



Université Mohamed Khider de Biskra

Faculté des sciences exactes et des sciences de la nature et de la vie

Science de la matière

F

f

MÉMOIRE DE MASTER

Domaine des Sciences de la matière

Filière de Chimie

Spécialité de Chimie pharmaceutique

Présenté et soutenu par :

Abdessalem Hafied

Etude QSAR de dérivés de pyrimidine et leur activité biologique

Jury :

M ^{me} .KHAMOULI.S	M.C.A	Université Med khider Biskra	Président
M.. BELAIDI.H	M.C.B	Université Med khider Biskra	Examineur
M ^{me} AGGOUN.S	M A A.	Université Med khider Biskra	Rapporteur

Année universitaire : 2021/2022

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, nous remercions Dieu le tout puissant pour la volonté, la santé et la patience qu'il nous a données durant toutes ces années d'études.

Quelle trouvent dans ce travail l'expression de mes plus sincères remerciements. A notre encadreur :

AGGOUN SIHAM M A A à Université Med khider Biskra, nous vous remercions d'avoir été à l'initiative de ce travail. Vous nous avez guidés dans l'élaboration de ce mémoire par votre grande disponibilité, vos conseils et votre précieuse aide.

A notre Président du jury :

Dkhamouli.S M.C.B à Université Med khider Biskra, nous vous remercions de nous faire l'honneur de présider le jury de ce travail, Soyez assuré de notre profonde reconnaissance.

A notre examinateur de jury :

Bellaidi.H M.C.B à Université Med khider Biskra, nous vous remercions d'avoir accepté d'examiner ce travail et pour l'honneur que vous nous avez fait en participant au jury.

Enfin, j'adresse mes remerciements à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicace

À Je dédie ce modeste travail à mes chers proches,

A ma mère et ma femme,

A mon fils Majdedine et mes chères filles

A mon frère Messaoud

À toute ma famille

À tous chers dans ma vie

Abdesselam Hafied

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	I
DEDICACE.....	II
TABLEAUX DE MATIERE.....	III
SAMAIRE.....	IV
LISTE DES TABLEAUX.....	VII
LISTE DES FIGURES	VIII
LISTE D ES ABREVIATIONS	X

SAMMAIRE

INTRODUCTION GENERALE.....	01
----------------------------	----

CHAPITRE I : La modélisation moléculaire

I.1.Introduction.....	04
I.2. Représentation des méthodes de calculs.....	05
I.2. 1. Mécanique quantique.....	05
I.2. 1.1. Base de la chimie quantique.....	05
I.2. 1.2. Les méthodes ab-initio.....	07
I.2.1.3. Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)	08
I.2.1.4. Fondements de la théorie de la fonctionnelle de la densité.....	08
I.2.1.5. Méthodes semi-empiriques.....	09
I.2.2. Mécanique moléculaire.....	12
I.2.2.1. Champ de force.....	15
I.2.2.2. Quelques champs de force.....	17
I.2.2.3. Domaine d'application de la mécanique moléculaire.....	18
I.2.3. Dynamique moléculaire.....	19
I.2. 4. Méthodes de corrélation quantitative (QSAR)	20
I.2.4.1. Paramètres biologiques.....	20
I.2.4.2. Descripteurs moléculaires.....	21
I.2.4.3. Volume et surface moléculaire.....	21
I.2.4.4. Polarisabilité	22
I.2.4.5. Réfractivité molaire.....	24
I.2.4.6. Energie d'hydratation.....	25
I.2.4.7. Coefficient de partition (Log P)	26
I.2.4.8. Modèles statistiques.....	30

I.2.4.9. Les applications de l'étude QSAR/QSPR.....	31
I.3. La Régression Linéaire Multiple (MLR)	31
II.4. IC50 : Constante d'inhibition d'un complexe.....	33
Références bibliographiques.....	34

CHAPITRE II :Les propriétés des dérivés pyrimidine et leurs applications médicales

Introduction.....	40
II.Les propriétés des dérivés pyrimidine et leurs applications médicales.....	41
II .2.1.Activité anti-cancéreuse.....	45
II .2.2.Activité anti-virale.....	46
II .2.3.Activité anti-bactérienne.....	46
II .2.4.Activité anti-biotique.....	47
II .2.5.Activité anti- inflammatoire et activité analgésique	47
II .2.6.Activité anti-fongique.....	49
II .2.7.Activité anti-parasitaire.....	49
II .2.8.Activité anti- hypertensive	50
II .2.9.Activité anti- tuberculeuse.....	50
II .3.Conclusion.....	52
Références bibliographiques	53

Chapitre III Etude Quantitative De la Relation Structure/Activité

Biologique

Introduction.....	56
III.1.surface de potentiel électrostatique moléculaire (MEPS).....	56
III.2. Etude des propriétés structurales et électroniques du noyau de base	
2-(4-pyrimidinyl)phénol	59
Interprétation.....	65
III.3. Etude de l'effet de la substitution sur le squelette	
de base de 2-(4-pyrimidinyl)phénol.....	67

III.4. Paramètres QSAR des dérivés de pyrimidine.....	
Interprétation des résultats	75
III.5.Représentation des Calculs « drug-like » sur la base de Lipinski.....	75
III.6. Les règles de Veber	78
Interprétation des résultats	79
III.7.Les règles de Ghose-Viswanadhan-Wendoloski	80
Interprétation des résultats	82
Les Référence bibliographiques	83
Conclusion générale.....	85
Abstract	87

LISTE DES TABLEAUX

CHAPITRE I

Tableau I.1.: Types de données biologiques utilisées dans l'analyse QSAR.

CHAPITRE III

Tableau III.1: Résultats de calculs des longueurs des liaisons de noyaux de base 2-(6-pyrimidinyl)phénol

Tableau III.2: Résultats de calculs des angles de valence de noyaux de base 2-(6-pyrimidinyl)phénol

Tableau III.3 : Résultats de calculs des angles de torsion de noyaux de base 2-(6-pyrimidinyl)phénol

Tableau III.4 : Résultats de calculs des charges de mulliken de noyaux de base 2-(6-pyrimidinyl)phénol

Tableau III.5 : La série de 2-(6-pyrimidinyl)phénol substitués

Tableau III.7 : Les valeurs énergétiques de 2-(6-pyrimidinyl)phénol et ses dérivés

Tableau III.8 2-(6-pyrimidinyl)phénol

LISTE DES FIGURES

CHAPITRE I

Figure I.1 Figure I.1: Représentation mécanique d'une structure moléculaire.

Figure I.2. : Atome entouré par une grille.

Figure I.3: Atomes A, B et la zone de recouvrement X.

Figure I.4: La liaison hydrogène.

Figure I.5: Polarité des différents milieux cellulaires.

CHAPITRE II

Figure II.1 : les dérivés pyrazolo[3,4-d]pyrimidique

Figure II.2: l'oxypurinol et la 5-fluorouracil

Figure II.3 : Structure de l'aciclovir

Figure II.4 Structure de l'

Figure II.5 : Les (alcoxy-2-pyrimidyl-4)-N-sulfanilamide

Figure I.6: Structure de baciméthrin

Figure II.7: Pyrimidin-2-thione anti-inflammatoire et analgésique

Figure II.8: Structure de Flucytosine

Figure II.9: DMT 3024

Figure II.10: Les dérivés S-benzylpyrimidine

Figure II.11: Le diméthyl phényl carbamide pyrimidone

CHAPITRE III

Figure III.1: Les orbitales moléculaires frontières HOMO et LUMO

Figure III.2: Le noyau de base de 2-(6-pyrimidinyl)phénol (Gaussian 09)

Figure III.3 : Les orbitales frontières HOMO et LUMO de 2-(6-pyrimidinyl)phénol

Figure III.4 : Représentation 2D et 3D de la carte MEPS(Gaussian 09)

Figure III.5 : Représentation des dérivés de 2-(6-pyrimidinyl)phénol .

LISTE DES ABREVIATIONS

QSAR : La Relation Quantitative Structure et Activité.

3D : 3-Dimensional.

OM : Orbitale Moléculaire.

OA : Orbitales Atomiques.

MM : Mécanique Moléculaire.

V.d.W : Van der Waals

DFT : La Théorie de la Fonctionnelle de la Densité

Ab-initio : en anglais first principes.

OM-CLOA : Combinaison Linéaire d'Orbitales Atomiques.

HF: Hartree-Fock.

RHF : Restricted hartree-Fock.

UHF : Unrestricted Hartree –Fock.

ROHF : Restricted Open-shell Hartree-Fock.

MPn : Moller-Plesset order n.

CAS : Catalytic Active Site.

Log P : Coefficient de Partage.

SAR :Relation Structure Propriété

LDA : Lithium di-i-propylamide

LTMP : Lithium 2,2,6,6-tetramethylpiperidide

VIH : le virus de l'immunodéficience humaine

HSV :virus de l'herpès

L'AZT : Azidothymidine

NRTI :Nucléosidique de la transcriptase inverse

SIDA :Syndrome d'Immuno Déficience Acquise

DMT :Pyrimidone-amide

HOMO : Highest Occupied Molecular Orbital

LUMO : Lowest Unoccupied Molecular Orbital

MEPS : surface de potentiel électrostatique moléculaire .

Introduction générale

Introduction générale

Les pyrimidines sont connues depuis très longtemps, et ont fait l'objet de nombreuses études. Ces dérivés sont présents dans de nombreuses molécules naturelles [1]. Nous citerons en particulier les bases pyrimidiniques (uracile, thymine et cytosine) (figure 1) qui interviennent dans la construction des acides nucléiques (ADN et ARN).

