéreuse :

D'un point de vue fonctionnel on reconnaît aux cellules cancéreuses des propriétés communes qui les différencient des cellules normales :

1. indépendance vis-à-vis des signaux de prolifération (facteurs de croissance) provenant de l'environnement .
2. insensibilité aux signaux anti-prolifératifs .
3. résistance à l'apoptose .
4. prolifération illimitée (perte de la sénescence) .
5. capacité à induire l'angiogénèse.
6. capacité d'invasion tissulaire et diffusion métastatique.

Ces anomalies fonctionnelles sont l'aboutissement d'un processus multi-étapes dans lequel l'environnement n'est pas neutre. Elles s'accompagnent de modifications morphologiques de la cellule qui permettent le plus souvent de reconnaître son caractère cancéreux en l'observant au microscope optique.

Il faut cependant faire deux remarques :

- aucune de ces anomalies morphologiques prises séparément n'est spécifique de la cellule cancéreuse (en dehors pour certains auteurs des figures de mitoses anormales) ;
- certaines tumeurs au comportement authentiquement malin sont constituées de cellules morphologiquement très proches de leur contrepartie normale ; d'autres critères morphologiques (mauvaise limitation, invasion vasculaire) ou évolutifs (métastases) sont alors nécessaires pour affirmer la malignité.

1.2. 2. Membrane

La membrane joue un rôle crucial dans les échanges entre les cellules et les interactions avec le milieu extra-cellulaire.

1.2. 2.1 Aspects morphologiques

Les modifications morphologiques ne sont visibles qu'en microscopie électronique : irrégularités, microvillosités, bulles, projections, modifications des systèmes de jonction. Elles ne sont pas prises en compte pour le diagnostic de cancer en routine.

Il existe des modifications des protéines de surface, et notamment des molécules d'adhérence, qui sont impliquées dans les interactions intercellulaires et cellules-matrices extra-cellulaire.

En savoir plus : « Anomalies des molécules d'adhésion ».

1.2.2.2 Aspects fonctionnels

- Anomalies des récepteurs membranaires : augmentation de nombre et perte de régulation.
- Modifications des enzymes membranaires : augmentation des enzymes protéolytiques (protéases, glycosidases) favorisant la dégradation de la substance intercellulaire.
- Modifications des antigènes de membrane :
 - altération ou perte des antigènes normaux (Ag d'espèces, d'organes ou de tissus) ;
 - apparition de néoantigènes : ré-expression d'antigènes embryonnaires : alpha foetoprotéine, antigène carcinoembryonnaire ;
 - expression anormale d'antigène de différenciation, d'Ag associés aux virus (ex: protéine latente de membrane du virus d'Epstein-Barr virus).
- Modifications de la perméabilité membranaire :
 - l'augmentation de perméabilité pour différents cations (Ca^{++} et Mg^{++}) joue un rôle dans plusieurs fonctions cellulaires, en particulier la prolifération.[3]

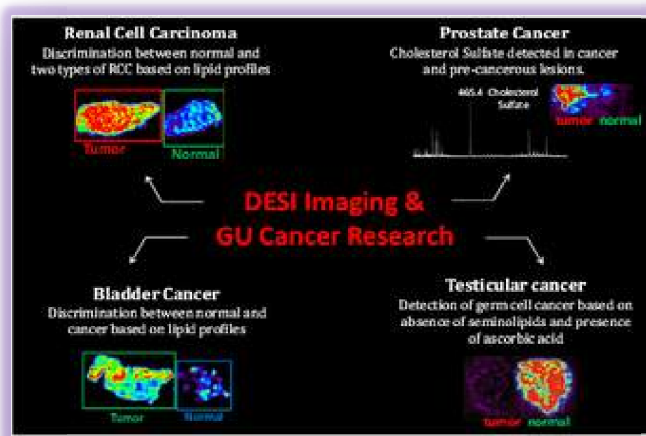


Figure I.2. imagerie DESI et la recherche sur le cancer gu

I.2. GENERALITES SUR LES HETEROCYCLES :

Les composés hétérocycliques sont des particules importance parmi les composés chimiques, pharmaceutiques et biologiques actifs [4].

En chimie organique, la classification des molécules est basée sur le nombre et la diversité des atomes qui les composent, mais aussi sur les différents types de liaisons qui constituent leur structure.

Dans le cas où les atomes forment une chaîne, les composés correspondants sont dits **acycliques**. Au contraire, si l'enchaînement des atomes forme un cycle, on dira qu'il s'agit de composés **cycliques**.

Si le cycle est entièrement composé d'atomes de carbone, il s'agit de **carbocycle**.

D'une manière générale, si le cycle est entièrement constitué d'un seul type d'atome, carbone ou autre, on ajoute le préfixe **iso**, **composés iso cycliques**.

Un cycle qui est constitué d'au moins deux types d'atomes est un **hétérocycle** [5].

I.2.1. CLASSIFICATION

- ✚ par la nature de l'hétéroatome: les hétérocycles oxygénés, soufrés et azotés sont les plus importants.
- ✚ par le nombre de chaînons : les hétérocycles à 5 et 6 chaînons sont les plus stables et les plus fréquents.
- ✚ par le degré d'insaturation (analogie avec les composés carbocycliques): hétérocycles

saturés, hétérocycles éthyléniques (partiellement saturés), hétérocycles aromatiques (insaturés) [6].

I.3. LA STRUCTURE DE THIAZOLINONE .

La structure de THIAZOLINONE est un composé organique hétérocyclique de formule chimique brute C_3H_3NOS un hétérocycle aromatique, analogue au cycle à cinq atomes du pyrazol, mais avec deux atomes de carbone remplacés par des atomes N dans le position 3 et S dans position 1, est un composé insaturé.

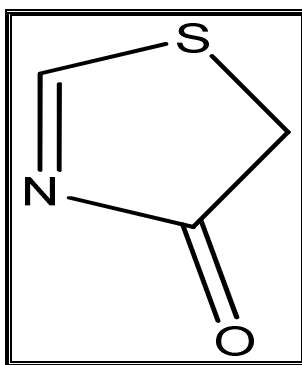


Figure I.3. Noyau de base THIAZOLINONE.

I.3. 1 Synthèse THIAZOLINONE

1. 3. 1.1 A partir du compose cyanoacétamides :

Les cyanoacétamides sont des réactifs polyvalents et leur composition chimique a récemment reçu une attention considérable en tant que précurseurs pour construire plusieurs nouvelles fractions hétérocycliques [7-8].

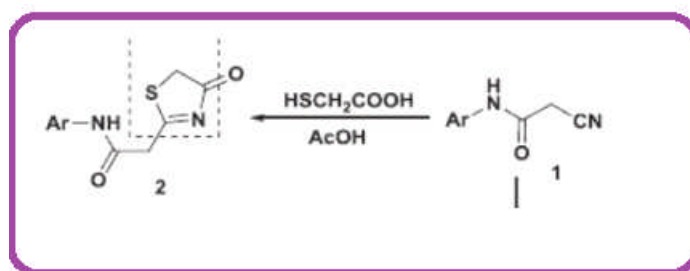


Figure I.4.synthèse pour la préparation THIAZOLINONE.

1.3.1.2. A partir du composé PYRAZOLY THAZOLINONE :

La synthèse. Tout d'abord, les chalcones étaient obtenus par condensation directe par les aldéhydes aromatiques et l'acétophénone substituée, en utilisant de l'hydroxyde de potassium à 40% comme catalyseur dans l'éthanol. Deuxièmement, la cyclisation de différents chalcones avec le thiosemicarbazide dans des conditions de base conduit à la formation de dérivés de pyrazole contenant le squelette de la thiourée.

Reagents and conditions: (i) 40% aqueous potassium hydroxide solution, ethanol, rt; (ii) thiosemicarbazide, KOH, ethanol, reflux; (iii) bromoacetic acid, acetic anhydride, sodium acetate, acetic acid, 80 °C, 6–8 h.[9]

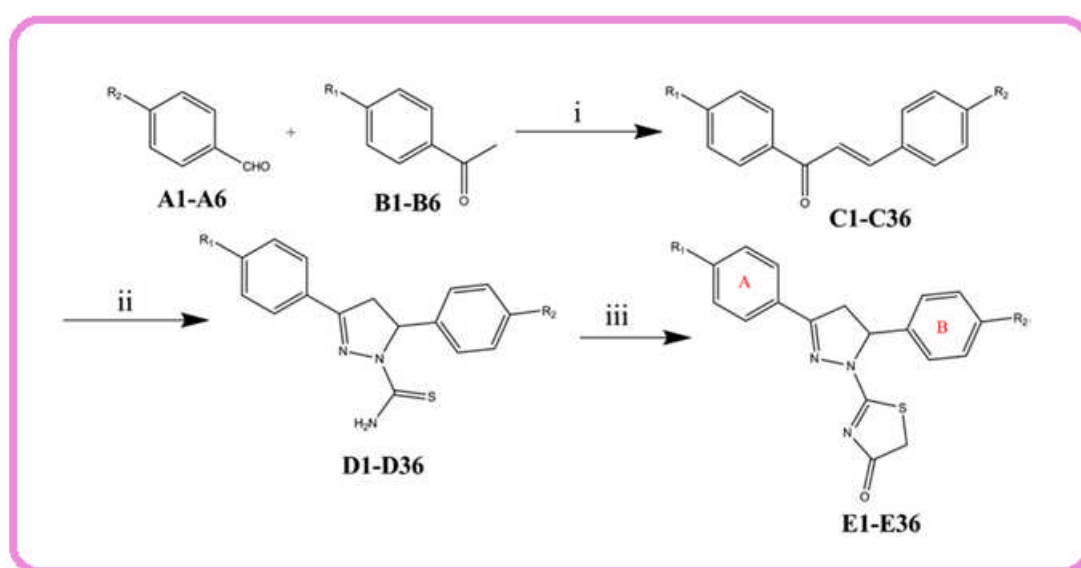


Figure I.5. synthèse pour la préparation de PYRAZOLY THAZOLINONE .[2]

I.3 Activités biologiques des dérivés de THIAZOLINONE :

THIAZOLINONE constituent une classe importante de composés pour le développement de nouveaux médicaments, par conséquent, de nombreux chercheurs ont synthétisé ces composés et évalué leurs activités biologiques, La THIAZOLINONE et ses dérivés ont continué à attirer l'intérêt au fil des ans en raison de la diversité de leurs activités biologiques, anti inflammatoires, anti microbiens ,anti prolifératifs ,antiviraux ,anticonvulsivant, antifongique et antibactérien. [10-11] ,dernières années, les dérivés de THIAZOLINONE avec leur activité anti tumorale sont devenus un nouveau point chaud. a rapporté que les thiazolidinones contenant la partie benzothiazole a une activité anticancéreuse sur la leucémie ,mélanome, poumon, colon, SNC, ovaire, rénal, prostate et sein cancers des lignées cellulaires.[12]

Les dernières décennies ont vu une a Synthèse totale d'une série de thiazolinone et d'analogues de l'antibiotique antibactérien oxazolinone l'indolmycine est décrite.

Comme la réplication des virus ne se produit que dans les cellules hôtes, et le métabolisme des cellules hôtes et la réplication virale sont étroitement liés intégré, le développement de composés qui sélectivement interférer avec les processus spécifiques au virus est l'un des problèmes restants plus intrigants dans les antimicrobiens chimiothérapie.

Une approche possible implique une interférence sélective avec la synthèse ou le fonctionnement d'enzymes spécifiques, soit introduit ou induit dans la cellule hôte par le virus .[13]

Le système cyclique thiazolinone est considéré comme l'un des plus importants produits dérivés de dérivés de cyanoacétamides. C'est un fraction commune trouvée dans de nombreuses molécules biologiquement actives. De nombreux dérivés de ce système ont montré des propriétés antibactériennes.[14], antimicrobien [14], antitumoral [15] et anti-inflammatoire activités [16]. Un autre produit important était le pyrazole anneaux; il est connu pour avoir un effet significatif contre le sein lignée cellulaire cancéreuse (MCF7) [17]. En outre, il a été utilisé dans la préparation de différents anneaux d'hétéroatomes fondus qui ont des activités biologiques utiles [18-19].

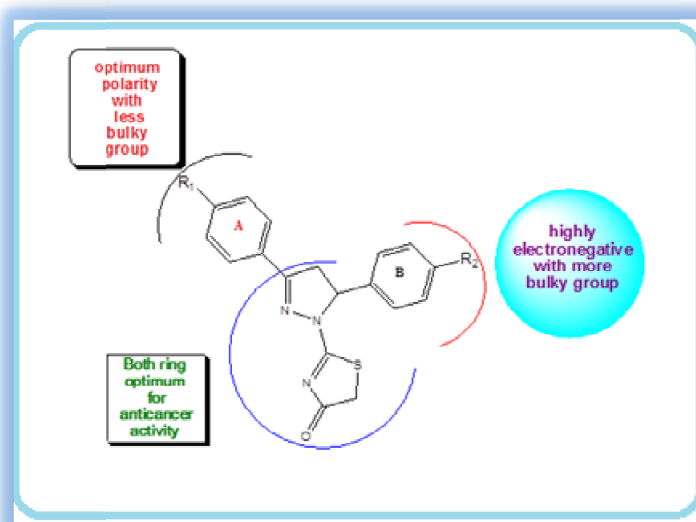


Figure I.6. Modèle structurel pour l'activité anticancéreuse

Références bibliographiques

- [1] : X. W.Zhang, J.Gureasko , Shen, K.; Cole, P. A.; Kuriyan J. Cell, 125, 1137, 2006.
- [2]. Kolibaba, K. S.; Druker, B. J. Biochim. Biophys Acta, 21, 1333, 1997.
- [3]. COUR Cellule cancéreuse et tissu Cancéreux Collège Français des Pathologistes (CoPath) 2011.2012.
- [4]: I. Tumosiene, Z. J. Beresnevicius, Monatsh. Chem., 140, 1523–1528
- [5] G. Fayet, Développement de modèles QSAR pour la prédiction des propriétés d'explosibilité des composés nitroaromatiques, Thèse de doctorat de l'université pierre et marie curie, Paris VI, 2010.
- [6] Y. Cohen, "Pharmacologie moléculaire", Masson, paris, 1978.
- [7] Dawood, K. M.; Farag, A. M.; Khedr, N. A. ARKIVOC,xv, 166,2008.
- [8]Farag, M. A.; Dawood, K. M.; Elmenoufy, H. A. Heteroatom Chem, 15, 508,2004.
- [9] Ke-Ming Qiu _, Hai-Hong Wang _, Li-Ming Wang, Yin Luo, Xian-Hui Yang, Xiao-Ming Wang □, Hai-Liang Zhu □ State Key Laboratory of Pharmaceutical Biotechnology, Nanjing University, Nanjing 210093, PR China
- [10]Ottana, R.; Maccari, R.; Barreca, M. L.; Bruno, G.; Rotondo, A.; Rossi, A.; Chiricosta, G.; Di Paola, R.; Sautebin, L.; Cuzzocrea, S.; Vigorita, M. G. Bioorg.Med. Chem, 13, 4243,2005.
- [11]. Rydzik, E.; Szadowska, A.; Kaminska, A. Acta Pol. Pharm., 41, 459,1984.
- [12.] Havrylyuk, D.; Mosula, L.; Zimenkovsky, B.; Vasylenko, O.; Gzella, A.; Lesyk, R. Eur. J. Med. Chem., 45(5012), e5021,2010.
- [13] Harnden et al, **82** Journal of Medicinal Chemistry, **21**, 1, 1978.
- [14] Holla, B. S.; Malini, K. V.; Rao, B. S.; Sarojini, B. K.; Kumari, N. S. Eur J Med Chem 38, 313,2003.
- [15] Bondock, S.; Fadaly, W.; Metwally, M. A. Eur J Med Chem, 45, 3692,2010.

Chapitre II

II.1. Introduction

Toute recherche théorique est sous-tendue par deux motivations essentielles : la compréhension et la prévision, c'est-à-dire la compréhension de ce qui a déjà été fait et la prévision de ce qui éventuellement réalisable. La prévision répond à des questions du type : “*Que se passerait-il si... ?*”, ou “*Est-ce qu'on pourra S un itout faire... ?*” ou encore “*Quelle serait la valeur de... ?*”. La réponse traditionnelle serait de faire l'expérience. Mais à une époque où le prix des calculs par ordinateur baisse continuellement, tandis que celui des produits chimiques, des appareils, de la main d'œuvre qualifiée, etc. ne cesse de croître, il est de plus en plus intéressant d'exploiter les modèles théoriques de toutes sortes afin d'aider à la conception de nouvelles espèces chimiques [1].

La recherche et la synthèse de nouveaux composés chimiques et biochimiques sont aujourd'hui souvent associées à une étude par modélisation moléculaire. La modélisation moléculaire, est une méthodologie couramment utilisée. Depuis un peu plus d'une trentaine d'années, elle s'est imposée progressivement comme un outil de choix pour la découverte et la conception orientée de nouvelles molécules actives. Auparavant, n'étaient pratiqués que des tests biologiques systématiques sur un grand nombre de molécules et, souvent, seule la chance permettait de mettre en évidence une piste intéressante [2].

II.2. La modélisation moléculaire

La modélisation moléculaire est un terme général qui englobe différentes techniques de graphisme moléculaire et de chimie computationnelle permettant d'afficher, simuler, analyser, calculer et stocker les propriétés des molécules [3] La taille du système étudié peut aller d'une simple molécule diatomique jusqu'à des macromolécules biologiques de plusieurs dizaines de milliers d'atomes.

La modélisation moléculaire peut être définie comme une application de l'informatique pour créer, manipuler, calculer et prédire les structures moléculaires et les propriétés associées [2].

La modélisation moléculaire peut ainsi permettre de décrire le comportement électronique des atomes et des molécules pour expliquer leurs réactivités, comprendre les processus de

repliement d'une protéine ou encore expliquer l'importance de certains acides aminés d'un site catalytique enzymatique.[4]

La modélisation moléculaire (Mécanique et Dynamique Moléculaire) est une méthode qui permet la détermination de la structure et de l'énergie d'entités moléculaires. [5]

II.2.1 Objectifs de la modélisation moléculaire

Il sert de pont entre la théorie et expérience pour :

1. Extraire résultats pour un modèle particulier.
2. Comparer les résultats expérimentaux du système.
3. Comparer les prédictions théoriques du modèle.
4. Aide à comprendre et interpréter les observations expérimentales.
5. Corrélation entre détails microscopiques au niveau atomique et moléculaire et les propriétés macroscopiques.
6. Fournir de l'information non disponible à partir d'expériences réelles. [6]

La modélisation moléculaire est une application des méthodes théoriques et des méthodes de calcul pour résoudre des problèmes impliquant la structure moléculaire et la réactivité chimique [7]. Ces méthodes peuvent être relativement simples et utilisables rapidement ou au contraire elles peuvent être extrêmement complexes et demander des centaines d'heures de temps d'ordinateur, même sur un super-ordinateur. En plus, ces méthodes utilisent souvent des moyens infographiques très sophistiqués qui facilitent grandement la transformation des quantités impressionnantes de nombres en quelques représentations graphiques facilement interprétables [8].

La modélisation moléculaire recherche l'état de plus basse énergie d'un complexe. Cette énergie peut se calculer dans le cadre de deux approches : la mécanique quantique qui repose sur la résolution approchée de l'équation de Schrödinger ; et la mécanique/dynamique moléculaire où l'énergie est calculée par un 'champ de force'. [9]

A cause de la faible puissance des ordinateurs, la modélisation moléculaire ne permettait que l'étude des petits systèmes moléculaires ; aujourd'hui, comme les ordinateurs sont de plus en plus puissants, les systèmes étudiés contiennent plus d'atomes (molécule de solvant explicite pouvant atteindre des dizaines de milliers d'atomes, protéines, grandes surfaces moléculaires) et avec des

équations théoriques moins simplifiées [10]. De ce fait, les temps de simulations se sont nettement allongés (de l'ordre de la nanoseconde) et un phénomène de compétition entre la taille des systèmes moléculaires et la puissance des superordinateurs est apparu [11].

La naissance de logiciels plus conviviaux ces dernières années, la performance des ordinateurs, l'apparition de Linux (un système d'exploitation semblable à ceux des superordinateurs mais avec un coût d'achat nettement inférieur) ont apporté une aide significative au développement de la modélisation moléculaire. [12]

Les trois méthodes de la modélisation moléculaire peuvent être rangées en trois catégories : [6]

- Les méthodes quantiques.
- La mécanique moléculaire.
- La dynamique moléculaire.

II.2.2. Domaine d'application de la modélisation moléculaire

On peut diviser l'application de la MM en trois catégories :

- Soit pour obtenir une géométrie à laquelle on attache de l'intérêt. Cette situation se présente lorsque la modélisation guide l'interprétation des résultats provenant des études de structure par rayons X ou par diffraction électronique, ou lorsqu'il s'agit de modéliser une molécule pour les besoins de l'infographie.
- Dans l'interprétation des effets stériques sur la réactivité ou bien de la stabilité relative des isomères en tant qu'énergie stérique ou de tension.
- Quand aucune liaison n'est rompue, ni formée et qu'aucun intermédiaire chargé n'intervient, l'inter-conversion conformationnelle se prête particulièrement bien à une description par la MM. On peut obtenir grâce à cette analyse des informations structurales sous forme d'un profil énergétique (en fonction d'un angle dièdre par exemple) ou des cartes énergétiques 3D. En conclusion, on peut dire que la mécanique moléculaire aujourd'hui est à la porte de tous les chercheurs.

La mécanique moléculaire ne peut pas encore rivaliser avec la mécanique quantique dans beaucoup de domaine qui lui sont propre, mais elle reste une méthode de choix dans l'interprétation de phénomènes sous contrôle stérique et dans le calcul de structure.

La mécanique moléculaire permet de passer en revue de grosses molécules (produits pharmaceutiques, colorants, etc.) pour établir des relations entre structure et réactivité et ainsi faire un tri avant de passer au stade expérimental.

La différence du temps de calculs par la mécanique moléculaire par rapport aux autres méthodes quantiques est d'environ de quelque puissance de dix, cette différence augmente en fonction de la taille de la molécule.

II.3. La mécanique quantique (MQ)

Les travaux effectués au début du vingtième siècle par Planck, Einstein, Bohr, De Broglie, Schrödinger et Heisenberg ont abouti à l'élaboration de la mécanique des microsystemes. En 1925, grâce aux efforts de W. Heisenberg et E. Schrödinger et de P. Dirac, J. Von Neumann, N. Bohr, M. Born et d'autres, une nouvelle Mécanique a été créée : la Mécanique quantique [13-14], qui a permis d'expliquer de nombreuses propriétés physiques, telles que les propriétés chimiques des éléments et la formation des liaisons chimiques [15].