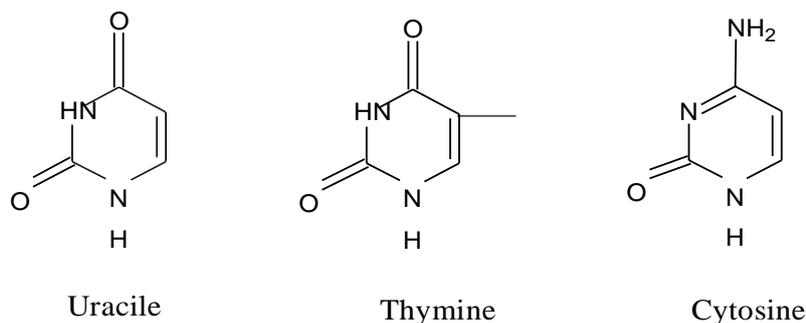
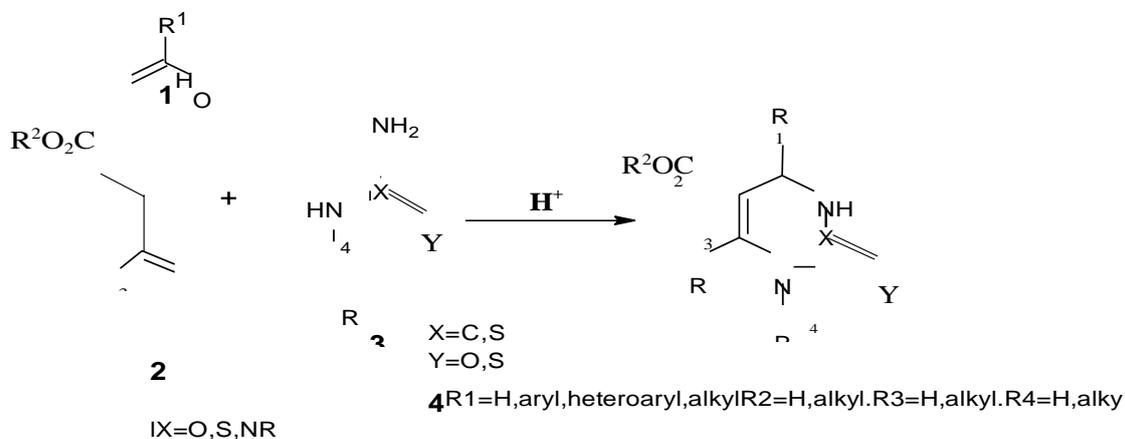


Figure 1. Les bases pyrimidiniques

Ces dernières années, plusieurs travaux de recherche en chimie thérapeutique et pharmacologique ont montré que les dérivés pyrimidiniques manifestent des intérêts biologiques liés aux propriétés antibactériennes, anti-inflammatoires, anti-cancéreuses, antifongiques, antiparasitaires, antivirales et anti-tumorales (figure 1) [2-7].

En 1893, Pietro Biginelli a réalisé la synthèse des dérivés pyrimidiniques **4** par condensation multi-composants d'un aldéhyde **1**, un β-céto ester **2** et l'urée **3** en présence d'une quantité catalytique d'acide (schéma 1) [8].

Cette condensation est l'une des réactions multi-composants les plus utilisées actuellement en synthèse organique car elle consiste à synthétiser de nouveaux dérivés pyrimidiniques. Ces analogues devraient permettre de préparer de nouveaux nucléotides et nucléosides originaux.



Introduction générale

Schéma 1. Réaction de Biginelli

Cette réaction joue un rôle considérable dans la synthèse organique des substances naturelles modifiées avec les bases nucléiques constituant les molécules d'ADN et d'ARN et certaines de ces conditions peuvent conduire à la formation de pyrimidinone

Introduction générale

L'objectif de notre travail, réalisé au cours de ce mémoire, a consisté à optimiser et développer des synthèses multicomposants conduisant sélectivement aux dérivés pyrimidines modifier afin d'améliorer encore leurs pouvoirs biologique. Dans un premier chapitre de ce manuscrit, nous ferons d'abord une étude bibliographique sur la réaction Biginelli et les différentes modifications réactionnelles concernant la synthèse des dérivés pyrimidiniques et analogues. Les différentes voies de synthèse des dérivés poly-hétérocycliques à base de pyrimidines.

Dans le deuxième chapitre, nous exposerons la synthèse des dérivés dihydro-pyrimidinones, dihydro-pyrimidithiones et sulfapyrimidin-1,1-dioxydes dans les conditions de la

Réaction multi-composants de Biginelli qui nous permettront d'accéder à des pyrolo-pyrimidines.

Les caractéristiques structurales, physico-chimiques des composés synthétisés, et les protocoles expérimentaux sont rassemblés dans le troisième chapitre.

- [1]. Watson, J. D.; Crick, F. H. C. "Molecular structure of nucleic acids. A structure for deoxyribose nucleic acid". *Nature*, vol. 171, pp: 737-138, **1953**.
- [2]. Bedair, A. H.; Emam, H. A.; El-Hady, N. A.; Ahmed, K. A. R.; El-Agrody, A. M. "synthesis and antibacterial activities of novel naphtho[2,1-b]pyran, pyrano[2,3-d]pyrimidine and pyrano[3,2-e][1,2,4]triazolo[2,3-c]-pyrimidine derivatives". *Il farmaco*, vol. 56, pp: 965-973, **2001**.
- [3]. Sadanandam, Y. S.; Shetty, M. M.; Diwan, p. V. "Synthesis and biological evaluation of new 3,4-dihydro-6-methyl-5-N-methylcarbamoyl-4-(substituted phenyl)-2(1H)pyrimidinones and pyrimidinethiones ". *Eur. J. Med. Chem*, vol 27, pp: 87-92, **1992**.
- [4]. Ghorab, M. M.; Ragab, F. A.; Alqasoumi, S. I.; Alafeefy, A. M.; Aboulmagd, S. A. "Synthesis of some new pyrazolo[3,4-d]pyrimidine derivatives of expected anticancer and radioprotective activity". *Eur.J.Med.Chem*, vol. 45, pp: 171-178, **2010**.
- [5]. Hargreaves, S. L.; Pilkington, B. L.; Russell, S. E.; Worthington, P. A. "The synthesis of substituted pyridylpyrimidine fungicides using palladium-catalysed cross coupling reactions". *Tetrahedron Lett.* vol. 41, pp: 1653-1656, **2000**.
- [6]. Musonda, C. C.; Whitlock, G. A.; Witty, M. J; Brun, R.; Kaiser, M. "synthesis and evaluation of 2-pyridyl pyrimidines with in vitro antiparasitic and antileishmanial activity". *Bioorg. Med. Chem. Lett*, vol. 19, pp: 401-405, **2009**.
- [7]. Hiroyuki Kimura, Takahiro Katoh, Tetsuya Kajimoto, Manabu Node, Mafakatsu Hisaki, Yoshikazu Sugimoto, Tetsuo Majima, Yofhimasa Uehara and Takao Yamori. «Modification of Pyrimidine Derivatives From Antiviral Agents to Antitumor Agent». *ANTICANCER RESEARCH*. 2006, 26, 91-98,

CHAPITRE I

La modélisation moléculaire

I.1.Introduction

La modélisation moléculaire peut être considéré comme un ensemble de techniques informatiques basées sur des méthodes de chimie théorique et les données expérimentales qui peuvent être utilisés soit pour analyser les molécules et les systèmes moléculaires ou à prédire les propriétés moléculaires, chimiques et biochimiques[1]. Il sert de pont entre la théorie et l'expérience pour:

- ✓ Extraire des résultats pour un modèle particulier.
- ✓ Comparer les résultats expérimentaux du système.
- ✓ Comparer les prédictions théoriques du modèle.
- ✓ Aide à comprendre et interpréter les observations expérimentales.
- ✓ Corrélation entre détails microscopiques au niveau atomique et moléculaire et les propriétés macroscopiques.
- ✓ Fournir de l'information non disponible à partir d'expériences réelles.

Grace au développement informatique de ces dernières années et à l'essor du calcul parallèle intensif en particulier, la modélisation moléculaire est devenue un véritable enjeu.

En effet les systèmes moléculaires qui sont amenés à être étudiés tendent à devenir de plus en plus complexes. Cette complexité est bien sûr liée à la taille des molécules envisagées (plusieurs centaines de milliers d'atomes pour les molécules biologiques par exemple) ainsi qu'à la structure intrinsèque des atomes eux-mêmes, mais aussi au degré de précision exigé pour le calcul de certaines grandeurs physiques[2].

La modélisation moléculaire consiste en la construction de modèles tridimensionnels à partir des données. Elle trouve sa raison d'être d'une part dans les limitations expérimentales des méthodes de détermination des structures de protéines et d'autre part dans l'incapacité actuelle de prédire la structure 3D d

partir de la seule information de séquence. En outre, elle permet d'investiguer les changements de conformations liées à des mutations à partir des structures 3D expérimentales.

I.2.Représentation des méthodes de calculs

I.2.1.Mécanique quantique

La mécanique quantique est le prolongement de la théorie des quanta, issue des travaux de Planck, de leur interprétation par Einstein et de leur application à la théorie atomique par Bohr et Sommerfeld. Elle explique la quantification de certaines grandeurs (énergie, moment cinétique) et fait émerger le principe d'exclusion de Pauli. La nouvelle conception des particules qui découle de la dualité onde-corpuscule, explicitée dans les travaux de De Broglie (1923) conduit à la mécanique ondulatoire.

Les méthodes de la mécanique quantique, qui font appel à la distribution des électrons répartis en orbitales autour de la molécule, impliquent des temps de calcul souvent élevés qui limitent leur usage à des petites molécules ou nécessitent le recours à de nombreuses approximations. Elles sont particulièrement adaptées au calcul des charges et des potentiels électrostatiques, à l'approche des mécanismes réactionnels ou à la polarisabilité. L'objectif de la mécanique quantique est principalement de déterminer l'énergie et la distribution électronique[3].