La mécanique quantique décrit la matière comme un ensemble de noyaux atomiques autour desquels gravitent des électrons, eux-mêmes décrits explicitement par leur probabilité de présence en un point et représentés par des fonctions d'onde. En d'autres termes, en appliquant les lois de la mécanique ondulatoire aux électrons, elle permet de déterminer l'état électronique d'un système d'atomes, mais aussi l'ensemble de ses propriétés observables (structurales : géométries, angles, longueurs... ; énergétiques : énergies de liaison, d'excitation... ; spectroscopiques : fréquences de vibration, spectres UV-visible, IR et microonde... ; électroniques, magnétiques et réactionnelles : barrières d'activation...). [2]

La mécanique quantique permet une description complète de la structure électronique et des spectres des atomes. Elle fournit également les réponses aux questions essentielles de la théorie de la structure chimique :

a)- pourquoi les atomes de certains éléments s'associent-ils en molécules, c'est-à-dire pourquoi certaines molécules sont-elles stables, alors que d'autres ne le sont pas ?

b)- suivant quel ordre les atomes peuvent-ils s'associer, autrement dit, quelle est la structure chimique et spatiale des molécules, quelle sont les propriétés des liaisons chimiques ? [16]

II.4. La base de la chimie quantique

La chimie quantique applique les principes de la mécanique quantique aux systèmes moléculaires pour tenter de résoudre l'équation de Schrödinger [17]. En effet, le comportement électronique et nucléaire des molécules, étant responsable des propriétés chimiques, peut être décrit de façon réaliste à partir de cette équation. Différentes méthodes de résolution ont alors été développées. En particulier, le développement grandissant des moyens informatiques ont permis le développement de ces méthodes [18]. Nous distinguons trois approches : - Les méthodes *ab initio* : elles visent à la résolution de l'équation électronique de

Schrödinger pour déterminer la fonction d'onde approchée du système étudié ;

- La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) : elle recherche la densité électronique la plus proche possible en partant du principe que la densité électronique d'un système d'électron détermine toutes les propriétés de ce système ;

- Les méthodes semi-empiriques : elles sont une simplification des méthodes *ab initio* et sont paramétrées de façon à reproduire des résultats expérimentaux. Les méthodes semi-empiriques sont surtout utilisées pour des systèmes moléculaires de très grande dimension ou pour une première optimisation de structures moléculaires [2]. Les bases du calcul quantique ont été posées en 1925 par Heisenberg, Born et Jordan, puis finalisées en 1926 par Schrödinger et sa fameuse équation. (1), dont le formalisme permet de décrire rigoureusement la nature microscopique de la matière [18].

II.4.1. L'équation de Schrödinger

Les équations de la chimie quantique sont basées sur la résolution de l'équation de Schrödinger qui s'écrit pour les états stationnaires [19].

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \quad (1)$$

Où

E étant l'énergie totale du système [20], associée à la fonction d'onde Ψ , obtenue en résolvant l'équation de Schrödinger indépendante du temps. [5]. La fonction propre ψ possède comme variables les coordonnées d'espace et de spin de tous les électrons constitutifs du système étudié.

De ce fait c'est une fonction poly électronique de la forme : $\Psi(e_1, e_2, \dots, e_i, \dots, e_n)$

Où e_i représente les trois coordonnées d'espace et la coordonnée de spin de l'électron i . [20]

\hat{H} étant un opérateur appelé hamiltonien dont l'expression est dérivée de la fonction de Hamilton utilisée en mécanique classique. Cet opérateur agit sur la fonction ψ et la transforme en une autre fonction. L'hamiltonien incorpore tous les termes d'énergie, aussi bien ceux apportés par les noyaux (énergie cinétique et potentielle) que ceux apportés par les électrons.

En remplaçant toutes les grandeurs physiques dans l'expression de l'énergie, par les opérateurs qui leurs sont associées, l'hamiltonien d'un système isolé à n électrons et N noyaux, [20] prend en compte cinq contributions à l'énergie totale du système : les énergies cinétiques des électrons et des noyaux, l'énergie d'attraction électron-noyau, et les énergies de répulsions électron-électron et noyau-noyau. Sous forme mathématique, ce hamiltonien \hat{H} prend la forme suivante en unités atomiques [21] :

$$\hat{H} = T_N + T_e + V_{ee} + V_{NN} + V_{eN} \quad (2)$$

$$T_N = -\frac{1}{2} \sum_{j=1}^N \frac{\nabla_j^2}{M_j}$$

Les énergies cinétiques des noyaux

$$T_e = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \nabla_i^2$$

Les énergies cinétiques des électrons

$$V_{eN} = -\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^N \frac{Z_j e^2}{R_{ij}}$$

L'énergie d'attraction électrons-noyaux

$$V_{ee} = +\sum_{i=1}^n \sum_{i'>i}^n \frac{e^2}{r_{ii'}}$$

Les énergies de répulsions électrons-électrons

$$V_{NN} = + \sum_{j=1}^N \sum_{j' > 1}^N \frac{Z_j Z_{j'} e^2}{R_{jj'}}$$

Les énergies de répulsions noyaux-noyaux

Les indices j et j' représentent les noyaux et les indices i et i' représentent les électrons.

L'équation de Schrödinger est donc une équation différentielle. Nous pouvons la résoudre analytiquement pour les atomes hydrogénoïdes et quelques autres modèles (l'oscillateur harmonique, le rotateur rigide, etc.) et numériquement à une grande précision pour hélium et le cation d'hydrogène et même pour la molécule H_2 , mais il est clair que la chimie est beaucoup plus vaste que seulement ces systèmes "simples". Il faudra donc faire des approximations. [12]

Parmi ces approximations il en existe trois qui sont les plus souvent utilisées :

L'approximation de Born-Oppenheimer, l'approximation orbitale et la théorie LCAO (Linear Combination of Atomic Orbitals). [20]

II.4.1.1. L'approximation de Born-Oppenheimer

L'approximation de Born-Oppenheimer qui est aussi appelée l'approximation adiabatique, est d'une importance capitale puisqu'elle permet d'étudier séparément les mouvements des électrons et des noyaux [22], en se basant sur le fait que les électrons sont beaucoup plus légers et qu'ils bougent donc beaucoup plus rapidement que les noyaux. Les électrons sont ainsi considérés comme se déplaçant dans un champ moyen créé par des noyaux immobiles, et sont donc sujets à un potentiel nucléaire statique. [23]

De là, l'énergie cinétique des noyaux peut être négligée et l'énergie de répulsion entre noyaux peut être considérée comme étant constante. Ainsi l'hamiltonien du système dans l'équation (2) s'écrit de la forme : [20]

$$\hat{H} = T_e + V_{eN} + V_{ee} + V_{NN} \quad (3)$$

L'équation de Schrödinger à n électrons et à N noyaux peut ainsi être séparée en une partie nucléaire et une partie électronique. [23]

1)- l'équation de Schrödinger relative aux électrons dans un champ des noyaux supposés fixes.

2)- la deuxième équation décrit le mouvement des noyaux : les vibrations, rotations et translations de la molécule. [16]

Puisque la fonction d'onde nucléaire dépend uniquement des coordonnées des noyaux, la fonction d'onde électronique sera alors calculée pour une position donnée des noyaux et dépendra de paramètres liés aux coordonnées nucléaires. [23]

On aboutit alors à l'équation de l'équation de Schrödinger électronique :

$$\hat{H}_{el} \Psi_{el} = E_{el} \Psi_{el} \quad (4)$$

Où \hat{H}_{el} est l'Hamiltonien électronique.

L'hamiltonien électronique fera intervenir trois termes : l'énergie cinétique des électrons, l'attraction électrostatique des électrons par le champ des noyaux et la répulsion électrostatique entre électrons. [23]

Alors L'hamiltonien du système s'obtient en ajoutant à l'hamiltonien électronique le terme de répulsion entre noyaux : [6]

$$\hat{H} = \hat{H}_{el} + V_{NN} \quad (5)$$

L'énergie adiabatique est la somme de l'énergie E_0 solution de l'équation électronique et de l'énergie de répulsion entre les noyaux : [22]

$$E_{adia} = E_0 + V_{NN} \quad (6)$$

L'énergie totale du système est donc la somme de l'équation adiabatique et des énergies de vibrations, rotations et translations : [16]

$$E_{totale} = E_{adiabatique} + E_{vibration} + E_{rotation} + E_{translation} \quad (7)$$

II.4.1.2. L'approximation Orbitale

Dans le cas de l'atome d'hydrogène et des atomes hydrogénoïdes, la résolution analytique exacte de l'équation de Schrödinger est possible car ses systèmes ne possèdent qu'un électron, il en va autrement lorsqu'on considère un atome polyélectronique. En effet, il est impossible de trouver les fonctions propres analytiques exactes de l'opérateur hamiltonien associé à un atome polyélectronique. Cette difficulté provient de l'apparition des termes de répulsion électronique. De ce fait L'approximation Orbitale, [24] introduite par Hartree en 1928, [25] est importante pour le calcul des fonctions d'ondes de ce type de système.

Une solution approchée est obtenue en écrivant la fonction d'onde polyélectronique qui dépend des coordonnées électroniques ($e_1, e_2, e_3, \dots, e_i, \dots, e_n$), sous la forme d'un produit de fonctions monoélectroniques ne dépendant chacune que des coordonnées d'un seul électron :

$$\varphi_e(e_1, e_2, e_3, \dots, e_i, \dots, e_n) = \varphi_1(e_1) \varphi_2(e_2) \varphi_3(e_3) \dots \varphi_i(e_i) \dots \varphi_n(e_n) \quad (8)$$

$$\varphi_e(e_1, e_2, e_3, \dots, e_i, \dots, e_n) = \prod_{i=1}^n \varphi_i(e_i) \quad (9)$$

Chacune d'elles satisfaisant une équation aux valeurs propres séparées :

$$h_i \varphi_i(e_i) = \varepsilon_i \varphi_i(e_i) \quad (10)$$

Où h_i est l'opérateur associé à l'énergie d'un électron dans le champ des noyaux, et de là, on peut résoudre mathématiquement ces équations

Les fonctions $\varphi_i(e_i)$ sont des fonctions d'ondes monoélectroniques. L'énergie totale qui est la valeur propre associée à l'hamiltonien H sera la somme des énergies individuelles ε_i :

$$E \approx \sum_i^n \varepsilon_i \quad (11)$$

Les valeurs propres ε_i de h_i sont appelées énergies orbitales.

Si l'on associe à l'orbitale $\varphi_i(e_i)$ une fonction de spin $\alpha(i)$ ou $\beta(i)$ [24] (α pour le spin $(\frac{1}{2})$ et β pour le spin $(-\frac{1}{2})$)[8] pour le $i^{\text{ème}}$ électron, alors on obtient une spin-orbitale $\varphi_i(e_i) \alpha(i)$ ou $\varphi_i(e_i) \beta(i)$. Il est très important de distinguer entre les orbitales qui sont une fonction d'onde d'un

électron dans un système, et entre, une fonction d'onde d'un système à (n) électrons qui est le produit des (n) orbitales ou spin-orbitales. [24]

Ce concept a été ensuite généralisé par Hartree et Fock [8] en écrivant la fonction d'onde sous forme d'un déterminant de Slater construit sur la base des fonctions d'onde de chaque électron. [26]

II.4.1.3. L'approximation LCAO

L'équation de Schrödinger indépendante du temps peut être résolue de façon rigoureuse dans un cas moléculaire simple : celui de l'ion moléculaire H_2^+ [20]. L'exposé de ces solutions exactes présente peu d'intérêt dans la mesure où ni ces solutions, ni leurs modes de construction ne sont généralisables à des systèmes plus complexes. Toute approche théorique dans laquelle on exprime les orbitales moléculaires sous la forme de combinaisons linéaires d'orbitales atomiques est désignée par la méthode LCAO (Linear Combinaison of Atomic Orbitals) et constitue l'approche la plus couramment utilisée dans les calculs de chimie quantique. Le principe de la méthode LCAO repose sur le fait que pour une molécule diatomique [26] de la forme AB, les orbitales moléculaires s'écrivent sous la forme d'une combinaison linéaire d'orbitales atomiques :

$$\varphi = C_a \varphi_a + C_b \varphi_b \quad (12)$$

Où les orbitales atomiques centrées sur les noyaux A et B sont supposées connues. Les orbitales φ_a et φ_b représentent les orbitales atomiques pour A et B, et les coefficients C_a et C_b sont inconnus et ils sont déterminés par la méthode des variations [27].

Les orbitales moléculaires ainsi que les coefficients sont choisis comme étant des réels, cependant le développement LCAO ne se limite pas à deux termes seulement, ça se généralise à tout développement LCAO :

-deux orbitales atomiques ne se combinent de façon appréciable que si :

- 1- elles se recouvrent bien.
- 2- elles sont proches en énergie.

Plus ces deux facteurs sont importants, mieux se fera le recouvrement entre les deux orbitales atomiques, ce qui donne lieu à deux orbitales moléculaires. Du fait de la complexité des fonctions d'ondes admissibles, on doit simplifier ce problème. Pour cela, plusieurs approches sont utilisées parmi elles la méthode de Hartree. [20]

II.5. Représentation des méthodes de calculs

II.5.1. Mécanique moléculaire

La mécanique moléculaire est une méthode appelée méthode de champ de force [5]. L'expression "Mécanique Moléculaire" désigne actuellement une méthode de calcul qui permet, a priori, d'obtenir des résultats de géométries et d'énergies moléculaires en se basant sur la mécanique classique. La MM est apparu en 1930 [18], mais s'est développée à partir des années 1960, avec les progrès d'accessibilité et de performance des ordinateurs. Elle permet de déterminer l'énergie d'une molécule en fonction de ses coordonnées atomiques et de chercher des minima de l'énergie correspondant à des conformères stables [28,29].

La MM est basé sur l'approximation de Born-Oppenheimer selon laquelle les électrons sont beaucoup plus rapides que les noyaux et ces derniers sont donc implicitement traités. La MM est une méthode empirique où les atomes (les noyaux) sont représentés par des masses ou des sphères, et les liaisons par des ressorts de différentes forces. Les valeurs de ces forces proviennent de données expérimentales de spectroscopie vibrationnelle, de données de diffraction des rayons X ou de valeurs obtenues par les méthodes *ab-initio*. Le calcul de l'ensemble de ces forces, selon les règles établies pour les oscillateurs harmoniques, permet d'obtenir l'énergie moléculaire et de déterminer la structure tridimensionnelle. Aujourd'hui, la MM est utilisé pour interpréter les données de RMN.

L'avantage principal de la MM par rapport aux autres méthodes est la rapidité des calculs. Ceci est dû à une simplification des équations du champ de forces ; il est donc possible de traiter des systèmes moléculaires très grands. En revanche, cette méthode ne prend pas en compte la structure électronique moléculaire. Il est donc impossible d'étudier des systèmes dans lesquels les effets électroniques sont prédominants. Ainsi, la validité des résultats (résultats des énergies) ne dépend que de la paramétrisation originale des constantes internes au champ de force. De plus, la valeur de l'énergie stérique obtenue en MM n'a aucun sens physique dans l'absolu ; c'est uniquement la comparaison entre deux valeurs obtenues pour deux conformations différentes qui peut être interprétée. [12]

II.5.1.1. Champ de force en mécanique moléculaire

L'expression "champ de force" recouvre l'ensemble des fonctions ainsi que les paramètres associés aux différents types d'atomes qu'elles contiennent. Les paramètres ne sont

pas des constantes de force et sont caractéristiques d'un champ de force et non d'une molécule, ils vérifient donc le principe dit de "transférabilité" sur lequel repose l'intérêt de cette méthode. Le but est de construire un modèle mathématique qui décrit un ensemble de molécules.

Ce modèle mathématique est établi pour représenter aussi précisément que possible les variations de l'énergie potentielle avec la géométrie moléculaire. [5]

Un champ de force consiste dans un ensemble de fonctions d'énergie potentielle ("analytical energy function") associée à une série de paramètres numériques, obtenus expérimentalement (IR, micro-onde...) ou évalués théoriquement. C'est donc une énergie potentielle multidimensionnelle ; c'est-à-dire une somme de contributions liantes et non-liantes à N-corps.

Pour une seule molécule, on peut compter plusieurs milliers de ces contributions individuelles.

- Le développement d'un nouveau champ de force ou de paramètres (**paramétrisation**), demeure un défi majeur pour les fonctions chimiques complexes, i.e., cétone conjuguée, phosphonate, sulfate...

- De plus, la compatibilité d'un système de champ de force à un autre n'est pas souvent possible.

- La performance d'un champ de force peut être reliée à certains paramètres. [12]

➤ **Quelques champs de force**

Différents champs de force sont proposés dans la littérature, ils se distinguent les uns des autres par les termes dans le développement de l'expression de l'énergie de la molécule. Chacun a un domaine d'application spécifique de sorte que le choix d'un champ de force dépend des propriétés et de l'application du système que l'on veut étudier.

-Type de composé : carbohydrate, complexe métallique.

-Environnement : gaz, solution.

-Type d'interaction à étudier : liaison hydrogène,

Les champs de force les plus répandus sont :

- **MM2, MM3 et MM4** : Il a été développé par Allinger en 1976 et c'est le champ de force le plus utilisé par la communauté des chimistes organiciens [30]. Il a été conçu au début pour les molécules simples (alcane, alcène et alcyne non conjugués, les composés carbonylés, les sulfures, les amines...), mais ses version améliorées MM3

(1989) [31] et MM4 (1996) [32] lui permet de traiter des molécules organiques de plus en plus complexes.

- **MM+** : Est une extension du champ de force MM2, avec l'ajout de quelques paramètres additionnels [33]. MM+ est un champ de force robuste, il a l'aptitude de prendre en considération les paramètres négligés dans d'autres champs de force et peut donc s'appliquer pour des molécules plus complexes tels que les composés inorganiques [34].
- **AMBER** : (Assisted Model Building with Energy Refinement), est un champ de force de mécanique moléculaire mis en point par Kollman [35]. Ce champ de force a été paramétrisé pour les protéines et les acides nucléiques. Il a été utilisé pour les polymères et pour d'autres petites molécules [36].
- **OPLS** : (Optimised Potentials for Liquid Simulation), comme l'indique son nom, est conçu pour optimiser le potentiel qui permet la description des propriétés de solvation. Il est écrit par W. L. Jorgensen et J. Tirado Rives [2]. Il a été développé par Karplus et al. [37].
- **GROMOS** : (Groningen Molecular Simulation Program Package), est écrit par Van Gunsteren [38] et conçu spécialement pour les biomolécules en milieu aqueux en vue de l'étude des interactions entre les molécules d'eau et les groupements polaires des protéines.
- **CHARMM (Bio+)** : (Chemistry Harvard Macromolecular Mechanic), développé par R. Brooks et M. Karplus (1983) [39]. Il utilise une fonction d'énergie empirique pour les systèmes macromoléculaires et molécules biologiques (protéines, acides nucléiques,...). Son concept est semblable à celui d'AMBER.
- **SPASIBA** : (Spectroscopic Potential Algorithm for Simulating Biomolecular conformational Adaptability). Élaboré par Gérard Vergoten et collaborateurs. (1995). Il combine les avantages du champ spectroscopique modifié de Urey-Bradley-Shimanouchi et du champ de force de mécanique moléculaire AMBER [35]. Il permet de trouver en même temps les structures, les énergies de conformation et les fréquences vibrationnelles au minimum énergétique d'une molécule [40].
- **MMFF94** : C'est l'un des champs de force de mécanique moléculaire les plus récents, il a été développé par Tom Halgren [41]. Les termes d'énergie d'élongation, de valence et de torsion sont les mêmes que ceux de MM3 (expansion de MM2). MMFF94 comprend des termes croisés de liaison-valence [40].

- **UFF** : (Universal Force Field). A. K. Rappé, C. J. Casewit et collaborateurs ont essayé de concevoir un champ de force universel [42] capable de simuler des molécules contenant n'importe quelle combinaison d'atomes dans le tableau périodique.
- **BIOSYM (MSI)** : il est à l'origine conçu pour les protéines et les molécules organiques. [43]
- **Sybyl (Tripos)** : pour les molécules organiques. [2]

➤ **Paramétrisation**

- **Paramètres de références** : les fonctions d'énergie décrites suivantes contiennent de nombreux paramètres ($K\phi$, $K\theta$, moments dipolaires, barrières rotationnelles, etc...) qui sont ajustés généralement à partir de données expérimentales déduites de l'analyse de composés modèles (spectroscopie vibrationnelle, cristallographie, thermodynamique, etc...) ou dans quelques cas déduits de calculs de mécanique quantique. Ces paramètres sont optimisés de façon à ce que les propriétés calculées (géométries, énergies, chaleurs de formation...) se rapprochent le plus possible des propriétés expérimentales des composés modèles de la banque de données.

- **Paramètres de substitution** : les banques de données des différents champs de forces sont généralement très limitées. L'absence de paramètres de référence en particulier pour les systèmes hétérocycliques nécessite un choix de paramètres de substitution. [12]

II.5.1.2. Modèle d'énergie

En mécanique moléculaire, les équations utilisées obéissent aux lois de physique classique. Celles-ci sont appliquées aux des molécules sans tenir compte des électrons. En un sens chaque molécule est traitée comme s'il s'agissait d'un ensemble de sphères (les atomes) connectées entre elles par des ressorts (les liaisons). Grace aux équations dérivées de la mécanique classique, il est possible de calculer les différentes interactions entre ces atomes ainsi que les conséquences énergétiques (les champs de forces). [15]

Empiriques méthodologie champ de force est basé sur la mécanique classique et sur la hypothèse fondamentale que l'énergie totale "stérique" d'une structure peut être exprimée comme une somme de contributions de nombreux types d'interaction [12].

$$E_{\text{Total}} = \underbrace{E_{\text{liaison}} + E_{\text{angle}} + E_{\text{dièdre}}}_{E_{\text{atomes-liés}}} + \underbrace{E_{\text{van der Waals}} + E_{\text{électrostatique}}}_{E_{\text{atomes-non-lié}}}$$

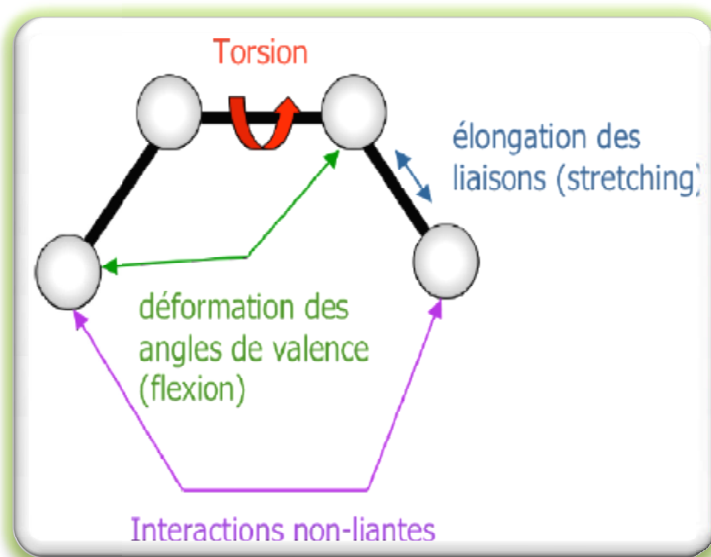


Figure II.2 : Interactions intramoléculaires entre atome liés et non liés. [2]

II.5.1.2.1. Energie d'interaction des atomes liés

II.5.1.2.1.1. Energie d'élongation

Définit l'énergie mise en jeu par les variations de la longueur r des liaisons après extension et compression à partir de leurs valeurs d'équilibre

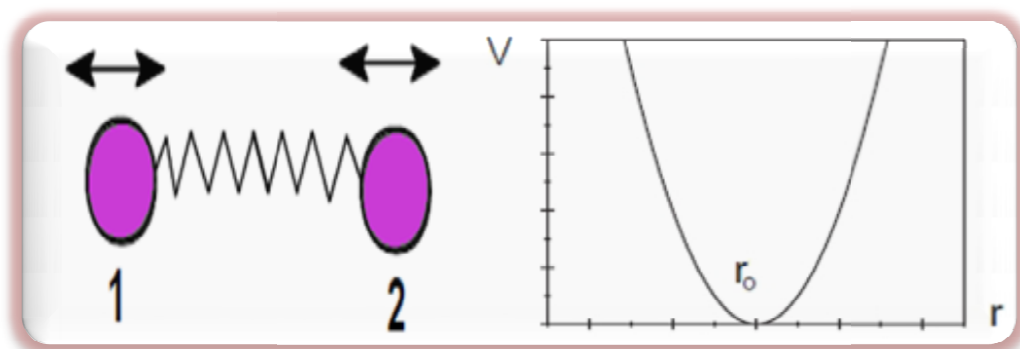


Figure II.3 : Elongation entre deux atomes. [2]

$$E(r) = \frac{1}{2} [Kr(r-r_0)^2] \quad (13)$$

r_0 : longueur de liaison à l'équilibre

kr , est la constante d'élongation ou constante de Hooke

II.5.1.2.1.2. Energie de déformation des angles de valence

Définit l'énergie impliquée dans les variations d'angle θ entre deux liaisons contiguës, autour d'une valeur d'équilibre θ_0 [12].

$$E(\theta) = 1/2 [K_\theta(\theta - \theta_0)^2] \quad (14)$$

K_θ : constante de flexion.

θ_0 : angle de valence de référence.

θ : angle de valence dans la molécule.

Le couple (K_θ, θ_0) représente ici encore un sous-ensemble du champ de force.

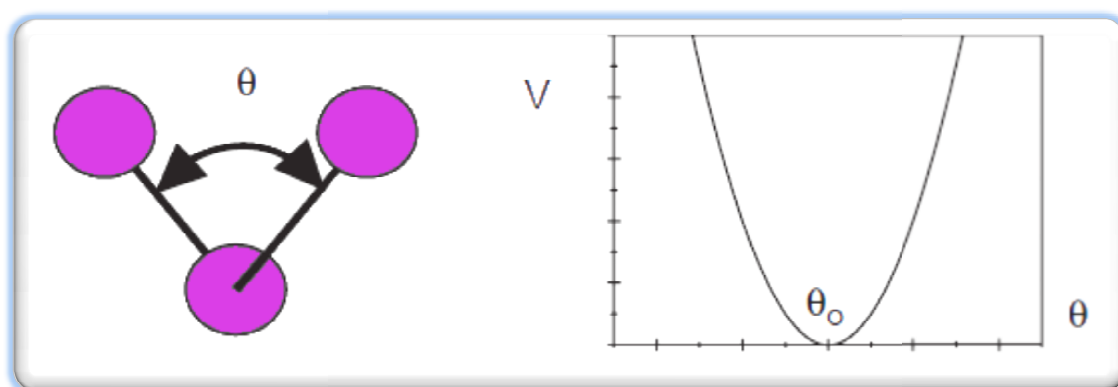


Figure II.4: Energie de déformation des angles de valence. [2]

Ce phénomène est régi par une énergie de flexion qui peut s'exprimer sous les mêmes formes que précédemment à savoir, pour la plus simple. [2]

II.5.1.2.1.3. Energie de torsion

La variation des angles dièdres (angles de torsion), $E_{\text{dièdre}}$, impose l'utilisation d'un terme périodique. La torsion correspond à la rotation autour d'une liaison simple. L'énergie potentielle s'exprime en fonction de l'angle de rotation Φ (angle dièdre) (**figure II.4**).

Le terme énergétique représentant la déformation des angles dièdres est représenté par une fonction développée en série de Fourier et il est calculé par la formule [44] :

$$E(\phi) = 1/2 [V_1 (1+\cos\phi) + V_2 (1 - \cos 2\phi) + V_3 (1+\cos 3\phi)] \quad (15)$$

V_1, V_2, V_3 sont les constantes du potentiel de l'énergie de torsion.

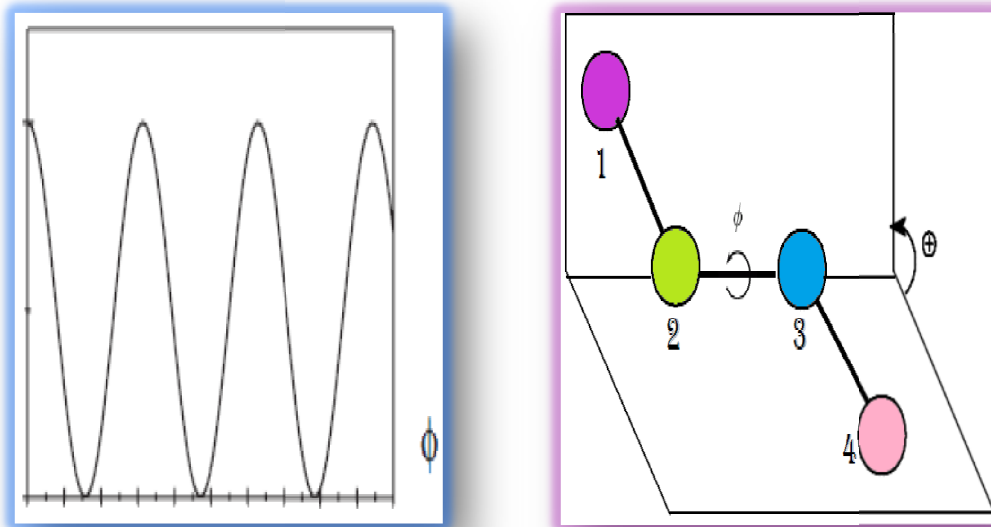


Figure II.5 : Énergies de torsion. [2-5]

II.5.1.2.2. Energie d'interaction des atomes non-liés

Les deux derniers termes traduisent les interactions entre atomes non liés de manière covalente, seuls les atomes séparés de plus de trois liaisons sont considérés comme pouvant avoir des interactions non liées. Ce choix se justifie par le fait que les interactions, entre atomes séparés par une, deux ou trois liaisons, sont suffisamment bien décrites par les termes de déformation des longueurs de liaisons et d'angles formes par deux liaisons covalentes.[2]

II.5.1.2.2.1. Energie de van der Waals

La fonction d'énergie de van der Waals, $E_{\text{van_der_Waals}}$, traduit l'attraction et la répulsion entre deux atomes constituant un dipôle. Elle s'exprime sous la forme d'un potentiel de Lennard-Jones, constitué d'un terme d'énergie attractive en $1/r_{ij}^6$ et d'un terme d'énergie répulsive en $1/r_{ij}^{12}$. Les interactions de van der Waals ont donc lieu entre atomes relativement proches. Lorsque la distance qui sépare les deux atomes est inférieure à la somme des rayons de van der Waals, c'est le terme répulsif qui prédomine et inversement pour une distance supérieure, c'est le terme attractif qui agit principalement [12] :

$$E_{van\text{-}der\text{-}waals} = \sum_{i,j} \left[\frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} \right] \quad (16)$$

A_{ij} , B_{ij} : paramètres dépendant de la nature des atomes i et j , distants de r_{ij} .

II.5.1.2.2. Energie des interactions électrostatiques

L'énergie des interactions électrostatiques, s'écrit sous la forme d'un potentiel coulombien entre les atomes considérés comme porteurs d'une charge nette.

$$E_{\text{électrostatique}} = \sum_{i,j} \frac{q_i q_j}{\epsilon_{ij} r_{ij}} \quad (17)$$

q_i , q_j : charges partielles des atomes i et j , distants de r_{ij} .

ϵ_{ij} : constante diélectrique rendant compte de l'atténuation de l'interaction électrostatique par l'environnement (solvant ou molécule elle-même). [12]

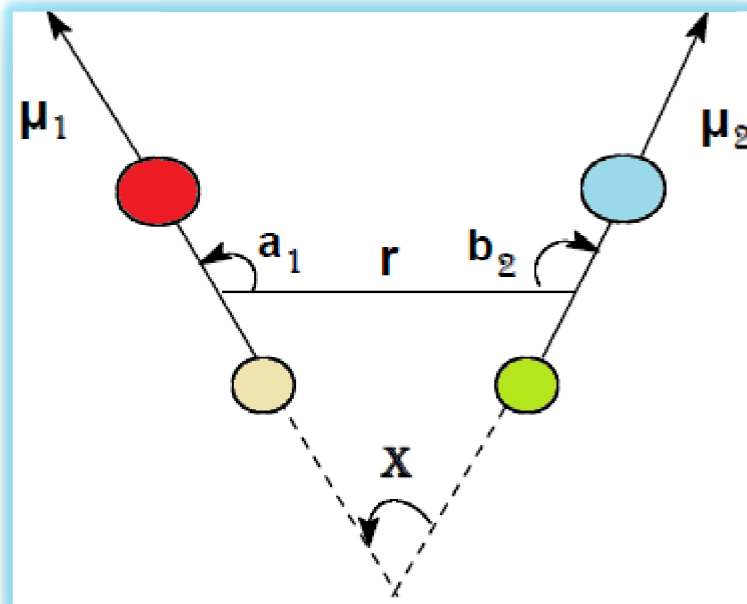


Figure II.6 : interaction électrostatique entre deux atomes. [12]

II.5.1.2.2.3. Energie de liaison hydrogène

Les liaisons hydrogène sont le résultat des interactions électrostatiques (70%) et de van der Waals (30%) entre un atome électronégatif (généralement un atome d'oxygène ou d'azote) portant un doublet d'électron libre et un atome d'hydrogène porté par un atome électronégatif. Les deux atomes sont distants d'environ 3 Å. L'énergie des liaisons hydrogène est de l'ordre de 3 kcal.mol⁻¹. Les glucides polaires peuvent ainsi former des liaisons hydrogène entre eux ou avec des molécules d'eau. Ils se dissolvent donc facilement dans l'eau : ils sont hydrophiles. [2]

$$E_{\text{liaisons-hydrogène}} = \sum \left[\frac{A'}{r_{AD}^{12}} - \frac{B'}{r_{AD}^{10}} \right] \cos^m \theta_{A-H-D} \cos^n \theta_{AA-A-H} \quad (18)$$

A', B' : paramètres dépendant de la nature du donneur et de l'accepteur de liaisons H, distants de r_{AD}. θ_{A-H-D} : angle formé par l'accepteur (A), l'hydrogène (H) et le donneur (D). θ_{AA-A-H} : angle formé par l'antécédent de l'accepteur (AA), A et H.

m, n : exposants donnés par le type de D et A,

m = 0, 2, 4 ; n = 0, 2

L'énergie impliquée dans les liaisons hydrogène, E_{liaisons_hydrogène}, est exprimée sous la forme d'un potentiel de Lennard-Jones avec un terme attractif qui diminue plus rapidement que celui des interactions de Van der Waals. [12]

II.5.1.2.2.4. Adjonction de termes croisés

L'ensemble des termes énergétiques répertoriés jusqu'ici représente des mouvements simples des atomes dans la molécule. Pour tenir compte des effets de couplages entre deux mouvements non indépendants, il est d'usage de rajouter un ou plusieurs termes supplémentaires d'interaction. Les plus couramment formulés sont :

Le terme d'élongation-flexion **E** (L, θ) (figure 6) qui s'exprime par

$$E(L, \theta) = K_{11} \left(L - L_{\dot{a}} \right) \left(\theta - \theta_{\dot{a}} \right) \quad (19)$$

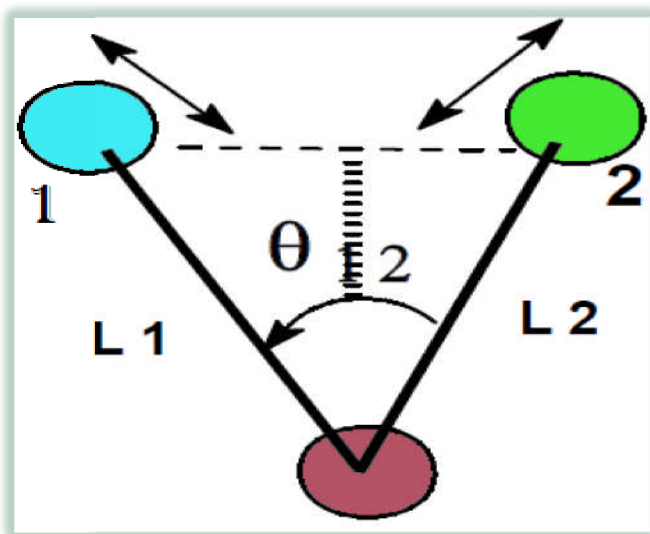


Figure II.7 : Couplage élongation-flexion. [5]

et le terme de flexion-torsion $E(\theta, \phi)$ qui s'exprime par :

$$E(\phi, \theta) = K_{ft} (\theta - \theta_0)(\phi - \phi_0) \quad (20)$$

II.5.2. Méthodes La Relation Quantitative Structure et Activité (QSAR)

La **R**elation **Q**uantitative **S**tructure et **A**ctivité (**QSAR**) est un outil permet d'expliquer l'interaction des composés chimiques avec les sujets actuels, [45], pour une série des composés chimiques similaires [6] biologiquement actives à l'aide des méthodes d'analyse de données [45].

Le point de départ de telles méthodes se construit sur la définition des descripteurs moléculaires empiriques ou théoriques. Ces dernières prennent en compte des informations sur la structure et les caractéristiques physico-chimiques des molécules.

Le choix de la base des données expérimentales de référence est décisif dans une étude QSAR. Elle doit être composée de données expérimentales fiables obtenues en suivant un

protocole expérimental unique. [6]

L'association des variations de l'activité aux paramètres structuraux permet d'obtenir un système d'équations qui donne, pour une série chimique donnée et pour une activité définie, une équation de corrélation.[5] L'intérêt essentielle de cette équation est quelle doit permettre de déterminer la valeur des paramètres qui correspondant à une activité maximale et ainsi de prédire l'activité des molécules qui n'ont pas encore été synthétisées [33], et pour obtenir une meilleure connaissance des structures moléculaires et probablement le mode d'action au niveau moléculaire. Ces informations peuvent alors être utilisées pour prévoir les propriétés physicochimiques ainsi que pour concevoir de nouvelles structures [46].

II.5.3. Dynamique Moléculaire (DM)

La dynamique moléculaire (DM) est une méthode de simulation du mouvement des atomes et des molécules en calculant leurs déplacements. Cette technique est largement utilisée pour simuler les propriétés des solides, des liquides, et des gaz. Permet de calculer physico-chimiques d'un système admettons que le potentiel d'interaction est connu.

II.5.3.1. Le principe de la Dynamique Moléculaire (DM)

La dynamique moléculaire utilise la seconde loi de Newton pour décrire le mouvement d'une molécule en fonction du temps.

$$\overline{F}_i = m_i \overline{a}_i \quad (21)$$

\overline{F}_i : est le vecteur force agissant sur l'atome i.

m_i : est la masse de l'atome i.

\overline{a}_i : est le vecteur d'accélération de l'atome i.

Cette équation montre que la vitesse et le sens du mouvement atomique dépendent des forces qui s'exercent entre les atomes.

La force F_i qui s'exerce sur un atome i se trouvant en position $r_i(t)$ est déterminée par :

$$\overline{F}_i = - \frac{d\overline{E}(r_i)}{dr_i} \quad (22)$$

L'énergie potentielle totale du système, se calcule en utilisant les techniques de mécanique moléculaire.

Le protocole typique de simulation de dynamique moléculaire contient :

- La création de la structure moléculaire de départ
- La minimisation de l'énergie
- Le chauffage du système
- L'équilibration du système à la température d'étude
- La production de la trajectoire
- L'analyse de la trajectoire

Typiquement, avant d'effectuer la simulation de dynamique moléculaire, les systèmes ont été chauffés de 0 K à 300 K pendant 20 ps et équilibrés à la même température pendant encore 20 ps.

Les simulations ont été effectuées à température et pression constantes (300K et 1 atm) dans des boîtes de solvant rectangulaires de type TIP3P avec des conditions périodiques aux frontières. Des contre-ions ont été ajoutés afin de préserver la neutralité du système. Le pas temporel utilisé dans les simulations a été de 2 fs, toutes les liaisons covalentes des atomes d'hydrogène étant fixées. Les interactions non-liées ont été négligées pour les distances supérieures à 10\AA . [12]

II.5.4. Méthode semi-empirique

Les méthodes semi-empiriques sont exclusivement basées sur l'expérience. Elles sont dérivées des méthodes ab-initio dont elles reprennent le principe en ne considérant que les électrons de la couche de valence de chaque atome [47] ou même les électrons π (méthodes de Hückel) [23], les électrons des couches internes sont inclus dans le cœur nucléaire [1], et en négligeant certaines intégrales rendant compte du recouvrement des orbitales entre elles. Ces approximations sont alors compensées par la mise en jeu de grandeurs physiques expérimentales. [47]

Les méthodes semi-empiriques sont très importantes en chimie pour traiter de grands ensembles moléculaires dans lesquels une méthode Hartree-Fock pure sans approximations est trop coûteuse. [12]

Le succès des méthodes semi-empiriques revient essentiellement à la possibilité qu'elles offrent à traiter des systèmes relativement gros avec des temps de calculs qui sont moindres comparés avec ceux de la méthode ab-initio. [20]

Afin d'obtenir une première description de ses propriétés moléculaires (structure, réactivité). On distingue plusieurs variantes [47] :

- **CNDO** : (Complete Neglect of Differential Overlap) 1^{ere} méthode semiempirique, elle a été proposée par Pople, Segal et Santry en 1965. Méthode présentant certains défauts entre autres : elle ne tient compte de la règle de Hund.
- **INDO**: (Intermediate Neglect of Differential Overlap) Proposée par Pople, Beveridge et Dobosh en 1967. Elle permet de distinguer entre les états singulets et les états triplets d'un système en conservant les intégrales d'échange.
- **NDDO** (Neglect of Diatomic Differential Overlap): propose par Pople en 1965. Toutes les intégrales biélectroniques bicentrées sont retenues.
- **MINDO/3** : Proposée par Bingham, Dewar et Lo en 1975. Paramétrisation effectuée en se référant aux résultats expérimentaux et non pas aux résultats abinitio , de plus l'algorithme d'optimisation utilise est très efficace (Davidon- Fletcher-Powel). Cependant, elle surestime la chaleur de la formation des systèmes insaturés et sous-estime celle des molécules contenant des atomes voisins ayant des paires libres.
- **MNDO** : (Modified Neglect of Diatomic Overlap) Proposée par Dewar et Thiel en 1977. Méthodes basée sur l'approximation NDDO (Neglect of Diatomic Differential Overlap) qui consiste à négliger le recouvrement différentiel entre orbitales atomiques sur des atomes différents. Cette méthode ne traite pas les métaux de transition et présente des difficultés pour les systèmes conjugués.
- **AM 1** : (Austin Model 1) Proposée par Dewar en 1985. Il a tenté de corriger les défauts de MNDO.
- **PM 3** : (Parametric Method 3) Proposée par Stewart en 1989, Présente beaucoup de points en commun avec AM1, D'ailleurs il existe toujours un débat concernant les mérites relatifs de paramétrisation de chacune d'elles. [2] il est une paramétrisation de la méthode AM1. PM3 a été paramétré pour beaucoup des éléments principaux des groupes et quelques métaux de transition. PM3 est différent d'AM1 seulement dans les valeurs des paramètres. [5]

Les méthodes **AM1** et **PM3** sont des méthodes très populaires notamment à cause de la possibilité de considérer les effets de solvation lors des calculs. La méthode **PM3** comporte également quelques points faibles telle une mauvaise précision dans l'affinité des protons. En

somme, la méthode **PM3** aurait tendance à prédire les énergies et les géométries mieux que la méthode **AM1** [44].

- **SAM 1** : (Semi-*ab initio* Model 1) La méthode la plus récente proposée par Dewar en 1993. Elle inclut la corrélation électronique. [2]
- **RM1** : (Recife modèle 1) : une reparamétrisation moderne d'AM1. les propriétés utilisées dans la procédure de paramétrage ont été : les chaleurs de formation, les moments dipolaires, les potentiels d'ionisation et les variables géométriques (longueurs de liaison et les angles) [12].

II.5.5. Méthodes *ab-initio* (Hartree-fock-roothann)

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

Dans les méthodes *ab-initio*, toutes les particules (noyau et électrons) sont traitées explicitement. On n'utilise aucun paramètre empirique dans le calcul de l'énergie. [48]

Les méthodes *ab initio* se divisent en deux sous familles : les méthodes Hartree - Fock (HF, RHF, UHF, ROHF) (Hartree, 1928 ; Fock, 1930), et les méthodes post Hartree-Fock, (MPn, CAS, ...) (Moller, 1934). La principale différence entre ces deux méthodes est que les interactions électroniques sont négligées dans les méthodes HF et réintroduites dans les méthodes post HF. Ces méthodes ne peuvent être appliquées qu'à des systèmes de quelques dizaines d'atomes pour les méthodes HF et d'une dizaine d'atomes seulement pour les méthodes post HF [49].

Les calculs rigoureux *ab-initio* qui ne partent que des constantes physiques fondamentales sont requis à l'heure actuelle en vue de trois objectifs principaux : premièrement, c'est la possibilité de savoir, à quel point la théorie décrit-elle fidèlement les faits expérimentaux bien établis ; deuxièmement, c'est le calcul des propriétés de systèmes moléculaires ou de certains effets qu'il est difficile ou impossible de déterminer par voie expérimentale (les états de transitoires de réactions) ; troisièmement, c'est l'argumentation et le développement de divers techniques semi-empiriques de calcul. [16]

De nouveaux travaux ont récemment été entrepris afin de développer de nouvelles fonctionnelles ab initio sans paramètres. A l'heure actuelle, il n'existe qu'une seule fonctionnelle de ce type, élaborée par Perdew, Burke et Ernzerhof (PBE) [50], qui s'est montrée très efficace pour les calculs de géométries, de fréquences et d'énergies d'excitations électroniques.

II.5.5.1. Signification de quelques bases gaussiennes

Il existe un grand nombre de bases de gaussiennes possibles. Les plus communément utilisées sont celles qui ont été développées par Pople et al. [51]. La plus simple est la base

STO-3G, aussi appelée « base minimale ». Le sigle « 3G » signifie que les orbitales de type Slater (STO) sont représentées par trois fonctions gaussiennes.

Le niveau suivant développé par Pople comprend les bases split-valence notées : N-LMG telles que 3-21G, 4-31G et 6-31G, où le premier nombre N représente le nombre de gaussiennes utilisées pour représenter les orbitales de cœur. Les orbitales de valences sont représentées par deux fonctions qui sont composées des nombres de gaussiennes L et M. la première est représenté par L gaussienne et la deuxième par M.

[16]

Ainsi la base 6-31G du carbone, par exemple, utilisera six gaussiennes pour représenter l'orbitale 1s, trois gaussiennes pour l'orbitale 2s et 1 gaussienne pour représenter les orbitales 2p.

Pour une plus grande flexibilité on peut encore rajouter des fonctions de polarisation. La dénomination la plus ancienne est l'ajout d'un astérisque sur la base en question (par exemple 6-31G*), et dans une désignation plus récente, le caractère de la fonction ajoutée est explicitement donné : 6-31G(d). La base 6-31G* ou 6-31G(d) signifie ainsi qu'un jeu de fonctions **d** a été ajouté à tous les atomes (Sauf H) dans la molécule, alors que 6-31G** ou 6-31G(p,d) signifie qu'un jeu de fonctions **p** a été ajouté aux hydrogènes et que des fonctions **d** ont été ajoutées aux autres atomes. [23]

II.5.6. La Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT)

La théorie de la fonctionnelle de la densité est basée sur le postulat propose par Thomas et Fermi qui dit que les propriétés électroniques peuvent être décrites en terme de fonctionnelles de

la densité électronique, en appliquant localement des relations appropriées à un système électronique homogène [23].