1.2.1.1.Base de la chimie quantique

La chimie quantique définit la structure moléculaire comme un noyau autour duquel gravitent des électrons, qui sont décrits par leur probabilité de présence en un point être présentés par des orbitales. Les équations de la chimie quantique sont basées sur la résolution de l'équation de Schrödinger qui s'écrit pour les états stationnaires[4].

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

Où E est l'énergie associée à la fonction d'onde $\Psi(r_1, r_2, \dots, r_n, t)$, obtenue en résolvant l'équation de Schrödinger indépendante du temps. \hat{H} : Hamiltonien totale d'une molécule comportant N noyaux et n électrons. Il est défini par la somme de cinq termes (terme cinétique des électrons, terme cinétique des noyaux, terme de répulsion entre électrons, terme de répulsion entre noyaux, et le terme d'attraction électrons -noyaux). Dans le cas d'un système composé de n électrons en interaction avec N noyaux et décrits par la fonction d'onde poly-électronique $\Psi = \Psi(r_1, r_2, \dots, r_n)$ d'énergie E , l'hamiltonien total du système est défini en unités atomique[4].

$$\hat{H} = \sum_{k=1}^{2n} \frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla_k^2 - \sum_{k=1}^{2n} \sum_{A=1}^N \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \frac{Z_A}{r_{kA}} + \sum_{k=1}^{2n} \sum_{k>1}^{2n} \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \frac{1}{r_{kl}} - \sum_{A=1}^N \frac{\hbar^2}{2M} \nabla_A^2 + \sum_{A=1}^N \sum_{B>A}^N \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (2)$$

$$\hat{H} = \hat{T}_N + \hat{V}_{NN} + \hat{T}_e + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{Ne} \quad (3)$$

✓ énergie cinétique de snoyaux : $\hat{T}_N = - \sum_{A=1}^N \frac{\hbar^2}{2M_A} \nabla_A^2 \quad (4)$

✓ Energie cinétique des électrons: $\hat{T}_e = - \sum_{k=1}^{2n} \frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla_k^2 \quad (5)$

✓ Interaction noyaux–noyaux : $\hat{V}_{NN} = \sum_{A=1}^N \sum_{B>A}^N \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (6)$

✓ Interaction noyaux–électrons: $\hat{V}_{Ne} = \sum_{K=1}^{2N} \sum_{A=1}^N \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \frac{Z_A}{r_{KA}} \quad (7)$

✓ Interaction électrons –électrons: $\hat{V}_{ee} = \sum_{k=1}^{2n} \sum_{l>k}^{2n} \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \frac{1}{r_{kl}} \quad (8)$

1.2.1.2. Les méthodes ab-initio

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-CLOA. 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 [5], lorsque ces méthodes sont poussées vers leurs limites, elles approchent de la solution exacte de l'équation de Schrödinger non-relativiste.

Si l'on veut obtenir un accord exact avec l'expérience, il est nécessaire d'inclure les termes relativistes et de spin-orbital, les deux n'étant importants uniquement pour les atomes lourds. Dans toutes ces approches, en plus du choix de la méthode, il est nécessaire de choisir une base adéquate. Cette base (au sens mathématique d'ensemble) est un ensemble de fonctions, habituellement centrées sur les différents atomes de la molécule, qui sont utilisées pour étendre les orbitales moléculaires par le postulat de combinaison linéaire d'orbitales atomiques(LCAO).

Les méthodes ab initio nécessitent donc d'établir un niveau d'application de la théorie (méthode) et une base [6].

1.2.1.3 Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)

En mathématique, une fonction f fait correspondre à la variable x le nom $f(x)$. Une fonctionnelle F est une fonction de fonctions qui fait correspondre à une fonction f un nom breveté $F[f]$.

Avant d'aborder la théorie de la fonctionnelle de la densité, il paraît évident de définir son élément central : la densité électronique.

La densité électronique notée ρ , est une fonction positive qui dépend de trois variables seulement, les coordonnées d'espace. Cette quantité, intégrée sur tout l'espace est égale au nombre total des électrons et s'annule à l'infini.

$$\int \rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r} = N \quad (9)$$

$\rho(\mathbf{r})$ représente, par définition, la probabilité de présence d'un électron dans un élément de volume défini par \mathbf{r} . Elle permet la description d'un système chimique et la détermination complète de ses propriétés contrairement à la fonction d'onde ; c'est pour cette raison que plusieurs recherches ont été entreprises pour la mise en place d'un formalisme se basant sur cette quantité et qui ont abouti à la théorie de la fonctionnelle de la densité.

1.2.1.4 Fondements de la théorie de la fonctionnelle de la densité

Les méthodes de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT de l'anglais Density Functional Theory) ont acquis une popularité grandissante pendant ces dernières années. Elles constituent une alternative de choix aux méthodes ab-initio citées précédemment.

L'énergie est donc une fonctionnelle de la densité électronique et s'écrit $E[\rho]$. Par suite, l'énergie électronique totale s'écrit sous forme d'une somme de fonctionnelles : énergies cinétique et potentielle d'attraction électron-noyau et de répulsion électron-électron.

La DFT a été introduite à l'origine par Thomas [7] et Fermi [8] en 1927 ; quand ils proposèrent de décrire les propriétés électroniques d'un système en terme de fonctionnelles de la densité. En considérant un gaz homogène à électrons libres non interagissant, ils ont pu donner l'expression analytique de

l'énergie dans la quelle l'interaction électronique est limitée seulement à la répulsion coulombienne classique. En 1930 Dirac [9], compléta cette théorie, en introduisant une fonctionnelle d'échange, mais ces deux modèles étaient insuffisants pour traiter la liaison chimique. Ils furent complétés par les travaux de Wigner (1932) [10] et de Von Weizsäcker(1935) [11] qui eurent l'idée de prendre en compte l'hétérogénéité de la distribution électronique dans la molécule et de rajouter un terme non local dépendant du gradient de la densité électronique à la fonctionnelle énergie cinétique, celle-ci étant très grande devant les autres composantes de l'énergie électronique du système. Il est en effet, très important de calculer le plus précisément possible l'énergie cinétique et toute approximation conduit à des erreurs sur l'énergie totale du système. Un peu plus tard, Hohenberg et Kohn en 1964 [12], ensuite Kohn et Sham en 1965 [13] ont pu définir les bases modernes de la DFT.

$$E[\rho]=T[\rho]+[\rho]+E_e[\rho] \quad (10)$$

1.2.1.5.Méthodes semi-empiriques

La mécanique quantique est une technique mathématique rigoureuse basée sur l'équation de Schrödinger. La solution de cette équation permet d'obtenir des informations précises sur les propriétés géométriques et électroniques de la molécule. Les calculs peuvent être de type ab initio ou semi-empirique (ex : CNDO, PM3). En ab initio, on tient compte de tous les électrons de la molécule et on vise une solution rigoureuse de l'Hamiltonien.

Les calculs semi-empiriques traitent seulement les électrons de valence et utilisent un Hamiltonien plus simple ayant des facteurs de correction basés sur des données expérimentales. L'équation de Schrödinger d'un système moléculaire peut être résolue sans approximation (ab initio) ou en introduisant des approximations (semi-empirique).

En mécanique quantique, on se préoccupe de la distribution des électrons (orbitales) dans l'espace. Les meilleurs programmes comportent des processus d'optimisation de la géométrie [14].

L'objectif de la mécanique quantique est principalement de déterminer l'énergie et la distribution électronique. Ainsi les énergies moléculaires sont calculées en utilisant l'équation de Schrödinger avec le formalisme des orbitales moléculaires (MO). Par les méthodes MO, les énergies peuvent être extraites via le formalisme SCF ("Self Consistent Field") ou par une méthode de perturbation comme PCILO.

En mécanique quantique, on étudie la distribution électronique (orbitale) dans l'espace. Les propriétés moléculaires qui peuvent être calculées sont la géométrie, les spectres de vibration, les spectres d'absorption UV, les moments dipolaires, les spectres électroniques et les fonctions responsables de la réactivité chimique (Orbital HOMO, LUMO).

Les termes énergétiques les plus difficile à calculer sont estimés à partir des données expérimentales. Les temps de calculs sont considérablement raccourcis, mais la méthode est tributaire des composés qui ont servi à l'étalonner. Selon la nature des approximations utilisées[15], on distingue plusieurs variantes:

CNDO : (Complete Neglect of Differential Overlap) 1^{ère} méthode semi empirique, elle a été proposée par Pople, Segal et Santry en 1965. Méthode présentant certains défauts entre autres : elle ne tient pas 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.

MINDO/3: Proposée par Bingham, Dewar et Lo en 1975. Paramétrisation effectuée en se référant aux résultats expérimentaux et non pas aux résultats ab-initio, de plus l'algorithme d'optimisation utilisé est très efficace (Davidon-Fletcher-Powell).

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. Méthode 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 présentés 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. PM3 et AM1 généralement sont les méthodes les plus rigoureuses dans le logiciel HyperChem, 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.

SAM 1 : (Semi-ab-initio Model 1) La méthode la plus récente proposée par Dewar en 1993. Elle inclut la corrélation électronique.

I.2.2. Mécanique moléculaire

Les techniques de modélisation basées sur la mécanique quantique souffrent d'un inconvénient majeur : elles sont très coûteuses en termes de temps de calcul et ne sont dès lors applicables qu'à des systèmes moléculaires de taille restreinte. Au final, le temps nécessaire au traitement d'un système par les méthodes ab-initio est environ proportionnel à la quatrième puissance du nombre d'électrons qu'il contient.