Hohenberg et Kohn, en 1964 [52], ont repris la théorie de Thomas-Fermi et ont montré qu'il existe une fonctionnelle de l'énergie $E[\rho(r)]$ associée à un principe variationnel, ce qui a permis de jeter les bases de la théorie de la fonctionnelle de la densité. La théorie de la fonctionnelle de la densité est basée sur le théorème Hohenberg-Kohn [2], qui établit que l'énergie d'un système dans son état fondamental est une fonctionnelle de la densité électronique de ce système, $\rho(r)$, et que toute densité, $\rho'(r)$, autre que la densité réelle conduit nécessairement à une énergie supérieure. Ainsi contrairement aux méthodes précédentes, la théorie de la

fonctionnelle de la densité ne consiste pas à chercher une fonction d'onde complexe, ψ , à $3N$ -dimensions décrivant le système à étudier, mais plutôt une simple fonction à trois dimensions : la densité électronique totale ρ [53]. Il existe trois types de fonctionnelles énergies d'échange-corrélation :

-les fonctionnelles locales : la plus simple expression (et historiquement la première) nommée Local Density Approximation (LDA).

Bien que donnant de bons résultats pour la structure d'équilibre d'un certain nombre de molécules isolées, la fonctionnelle LDA présente quelques inconvénients en phase condensée.

Les énergies de cohésion de solides sont systématiquement surestimées, ainsi que les énergies de liaison faibles comme les liaisons hydrogène. [54]

-les fonctionnelles à correction du gradient : La densité électronique d'un système est non seulement pas uniforme, mais peut même varier très rapidement dans l'espace (lorsqu'on passe d'une couche électronique à l'autre dans un atome, ou lorsqu'on passe d'un atome à l'autre dans une molécule). La première amélioration que l'on puisse apporter à la méthode LDA consiste donc à exprimer la fonctionnelle d'énergie d'échange - corrélation en fonction de la densité électronique et de son gradient.

Elle se révèle efficace pour les systèmes dont la densité électronique ne varie que lentement. Pour les systèmes chimiques, il s'avère qu'elle donne des résultats moins bons que la LDA. La solution consiste alors à réécrire l'expression d'échange - corrélation sous une forme similaire à LDA. [55]

-les fonctionnelles hybrides : une troisième classe de fonctionnelles, dites « fonctionnelles hybrides ». La plus connue des ces fonctionnelles hybrides est la fonctionnelles B3LYP, [54]

Celle-ci est une fonctionnelle à trois paramètres combinant les fonctionnelles d'échange local, d'échange de Becke et d'échange HF, avec les fonctionnelles de corrélation locale et corrigée du gradient de Lee, Yang et Parr [23]. Elle est très utilisée dans les calculs de structure électronique. Le principal inconvénient des ces fonctionnelles hybrides reste leur coût de calcul relativement important, qui limite leur utilisation pour les dynamiques moléculaires de systèmes de grande taille. [56]

Les méthodes DFT souffrent cependant d'un manque de procédures systématiques qui permettent d'améliorer les fonctionnelles et les propriétés moléculaires calculées, ce qui n'est pas le cas avec les calculs ab initio pour lesquels il est à priori possible d'augmenter la qualité des résultats en augmentant le niveau de calculs ou la qualité de la base de fonctions. La seule limitation dans le cas ab-initio étant naturellement liée au temps requis pour effectuer de tels calculs.

Il a été vu que ces deux méthodes peuvent parfois être utilisées conjointement, et il ne serait pas si surprenant que dans un futur proche, ces deux théories donnent naissance à une nouvelle théorie mixte dans laquelle la fonctionnelle d'énergie serait orbitalement dépendante et non plus densité-dépendante [57].

II.6. Programmes et matériels utilisés

Ce travail a l'université de Biskra, pour L'étude QSAR par modélisation moléculaire d'une série bio -active (thiazolinone) a été réalisé par la modélisation moléculaire (mécanique moléculaire MM+ , semi-empirique, PM3, Ab-initio, DFT, QSAR), en utilisant le logiciel HyperChem (7.0) et le logiciel Gaussian (09).

Tous les calculs sont effectués dans un PC (TOSHIBA Micro-processeur Intel® Core™ i3-2310M CPU @ 2.10GHz 2.60 GHz 4.00Go de RAM).

Références bibliographiques

- [1] : C. Larive, Thèse de doctorat, Ecole nationale de paris, 1997.
- [2] : D. Harkati, Thèse de doctorat, Université de Biskra, 2015.
- [3]: P. Kollman, Accounts of Chemical Research, 29, 462, 1996.
- [4] :H. Dugas, Principes de base en modélisation moléculaire, Aspects théorique et pratiques, 4ème édition, Librairie de L'Université de Montréal, Canada, 1996.
- [5] : M. Mellaoui, Mémoire de Magister, Université de Biskra, 2009.
- [6] : N. Melkemi, Thèse de Doctorat, Université de Biskra, 2013.
- [7]: D. Liotta, (Ed.), Advances in Molecular Modeling, Jai Press, 1988.
- [8] : D. Berbouche, mémoire de fin d'étude en Master, Université de Biskra, 2014.
- [9] : E. Krystel, Thèse de doctorat, Université paris et Université de Beyrouth, 2014.
- [10]: J. Bartol, P. Comba, M. Melter, M. Zimmer, Journal of Computational Chemistry, 20, 1549-1558, 1999.
- [11]: H. Höltje, G. Folkeis, Molecular Modeling: Basic Principles and Applications, VCH, New York, 1997.
- [12] : R. Mazri, Thèse de doctorat, Université de Biskra, 2015.
- [13]: P.A.M. Dirac, Lectures on Quantum Mechanics, Belfer graduate School of Science, New York, 1964.
- [14] : L. Landau, E. Lifchitz, Mécanique quantique, 2ème edition, Editions Mir, Moscou, 1967.
- [15] : C.M. Marle, De la Mécanique Classique à la Mécanique Quantique : pourquoi et comment quantifier?, Université Pierre et Marie Curie Paris, France, 2003.
- [16] : K. Belabed, mémoire de Magister, Université d'Oran, 2012.
- [17] : E. Cancès, C. Le Bris, Y. Maday, Mathématiques et Applications, Volume 53 : Méthodes mathématiques en chimie quantique : Une introduction, Springer Science & Business, New York, 2006.
- [18] : J. Hladik, Mécanique quantique, Masson, paris, 1997.
- [19] :G. Boucekkine, Méthodes de la chimie quantique, Techniques de l'Ingénieur, AF6050, 2007.
- [20] : N.L. Chekirou, Thèse de doctorat, Université d'Oran, 2012.
- [21] : C. Ludovic, Thèse de doctorat, Université de Toulouse, 2012.
- [22] : M. Born, R. Oppenheimer, Annalen Der Physik, 389, 457, 1927.
- [23] : D.A. De Vito, Thèse de doctorat, Université de Genève, 2003.

- [24] : Y. Jean, F. Volatron, Les orbitales moléculaires en chimie : introduction et applications, McGraw-Hill, Paris, 1991.
- [25]: a) D. R. Hartree, Proceeding of the Cambridge Philosophical Society, 24, 89, 1928.
b) D. R. Hartree, Proceeding of the Cambridge Philosophical Society, 24, 426, 1928.
- [26] : J. L. Rivail, Eléments de chimie quantique à l'usage des chimistes, Inter-Editions, Editions du CNRS, Paris, 1989.
- [27]: M.J.S. Dewar, The Molecular Orbital Theory of Organic Chemistry, McGraw-Hill, New York, 1969.
- [28]: C. Hetényi, U. Maran, M. Karelson, Journal of chemical information and computer sciences, 43, 1576, 2003.
- [29]: G.M. Keseru, D.K. Menyhard, Biochemistry, 38, 6614, 1999.
- [30]: N.L. Allinger, Journal of the American Chemical Society, 99, 8127, 1977.
- [31]: N.L. Allinger, Y.H. Yuh, J.H. Lii, Journal of the American Chemical Society, 111, 8551, 1989.
- [32]: N.L. Allinger, K. Chen, J. H. Lii, Journal of Computational Chemistry, 17, 642, 1996.
- [33]: G.B. Jones, B.J. Chapman, Synthesis, 1995, 475, 1995.
- [34]: A. Hocquet, M. Langgård, Molecular modeling, 4, 94, 1998.
- [35]: S.J. Weiner, P.A. Kollman, D.T. Nguyen, D.A. Case, Journal of Computational Chemistry, 7, 230, 1986.
- [36]: P.K. Weiner, P.A. Kollman, Journal of Computational Chemistry, 2, 287, 1981.
- [37]: J. Smith, M. Karplus, Journal of the American Chemical Society, 114, 801, 1992.
- [38]: W.F. Van Gunsteren, M. Karplus, Macromolecules, 15, 1528, 1982.
- [39]: B.R. Brooks, R.E. Bruccoleri, B.D. Olafson, D.J. States, S. Swaminathan, M. Karplus, Journal of Computational Chemistry, 4, 187, 1983.
- [40]: F. Tristram, V. Durier, G. Vergoten, Journal of Molecular Structure: THEOCHEM, 378, 249, 1996.
- [41]: T.A. Halgren, Journal of computational chemistry, 17, 490, 1996.
- [42]: A.K. Rappe, C.J. Casewit, K.S. Colwell, W.A. Goddard, W.M. Skiff, Journal of the American Chemical Society, 114, 10024, 1992.
- [43]: BIOSYM Technologies Inc. and Molecular Simulations Inc. agree to merge.
- [44]: D.C. Young, Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real-World Problems, Wiley Inter-Science, New York, 2001.
- [45] : G. Fayet, Thèse de doctorat, université de Paris 6, 2010.
- [46]: Y. Zhengqing, G. Tingyi, Z. Gang, Tetrahedron, 67, 5979, 2011.

- [47] : R. Bounehas, Mémoire de fin d'étude en Master, Université de Biskra, 2014.
- [48] : F. Lebbad, Mémoire de Magister, Université Tlemcen, 2011.
- [49] : C. Piron, *Mécanique quantique : Bases et applications*, presses polytechniques et Universitaires Romandes, Suisse, 1998.
- [50]: a) J.P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof, *Physical Review Letters*, 77, 3865, 1996.
b) J.P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof, *Physical Review Letters*, 78, 1396, 1997.
- [51]: a) W.J. Hehre, R.F Stewart, J.A. Pople, *Journal of Chemical Physics*, 51, 2657, 1969.
b) J.S. Binkley, J.A. Pople, W.J. Hehre, *Journal of the American Chemical Society*, 102, 939, 1980.
- [52]: A.D. Becke, *Journal of Chemical Physics*, 98, 5648-5652, 1993.
- [53]: W. Kohn, A. D. Becke, R. G. Parr, *Journal of physical Chemistry*, 100, 12974, 1996.
- [54]: C. Lee, D. Vanderbilt, K. Laasonen, R. Car, M. Parrinello, *Physical Review B*, 47, 4863-4872, 1993.
- [55] : A. Boukaoud, thèse de Magister, Université de Constantine, 2005.
- [56]: T. Todorova, A.P. Seitsonen, J. Hutter, I.F.W. Kuo, C.J. Mundy, *Journal of Physical Chemistry B*, 110, 3685-3691, 2006.
- [57] : R.G. Parr, W. Yang, *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*, Oxford University Press, New York, 1989.

Chapitre III

III.1. Introduction

La recherche et la synthèse de nouveaux composés chimiques et biochimiques sont aujourd'hui souvent associées à une étude par modélisation moléculaire [1].

La modélisation moléculaire peut être définie comme une application de l'informatique pour créer, manipuler, calculer et prédire les structures moléculaires et les propriétés associées [2].

Il existe de nombreuses méthodes de chimie théorique ayant pour but de déterminer des propriétés physiques ou chimiques de molécules isolées, que ce soient des propriétés thermodynamiques comme des enthalpies de liaison, des énergies relatives de différents conformères, ou des simulations de spectres infrarouge, Raman ou électronique. On peut différencier deux grandes classes de méthodes de simulation : d'une part les méthodes de chimie quantique qui permettent de déterminer avec précision les propriétés électroniques des molécules [3], et jouent un rôle important dans l'obtention des géométries moléculaires et prévoir diverses propriétés [4], d'autre part les méthodes de mécanique moléculaire qui sont basées sur des paramètres empiriques qui permettent notamment de déterminer les paramètres structurales. [3]

L'étude de la réactivité des hétérocycles aromatiques peut être liée directement à l'étude de leur réaction de substitution, vu que ces systèmes sont très riches en électrons. Cette étude fait l'ambition de plusieurs chimistes expérimentateurs et théoriciens. Le but principal a été de pouvoir répondre à deux questions principales :

- La première est d'ordre global : Pourquoi certaines molécules sont plus réactives que d'autres ?
- La deuxième est d'ordre local : Pourquoi certains sites de la molécule sont plus réactifs que d'autres?

Pour répondre à ce type de questions plusieurs théories ont été élaborées pour l'étude de la réactivité chimique. Parmi celles-ci on peut citer la théorie des orbitales moléculaires frontières (Frontier Molecular Orbital Theory). [5]

D'après Fukui, lorsqu'on étudie une réaction chimique à contrôle frontalier, seules deux orbitales moléculaires présentent un réel intérêt : la plus haute occupée (HOMO) et la plus basse vacante (LUMO) [6].

L'HOMO et LUMO sont des paramètres très importants pour la réaction chimique. L'HOMO est l'orbitale qui agit principalement comme un donneur d'électrons et le LUMO est l'orbitale qui agit en grande partie comme accepteur d'électrons, et l'écart entre HOMO et appelé "gap HOMO-LUMO" caractérise la stabilité chimique moléculaires. L'énergies HOMO et LUMO calculée par la méthode B3LYP/6-31G(d,p) est présentée ci-dessous. Cette absorption électroniques correspond a la transition de l'état fondamental premier état excite est principalement décrite par une excitation d'un électron du HOMO au LUMO. Alors que l'énergie de l'HOMO est directement liée au potentiel d'ionisation, l'énergie LUMO est directement liee a l'affinité électroniques. La différence d'énergie entre les orbitales HOMO et LUMO est appelée gap énergétiques qui est une stabilité importante pour les structures [6]

Comme une réaction chimique n'est rien d'autre qu'un échange d'électrons entre les réactifs, on conçoit l'importance de l'hypothèse de Fukui, qui permet d'avoir un aperçu de la réactivité moléculaire.

La théorie OMF est basée sur les approximations suivantes :

- 1 - Toutes les interactions entre OM occupées peuvent être négligées.
- 2- Toutes les interactions occupée-vacante, a l'exception des interactions frontalières HOMO-LUMO, peuvent être négligées.
- 3- Le système est correctement décrit par une seule configuration électronique.
- 4- Les OF utilisées dans le traitement standard sont celles des réactifs de départ.
- 5- La théorie des OF ne s'applique qu'aux réactions biomoléculaires. Les systèmes unimoléculaires sont formellement découpes en fragments appropries, dont la recombinaison est ensuite traitée comme une réaction biomoléculaire. [5]

III.1.1. Effets de substituant sur les orbitales frontières

On peut distinguer deux classes de substituants, les donneurs et les accepteurs. Ces deux termes sont définis par rapport au système de référence que l'on perturbe. On entend par substituant donneurs, les groupes organiques dont la HOMO est plus haut en énergie que l'OM du système de départ qu'ils vont perturber (Me, OH, NR₂, SR,.....). On appellera substituant accepteurs, des groupes organiques dont la LUMO est plus basse en énergie (CN, CO₂Et, COH.....) que la LUMO du système de départ [7].

III.1.1.1. L'effet des substituant donneurs

Les substituant ED (Substituant donateurs) peuvent augmenter les énergies de l'orbitale moléculaire la plus haute occupée (HOMO) et l'orbitale moléculaire la plus basse inoccupée (LUMO) par rapport à celle de la molécule nue (M) en permettant une modification significative des propriétés électroniques moléculaires [8]. (Figure III.1)

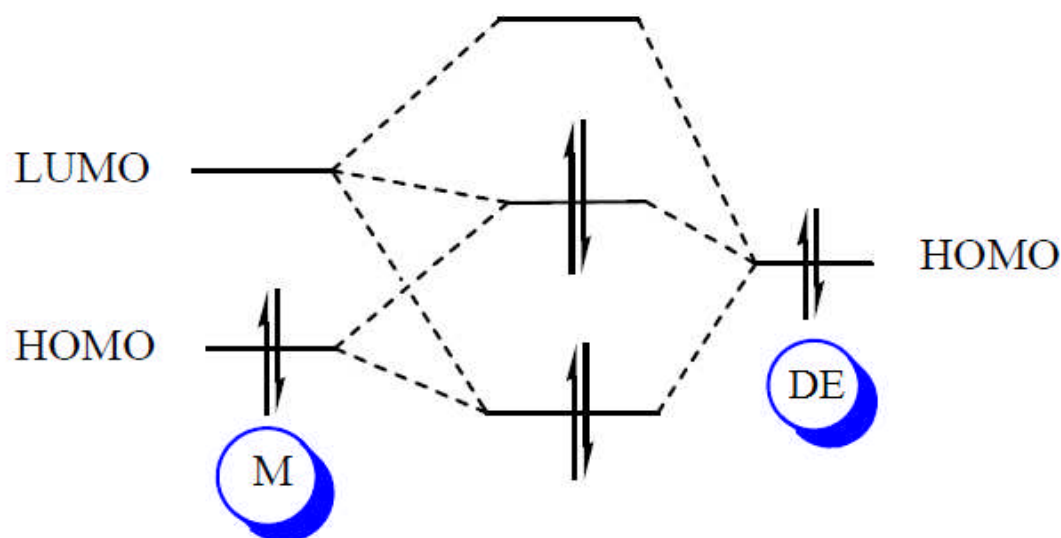


Figure III.1 : Influence du niveau énergétique du groupe donneur (DE). [8]

III.1.1.2. L'effet des substituant accepteurs

Les substituant AE (Substituants accepteurs) peuvent diminuer les énergies de l'orbitale moléculaire la plus basse inoccupée (LUMO) et l'orbitale moléculaire la plus haute occupée (HOMO) par rapport à celle de la molécule nue (M), en permettant une modification significative des propriétés électroniques moléculaires [8]. (Figure III.2)

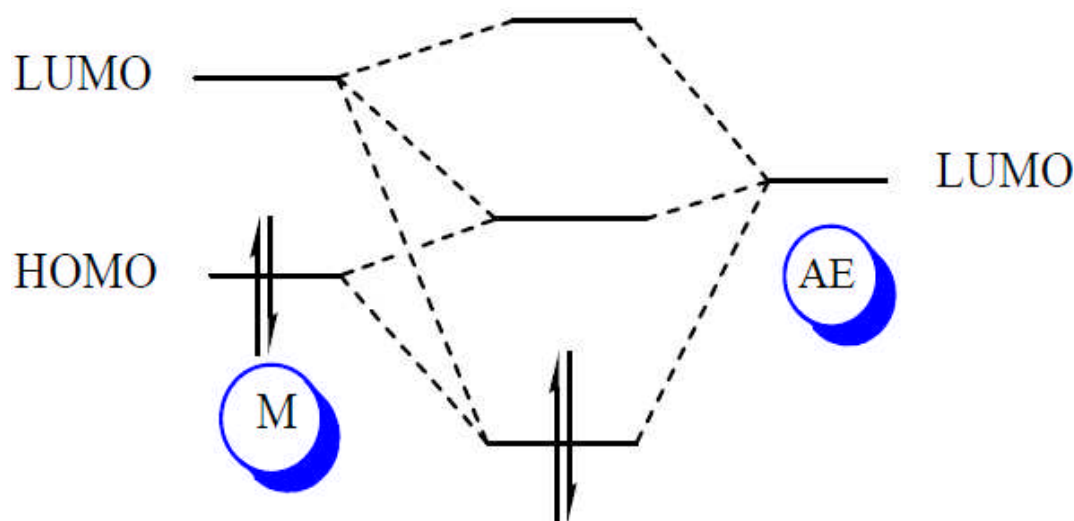


Figure III.2 : Influence du niveau énergétique du groupe accepteur (AE). [8]

III.1.2. surface de potentiel électrostatique moléculaire (MEPS)

Le potentiel électrostatique moléculaire est l'énergie potentielle d'un proton à un emplacement particulier à près d'une molécule.

- Le potentiel électrostatique négatif correspond à une attraction du proton par la densité électronique concentrée dans les molécules (de doublets libres, liaisons- π , etc.) (coloré aux nuances de rouge).
- Le potentiel électrostatique positif correspond à la répulsion du proton par le noyau atomique dans les régions où existe la densité électronique faible et la charge nucléaire est incomplètement blindée (coloré aux nuances de bleu). [8]
- Le potentiel électrostatique neutre ou il n'y'a ni attraction ni répulsion entre le proton et le noyau atomique (coloré aux nuances de vert).

Plus les différences rouge / bleu importantes, plus la molécule est polaire. Si la surface est largement blanche ou claires, la molécule est essentiellement non polaire.

Le MEPS peut être utilisé pour distinguer les régions sur la surface qui sont riches en électrons (soumis à une attaque électrophile) de celles qui sont pauvres en électrons (soumis à une attaque nucléophile) et il a été trouvé pour être un outil très pratique dans l'exploration de corrélation entre la structure moléculaire et la relation de propriété physico-chimique des molécules, y compris des biomolécules et des médicaments. [9,10]

III.2. Etude des propriétés structurales et électroniques du noyau de base

Nous avons étudié en détail les paramètres structuraux et électroniques de la conformation privilégiée du noyau de base du THIAZOLINONE

On a utilisé les méthodes de calcul théorique suivantes :

- PM3 : méthode semi empirique (logiciel HyperChem 7.0)
- DFT/B3LYP : la théorie de densité fonctionnelle (la base : 6-311G (d,p)) (logiciel Gaussian09)
- Ab initio/HF : méthode de la mécanique quantique (la base : 6-311G (d,p)) (logiciel Gaussian09)

Le but de notre étude est de calculer les caractéristiques structurales et électroniques avec des différentes méthodes de calcul théorique.

Les calculs visent les caractéristiques suivantes :

- longueurs des liaisons (Tableau III.1).
- Les angles de valences formés par trois atomes liés (Tableau III.2).
- Les angles dièdres formés par quatre atomes successifs (Tableau III.2).
- Les charges de Mulliken de chaque atome (Tableau III.3).

Les paramètres géométriques de THIAZOLINOE ont été optimisés par les méthodes Ab initio/HF et la méthode DFT, Les résultats de calcul sont donnés dans le tableau III.1 et le tableau III.2. La structure et la numérotation des atomes correspond de la molécule est présentée dans la figure III.3.

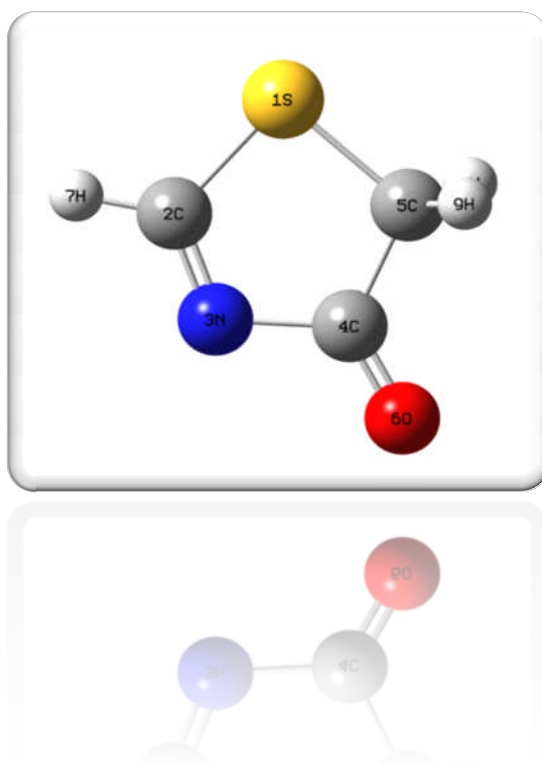


Figure III.3 : le noyau de base de thiazolinone. (Gaussian 09)

Tableau III.1: Résultats de calcul des longueurs des liaisons (angström) de noyau de base thiazolinone

thiazolinone	Ab initio/HF 6-311G(d,p)	DFT/(B3LYP) 6-311G (d,p)
S1-C2	1,75	1,77
S1-C5	1,80	1,82
C2-N3	1,25	1,27
C2-H7	1,07	1,08
N3 -C4	1,41	1,42
C4-C5	1,53	1,54
C4-O6	1,17	1,19
C5-H8	1,08	1,08
C5-H9	1,08	1,08

Tableau III.2 : Résultats de calcul des angles de valence et les angles de torsion de noyau de Base THIAZOLINONE.