Par contre, la mécanique moléculaire [16] considère l'énergie d'un système uniquement en fonction de ses positions atomiques. Cette approximation repose elle aussi sur les travaux de Born et Oppenheimer. En effet, l'approximation de Born-Oppenheimer, en découplant les mouvements des noyaux et des électrons d'une molécule, postule que ces derniers peuvent s'adapter de manière quasi instantanée à la position des noyaux qui sont donc implicitement traités. Le fait d'ignorer les mouvements des électrons épargne ainsi un temps de calcul considérable.

La mécanique moléculaire (MM), appelée parfois “calcul par champ de force empirique”, qui est un outil informatique mis à la disposition du chimiste pour étudier la structure 3D des molécules et les propriétés physico-chimiques associées. C’est une méthode non quantique résultante de l’ajustement de résultats expérimentaux sur des fonctions mathématiques simples [17]. En particulier, la mécanique moléculaire permet d’étudier une gamme étendue de propriétés en décrivant l’énergie d’une somme d’une série de contributions rendant compte des interactions intramoléculaires. Pour chacune des contributions, des pénalités énergétiques sont appliquées lorsqu’une variable (par exemple, une longueur de liaison ou un angle de valence), s’écarte de sa valeur de référence. Ces variables du calcul sont alors les coordonnées internes du système (longueur de liaison, angle de valence, angle dièdre et distance entre atomes non liés). Chaque coordonnée est définie par la disposition des atomes, et chaque fonction énergétique qui détermine la contribution d’un écart dépend d’une distance ou d’un angle. Un calcul MM aboutit à une disposition des atomes tels que la somme de toutes les contributions énergétiques est minimisée ; ses résultats concernent sur tout la géométrie et l’énergie du système [17].

La MM est une méthode empirique où les atomes (noyaux) sont représentés par des masses ou des sphères, et les liaisons par des ressorts de différentes forces (figure I.1).

Les valeurs de ces forces proviennent de données expérimentales des spectroscopie vibrationnelle, de données de diffraction des RX 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 utilisée pour interpréter les données de RMN [17].

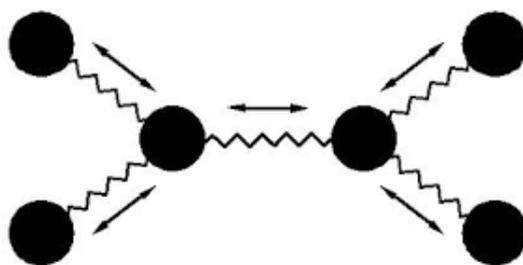


Figure I.1: Représentation mécanique d'une structure moléculaire.

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 force ; 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 [17].

L'idée directrice de cette méthode est d'établir, par le choix des fonctions sénergétiques et des paramètres qu'elles contiennent, un modèle mathématique, le «champ de force», qui représente aussi bien que possible les variations de l'énergie potentielle avec la géométrie moléculaire. Ce modèle dépend étroitement des propriétés expérimentales retenues, selon que l'on cherche à calculer la géométrie, la chaleur de formation, les fréquences vibrationnelles ou, même, la réactivité d'une entité moléculaire. Par conséquent, les solutions proposées par divers auteurs dont les objectifs diffèrent, ne sont pas convergentes bien que la méthodologie soit la même. Ainsi, il n'existe pas encore de modèle unique permettant de simuler tous les aspects du

comportement moléculaire, mais un ensemble de modèles[17].

I.2.2.1. Champ de force

Le champ de force est une expression que la mécanique moléculaire à emprunter à la spectroscopie vibrationnelle, en modifiant légèrement sa signification [18]. Sous ce terme sont en fait regroupés deux éléments : d'une part l'expression des différentes fonctions contribuant au calcul énergétique et d'autre part les valeurs des différentes constantes paramétrant ces fonctions. Ces paramètres sont identifiés à partir de données expérimentales (IR, micro-onde...) ou évalués théoriquement.

L'énergie totale du système est donc une énergie potentielle multi dimensionnelle décrivant les interactions intramoléculaires ou interactions liantes (impliquant des atomes reliés par des liaisons explicites) et les interactions intermoléculaires ou interactions non liantes (impliquant des atomes non liés directement par des liaisons explicites) :

$$E_{\text{Totale}} = E_{\text{intermoléculaire}} + E_{\text{intramoléculaire}} \quad (11)$$

Par conséquent, le champ de force est un modèle du système réel que l'on veut étudier. De sa qualité descriptive dépend la qualité du résultat des simulations numériques par comparaison avec les valeurs expérimentales. L'amélioration des champs de forces, modèles de système réel, représente un enjeu majeur pour le succès des techniques de la simulation moléculaire à prédire avec précision les propriétés et le comportement de systèmes toujours plus nombreux et plus complexes. La portée d'une interaction intermoléculaire qui concerne surtout les interactions non-liantes est déterminée par l'exposant de la distance entre les particules concernées : un potentiel en $1/r$ comme le potentiel de coulomb générera une force en $1/r^2$ qui sera ressentie beaucoup plus loin (portée jusqu'à 25 Å) qu'un potentiel en $1/r^6$ comme le terme dispersif du potentiel de Lennard-Jones (portée de 1 à 5 Å) [18].

En MM, l'expression "champ de force" recouvre l'ensemble de ces fonctions, ainsi que pour chaque type d'atome les valeurs des paramètres qu'elles contiennent. Ainsi par exemple comme dans un champ de force de valence du type harmonique en spectroscopie vibrationnelle, les fonctions représentant les contributions dues à une élongation de liaison ou une déformation d'angle de valence seront du type:

$$E(r) = 1/2K(r - r_0) \quad (12)$$

$$E(\theta) = 1/2K(\theta - \theta_0) \quad (13)$$

La plupart des champs de force en MM contiennent un terme croisé qui implique deux longueurs de liaison et l'angle contenuent reelles .Ce terme croisé rend compte d'un phénomène bien connu ; lorsqu'un angle de valence est anormalement faible on constate que les longueurs des liaisons associées sont anormalement élevées. Les champs de force, les plus utilisées actuellement en MM sont du type champ de force de valence généralisé. Par exemple dans le champ de force MM2 d'Allinger[17], l'énergie stérique "s'écrit :

$$E_{MM} = E_r + E_\theta + E_{r,\theta} + E_d + E_\emptyset + E_D \quad (14)$$

Les termes E_r et E_θ de l'équation (14) ont déjà été définis de même que le terme $E_{r,\theta}$ qui représente l'influence d'un angle de valence anormalement faible sur les longueurs des liaisons définissant cet angle (ce terme est désigné par "Stretchbend", par Allinger), E_\emptyset représente les contributions des torsions autour des liaisons, E_d représente les contributions des interactions de Van der Waals entre atomes non liés et enfin E_D représente les contributions des interactions dipôle-dipôle, dipôle-charge, charge-charge. Bien que certaines des fonctions définissant un champ de force en MM soient analogues aux fonctions d'un champ de force en spectroscopie vibrationnelle, il est important de remarquer que les paramètres qu'elles contiennent ne sont pas caractéristiques d'une molécule mais d'un champ de force, ainsi K_r et K_θ sont des constantes de force, de même r_0 et θ_0 correspondent à des valeurs qui ont été fixées de façon à ce que le champ de force dans lequel elles sont incluses, donne les meilleurs résultats possibles dans le calcul des géométries d'un large ensemble de molécules[18].

I.2.2.2. 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,....

De tels champs de force sont apparus en début des années 1970 et continuent à évoluer aujourd'hui.

- **MM2 / MM3 / MM4** : est le premier champ de force développé par Allinger et col. Il a été conçu au début pour les molécules simples (alcane, alcène, alcyne non conjugués, amines...), mais ses versions améliorées MM3 (1989), MM4 (1996) [19] lui permet de traiter des molécules organiques de plus en plus complexes.

- **OPLS** : Le programme OPLS (Optimized Potentials for Liquid Simulations), 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. TiradoRives [20].

- **GROMOS**: (Groningen Molecular Simulation Program Package), est écrit par Van Gunsteren [21] 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.

- **CHARM (Bio+)** : Développe par Karplus et col [22], pour le calcul de biomolécules. Son concept est semblable à celui d'AMBER. Bien qu'au début, ce champ de force est conçu pour les aminoacides et les protéines, maintenant il traite d'autre biomolécules.

-**SPASIBA** : (Spectroscopic Potentiel Algorithm for Simulating biomolecular Conformational Adaptability), élaboré par Gérard Vergoten et col. (1995). Il combine le champ de force spectroscopique modifié de Urey-Bradly-Shimanouchi et le champ de force AMBER. Il permet de trouver les structures, les énergies de conformation et les fréquences vibrationnelle au minimum énergétique d'une molécule[23].

- **EMO** : Le programme EMO (Energy Of Molecule), est développé par B. Blaive, il est basé sur le champ de force MM2. Il est articulé autour de trois menus:

- ✓ Menu1: entrée de la molécule à l'aide d'un clavier.
- ✓ Menu2 : manipulation géométrique sur la molécule.
- ✓ Menu3: minimisation de l'énergie par mécanique moléculaire

-**AMBER**: (Assisted Model Building with Energy Refinement), a été écrit par Kollman [24]. Le champ est paramétré pour les protéines et les acides nucléiques (UCSF, 1994). Il a été utilisé pour les polymères et pour d'autres petites molécules[24].

I.2.2.3. Domaine d'application de la mécanique 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 de études de structure par rayons X ou par diffraction électronique, ou lorsqu'ils'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 de diastéréoisomères en tant qu'énergie stérique ou de tension.