Paramètres		Ab-initio/HF 6-311G (d,p)	DFT/ (B3LYP) 6-311(d,p)
Angle de valence (degré)	(C2,S1,C5)	88.667	88.232
	(S1,C2,N3)	120.319	120.617
	(S1,C2,H7)	117.879	117.202
	(N3,C2,H7)	121.801	122.180
	(C2,N3,C4)	111.790	111.624
	(N3,C4,C5)	113.167	112.727
	(N3,C4,O6)	124.092	124.555
	(C5,C4,O6)	122.748	122.859
	(S1,C5,C4)	106.056	106.798
	(S1,C5,H8)	111.179	110.773
	(S1,C5,H9)	111.176	110.768
	(C4,C5H,8)	109.460	109.657
	(C4,C5,H9)	109.458	109.654
	(H8,C5,H9)	109.440	109.157
Angle de torsion (degré)	(C5,S1,C2,N3)	0.0137	0.053
	(C5,S1,C2,H7)	179.985	180.025
	(C2,S1,C5,C4)	0.0052	0.037
	(C2,S1,C5,H8)	118.895	119.325
	(C2,S1,C5,H9)	118.902	119.394
	(S1,C2,N3,C4)	0.0171	0.048
	(H7,C2,N3,C4)	180.012	180.035
	(C2,N3,C4,C5)	0.011	0.0128
	(C2,N3,C4,O6)	179.985	180.010
	(N3,C4,C5,S1)	0.002	0.0233
	(N3,C4,C5,H8)	120.030	120.059
	(N3,C4,C5,H9)	120.021	120.098
	(O6,C4,C5,S1)	179.9946	180.025
	(O6,C4,C5,H8)	59.9664	59.942
(O6,C4,C5,9)	59.9815	59.899	

Tableau III.3 : Résultats de calcul des charges de Mulliken de noyau de base THIAZOLINONE

Atomes	Ab initio/HF	DFT/B3LYP
	6-311G(d,p)	6-311G (d,p)
S1	0,16	0.12
C2	0,10	0.19
N3	-0,25	-0.37
C4	0,29	0.45
C5	-0,03	-0.02
O6	-0,27	-0.38
H7	0.17	0.19
H8	0.17	0.19

- Interprétation**

D'après les résultats obtenus, on peut noter une bonne corrélation et une similitude entre les valeurs calculées pour les paramètres géométriques.

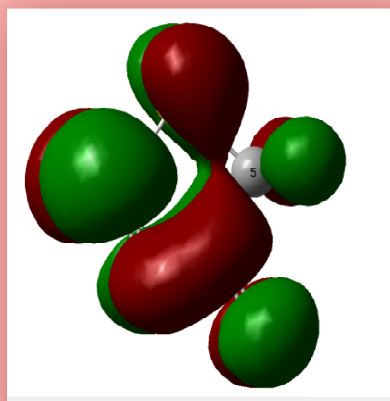
Pour les longueurs de liaison, on remarque un écart varie de **0Å** à **0.02Å** entre les résultats obtenus par la méthode HF et les résultats obtenus par la méthode DFT .pour les angles de valence, l'écart varie de **0.1°** à **0.7°** et entre les résultats obtenus par la méthode HF et DFT.

La géométrie de THIAZOLINONE est pseudo plane dont les angles dièdres de cycle dans cette molécule varient entre **0.0128** et **180.035** degré.

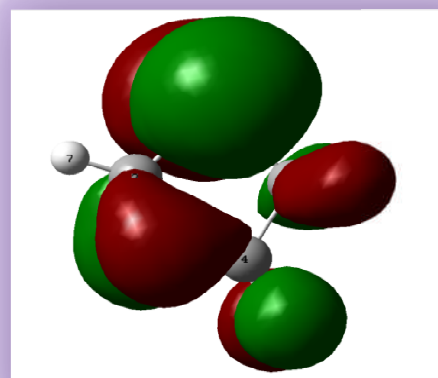
Concernant les charges de Mulliken l'écart varie entre **0** et **0.16**, donc on peut dire que les résultats obtenus par les différentes méthodes (HF, DFT) sont presque similaire.

Les longueurs des liaisons sont en fait intermédiaires entre celle d'une liaison simple et d'une liaison double. Il y a donc un renforcement des liaisons simple (S-C1 et S-C5 C5-C4 et N-C3) au détriment des liaisons doubles (C=N ET C=O). Ces liaisons possèdent à des degrés divers un caractère intermédiaire entre liaison simple et liaison double. Ces valeurs traduisent la présence d'une résonance électronique du noyau de base THIAZOLINONE.

Selon les charges de Mulliken (tableau III.3), on peut voir que les atomes O, N, C5 ont des charges négatives ce qui conduit à une substitution électrophile, alors que les atomes S1, C2 et C4 ont des charges positives qui conduisent vers un site préférentiel pour une attaque nucléophile. Donc les substitutions électrophiles sur le noyau THIAZOLINONE sont extrêmement difficiles à l'atome de carbone à cause la charge positive sur cette atome (C2=0,102) qui peut être attribuée à l'effet de retrait des électrons de l'atome d'azote, et on voit ça clairement dans (Figure III.4) qui représente la localisation des orbitales frontières HOMO et LUMO.



LUMO



HOMO

Figure III.4 : Les orbitales frontières HOMO et LUMO de THOIAZOLINONE.

L'aspect important de la théorie des électrons frontières est l'accent mis sur les orbitales moléculaires les plus hauts occupés et les plus basse vacantes (HOMO et LUMO), donc au lieu de penser à la densité électronique totale dans un nucléophile, nous devrions penser à la localisation de l'orbitale HOMO parce que les électrons de cette orbitale sont plus libre de participer à la réaction. De même, la théorie des orbitales frontières prédit qu'un site où la plus basse orbitale inoccupée est localisée est un bon site électrophile.

Les orbitales frontières HOMO et LUMO de l'état fondamental du THIAZOLINONE sont représentés dans la figure III.4. On peut constater que l'orbitale moléculaire HOMO se concentre principalement sur l'atome N3 et O6 et répartie aussi sur le cycle de

THIAZOLINONE avec une certaine délocalisation le long des liaisons S1-C5, C2=N3 et N3-C4 et C4=O6 tandis que l'orbitale moléculaire LUMO se situe principalement sur les deux atomes de carbone C2-C5 et se répartie aussi sur tous les atomes constitutif de la molécule avec une certaine délocalisation le long de N3-C4 et C2-S1-C5. Cette distribution des orbitales frontières ont montrant l'existence de la délocalisation des électrons π dans le système conjugué de la molécule.

MEPS est un facteur important qui nous permet de confirmer la distribution de la région de potentiel électrostatique de taille et de forme des molécules, ainsi que la physiologie totale des molécules. [14]

Une partie de la molécule qui a un potentiel électrostatique négatif est sensible à une attaque électrophile. Les régions rouge et bleu dans la carte MEPS se réfèrent aux régions des potentiels positives et négatifs et correspondent aux régions riches en électrons et pauvre en électrons respectivement tandis que la couleur verte signifie un potentiel électrostatique neutre. [15]

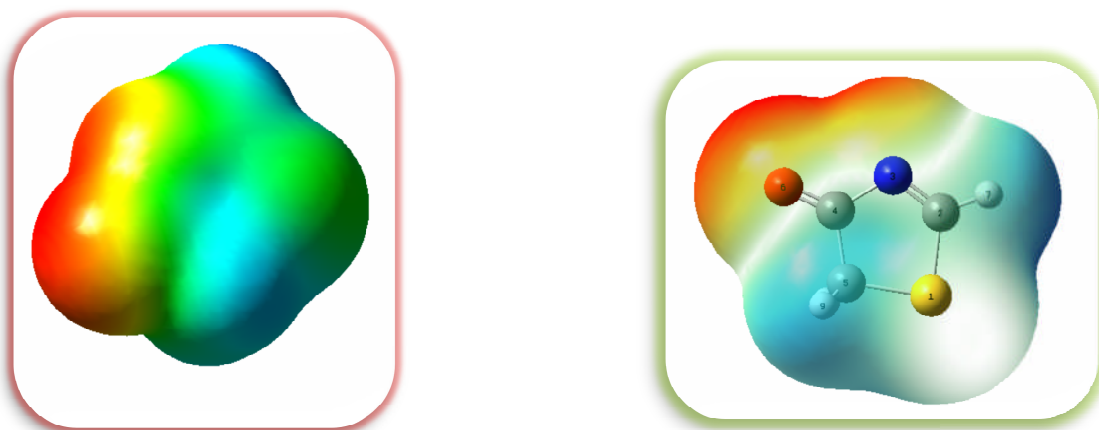


Figure III.5 : Représentation 2D et 3D de la carte MEPS. (Gaussian 09)

La carte MEPS de THIAZOLINONE (Figure III.5) suggère qu'il existe deux régions riches en électrons (jaune vers rouge) autour l'atome d'azote N3 et d'oxygène O6 du cycle hétérocyclique. L'atome d'azote et d'oxygène reflètent la région la plus électronégatif et ont un excès de charge négative, la couleur verte autour les deux atomes de carbone et l'atome de soufre caractérise une région neutre. Les hydrogènes qui sont attachés aux atomes des carbones contiennent le maximum de charge positive (bleu foncé).

III.3. Etude de l'effet de la substitution sur le squelette de base de THIAZOLINONE .

Pour avoir l'effet de la substitution sur les paramètres électroniques et énergétiques et leur incidence sur la stabilité et la réactivité chimique de la molécule étudiée, deux séries de molécules substituées ont été étudiées (Figure III.6). La première série comporte des molécules substituées par des électroattracteurs (cyanure, chlore) et la deuxième série comporte des molécules substituées par des substituants électrodonneurs (méthyles, éthyles)

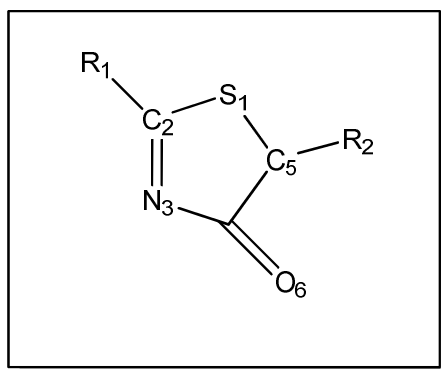


Figure III.6 : Représentation des dérivés de THIAZOINONE. (chemDraw)

Les différentes positions des substitutions pour les deux séries sont présentées dans le tableau suivant (Tableau III.4) :

Tableau III.4 : Les deux séries de THIAZOLINONE substitués.

Série 1 (A)	Série 2(B)
R1 = Cl, R2 = Cl	R1 = C2H5, R2 = C2H5
R1 = Cl, R2 = H	R1 = C2H5, R2 = H
R1 = CN, R2 = CN	R1 = CH3, R2 = CH3
R1 = CN, R2 = H	R1 = CH3 , R2 = H
R1 = H, R2 = Cl	R1 = H, R2 = C2H5
R1 = H, R2 = CN	R1 = H, R2 = CH3

III.3.1. Effet d'un substituant électroattracteur de THIAZOLINONE.

Tableau III.5 : les valeurs énergétiques de THIAZOLINONE et les dérivés de la série « A »

Composé	Système	HOMO (a.u)	LUMO (a.u)	ΔE (a.u)	μ (Debye)
ODZ	THIAZOLINONE	-0,07	-0,27	0,20	3,44
A1	2,5-dichloro thiazolinone	-0,10	-0,29	0,19	3,20
A2	2-chloro thiazolinone	-0,08	-0,28	0,20	3,37
A3	2,5-dicyano thiazolinone	-0,14	-0,31	0,17	3,34
A4	2-cyano- thiazolinone	-0,13	-0,29	0,16	4,11
A5	5-chloro- thiazolinone	-0,10	-0,28	0,18	3,65
A6	5-cyano- thiazolinone	-0,29	-0,10	-0,19	4,09

ΔE :gap énergétique « HOMO- LUMO » par DFT (logiciel Gaussian 09)

μ : moment dipolaire par DFT (logiciel Gaussian 09)

- **Interprétation**

Il est indiqué que si le moment dipolaire total de certaine structure augmente alors sa réactivité moléculaire augmente aussi et par conséquent la structure donnée devient en interaction plus fortement avec d'autres systèmes en solution. [16]

On remarque que la polarité augmente par rapport au noyau de base et la dérivée la plus polaire est le 2-cyano-thiazolinone (composé A4) avec un moment dipolaire $\mu= 4.110$ Debye, Donc le composé A4 est le plus soluble dans les solvants polaires que les autres dérivées.

La présence des groupes électroattracteurs dans la structure des THIAZOLINONE provoque la diminution des énergies des orbitales HOMO et LUMO (tableau III.5).

Et on peut noter que la LUMO la plus basse en énergie est du composé 2-cyano-THIAZOLINONE (composé A4) $E_{LUMO}= -0.29$ a.u., pour les composés monosubstitués avec un gap énergétique $\Delta E= 0.16$ a.u. et de 2,5-dicyano THIAZOLINONE (composé A3) $E_{LUMO}= -0.31$ a.u., pour les composés disubstitués ,aussi on observe que le composé 5-cyano-THIAZOLINONE (composé A6) a le plus petit gap énergétiques $\Delta E= -0.19$ a.u

Quand l'écart énergétique HOMO-LUMO est élevé, l'écoulement des électrons à l'état d'énergie plus élevée est difficile, ce qui rend la molécule dure et moins réactif. D'autre part, le gap énergétique HOMO-LUMO plus faible, a pour conséquence un écoulement facile des électrons, ce qui rend la molécule molle [17].

Le (composé A6.) est prévu pour être plus réactif chimiquement, car ce composé présente un faible gap énergétique HOMO-LUMO (-0.19 a.u.) (Tableau III.5)

Tableau III.6 Les charges de Mulliken de noyau de base THIAZOLINONE et les dérivées série « A » par la méthode DFT/B3LYP (6-311G (d,p)).

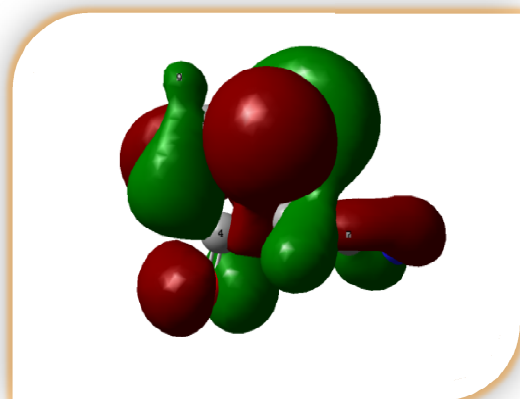
Composé	ODZ	A1	A2	A3	A4	A5	A6
1 S	0,1627	0,3004	0,2328	0,3136	0.2420	0,2341	0,2449
2C	0,1026	-0,0292	-0,0369	0,0404	0.0183	0,1207	0,1317
3N	-0,2516	-0,2328	-0,2374	-0,2394	-0.2435	-0,2458	-0,2467
4C	0,2946	0,3636	0,3005	0,3667	0.3080	0,3580	0,3593
5C	-0,0366	-0,4626	-0,4283	-0,4241	-0,4326	-0,2168	-0,1859
6O	-0,2716	-0,2370	-0,2641	-0,2253	-0,2524	-0,2421	-0,2423
Chloro2		0,0555	0,0374	-	-	-0,008	-
Chloro 5		-0,0003	0,1980	-	-	-	-
C-cyano 2		-	-	0,1367	0,1282	-	-
C-cyano 5		-	-	0,1412	-	-	-
N-cyano 2		-	-	-0,1620	0,1747	-	-
N-cyano 5		-	-	-0,1900		-	-

La charge atomique négative sur les atomes d'oxygène et d'azote est la charge atomique positive sur le atome soufre augmente considérablement pour les dérivés cyanure, chlore .(Tableau III.6).

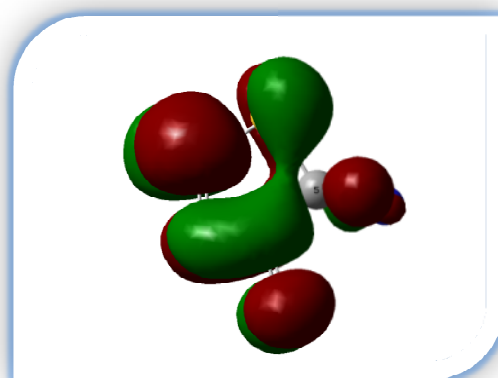
Le carbone C2 (**composé A6**) présente une charge positive (**0.13**), cet atome est privilégiés pour subir une attaque nucléophile et le carbone C5 présente une charge négative (**-0,18**) cet atome cet atome est privilégiés pour subir une attaque électrophile (tableau III.6).

Ce résultat est conforté par le gap énergétique HOMO-LUMO le plus bas (**-0.19 a.u.**)

(Tableau III.6) ce qui montre la réactivité chimique du **composé A6**.



HOMO



LUMO

Figure III.7 : Représentation des orbitales frontières HOMO et LUMO de composé «A6»

III.3.2. Effet d'un substituant électrodonneur de THIAZOLINONE.

Tableau III .7 : Les valeurs énergétiques de thiazolinone et les dérivés de la série « B »

Composé	Système	HOMO (a.u.)	LUMO (a.u.)	ΔE (a.u.)	M (Debye)
ODZ	THIAZOLINONE	-0.07	-0.27	0,20	3.44
B1	2,5-diéthyl- Thiazolinone	-0.066	-0.268	0,20	3.360
B2	2-éthyl- Thiazolinone	-0.067	-0.342	0,270	3.518
B3	2,5-diméthyl- Thiazolinone	-0.068	-0.344	0,276	3.549
B4	2-méthyl- Thiazolinone	-0.069	-0.394	0,325	3.417
B5	5-éthyl- Thiazolinone	-0.070	-0.368	0,298	3.654
B6	5-méthyl- Thiazolinone	-0.076	-0.354	0,278	3.366

ΔE : l'écart énergétique HOMO- LUMO par DFT (logiciel Gaussian 09)

μ : moment dipolaire par DFT (logiciel Gaussian 09)

On remarque que la polarité augmente par rapport au noyau de base et la dérivée la plus polaire est le 5-éthyl- thiazolinone (composé B5) avec un moment dipolaire $\mu = 3.65$ Debye, Donc le composé B5 est le plus soluble dans les solvants polaires que les autres dérivées.

La présence des groupes électrodonneurs dans la structure des THIAZOLINONE provoque l'augmentation des énergies des orbitales HOMO (tableau III. 7) , Et on remarque que l'HOMO la plus haute en énergie est du composé 2,5-diéthyl- thiazolinone (composé B1) $E_{HOMO} = -0.066$ a.u. pour les composés disubstitués, et de composé 2-éthyl-thiazolinone (composé B 2) $E_{HOMO} = -0.067$ a.u. pour les composés monosubstitués, aussi on observe que ces deux composés ont les plus petits gaps énergétiques $\Delta E = 0.20$ a.u. Pour le composé B1 et $\Delta E = 0.27$ a.u. Pour le composé B2.

Quand l'écart énergétique HOMO-LUMO est élevé, l'écoulement des électrons à l'état d'énergie plus élevée est difficile, ce qui rend la molécule dure et moins réactif. D'autre part, le gap énergétique HOMO-LUMO plus faible, a pour conséquence un écoulement facile des électrons, ce qui rend la molécule molle, ceci gouverné par le principe de HSAB (Hard Soft Acid and Base). [17]

Selon le principe HSAB (Hard and Soft Acids and Bases), les bases dures ont l'orbitale moléculaire le plus haut occupé de basse énergie, et les acides dures ont l'orbitale moléculaire le plus basse vacante de haut énergie. [18]

On déduit que B1 est plus réactifs chimiquement et que le noyau devenu plus mou avec un caractère nucléophile après chaque addition d'un groupe éthyl.

Tableau III.8 Les charges de Mulliken de noyau de base THIAZOLINONE et les dérivées série « B » par la méthode DFT/B3LYP (6-311G (d,p)).

Composé	ODZ	B1	B2	B3	B4	B5	B6
1 S	0,162	0.150	0.148	0.154	0.146	0.166	0.183
2C	0,102	0.008	-0.002	-0.026	-0.034	0.107	0.130
3N	-0,251	-0.282	-0.279	-0.271	-0.267	-0.255	-0.376
4C	0,294	0.346	0.299	0.341	0.298	0.343	0.550
5C	-0,036	-0.211	-0.048	-0.223	-0.044	-0.209	-0.147
6O	-0,271	-0.289	-0.277	-0.287	-0.277	-0.284	-0.434
C1-éthyl 2	-	0.062	0.077	-	-	-	-
C2- éthyl 2	-	0.059	0.082	-	-	-	-
C1- éthyl 5	-	0.076	-	-	-	0.067	-
C2- éthyl 5	-	0.079	-	-	-	0.064	-
C-méthyl 2	-	-	-	0.175	0.178	-	-
C-méthyl 5	-	-	-	0.136	-	-	0.094

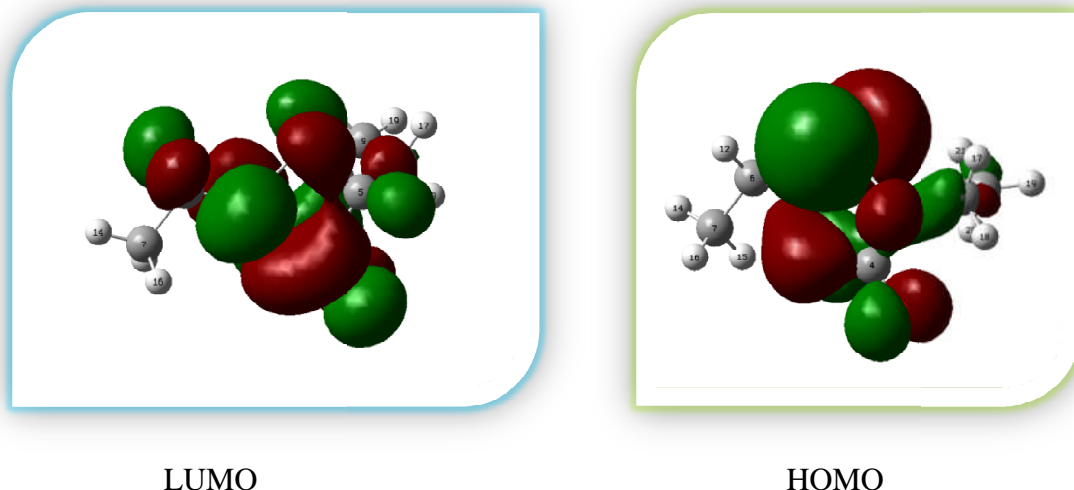
La charge atomique négative sur les atomes d'oxygène et d'azote est augmentée considérablement pour les dérivés éthyl et méthyle (**Tableau III.8**).