- Quand aucune liaison n'est rompue, ni formée et qu'aucun intermédiaire chargé n'intervient, l'interconversion 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 en rester là

Avec la mécanique quantique dans beaucoup de domaines qui lui sont propres, mais elle reste une méthode de choix dans l'interprétation de phénomènes sous contrôle stérique et dans le calcul des structures.

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 [17].

I.2.3. Dynamique moléculaire

Les premiers pas de la dynamique moléculaire n'ont pu se faire que grâce à l'arrivée des premiers ordinateurs (1957). Mais les premières réelles simulations ont été faites par Rahman, grâce à ses travaux sur la simulation de l'argon liquide en 1964 avec un temps de simulation de 10-11 s, puis de l'eau liquide [23] en 1971.

La mécanique moléculaire permet de calculer la position des atomes et des molécules dans leurs états énergétiques minima, à 0 °K c'est à dire sans la moindre vibration ni le moindre mouvement.

La dynamique moléculaire tente à simuler le mouvement des atomes et des molécules au cours du temps pour une température supérieure à 0 °K. Elle consiste à étudier la trajectoire d'une molécule en appliquant les lois de la mécanique classique Newtonienne et elle permet de simuler les mouvements intramoléculaires que l'on peut visualiser ensuite en temps réel.

Ces mouvements correspondent à des vibrations autour d'un minimum, ou au passage d'un minimum à un autre minimum d'énergie[23].

I. 2.4.Méthodes de corrélation quantitative (QSAR)

I.2 .4.1.Paramètres biologiques

Les données biologiques sont habituellement exprimées sur une échelle logarithmique en raison de la relation linéaire entre la réponse et le logarithme de dose dans la région centrale de la courbe de log dose-réponse. Les logarithmes inverses de l'activité ($\log 1/C$) sont également utilisés pour obtenir des valeurs mathématiques plus élevées lorsque les structures sont biologiquement très efficaces. Des exemples de données biochimiques ou biologiques, utilisés dans l'analyse de QSAR, sont décrits dans le tableau I.1 [25].

Source d'activité	Paramètres biologiques
-------------------	------------------------

1. Récepteurs isolés

Constante de vitesse	Logk
Constante de Michaelis-Menten	Log1/Km
Constante d'inhibition	Log1/Ki

2. Systèmes cellulaires

Constante d'inhibition	Log1/IC50
Résistanc croisée	LogCR
Données biologiques invitro	Log1/C
Mutation de gène	LogTA98

3. Systèmes invivo

Facteur de bioconcentration	LogBCF
Vitesses de laréaction invivo	LogI(induction)
Vitesses pharmacodynamiques	LogT (clairancetotale)

Tableau I.1: Types de données biologiques utilisées dans l'analyse QSAR.

I.2.4.2. Descripteurs moléculaires

Les descripteurs moléculaires sont des propriétés numériques qui peuvent être calculées à partir de la table de connectivité d'une molécule ou d'une représentation planaire (2D) de la structure. Ils sont basés sur les éléments présents, les charge spartielles, la nature des liaisons, mais n'exploitent pas les coordonnées atomiques spatiales [26]. On peut calculer ainsi les paramètres caractérisant la structure moléculaire:

I.2.4.3. Volume et surface moléculaire

Le volume moléculaire est souvent calculé par la méthode des grilles [27]. Le volume

d'un atome est déterminé à partir de rayon de Van der Waals R donné par

$$\frac{4}{3} \pi R^3$$

La figure I.2 donne une représentation d'un atome dont le rayon de Vander 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

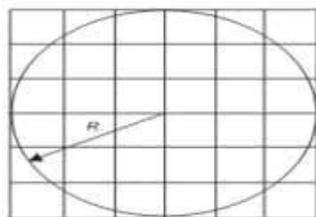
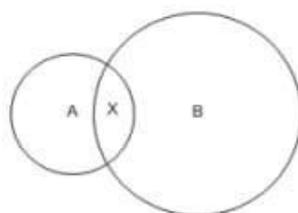


Figure I.2: Atome entouré par une grille.

Pour chaque point de la grille, on calcule la 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 donné par :

$$V = \frac{n_a}{n} \frac{4}{3} \pi R^3 \quad (15)$$

Pour un système polyatomique, nous devons donner une attention particulière aux points de la grille qui se trouvent dans la zone de recouvrement. Figure II.3 montre deux atomes A et B, avec des rayons R_A et R_B . La zone de recouvrement est marquée par X.



par X.

Figure I.3: Atomes A, B et la zone de recouvrement X.

Nous avons 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 considérée 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.

I.2.4.4.Polarisabilité

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[28].

Une molécule très polarisée peut donner des attractions fortes avec d'autres molécules. La polarisabilité d'une molécule peut également améliorer sa solubilité aqueuse[29].

I.2.4.5.Réfractivité molaire

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 [30]. La réfractivité molaire est particulièrement importante dans une situation où les substituant possède les électrons π ou les doublets électroniques libres. La réfractivité molaire est donnée par la relation suivante:

$$MR = \frac{(n^2-1)}{(n^2+2)} \cdot \frac{MW}{d} \quad (16)$$

Où

n : indice de réfraction.MW

: masse moléculaire.

d:densité.

MW/d: volume.

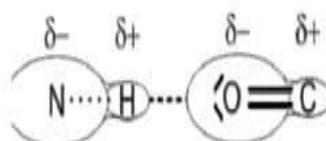
$(n^2-1)/(n^2+2)$:facteur correctif.

La détermination expérimentale de la polarisabilité est basée sur l'équation de Lorentz-Lorentz[31]. 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 :

$$MR = \frac{(n^2-1)}{(n^2+2)} \cdot \frac{MW}{d} \cdot \frac{4\pi N \alpha}{3} \quad (17)$$

I.2.4.6. Energie 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 médicament eu ses et leurs interaction sa veles récepteurs biologiques[32].



FigureI.4:La liaison hydrogène.

Dans le figureI.4, l'oxygène (O) est appelé l'accepteur (accepteur de protonH+)et l'azote (NH) est appelé le donneur (donneur deprotonH+).

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 [33]. Pour les petites molécules, dont tous les fragment sa ccessibles aus olvant,l'énergie libre d'hydratation est:

$$\Delta G_{Hyd} = \sum_{i=1}^N \Delta G_{fr_i} \quad (18)$$

$$\Delta G_{Hydro} = n \times \Delta G_{C=C} - m \times 1.8 \quad (19)$$

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.

I.2.4.7. Coefficient de partition (LogP)

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 bi-phasique 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[34].

Log P, est l'un des paramètres largement utilisé 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 apolaire de la membrane cellulaire (Figure II.5). 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.

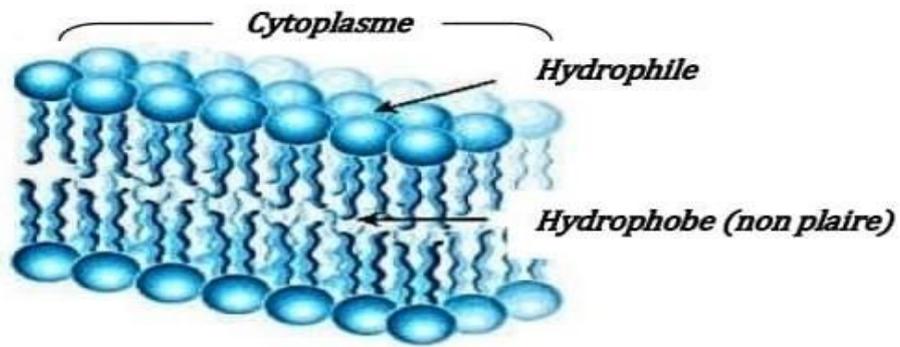


Figure I.5: Polarité des différents milieux cellulaires.

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:

$$\text{Log } P = \frac{\text{Concentration du composé en solution dans l'octanol}}{\text{Concentration du composé en solution dans l'eau}} \quad (20)$$

La phase aqueuse est habituellement tamponnée à pH 7,4. $\text{Log } P$, est souvent appelée la constante de lipophilie d'une molécule. Une valeur positive pour $\text{log } P$, ($P > 1$), indique que le composé est lipophile. Une valeur négative pour $\text{log } P$, ($P < 1$) indique que le composé est hydrophile.

La plupart des méthodes expérimentales de détermination de $\text{log } P$ 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 $\text{log } P$ sont inaccessibles à l'expérience. C'est le cas en particulier des surfactants qui ont tendance à s'accumuler à l'interface du système bi-phasique au lieu de se disperser dans les deux phases [34]. 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 $\text{log } P$ qui ont été décrites dans la littérature depuis plus de trente ans. Les plus anciennes sont des méthodes fragmentables dans lesquelles une molécule est divisée en fragment prédéfinis et les contributions correspondantes sont sommées pour conduire à une valeur estimée du $\text{log } P$ [35].

Parmi les méthodes utilisées dans l'estimation de $\text{log } P$, 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:

$$\Pi_x = \log P_x - \log P_H \quad (21)$$

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 :

$$\log P = \sum f + k \cdot CM \quad (22)$$

Avec $k = 0,219$ (l'entier CM dépend du type d'interaction).

I.2.4.7. Modèles statistiques

L'objectif de l'analyse statistique est justement de «démêler» ces descripteurs et d'identifier ceux qui sont corrélés à la variable cible, qui produisent du signal, de ceux qui ne le sont pas, qui produisent du bruit. L'analyse statistique permet également d'identifier les descripteurs qui sont corrélés entre eux pour ne garder que les principaux et réduire ainsi la redondance d'informations.

Dans la terminologie des statistiques, la propriété étudiée est appelée variable cible ou variable dépendante ou encore variable Y. C'est la caractéristique que l'on cherche à expliquer et à optimiser. Les descripteurs, en l'occurrence chimiques, sont appelés variables explicatives, variables indépendantes ou encore variables X.