Dans les dérivés éthyle di-substitué, le 2,5-diéthyl- thiazolinone(composé B1) présente une charge positive sur le carbone C2 (**0.008**), cet atome est privilégié pour subir une attaque nucléophile et une charge négative sur le carbone C5(-0,211) cet atome est privilégié pour subir une attaque électrophile (**Tableau III.6**).

Dans les dérivés éthyle mono substitué, le 2,éthyl- thiazolinone(composé B2) présente une charge négative sur le carbone C2 et C5 (-0.002 et -0.048), ces atomes sont privilégiés pour subir une attaque électrophile (**Tableau III.6**).

Ce résultat est conforté par le gap énergétique HOMO-LUMO le plus bas (0.20 a.u.) (**Tableau III. 7**) ce qui montre la réactivité chimique du composé B1 .

Figure III.8 : Représentation des orbitales frontières HOMO et LUMO de composé « B1 »



III.4. Conclusion

- ☀ On a réalisé une comparaison structurale et électronique avec des différentes méthodes théoriques (Ab-initio, DFT) et on a trouvé une similitude entre les résultats obtenus par les deux méthodes.
- ☀ L'étude géométrique permet de voir clairement que la forme générale de thiazolinone est pseudo plane.
- ☀ L'étude de l'effet de la substitution sur notre noyau par les groupements donneurs : méthyle, éthyle, les groupements accepteurs : cyanure, chlorure se présente comme suit :
- ☀ L'influence de la substitution par un groupement électroattracteur sur thiazolinone montre que :
- ☀ La présence des groupes dans la structure de THIAZOLINONE provoque diminution des énergies des orbitales HOMO et LUMO.
- ☀ Par comparaison entre les gaps HOMO-LUMO on montre que les plus actives chimiquement sont :
- ☀ le composé (A6) pour les THIAZOLINONE monosubstitués.
- ☀ le composé (A3) pour les THIAZOLINONE disubstitués.
- ☀ le composé A4 est le plus soluble dans les solvants polaires que les autres dérivés.

- ✿ Le composé le plus actif est le composé (A6) par ce qu'il présente le plus faible gap HOMO-LUMO (-0.19a.u.).
 - ✿ Le carbone C2 (**composé A6**) présente une charge positive (**0.13**), cet atome est privilégié pour subir une attaque nucléophile et le carbone C5 présente une charge négative sur (**-0,18**) cet atome est privilégié pour subir une attaque électrophile.
- ✿ L'étude de l'effet de la substitution sur le noyau de base de THIAZOLINONE par un groupement électrodonneurs montre que :
- ✿ La présence des groupes électrodonneurs dans la structure des THIAZOLINONE provoque l'augmentation des énergies des orbitales HOMO et LUMO.
 - ✿ Par comparaison entre les gaps HOMO-LUMO on montre que les plus actives chimiquement sont :
 - ✿ le composé (B2) pour le THIAZOLINONE monosubstitués.
 - ✿ le composé (B1) pour le THIAZOLINONE disubstitués.
 - ✿ Le composé le plus actif est le composé (B1) par ce qu'il présente le plus faible gap HOMO-LUMO (0.20a.u.).
 - ✿ Dans les dérivés éthyle di-substitué, le 2,5-diéthyl- thiazolinone (composé B1) présente une charge positive sur le carbone C2 (**0.008**), cet atome est privilégié pour subir une attaque nucléophile et une charge négative sur le carbone C5 (-0,211) cet atome est privilégié pour subir une attaque électrophile (**Tableau III.6**).

Références bibliographiques

- [1]: P. Bultinck, H. De Winter, W. Langenaeker, J. P. Tollenaere, (Eds.), Computational Medicinal Chemistry for Drug Discovery, Marcel Dekker, New York, 2004.
- [2]: C.J. Cramer, Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models, 2ème édition, John Wiley & Sons Ltd, England, 2004.
- [3]: N. Melkemi, Thèse de Doctorat, Université de Biskra, 2013.
- [4]: E. R. Davidson, Chemical Reviews, 91, 649, 1991.
- [5]: D. Harkati, Thèse de doctorat, Université de Biskra, 2015.
- [6] : K. Fukui, Theory of Orientation and Stereoselection, Springer-Verlag, New York, 1975.
- [7] : P. Floch, Introduction à la chimie moléculaire par la théorie des orbitales frontières, École polytechnique, Palaiseau, 2005.
- [8] : A. Kerassa, Thèse de doctorat, Université de Biskra, 2015.
- [9] : I. Alkorta, J. J. Perez, International Journal of Quantum Chemistry, 57, 123–135, 1996.
- [10] : S. R. Gadre, I. H. Shrivastava, Journal of Chemical physics, 94, 4384–4390 1991.
- [11]: C.H. Wei, Acta Crystallographica C, 41, 1768, 1985.
- [12]: R. Sharma, N. Kumar, R. Yadav, Research & Reviews: Journal of Chemistry, 4, 2, 2015.
- [13]: J.S. Kwiatkowski, J. Leszczyński, I. Teca, Journal of Molecular Structure, /–436–437, 454, 1997.
- [14]: A. Bajpai, A. Diwedi, S. Pandey, A. pande , V. Narayan, International Journal of Engineering Trends and Technology, 6, 168-173, 2013.
- [15]:R. K. Srivastava, V. Narayan, A. Kumar, O. Prasad, L. Sinha, Research Journal of Recent Sciences, 1, 11-18 2012.
- [16]: M. Ibrahim and H. El-Haes, International Journal of Environment and Pollution, 23, 417–424, 2005.
- [17]: G.L. Miessler, D. A. Tarr, Inorganic Chemistry, 2ème édition, Prentice-Hall, USA, 1999.
- [18]: S. Belaidi, N. Melkemi, D. Bouzidi, International Journal of Chemical Research, 4, 135, 2012.

Chapitre IV

IV.1. Introduction

Plusieurs techniques *in silico* sont utilisés dans le processus dans la découverte et la conception de médicaments. La principale technique est les méthodes QSAR, qui étudient les relations qualitatives et quantitatives des structure-activité (QSAR) [1,2]. QSAR sont des tentatives pour corréliser entre les paramètres physico-chimiques de la structure chimique et leur activité biologique. La reconnaissance que les propriétés ont un effet majeur sur la réalisation d'expériences biologiques de recherche de drogue. La faible solubilité, la mauvaise perméabilité ou la stabilité dans le milieu d'essai modifie les données biologiques utilisées pour élaborer relations structure-activité (SAR), un aspect clé de la découverte de médicaments. Les biologistes utilisent des données de propriété pour optimiser les essais biologiques, des véhicules de dosage, et dans les voies *in vivo* de l'administration. Ainsi, les propriétés de la drogue comme sont devenus importants pour la découverte de la recherche biologique [3,4].

Les informations extraites à partir des résultats d'étude de QSAR peuvent être utilisées pour obtenir une meilleure connaissance des structures moléculaires et probablement le mode d'action au niveau moléculaire. Ces informations peuvent alors être utilisées pour prévoir les Propriétés physicochimiques et les activités biologiques de nouveaux composés ainsi que pour concevoir de nouvelles structures [5].

La thiazolinone et ses dérivés ont attiré une attention considérable depuis plusieurs années en raison de leurs activités biologiques importantes, anti-inflammatoires, antimicrobiens, antiprolifératifs, antiviraux, anticonvulsivant, antifongique et antibactérien. Dernières années, les dérivés de thiazolinone avec leur activité antitumorale sont devenus un nouveau point chaud. En outre, les travaux ont montré que les dérivés de la thiazolidinone étaient puissants inhibiteurs d'EGFR et HER-2. [6]

IV.2. Les propriétés QSAR qui caractérisant la structure moléculaire

IV.2.1. Volume et surface moléculaire

Le volume moléculaire est souvent calculé par la méthode des grilles [7]. Le volume d'un atome est déterminé à partir de rayon de Van der Waals R donné par :

$$\frac{4}{3} \pi R^3 \quad (1)$$

La figure IV.1 donne une représentation d'un atome dont le rayon de Van der Waals est R , entouré d'une grille tridimensionnelle avec même distance entre les points. Le centre de cette grille est le centre de l'atome et les bords de la grille correspondent au rayon de Van der Waals.

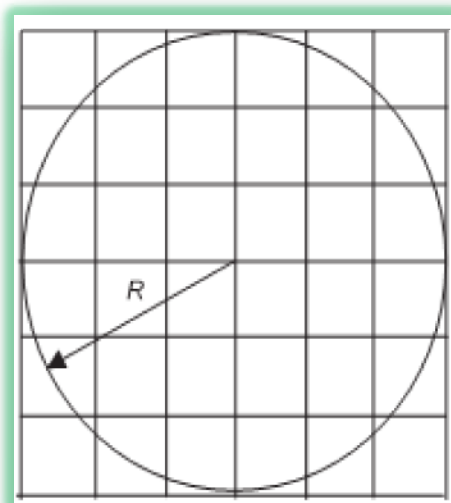


Figure IV.1 : Atome entouré par une grille. [8]

Pour chaque point de la grille, on calcul sa distance par rapport au centre et on détermine si le point de la grille se trouve à l'intérieur ou à l'extérieur de l'atome. Si n est le nombre total de points de grille et n_a le nombre de points qui se trouvent à l'intérieur de l'atome, le volume est donnée par :

$$\frac{V}{8R^3} = \frac{n_a}{n} \quad (2)$$

Pour un système polyatomique, nous devons donner une attention particulière aux points de la grille qui se trouvent dans la zone de recouvrement. Figure IV.2 montre deux atomes A et B, avec des rayons R_A et R_B . La zone de recouvrement est marquée par X.

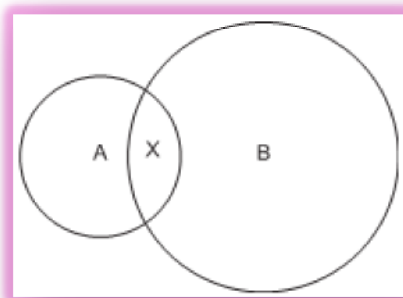


Figure IV.2 : Atomes A, B et la zone de recouvrement X. [8]

Nous savons que le volume de l'atome A est donné par $\frac{4}{3} \pi R^3$. Nous entourons maintenant l'atome B par une grille comme décrit ci-dessus, et nous testons chaque point de la grille à son tour. Si le point de la grille se trouve dans la sphère B, nous testons pour voir si elle se trouve dans la région X et donc déjà a été considérées comme faisant partie du volume d'atome A.

L'algorithme se produit jusqu'à ce que tous les atomes aient été testés. Le volume moléculaire est obtenu en additionnant toutes les contributions atomiques.

Il existe des méthodes similaires pour l'estimation de la surface moléculaire.

IV.2.2. Polarisabilité et réfractivité molaire

La polarisabilité d'une molécule est définie par la capacité de son système électronique de se déformer par un champ électrique externe, il joue un rôle important dans la modélisation de nombreuses propriétés moléculaires et des activités biologiques [09].

Une molécule très polarisée peut donner des attractions fortes avec d'autres molécules. La polarisabilité d'une molécule peut également améliorer sa solubilité aqueuse [10].

La réfractivité molaire (MR) est un critère important dans la mesure des facteurs stériques. Elle est généralement désignée comme une simple mesure du volume occupé soit par un atome individuel ou par un groupe d'atomes [11]. La réfractivité molaire est particulièrement importante dans une situation où le substituant possède les électrons π ou les doublets électroniques libres.

La réfractivité molaire est donnée par la relation suivante :

$$MR = \frac{(n^2-1)}{(n^2+2)} \cdot \frac{MW}{d} \quad (3)$$

Où

n : indice de réfraction.

MW : masse moléculaire.

d : densité.

MW/d : volume.

$(n^2 - 1) / (n^2 + 2)$: facteur correctif.

La détermination expérimentale de la polarisabilité basée sur l'équation de Lorentz-Lorentz. Cette équation établit une relation entre l'indice de réfraction d'une molécule et sa polarisabilité (α). La forme générale de cette équation est donnée par :

$$MR = \frac{(n^2-1)}{(n^2+2)} \cdot \frac{MW}{d} = \frac{4\pi}{3} N\alpha \quad (4)$$

IV.2.3. Énergie d'hydratation

La liaison hydrogène (ou liaison H) est de type électrostatique (charge partielle, dipôle) et stérique entre deux groupements d'une même molécule ou de deux molécules voisines.

La liaison hydrogène joue un rôle primordial dans la solubilité des molécules médicamenteuses et leurs interactions avec les récepteurs biologiques [12].

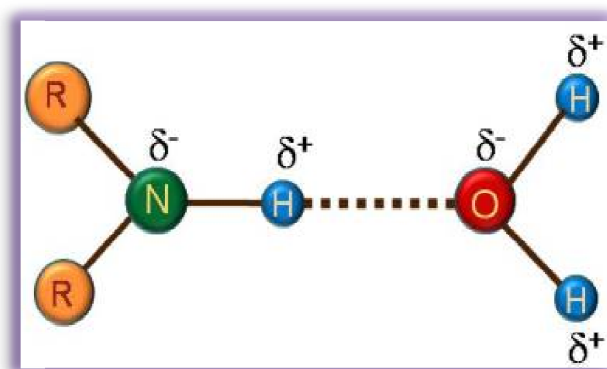


Figure IV.3 : La liaison hydrogène. [12]

Dans la figure IV.3, l'oxygène (O) est appelé l'accepteur (accepteur de proton H⁺) et l'azote (N) est appelé le donneur (donneur de proton H⁺).

Les liaisons hydrogènes sont à la fois plus longues et plus faibles que les liaisons covalentes établies entre les mêmes atomes. La solubilité des substances dans un milieu aqueux dépend fortement de leur capacité de former des liaisons hydrogènes avec l'eau. Hine et Mookerjee ont proposé un modèle qui considère que l'énergie libre des interactions entre les petites molécules et l'eau peut être estimée par une fonction additive de leurs groupes constitutifs [13].

Pour les petites molécules, dont tous les fragments accessibles au solvant, l'énergie libre d'hydratation est :

$$\Delta G_{Hyd} = \sum_{i=1}^N \Delta G_{fr_i} \quad (5)$$

Où ΔG_{fr_i} est l'énergie libre d'hydratation du fragment i et N est le nombre total de fragments dans l' molécule.

Dans le modèle proposé, les systèmes aromatiques sont traités dans une représentation de Kekulé pour l'analyse fragmentaire, mais l'énergie obtenue avec les groupes C=C doit être corrigée comme suit :

$$\Delta G_{Hyd_{aro}} = n \times \Delta G_{C=C} - m \times 1.8 \quad (6)$$

Où

n est le nombre de doubles liaisons dans la représentation de Kekulé, et m le nombre des centres aromatiques du système, par exemple :

dans le benzène $n = 3$ et $m = 1$.

dans le naphthalène $n = 5$ et $m = 2$.

Ce qui donne les valeurs -1.05 et -2.1 kcal/mole de l'énergie d'hydratation pour ces molécules respectivement.

IV.2.4. Coefficient de partition (Log P)

Le partage d'une molécule entre une phase aqueuse et une phase lipidique conditionne en partie ses propriétés biologiques telles que le transport, le passage à travers les membranes, la biodisponibilité (distribution et accumulation), l'affinité pour un récepteur et la fixation par une protéine, l'activité pharmacologique ou encore la toxicité.

Depuis les travaux de Collander à la fin des années 1950, puis ceux du groupe de Hansch quelques années plus tard, le coefficient de partage P d'une molécule dans un système biphasique constitué de deux solvants non-miscibles (le plus souvent le système n-octanol/eau),

est reconnu pour sa faculté à mimer le passage de cette molécule à travers les membranes biologiques. Pour des solutions diluées, ce coefficient de partage n-octanol/eau est le rapport de la concentration d'une molécule de soluté dans le n-octanol sur sa concentration dans l'eau lorsque le système biphasique est en équilibre [14].

Log P, est l'un des paramètres largement utilisées dans des études de relations structure-activité quantitatives (QSARs) dans les sciences pharmaceutiques, biochimiques, toxicologiques et dans les sciences de l'environnement. La lipophilie intéresse donc tout autant la communauté qui étudie les problèmes de santé humaine que celle qui est impliquée dans les problèmes de l'environnement.

Un médicament doit être caractérisé par une balance correcte entre ses propriétés hydrophiles et hydrophobes. Pendant leur parcours à travers du corps, les molécules médicamenteuses doivent se dissoudre dans les milieux aqueux de cytoplasme et des liquides extracellulaires ainsi que dans le milieu apolaires de la membrane cellulaire (**Figure IV.4**).

Ainsi, la solubilité dans des milieux à la fois polaires et apolaires joue un rôle important dans la disponibilité et de la distribution des médicaments.

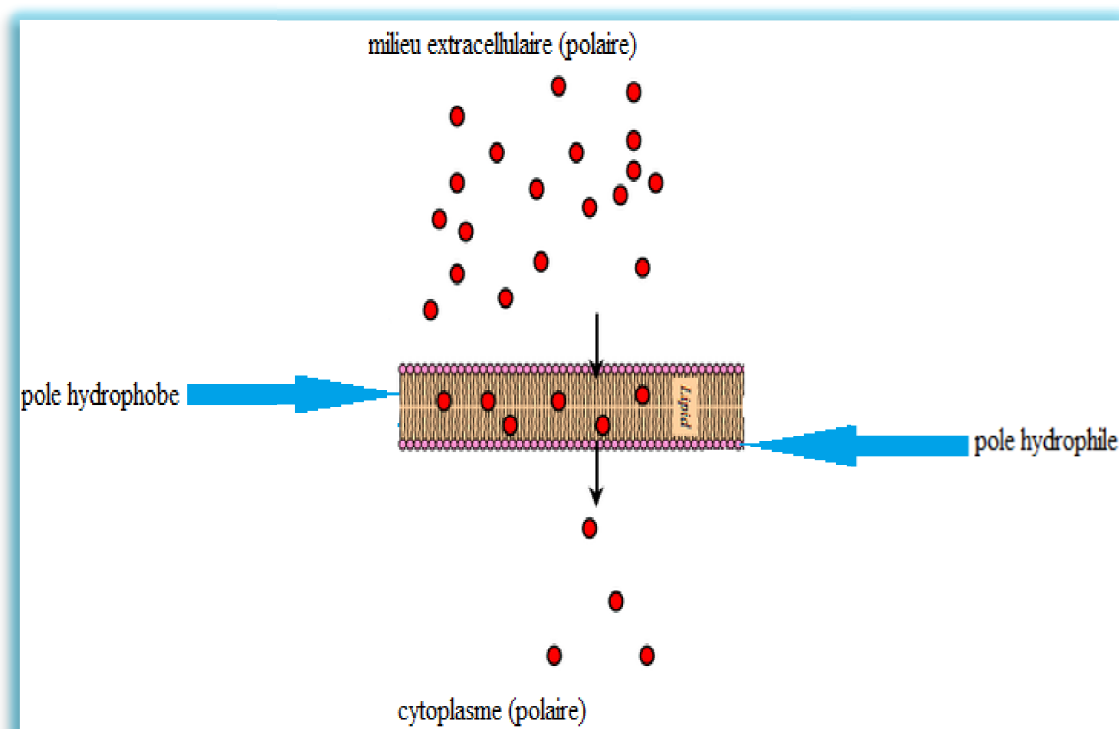


Figure IV.4 : Polarité des différents milieux cellulaires. [15]

Le coefficient de partage d'une substance chimique entre deux phases non miscibles est le rapport des concentrations à l'équilibre du composé dans la phase organique apolaire et la phase aqueuse.

Le solvant organique couramment utilisés pour mesurer expérimentalement le coefficient de partage des molécules médicamenteuses est le 1-octanol.

Le coefficient de partage P se calcule de la manière suivante :

$$P = \frac{\text{Concentration du composé en solution dans l'octanol}}{\text{Concentration du composé en solution dans l'eau}}$$

La phase aqueuse est habituellement tamponnée à pH 7,4.

Log P, est souvent appelée la constante de lipophilie d'une molécule. Une valeur positive pour log P, ($P > 1$), indique que le composé est lipophile. Une valeur négative pour log P, ($P < 1$) indique que le composé est hydrophile. La plupart des méthodes expérimentales de détermination de log P souffrent du même inconvénient, à savoir que leur domaine d'application est relativement étroit. D'autre part, du fait de la nature intrinsèque de certaines molécules, leurs log P sont inaccessibles à l'expérience.

C'est le cas en particulier des surfactants qui ont tendance à s'accumuler à l'interface du système biphasique au lieu de se disperser dans les deux phases [14]. Enfin, dans le domaine de la conception assistée par ordinateur ou dans le domaine de la chimie combinatoire, les chercheurs travaillent sur des modèles moléculaires avant même que les molécules aient été synthétisées.

Ceci explique le succès des nombreuses méthodes d'estimation de log P qui ont été décrites dans la littérature depuis plus de trente ans. Les plus anciennes sont des méthodes fragmentales dans lesquelles une molécule est divisée en fragments prédéfinis et les contributions correspondantes sont sommées pour conduire à une valeur estimée du log P [16,17].

Parmi les méthodes utilisées dans l'estimation de log P, on trouve la méthode Hansch. Cette méthode repose sur l'utilisation de paramètre d'hydrophobicité d'un substituant qui mesure l'intensité hydrophobe du substituant en question par rapport à celle de l'hydrogène. On peut mesurer log P expérimentalement pour un composé donné sans et avec le substituant X en utilisant l'équation suivante :

$$\Pi x = \log Px - \log PH \quad (7)$$

Une valeur positive de π indique que le substituant est plus hydrophobe que l'hydrogène.

Une valeur négative signifie que moins hydrophobe que l'hydrogène.

La méthode de Rekker permet de calculer le coefficient de partage octanol/ eau. Elle consiste à décomposer la molécule en fragments à chacun desquels on attribue une lipophilie f appelée constante fragmentale hydrophobe. La formule générale de Rekker est donnée par :

$$\text{Log P} = \sum f + k \cdot \text{CM} \quad (8)$$

Avec k entier et $\text{CM} = 0,219$ (l'entier k dépend du type d'interaction).

IV.3. Les propriétés « drug-like »

Bien que les chimistes médicaux et pharmaceutiques scientifiques aient utilisé les propriétés structurelles de diverses manières depuis de nombreuses années, les règles sont devenues plus importantes et définies dans le domaine du rapport par Lipinski et al. [3] de la «règle des 5», ou ce qui est devenu connu sous le nom des «règles de Lipinski ». Ces règles sont un ensemble de valeurs de propriété qui ont été tirés de la classification des propriétés physicochimiques des composés clés de la drogue, etc.

La règle de Lipinski [3] est la plus utilisée pour caractériser les composés « drug-like ». Nous rappelons que cette règle a pour but d'identifier et sélectionner les composés posant des problèmes d'absorption et de perméabilité, et qu'elle a été établie à partir d'une liste de composés ayant passé avec succès les tests cliniques de phase II. D'autres règles ont depuis été introduites.

Lipinski a défini un ensemble de règles permettant d'estimer la biodisponibilité d'un composé par voie orale à partir de sa structure bidimensionnelle (2D). Ces règles concernant les propriétés physico-chimiques ont été définies après l'analyse de 2245 médicaments commercialisés ou en phase finale de développement :

- Le poids moléculaire du composé ne doit pas être supérieur à 500 u.m.a.
- Le logarithme décimal du coefficient de partage eau / 1-octanol, noté $\log P$, doit être inférieur à 5.
- Le nombre de donneurs de liaisons hydrogène doit être inférieur à 5.
- Le nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène doit être inférieur à 10.