L'analyse statistique détermine et quantifie les corrélations entre les descripteurs et la variable cible. Elle indique également la contribution relative de chaque descripteur dans l'explication globale de l'activité. Le modèle statistique est une équation donnant la valeur de la variable cible en fonction de la somme des valeurs pondérées des descripteurs. Les principaux outils statistiques pour obtenir

un modèle sont:

- ✓ La régression linéaire multivariée (Multivariate Linear Regression-MLR);
- ✓ la régression en composante principale (Principale Component Regression -PCR)
- ✓ la régression des moindres carrés partiels (Partial Least Squares-PLS)[36] ;
- ✓ les réseaux de neurones artificiels (Artificial Neural Network -ANN).

I.2.4.9. Les applications de l'étude QSAR/QSPR

Certaines études QSAR semblent être un peu plus d'études universitaires, il existe un grand nombre d'applications de ces modèles tels que [37]:

- ✓ L'optimisation de l'activité pharmacologique.
- ✓ La conception rationnelle de nombreux autres produits tels que des agents tensioactifs, des parfums, des colorants et des produits chimiques fins.
- ✓ L'identification des composés dangereux dans les premiers stades de développement de produits ou la projection des stocks de composés existants.

La prédiction de la toxicité et les effets secondaires de nouveaux composés.

- ✓ La sélection des composés ayant des propriétés pharmacocinétiques optimales, que ce soit la stabilité ou la disponibilité dans les systèmes biologiques.
- ✓ La prédiction d'une variété de propriétés physico-chimiques des molécules.
- ✓ La prédiction du devenir des molécules qui sont libérées dans l'environnement.
- ✓ La prédiction des effets conjugués de molécules, que ce soit dans des mélanges ou des formulations.

I.3. La Régression Linéaire Multiple (MLR)

La régression linéaire multiple MLR est l'une des méthodes de modélisation les plus en vogue grâce à sa simplicité d'utilisation et son interprétation facile.

L'avantage important de la régression linéaire multiple est qu'elle est très transparente, puisque l'algorithme est disponible, et que les prédictions peuvent être réalisées facilement[38].

La méthode MLR se base sur l'hypothèse que la propriété « y » dépend linéairement des différentes variables (les descripteurs), selon la relation:

$$(23) \quad y = a_0 + \sum_{i=1}^n a_i x_i$$

Où:

y: est la variable dépendante (à expliquer ou à prédire) Les **x_i** : sont les variables indépendantes

(explicatives) **n**: est le nombre de variables explicatives

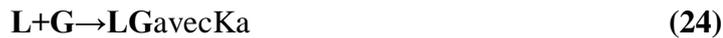
a: est la constante de l'équation du modèle les **a_i** représente les coefficients de descripteurs dans l'équation du modèle

Les variables indépendantes **x_i**, comme leur nom l'indique, sont supposées indépendantes et réelles.

La régression linéaire multiple a certains désavantages. Le principal découle de sa linéarité. Elle est défailante pour la mise en évidence de dépendances non-linéaires. Cela dit, elle n'en reste pas moins une méthode simple et efficace dans la plupart des cas. De plus, pour peu que les variables indépendantes soient choisies de manière raisonnée, les équations obtenues peuvent être interprétées d'un point de vue phénoménologique.

I.4.IC50: Constante d'inhibition d'un complexe

L'IC50 traduit la concentration en inhibiteur (I) nécessaire pour inhiber 50% de l'interaction entre le récepteur (L=Lectine) et son ligand (G=Glycocluster). Ainsi, plus un glycocluster possède une forte affinité avec une lectine, plus son IC50 est grand.



Il existe plusieurs types de réaction d'inhibition (compétitive, incompétitive, noncompétitive, etc.) et pour chacune, une équation de Michaelis et Menton associée. Cheng et Prusoff ont proposé des formules pour relier l'IC50 aux autres paramètres cinétiques, dans le cas d'un inhibiteur compétitif [39].

$$IC_{50} = \frac{K_d}{1 + \frac{[G]}{K_m}} \quad (26)$$

m

Avec [G]=concentration en Glycocluster, K_d =coefficient de dissociation du complexe Glycocluster/Lectine et K_m = constante de Michaelis du système associé. L'industrie pharmaceutique utilise très souvent le paramètre IC50 pour des raisons pratiques lors de la comparaison de molécules actives contre un germe ou un virus. En effet, la valeur de l'IC50 permet d'obtenir une indication sur l'efficacité d'une molécule sans connaître précisément les autres paramètres pouvant influencer la réaction. Il est facile de comparer l'affinité pour un récepteur donné de plusieurs ligands synthétiques par rapport au même substrat. Néanmoins,

Les mesures de compétition (IC50) sont très dépendantes de la technique utilisée et des conditions expérimentales [40].

Dans l'idéal, il faudrait que la mesure ne dépende pas des conditions expérimentales. Il est donc très important de comparer les résultats obtenus par d'autres méthodes de mesures d'affinités comme la mesure de la constante de dissociation par exemple.

Les Références

- [1] H.-D. Höltje, G. Folkeis, *Molecular Modeling: Basic Principles and Applications*. VCH, New-York, **1997**.
- [2] MELKEMI Nadjib, Thèse de doctorat, université Biskra, **2013**.
- [3] R.G.Parr, W.Wang, oxford university press:Oxford ,**1989**.
- [4] D.Harkati, Thèse de doctorat, université Biskra, **2015**.
- [5] PD.Leeson, and M.Andrew, Davis *J. of med.chem* .**2004**, 47,(25), 6338-6348.
- [6] Zergui Amira, mémoire de master, université Biskra, **2019**.
- [7] Thomas L.H. Cambridge Phil. Soc., **1927**, 23, 713.
- [8] Fermi E., Statistical method to determine some properties of atoms, *Rendiconti*. **1927**, 6, 602.
- [9] Dirac P.A.M., Note on Exchange Phenomena in the Thomas Atom, *Proc. Cambridge Phil. Soc.* **1930**, 26, 376().
- [10] Wigner E., On the Quantum Correction
- [11] For The Thermodynamic Equilibrium, *Phys. Rev.* **1932**, 40, 749().
- [12] von Weizsäcker C.F., *Z. Phys.* **1935**, 96, 431.
- [13] Hohenberg P., Kohn W., In homogeneous Electron Gas, *Phys. Rev. B.* **1964**, 136, 864.
- [14] Kohn W., Sham L.J., Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects, *Phys. Rev. A.* **1965**, 140, 1133.
- [15] Sordo J. A. , Probst M. , Corongiu G. , Chin S. and Clementi E., Ab initio pair potentials for the interactions between aliphatic amino acids, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 1708.
- [16] Liotta D., *Advances in Molecular Modeling*, JAI Press Inc, London **1988**.
- [17] U. Bukert. U, N.L. Allinger. *Molecular Mechanics, American Chemical Society monograph, Washington, DC, 1982*, 177 .
- [17] N.L. Allinger. Conformational analysis. 130. MM2. A hydrocarbon force

fieldutilizing V1 and V2 torsional terms. *Am. J Chem. Soc.* **1977**, 99, 8127-8134

[18]J.S.Lomas. L'actualité chimique. La mécanique moléculaire, une méthode non Quantique pour le calcul de la structure et de l'énergie d'entité moléculaire, Mai, (1986).

- [19] L.N.Allinger, K. Chen, J-H. Lii. An improved force field (MM4) for saturate hydrocarbons. *J. Comp. Chem.***1996**, *17*, 642-668.
- [20] W.L.Jorgensen, J.T .Rives. The OPLS [optimized potentials for liquidsimulations] potential functions for proteins, energy minimizations for crystals of cyclicpeptides andcrambin. *J.Am.Chem. Soc.***1988**, *110*, 1657-1666.
- [21] W.F .Van Gusten, M.Karplus. Effect of constraints on the dynamics ofmacromolecules.*Macromolecules.***1982**, *15*, 1528-1544.
- [22] B.R.Brooks,R.E.Brucocoleri,B.D.Ofalson,D.J.States,S.Swaminathan,M.Karplus. CHARMM: A program for macro-molecular energy, minimization, and dynamics calculations.*J. Comp. Chem.* **1983**, *4*,187-217 .
- [23] S.J .Weiner, P.A .Kollman, T .Nguyent, D.A.Cas. An all atom force field forsimulations of proteins andnucleicacids. *J.Comput .Chem.***1986**,*7*, 230-252.
- [24] D.F.Mierke, O.E.Said-Nejad ,P.W .Schiller,M.Goodman ,*Biopolymers.***1990**,*29*,179-96.
- [25] Selassie C.D., History of quantitative Structure-Activity relationships", in Book"History of quantitative Structure-Activity relationships", D. J. Abraham, Editor.,JohnWiley&Sons,Inc.,California**2003**.
- [26] Fortuné A., Thèse de doctorat, Techniques de Modélisation Moléculaire Appliquées à l'Etude et à l'Optimisation de Molécules Immunogènes et deModulateurs de la Chimio résistance,Université JosephFourier–Grenoble I**2006**.
- [27] HinchliffeA., Molecular Modeling for Beginners,JohnWiley&SonsLtd, United King dom **2008**.
- [28]WangJ., XieX.Q., Hou T., XuX., *J. Phys.Chem.***2007**, *111*, 4443 .
- [29] Qaneinasab S., Bayat Z., *J. Chem. Pharm. Res.*, *3*, 561 (2011).[30] Patrick G.L.,Winter H.D., Langenaeker W., Tollenaere J.P., *Computational Medicinal Chemistry for DrugDiscovery*, Marcel Dekker, New York**1995**.
- [31] Autin Ludovic M., Thèse de Doctorat, Analyse des systèmes tenase et prothrombinase par bioin formatique structurale: prédiction de complexes macro-moléculaires et proposition d'agents anti-coagulants,UniversitéParis5,**2005**.
- [32] Deleu M., thèse de doctorat es sciences, FUSAGx, Belgique **2000**.
- [33] PépeG.,Guiliani G., Loustalet S., HalfonP., *Eur. J.Med. Chem.*, *37*,865 **2002**.

[34] Carpy A., Importance de la lipophilie en modélisation moléculaire, *Analisis*, **27****1999**

[35] Mannhold R., Kubinyi H., Timmerman H., *Method and Principles in MedChem*, VCH Publishers, New York (1996). [36] Khadikar P., Jaiswal M., Gupta M., Mandloi D. and Sisodia R. S., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1249.

[37] J. Leszczynski, *Challenge and advances in computational chemistry and physics*, université Jackson state, U.S.A, **2010**.

[38] Roy K, Kar S, Narayan Das R., *Understanding the Basics of QSAR for Applications in Pharmaceutical Sciences and Risk Assessment*, Chapter 6-Selected Statistical Methods in QSAR, *Academic Press, Boston*, 2015, 191

[39]: Cheng, Y., Prusoff, W.H., *Biochem. Pharmacol.* **1973**, *22*(23), 3099-3108.

[40]: Kitov, P.I., Bundle, D.R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*(52), 16271-1

CHAPITRE II

Les propriétés des dérivés pyrimidine et leurs applications médicinale

II .1. Introduction :

Applications médicales des dérivés pyrimidine sont plus important que les autre médicament et les traitement .

II .2.1 Les propriétés des dérivés pyrimidine et leurs applications médicales

Les pyrimidines, obtenues par la réaction de Biginelli et ses analogues constituent l'un des familles des composés hétérocycliques le plus utilisés dans l'industrie pharmaceutique. Ces composé sont étudiés et développés dans le cadre de différents projets de recherche. Ils présentent des activités anti-tumorale, anti-virale, anti-bactérienne, anti-hypertensive, anti-inflammatoire. Elles sont également décrites comme étant des antagonistes des récepteurs métabotropiques du glutamate (mGlu).

II .2.1. Activité anti-cancéreuse

Depuis plusieurs années, un nombre important de pyrimidines et leurs analogues a été synthétisé

Testé tels que les dérivés pyrazolo[3,4-d]pyrimidique **24**, **25** et **26** (Figure II.4). Ces derniers, ont montré une importante activité anti-cancéreuse, en particulier, contre la leucémie [12,13].

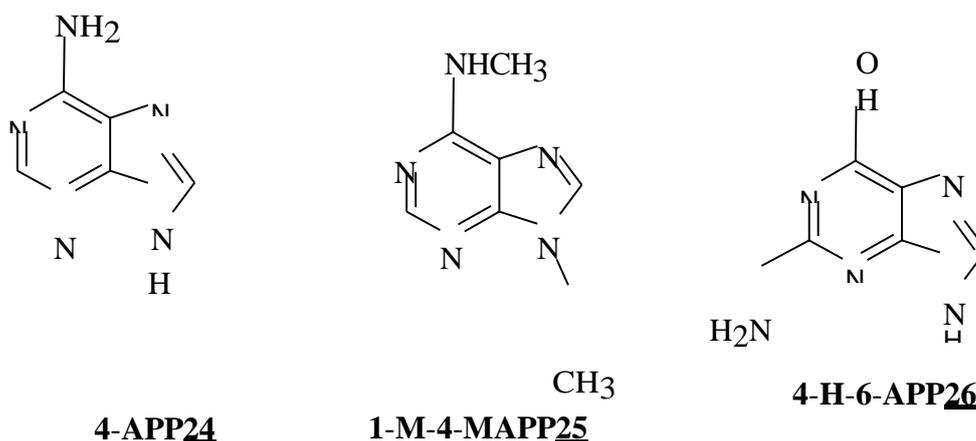
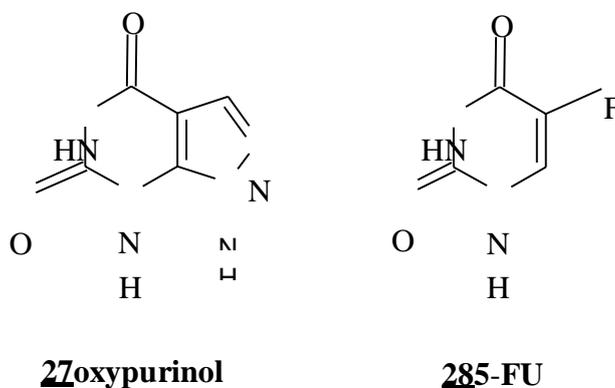


Figure II.1: les dérivés pyrazolo[3,4-d]pyrimidique

Récemment, l'oxypurino**27** associé à la 5-fluorouracil **28** (5-FU) (figure II.2) ont été utilisés en clinique pour le traitement des cancers de prostate hormono-résistant

[14□.



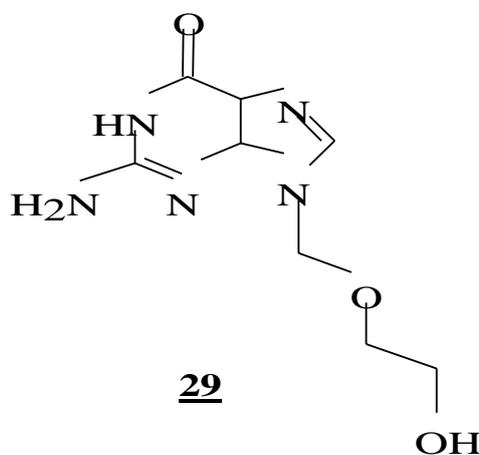
FigureII.2:l'oxypurinol et la 5-fluorouracil

II .2.2 Activité anti-virale

Les dérivés pyrimidiniques nucléosidiques constituent une famille d'inhibiteurs de la réplication virale contre les virus de l'hépatite B, l'herpès simplexe et le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) dans les cellules infectées.

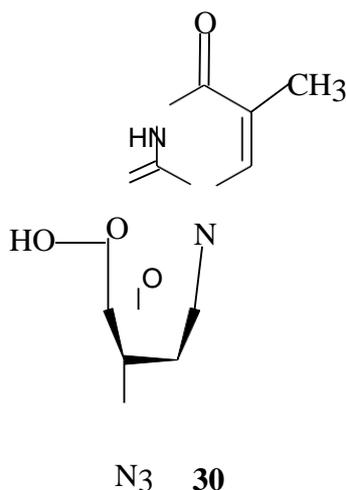
Parmi les nucléosides pyrimidiques qui ont révélé une forte activité anti-virale, l'aciclovir **29** commercialisés ou sous le nom de Zovirax, a montré, une faible

Cytotoxicité et une forte activité contre certains virus de l'herpès comme l'HSV-1 et 2, et le VZV (Figure II.6).



FigureII.:Structure de l'aciclovir

L'AZT (azidothymidine,ouZDV)est un agent antirétroviral pyrimidinique utilisé pour le traitement de SIDA commercialisée sous le nom de Retrovir . C'est le premier inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (NRTI)du virus d'immunodéficience humaineVIH-1qui est l'agent causal du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA)[15] (FigureI.7).

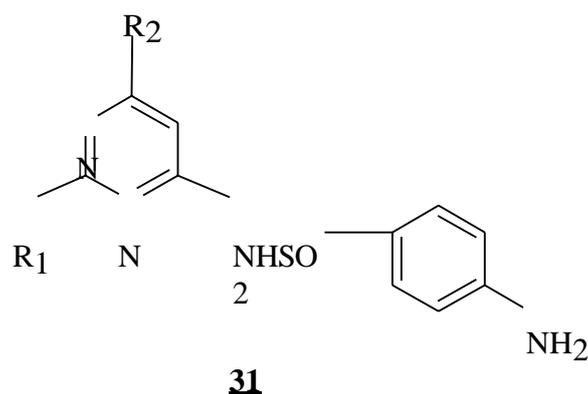


FigureII.4:Structure del'AZT

II.2 .3.Activité anti-bactérienne

YoshihiroN. *et coll.* [16] ont synthétisé un certain nombre de dérivés (alcoxy-2-pyrimidyl-4)-N- sulfanilamides **31** par condensation des amino-4-pyrimidines sur le chlorure de *para*-nitrobenzène sulfonyle dans la pyridine et examiné leur activité antimicrobienne avec les souches des *Shigella flexneri*, *staphylococcus aureus* et *proteus vulgaris*. Les (alcoxy-2-pyrimidyl-4)-N-sulfanilamides possèdent des

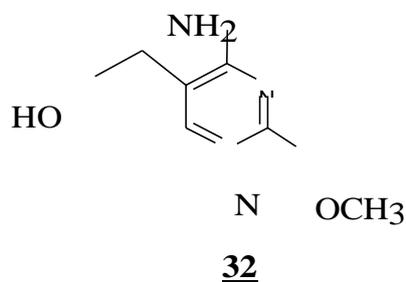
propriétés antibactériennes intéressantes, en particulier le dérivé méthoxylé (Figure II.8).



FigureII.5:Les(aloxy-2-pyrimidyl-4)-N-sulanilamides

II .2.4.Activité anti-biotique

Le bacimethrin (4-amino-5-(hydroxyméthyl)-2-méthoxypyrimidine) **32** est un produit naturel isolé par F. Tanaka et *coll.* [17]. Ce dérivé pyrimidinique a montré une activité anti-biotique *invitro* contre plusieurs bactérie set une activité *invivo* contre les infection à *Staphylococcus aureus*(FigureII.9).