Les composés dont les propriétés physico-chimiques ne satisfont pas au moins 2 des règles sont fortement susceptibles de présenter des problèmes d'absorption ou de perméabilité.

La « règle des 5 » a été mise au point à partir de composés administrables par voie orale ayant passé avec succès la phase II des tests cliniques. Ce n'est donc pas une méthode pour distinguer les composés étant potentiellement des médicaments de ceux n'en étant pas, mais plutôt une méthode pour identifier les composés ayant une faible absorption ou une faible perméabilité.

IV.4. Etude des propriétés QSAR d'une série des vingt molécules bioactives des dérivés de THIAZOLINONE.

IV.4.1. Sélection d'une série bioactives de THIAZOLINONE.

Un objectif important de cette étude était d'évaluer le domaine physico-chimique des dérivés de THIAZOLINONE rapportés dans la littérature à une activité biologique. Nous avons sélectionné une série bio-actives de dérivés de THIAZOLINONE. Les structures des vingt de ses molécules bioactives sont représentées dans le Tableau IV.3.

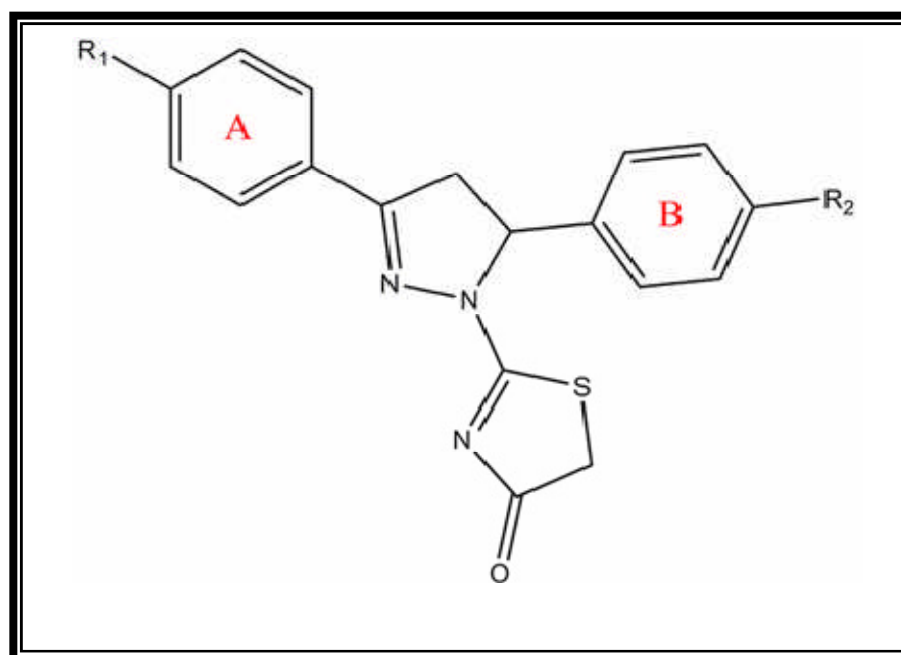
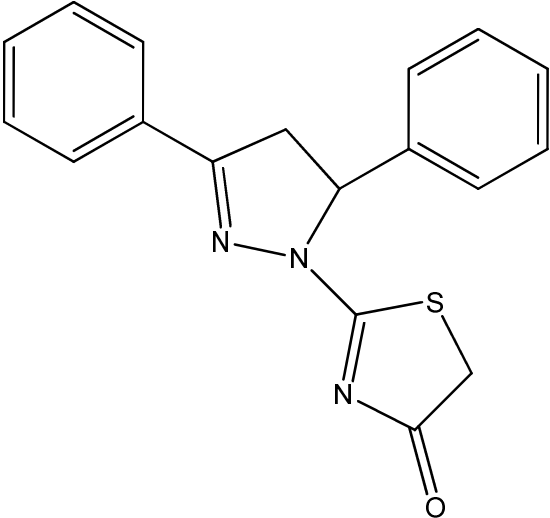
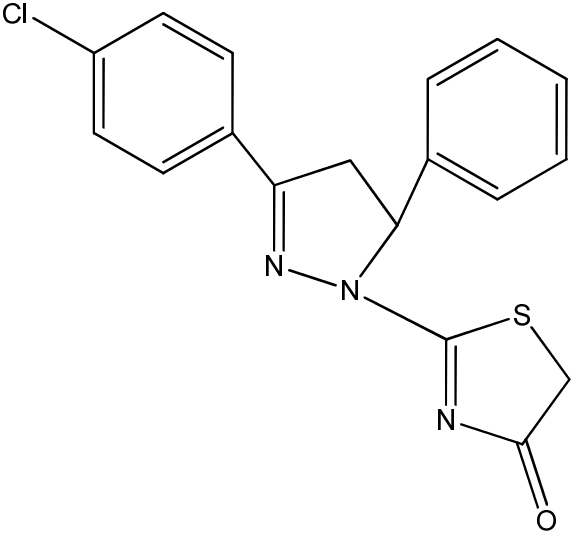
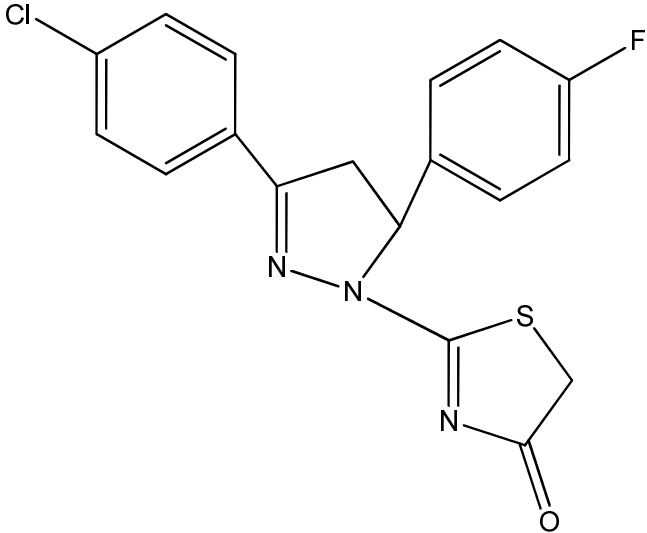
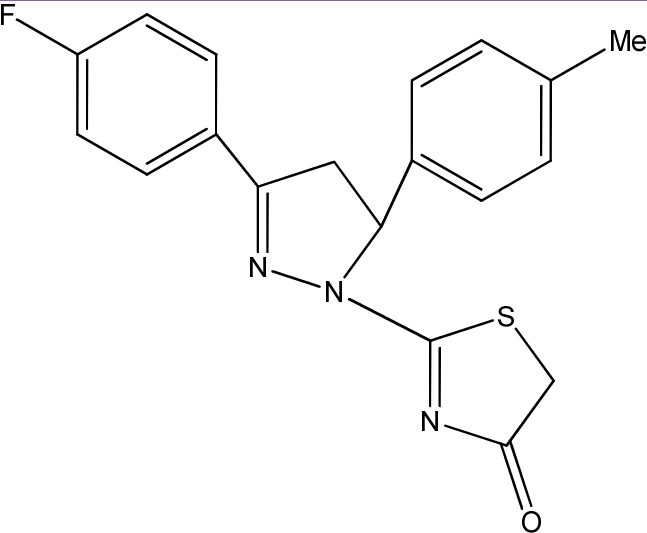
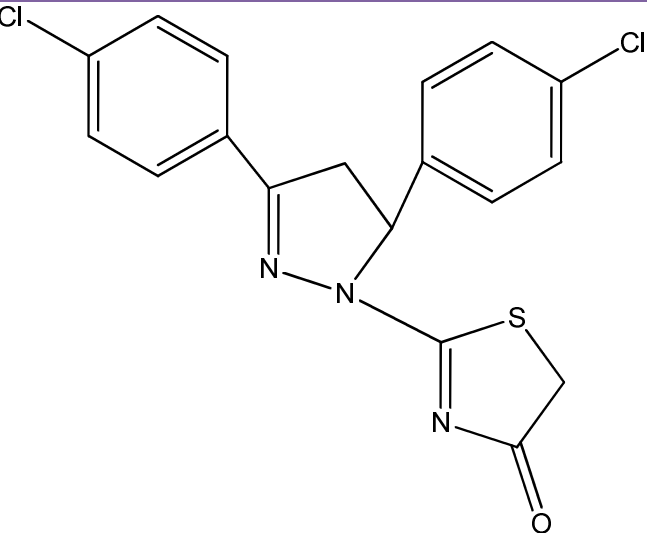
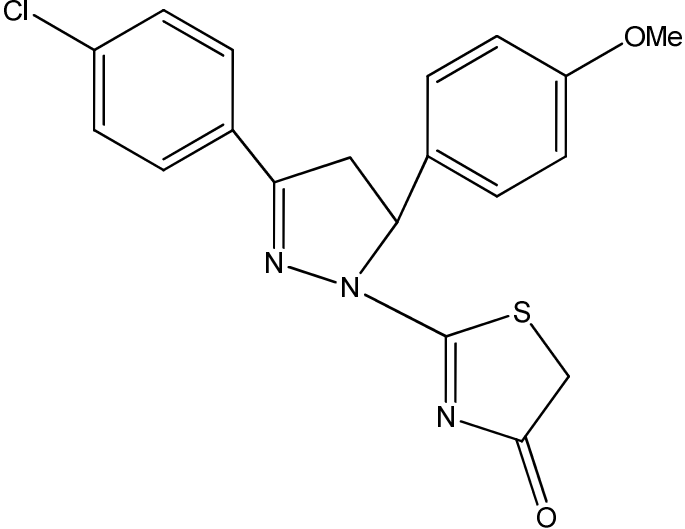
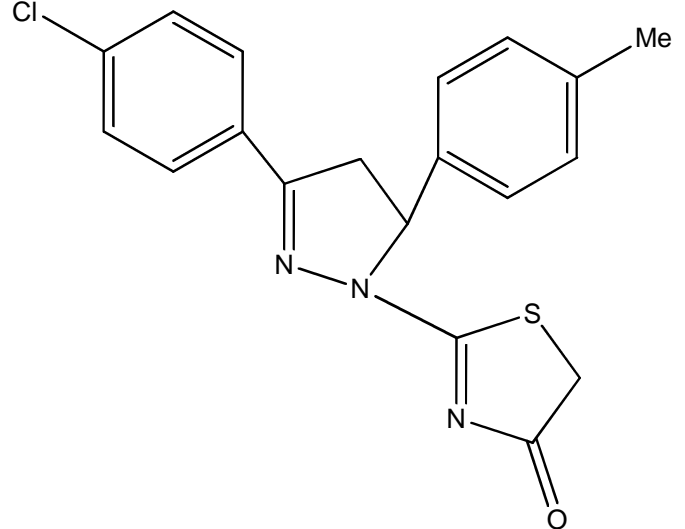
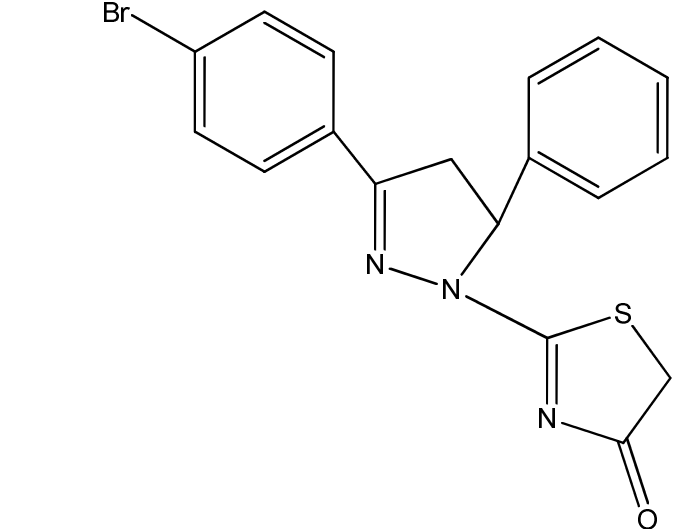


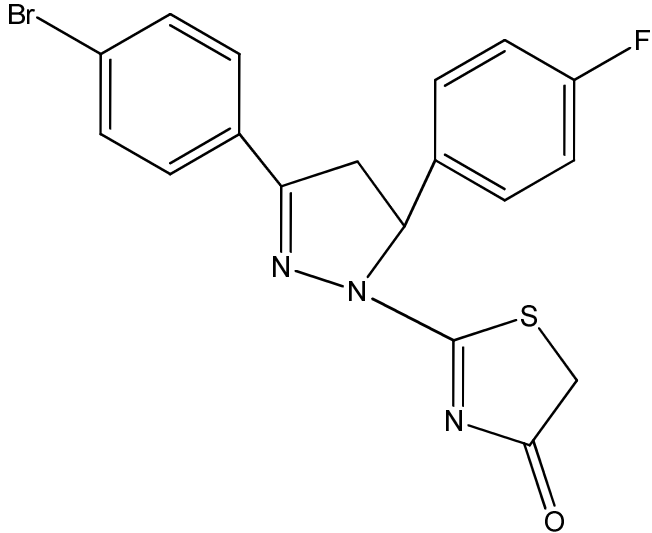
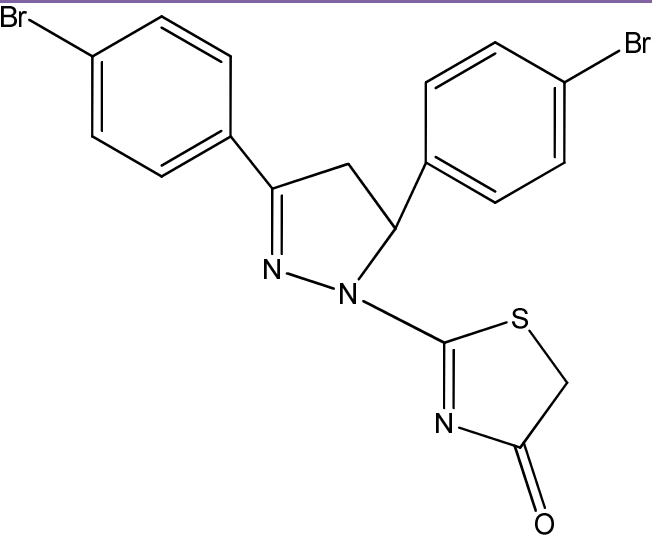
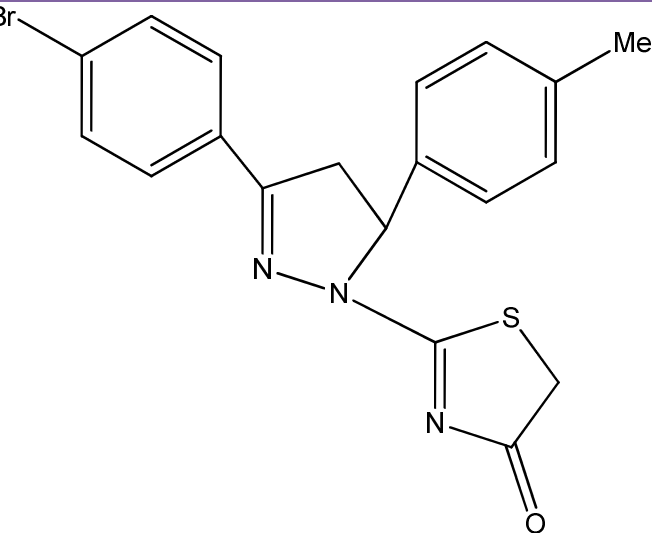
Figure IV5: Structure de dérivés de pyrazolyl- thiazolinone

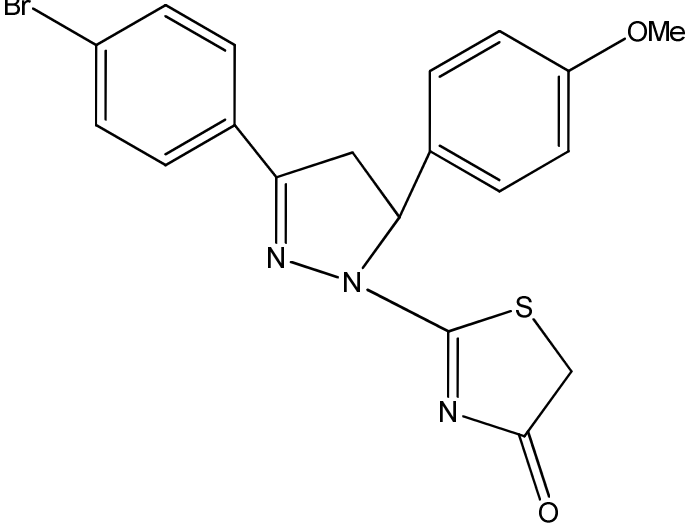
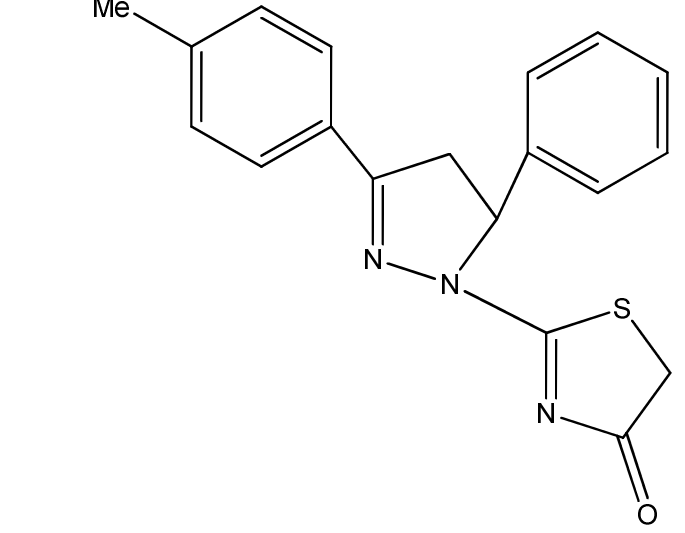
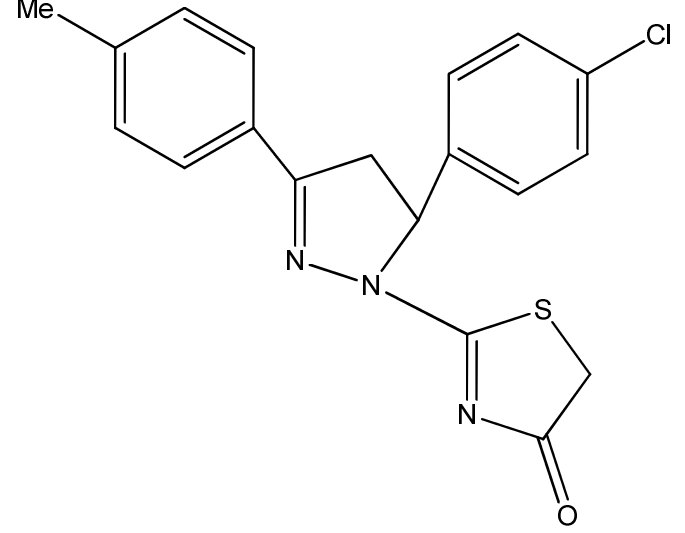
Tableau IV.1 : Structure chimique des dérivés deTHIAZOLINONZ .

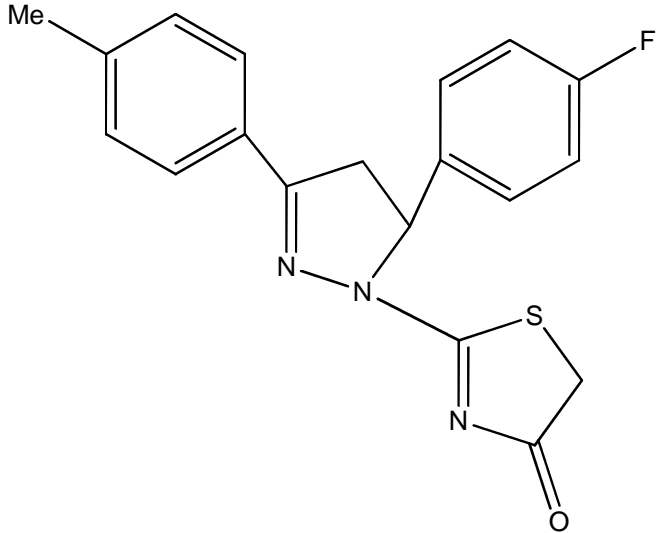
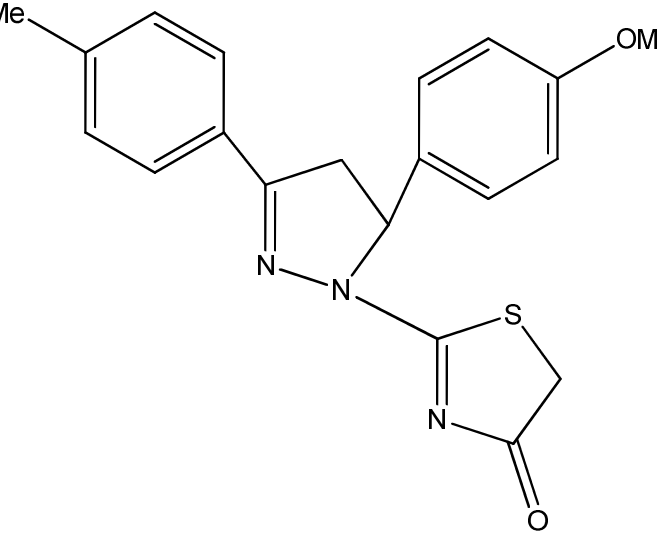
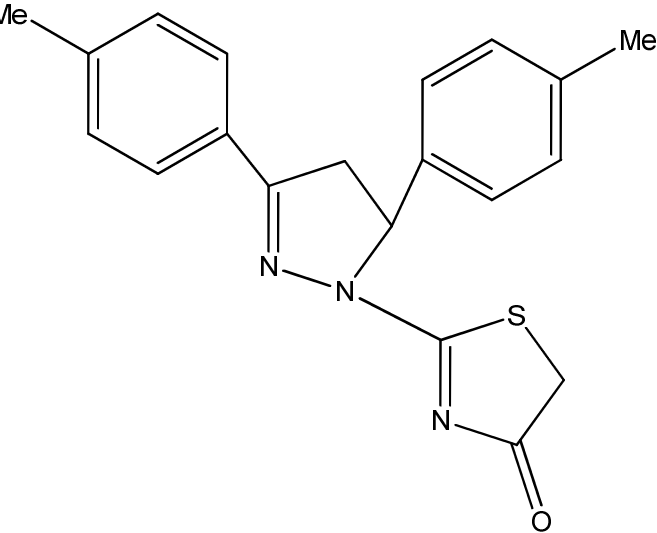
COMPOSES	STRUCTURES [6]	NOM[6]
01		2-(5-(phenyl)-3-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)thiazol-4(5H)-one
02		2-(3-(4-Chlorophenyl)-5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)thiazol-4(5H)-one

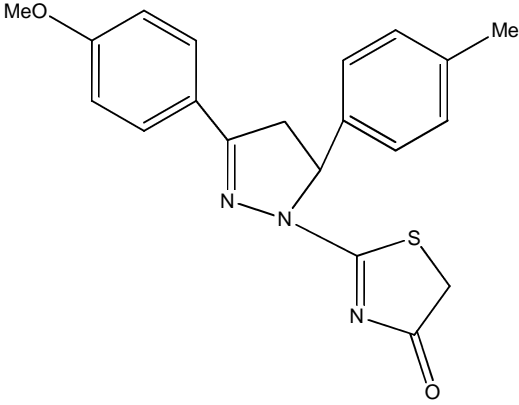
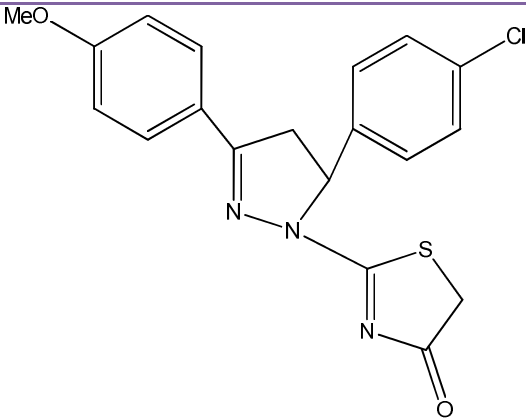
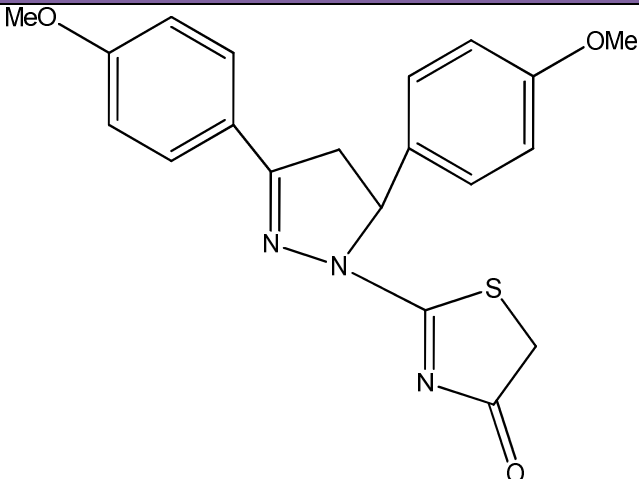
03		<p>2-(3-(4-Chlorophenyl)-5-(4-fluorophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)thiazol-4(5H)-one.</p>
04		<p>2-(3-(4-Fluorophenyl)-5-(p-tolyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)thiazol-4(5H)-one</p>
05		<p>2-(3,5-Bis(4-chlorophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)thiazol-4(5H)-one</p>

<p>06</p>		<p>2-(3-(4-Chlorophenyl)-5-(4-methoxyphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)thiazol-4(5H)-one</p>
<p>07</p>		<p>2-(3-(4-Chlorophenyl)-5-(p-tolyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)thiazol-4(5H)-one</p>
<p>08</p>		<p>2-(3-(4-Bromophenyl)-5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)thiazol-4(5H)-one</p>

08		2-(3-(4-Bromophenyl)-5-(4-fluorophenyl)-4,5-dihydro-1H -pyrazol-1-yl)thiazol-4(5H)-one
09		2-(3,5-Bis(4-bromophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)thiazol-4(5H)-one
10		2-(3-(4-Bromophenyl)-5-(4-p-tolyl)-4,5-dihydro-1H -pyrazol-1-yl)thiazol-4(5H)-one

<p>11</p>		<p>2-(3-(4-Bromophenyl)-5-(4-methoxyphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)thiazol-4(5H)-one</p>
<p>12</p>		<p>2-(5-Phenyl-3-p-tolyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)thiazol-4(5H)-one</p>
<p>13</p>		<p>2-(5-(4-Chlorophenyl)-3-(p-tolyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)thiazol-4(5H)-one</p>

15		2-(5-(4-Fluorophenyl)-3-(p-tolyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)thiazol-4(5H)-one
16		2-(5-(4-Methoxyphenyl)-3-(p-tolyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)thiazol-4(5H)-one
17		2-(3,5-Dip-tolyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)thiazol-4(5H)-one

18		2-(3-(4-Methoxyphenyl)-5-(p-tolyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)thiazol-4(5H)-one
19		2-(5-(4-Chlorophenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)thiazol-4(5H)-one
20		2-(3,5-Bis(4-methoxyphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)thiazol-4(5H)-one

Une caractérisation basée sur des profils de propriétés physico-chimiques tels que calculés Polarisabilité [18], le coefficient de partage (log P) [19], hydratation énergie [20,21], Volume moléculaire [22], surface et masse moléculaires [23]. Toutes les propriétés physicochimiques des vingt dérivés sélectionnés ont été optimisées par la méthode de semi-empiriques (champ de force PM3) puis calculées par le module « propriété QSAR » en utilisant le logiciel HyperChem 7,0.

Les résultats de calculs des paramètres physicochimiques de cette série sont représentés dans le tableau IV.2

Tableau IV.2 : Propriétés QSAR des dérivés de pyrazolyl-thiazolinone

Composé	Réfractivité molaire (Å ³)	Polarisabilité (Å ³)	Energie d'hydratation (kcal/mol)	Coefficient de partition (log P)	Masse moléculaire (uma)	Surface moléculaire (Å ²)	Volume moléculaire (Å ³)
01	100,02	35,86	-4,03	3,39	321,40	549,89	895,21
02	104,73	37,79	-3,70	3,17	355,84	576,67	937,82
03	104,86	37,70	-3,42	2,57	373,83	579,69	947,15
04	104,3	37,70	-2,97	3,54	335,42	576,17	962,42
05	100,02	35,86	-4,24	3,39	321,40	547,18	912,15
06	111,11	40,26	-5,48	2,17	385,57	315,34	1034,18
07	109,02	39,62	-2,65	3,32	369,87	605,41	1010
08	107,55	38,49	-3,81	3,44	400,29	586,37	977,51
09	107,68	38,40	-3,57	2,84	418,28	587,89	979,64
10	115,09	41,11	-3,55	3,49	479,19	611,50	1032,33
11	111,83	40,32	-2,71	3,59	414,32	608,11	1016,13
12	113,93	40,96	-5,52	2,45	430,32	622,36	1047,42
13	104,30	37,70	-3	3,54	335,42	575,73	961,49
14	109,02	39,62	-2,76	3,32	369,87	597,25	1006,94
15	104,43	37,61	-2,80	2,94	353,41	577,89	973,95
16	110,67	40,17	-4,73	2,55	365,45	614,50	1039,26
17	108,58	39,53	-1,92	3,70	349,45	603,98	1015,72
18	110,67	40,17	-4,75	2,55	365,45	619,06	1041,08
19	111,11	40,26	-5,57	2,17	385,87	613,79	1031,26
20	112,77	40,81	-7,55	1,40	381,45	630,58	1064,72

IV.4.2. Résultats et discussions

La polarisabilité augmente relativement avec la taille et le poids moléculaire des THIAZOLINONE étudiés (**Tableau IV.2**). Ce résultat est en accord avec la formule de Lorentz-Lorenz qui donne une relation entre polarisabilité, la réfractivité molaire et le volume [24].

Cette relation montre que la polarisabilité est proportionnelle avec le volume et la masse moléculaire. Par exemple, les composés 10 et 12 se sont généralement les composés les plus volumineux, ces deux composés possèdent des grandes valeurs de polarisabilité (41.11, 40.96) et réfractivité molaire (115.09, 113.93) (**Tableau IV.2**).

Le composé 01 est substitué par le plus petit dérivé en volume et en surface dans la série étudiée de THIAZOLINONE, il possède une petite valeur de la polarisabilité (100.02) et réfractivité molaire (35.86).

L'ordre de la polarisabilité est presque le même pour les volumes, mais il est un peu différent pour l'ordre des surfaces; cela est dû essentiellement au repliement des surfaces de quelque structures par rapport à la majorité des structures étendus.

La lipophile est un facteur important dans les processus de solubilité, d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion, ainsi que, l'activité pharmacologique. Hansch et Leo ont démontrés que les molécules très lipophiles se réparties et conservées à l'intérieur des couches lipidiques des membranes cellulaires. [25]

Un guide général pour l'absorption gastro-intestinal optimale par perméabilité de diffusion passive après l'administration par voie oral est d'avoir un Log P modéré (intervalle 0-3). Dans cet intervalle, il existe la bonne balance de la perméabilité et la solubilité. Les composés ayant un faible log P sont plus polaires et ont une mauvaise perméabilité dans la bicouche lipidique. Les composés ayant un Log P supérieur sont plus non polaires et ont une faible solubilité aqueuse. Par conséquent, tend à favoriser l'absorption et rend les composés plus sensibles au métabolisme et/ou à la clairance biliaire. L'influence de la lipophilicité sur la clairance métabolique des médicaments est attribuée principalement à l'affinité accrue des médicaments pour les enzymes [4,24].

A l'opposé de l'énergie d'hydratation, la lipophilie augmente proportionnellement avec le caractère hydrophobe des groupes substituants. [25]

Les composés, (03,06, 09, 12, 15, 16, 18 ,20) possèdent des valeurs élevées de log P (2.57 ; 2,17 ; 2.84 ; 2.45; 2.94; 2.55 ; 2.55 ;1.40 respectivement). Ces composés possèdent généralement une bonne absorption intestinale, en raison d'un bon équilibre entre la solubilité et la perméabilité par diffusion passive ; l'élimination métabolique est faible, en raison de faibles liaisons avec les enzymes métaboliques. En outre, ces molécules ont tendance à être libéré par le rein, en raison de leur polarité.

Les composés (01,02,04 ,05,07,08,10,11,13 ,14,17)ayant un Log P supérieur (3.39, 3.17, 3.54, 3.32, 3.44, 3.49, 3.59 , 3.54, 3.32 ,3.70)sont plus non polaires et ont une faible solubilité aqueuse.

L'énergie d'hydratation en valeur absolue, la plus importante (7.55kcal/mol) a été observée pour le composé 20. La plus faible valeur d'énergie d'hydratation (1.92kcal/mole) a été observée pour le composé 17.

En effet, dans les milieux biologiques, les molécules polaires sont entourées par les molécules d'eau où les liaisons hydrogènes peuvent être établies entre les molécules d'eau et ces molécules. Les sites donneurs de protons interagissent avec l'atome d'oxygène de l'eau et les sites accepteurs de protons interagissent avec l'atome d'hydrogène. Ces molécules hydratées sont partiellement déshydraté avant et lors de leurs interactions. Ces interactions de faible énergie et généralement réversibles, que l'on observe généralement avec les différents récepteurs biologiques. [26]

Les interactions qui se produisent entre une molécule et un récepteur peuvent se résumer ainsi

1. Ils n'ont aucune affinité l'un pour l'autre et il ne se passe rien au terme d'une rencontre aléatoire.
2. Le médicament a une grande affinité pour un récepteur en raison de leur complémentarité structurale et électrostatique et ils s'associent sans entraîner de modification du récepteur ou entraînant une modification non fonctionnelle. Il s'agit dans ce cas d'un antagoniste car, en raison de son affinité, il inhibe la fixation du messager activateur.
3. Le médicament, non seulement se fixe sur le récepteur, mais en plus l'active, c'est-à-dire déclenche une série de réactions enzymatiques à l'origine de l'effet observé. Dans ce cas, il s'agit d'un agoniste. [27]

Le composé 20 possède 0 sites donneurs de protons et 7 sites accepteurs de proton (1S, 3N et 1O dans le noyau de base, 2O du groupe R). D'autre part, le composé 17 possède 0 site donneur et il possède 5 sites accepteurs de proton (1S, 3N et 1O dans le noyau de base).

Le composé 20 possède l'énergie d'hydratation la plus importante car il possède le grand nombre des sites accepteurs d'hydrogène, ce qui facilite la fixation au récepteurs approprié.

IV.5. Application de la règle de cinq ou règle de Lipinski

Le terme "Drug-like" apparaitre comme un coefficient pour étudier on basant sur les propriétés moléculaires d'un composé qui influent sa pharmacodynamique et pharmacocinétique et permettre d'optimiser son absorption, distribution, métabolisme et élimination (ADME) dans le corps humain autant que médicament [28,29]. Les conditions empiriques pour satisfait la règle de Lipinski et manifeste une bonne biodisponibilité orale impose un équilibre entre la solubilité aqueuse d'un composé et sa perméabilité par diffusion passive dans les différentes membranes biologiques.

Ces paramètres permettent de déterminer l'absorption orale ou la perméabilité de la membrane qui se produit lorsque la molécule évalué suit la règle de cinq de Lipinski, la masse moléculaire ≤ 500 u.m.a, le coefficient de partage octanol-eau $\log P \leq 5$, liaison hydrogène donneurs, atomes d'azote ou oxygène avec un ou plusieurs atomes d'hydrogènes ≤ 5 et liaison hydrogène accepteurs, atomes d'azote ou oxygène ≤ 10 .

Tableau IV.3: Les propriétés de la règle de cinq de Lipinski pour des dérivés pyrazoly – thiazolinone .

Composé	MW (uma)	Log P	HBD	HBA	No. Violations
1	321,40	3,39	0	5	0
2	355,84	3,17	0	7	0
3	373,83	2,57	0	7	0
4	335,42	3,54	0	6	0
5	321,40	3,39	0	7	0
6	385,57	2,17	0	7	0
7	369,87	3,32	0	6	0
8	400,29	3,44	0	6	0
9	418,28	2,84	0	7	0
10	479,19	3,49	0	7	0
11	414,32	3,59	0	6	0
12	430,32	2,45	0	7	0
13	335,42	3,54	0	5	0
14	369,87	3,32	0	6	0
15	353,41	2,94	0	6	0
16	365,45	2,55	0	6	0
17	349,45	3,70	0	5	0
18	365,45	2,55	0	6	0
19	385,87	2,17	0	7	0
20	381,45	1,40	0	7	0

IV.6. Conclusion

La modélisation moléculaire et l'analyse QSAR ont été effectuées pour déterminer quantitativement l'effet de la structure moléculaire des composés étudiés sur leur activité biologique. Divers paramètres physico-chimiques, en particulier l'énergie d'hydratation (HE), la polarisabilité (Pol), le volume moléculaire (MV) et le poids moléculaire (MW) peut être utilisé

avec succès pour la modélisation de l'activité antiprolifératifs et anticancer des dérivées de pyrazoly thiazolinone .

Les composés 03, 06, 09, 12, 15, 16, 18,20 se caractérisent par une balance correcte entre le caractère lipophile et hydrophile ; par conséquent, ces composés se pénètrent facilement dans les différentes membranes cellulaires en traversant les bicouches lipidiques, ainsi que ces molécules solubles dans les différents milieux physiologiques aqueux extra et intracellulaires.

Le composé 20 possède l'énergie d'hydratation la plus importante car il possède le grand nombre des sites accepteurs d'hydrogène, ce qui facilite la fixation au récepteurs approprié.

Références bibliographiques

- [1] : S. Belaidi, M. Mellaoui, Organic Chemistry International, 2011, 7, 2011.
- [2]: S. Belaidi, Z. Almi, D. Bouzidi, Journal of Computational and Theoretical Nanoscience, 11, 2481-2488, 2014.
- [3] : C.A. Lipinski, F. Lombardo, B.W. Dominy, P.J. Feeney, Advanced Drug Delivery Reviews, 64, 4-17, 2012.
- [4]: R.T. Borhardt, E.H. Kerns, C.A. Lipinski, D.R. Thakker, B. Wang, Pharmaceutical Profiling in Drug Discovery for Lead Selection, (Eds.), AAPS Press, USA, 2004.
- [5] : H.T. Phuong, Thèse de doctorat, Université d'Angers, 2007.
- [6] J. Chem. Pharm. Res., 9(5):201-209, 2017.
- [7] : G.B. Barcellos; I. Pauli, R.A. Caceres, L. F. S. Timmers, R. Dias, W. F. de Azevedo Jr , Current drug targets, 9, 1084, 2008.
- [8] : D. Harkati, Thèse de doctorat, Université de Biskra, 2015.
- [9]: J. Wang, X. Xie, T. Hou, The Journal of Physical Chemistry A. 111, 4443, 2007.
- [10]: Z. Qaneinasab, Z. Bayat, Journal of Chemical and Pharmaceutical Research, 3 561-564, 2011.
- [11]: H. Patrick, W. Langenacker, J. Tollenaere, Computational Medicinal Chemistry for Drug Discovery, marcel dekker, new york, 1995.
- [12] : M. Autin Ludovic, Thèse de Doctorat, Paris 5, 2005.
- [13]: G. Pèpe, G. Guiliani, S. Loustalet, P. Halfon, European journal of medicinal chemistry, 37, 865, 2002.
- [14]: A. Carpy, Analisis, 27, 3, 1999.
- [15]:<https://quizlet.com/51635426/influence-of-physicochemical-properties-of-a-drug-on-its-pharmacokinetics-flash-cards/>
- [16]: R. Mannhold, G. Poda, C. Ostermann, I. Tetko, Journal of Pharmaceutical Sciences, 98, 861, 2009.
- [17] : H. Kubinyi, Journal of Quantitative Structure-Activity Relationships, 21, 348, 2002.
- [18]: R.P. Verma, A. Kurup, C. Hansch, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 13, 237, 2005.
- [19]: T. Suzuki, Y. Kudo, Journal of Computer-Aided Molecular Design, 4, 155, 1990.
- [20]: A. Khalafi, M. Soltani , H. Mohabatkar, Z. Asrari, B. Hemmateenejad, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 13, 1931, 2005.

- [21]: G.E. Chudinov, D.V. Napolov, M.V. Basilevsky, Chemical Physics, 160, 41, 1992.
- [22]: P. Leeson, A. Davis, Journal of Medicinal Chemistry, 47, 6338, 2004.
- [23]: M. Yadav, Bioinformation, 7, 388, 2011.
- [24]: E.H. Kerns, L. Di, Drug-like Properties: Concepts, Structure Design and Methods: from ADME to Toxicity Optimization, Academic Press, USA, 2008.
- [25]: H. Pajouhesh, G.R. Lenz., Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics, 2, 541, 2005.
- [26]M. Mellaoui, Mémoire de Magister, Université de Biskra, 2009.
- [27]: L.B. Kier, Molecular Orbital Theory in Drug Research, Academic Press, New York, 1981.



Conclusion générale

Dans ce travail, nous avons appliqué les méthodes de la chimie informatique sur les molécules de THIAZOLINONE .
Notre étude contient :

- ✚ une étude des propriétés structurales et électroniques des noyaux de base : THIAZOLINONE .
- ✚ une étude qualitative sur la relation structure-propriétés des THIAZOLINONE bioactives.

Différentes méthodes de modélisation moléculaire ont été utilisées dans notre travail.

Les méthodes de la mécanique quantique et semi-empirique ont été utilisées dans l'étude de la réactivité chimique de THIAZOLINONE et ces dérivés. PM3, ab initio (HF/6-311 G(d,p)) et DFT (B3LYP/6-311 G(d,p)) ont été utilisées pour déterminer les paramètres structurales, électroniques et énergétiques associés aux molécules étudiées.

L'efficacité de ces méthodes utilisées a été confirmée par la comparaison des paramètres structuraux entre les données expérimentales et les résultats obtenus par les deux méthodes théoriques ab initio et DFT.

La nature de type de substituant (donneur, accepteur) influe sur les paramètres électroniques et énergétiques de noyau de base du THIAZOLINONE . En effet, cette étude nous permet de prédire la réactivité chimique des dérivés de THIAZOLINONE.

L'étude qualitative de la relation structure-propriétés a été réalisée sur les dérivés de THIAZOLINONE. Les molécules utilisées dans cette étude possèdent des propriétés pharmacologiques. La nature des groupements qui se lient sur le noyau de base des molécules étudiées affecte sur leurs propriétés physicochimiques et par conséquent sur leurs propriétés pharmacologiques. Tous les critères de la règle de la Lipinski sont vérifiés.

RESUME

La modélisation de propriétés et d'activités biologiques de molécules constitue un champ de recherche important, qui permet par exemple de guider la synthèse des médicaments et l'étude de leurs réactivités chimiques.

Dans le cadre de ces travaux de recherche, nous sommes intéressés à l'étude de la relation structure-activité des dérivés THIAZOLINONE par des différentes méthodes de modélisation moléculaire.

On a réalisé une comparaison structurale et électronique avec des différentes méthodes théoriques (Ab-initio, DFT) et on a trouvé une similitude entre les résultats obtenus par les deux méthodes.

Par la comparaison entre les résultats .on remarque que la méthode de DFT est plus proche et la plus approprié pour faire des calculs sur le noyau tTHIAZOLINONE la méthode de DFT permet d'étudier les propriétés structurales et l'effet de substitution L'étude de l'effet de la substitution sur notre noyau par les groupements donneurs : méthyle, éthyle, les groupements accepteurs : cyanure, chlorure se présente comme suit : les plus actives chimiquement sont : le composé que les plus actives chimiquement groupement électro attracteur (A6 ,A3)et des groupes électro donneurs (B1 ,B2)

Les études QSAR trouvé une relation entre les propriétés physicochimiques telles que l'énergie d'hydratation, la lipophile, le volume moléculaire ...etc.

MOTS-CLÉS : DFT, modélisation moléculaire, structure-activité, QSAR.

ABSTRACT

The modeling of properties and biological activities of molecules constitutes an important field of research, which allows for example to guide the synthesis of drugs and the study of their chemical reactivities.

As part of this research, we are interested in studying the structure-activity relationship of THIAZOLINONE derivatives by different molecular modeling methods.

A structural and electronic comparison was made with different theoretical methods (Ab-initio, DFT) and a similarity was found between the results obtained by the two methods.

By comparing the results, it is noted that the DFT method is closer and the most suitable for making calculations on the thiazolinone nucleus the DFT method makes it possible to study the structural properties and the substitution effect. the effect of the substitution on our nucleus by the donor groups: methyl, ethyl, the acceptor groups: cyanide, chloride is as follows: the most chemically active are: the compound that the most chemically active electron-withdrawing group (A6, A3) and electron-donating groups (B1, B2)

QSAR studies found a relationship between physicochemical properties such as hydration energy, lipophilic, molecular volume ... etc.

KEYWORDS: DFT, molecular modeling, structure-activity, QSAR.

ملخص:

يشكل نمذجة الخواص والأنشطة البيولوجية للجزيئات مجالاً مهماً للبحث ، والذي يسمح على سبيل المثال بتوجيه تخليق العقاقير ودراسة تفاعلاتها الكيميائية.

كجزء من هذا البحث ، نحن مهتمون بدراسة العلاقة بين بنية النشاط لمشتقات الثيازولينون وطرق النمذجة الجزيئية المختلفة. تم إجراء مقارنة هيكلية وإلكترونية مع الأساليب النظرية المختلفة (Ab-initio) ، (DFT) وتم العثور على تشابه بين النتائج التي تم الحصول عليها بواسطة طريقتين.

بمقارنة النتائج ، يلاحظ أن طريقة DFT هي الأقرب والأنسب لإجراء عمليات حسابية على نواة الثيازولينون ، حيث تتيح طريقة DFT إمكانية دراسة الخواص الهيكلية وتأثير الاستبدال. تأثير الاستبدال على نواة لدينا من قبل المجموعات المانحة: الميثيل ، إيثيل ، المجموعات المتقبل: السيانيد ، كلوريد هو على النحو التالي: الأكثر نشاطاً كيميائياً هي: المركب أن المجموعة الأكثر نشاطاً كيميائياً سحب الإلكترون (A6) ، (A3) ومجموعات التبرع بالإلكترون (B1) ، (B2) وجدت دراسات QSAR وجود علاقة بين الخواص الفيزيائية والكيميائية مثل طاقة الترطيب ، والدهون الدهنية ، والحجم الجزيئي ... إلخ.

الكلمات المفتاحية: DFT ، النمذجة الجزيئية ، بنية النشاط ، QSAR.