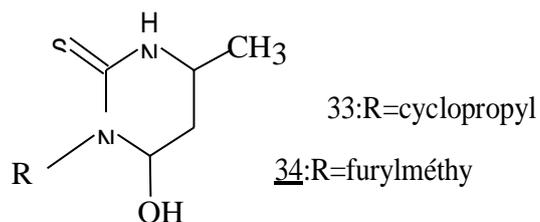


FigureI.6:Structure de bacimethrin

II.2 .5.Activitéanti-inflammatoire et activité analgésique

Sham M Sondhi et *coll.*, ont synthétisé une série de dérivés pyrimidin-2-thiones substitués. Les composés préparés ont été évalués pour leurs activités analgésique et anti-inflammatoires. Le 3-cyclopropyl-4-hydroxypyrimidin-2-thion**33**(Figure 10) a montré un large spectre d'activité analgésique et le dérivé 3-(furylméthyl)-4-hydroxypyrimidin-thione**34** a montré une activité

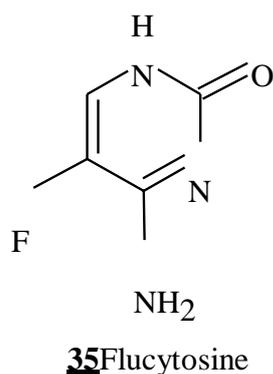
anti-inflammatoire intéressante[18] (FigureII.7).



FigureII.7:Pyrimidin-2-thioneanti-inflammatoireetanalgésique

II.2.6.Activitéantifongique

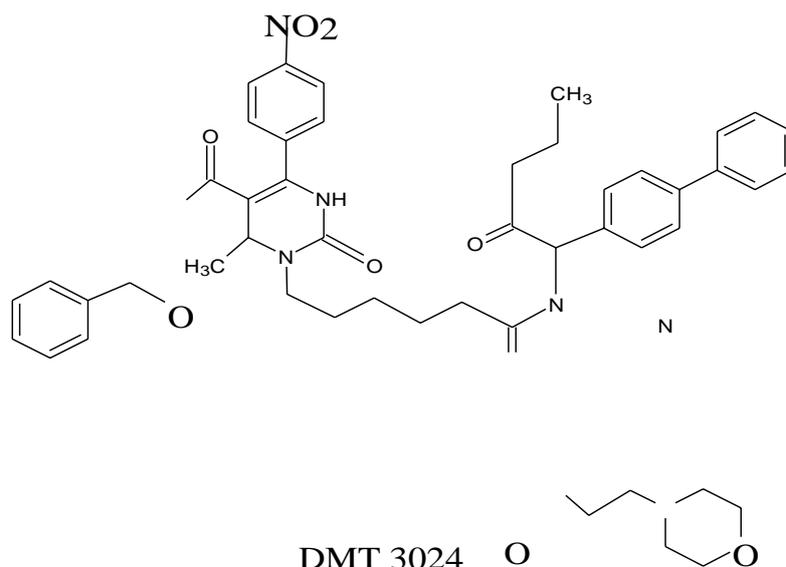
Polak, A et Scholer, H. J ont étudié l'activité antifongique du flucytosine (4-amino-5-fulropyrimidine-2-one³⁵.[19] Les résultats issus de l'étude microbiologique ont montré que ce dérivé exerce une importante activité antifongique vis-à-vis de *candidaetcryptococcus*(Figure II.11).



FigureII.8:Structure deFlucytosine

II.2.7.Activitéanti-parasitaire

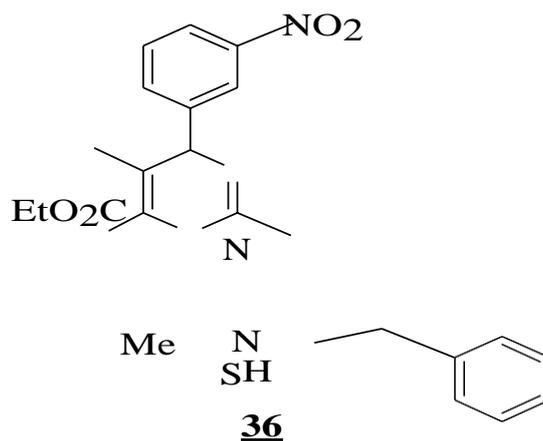
Le paludisme ou la malaria est une maladie infectieuse liée à un parasite du genre *Plasmodium*. C'est la maladie la plus fréquente des infections parasitaire. Le dérivépyrimidone-amide DMT 3024 présente une activité contre le virus de la malaria. Ce composé inhibe la répllication du pathogène *P.falciparum* [20] (FigureII.12).



FigureII.9:DMT 3024

II .2.8.Activitéanti-hypertensive

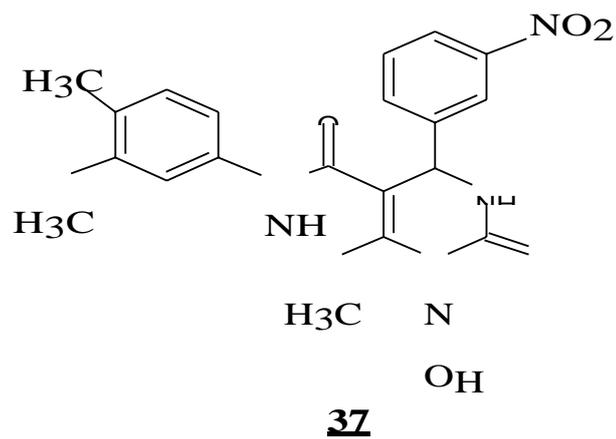
Le dérivés S-benzylpyrimidine **36**est considéré comme un bloqueur des canaux calciques (inhibiteur du calcium). Ce dérivés présente une activité intèrés sante comme antagoniste du calciumpour le traitement de troubles cardiaques tels quel'hypertention artérielle[21](FigureII.13).



FigureII.10:LedérivésS-benzylpyrimidine

II.2 .9.Activité anti-tuberculeuse

Le diméthyl phényl carbamide pyrimidone **37**est un présente une activité comme inhibiteur demycobacterium tuberculosis ;bactérie responsable de la tuberculose.



FigureII.11:Le diméthyl phényl carbamide pyrimidone

II .3.Conclusion

Les pyrimidines sont classes importantes de composés dans le domaine des produits pharmaceutiques e t présentent des propriétés biologiques importantes comme antiviral, antihypertenseur et antibactérien ainsi que des anti-VIH et activités antitumorales.Certains d'entre eux sonté galement utilisés avec succès comme les inhibiteurs calciqueseta-1a antagonistes En raison de leur importance et large gamme d'applications,différentes méthodes de synthèses ont présentées pour la préparation des pyrimidines lequel d'entre eux la réaction de Biginelli.

Références

- [1]. Watson, J. D.; Crick, F. H. C. "Molecular structure of nucleic acids. A structure for deoxyribonucleic acid". *Nature*, **1953**, 171, 737-138.
- [2]. Bedair, A.H.; Emam, H.A.; El-Hady, N.A.; Ahmed, K.A.R.; El-Agrody, A. M. "synthesis and antibacterial activities of novel naphtho[2,1-b]pyran, pyrano[2,3-d]pyrimidine and pyrano[3,2-e][1,2,4]triazolo[2,3-c]-pyrimidine derivatives". *Ilfarmaco*, vol. 56, pp: 965-973, **2001**.
- [3]. Sadanandam, Y.S.; Shetty, M.M.; Diwan, P. V. "Synthesis and biological evaluation of new 3,4-dihydro-6-methyl-5-N-methylcarbamoyl-4-(substituted phenyl)-2(1H)pyrimidinones and pyrimidinethiones". *Eur. J. Med. Chem.*, vol 27, pp: 87-92, **1992**.
- [4]. Ghorab, M. M.; Ragab, F. A.; Alqasoumi, S. I.; Alafeefy, A. M.; Aboulmagd, S. A. "Synthesis of some new pyrazolo[3,4-d]pyrimidine derivatives of expected anticancer and radioprotective activity". *Eur. J. Med. Chem.*, vol.45, pp:171-178, **2010**.
- [5]. CHOUGUIAT Louisa. Développement de nouvelles méthodes pour les réactions multicomposants de Hantzsch et de Biginelli: Préparation des 3,4-dihydropyrimidinones et 1,4-dihydropyridines. CHIMIE ORGANIQUE. Faculté des Sciences Exactes de l'Université Mentouri de Constantine pour l'obtention du grade de Magistère, Janvier **2010**, page 30-34.
- [6]. Gholap, A.R.; Toti, K. S.; Shirazi, F.; Deshpande, M. V.; Srinivasan, K. V. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 64, 10214.
- [7]. Desai, B.; Dollinger, D.; Kappe, C. O. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 62, 4651.
- [8]. Singh, S.; Schober, A.; Gebinoga, M.; Groß, G.A.; *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 1838.
- [9]. Sharma, P., Rane, N., and Gurram, V.K, *Synthesis and QSAR studies of pyrimido[4,5-d]pyrimidine-2,5-dione derivatives as potential agents*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **14**, (2004), 4185-4190.

- [10]. Sharma, P., Kumar, A., Rane, N., and Guram, V., *Hetero Diels-alder reaction: a novel strategy to regioselective synthesis of pyrimido[4,5-d]pyrimidine analogues from Biginelli derivative*. *Tetrahedron*, 61, (2005), 4237-4248.
- [11]. MELLE TOMASSOLI, Isabelle. Synthèse et évaluation de nouveaux dérivés quinoléiques impliqués dans les maladies neurodégénératives. Science de la vie et de la santé. école doctorale homme environnement santé, 10 décembre 2010, page 79-83.
- [12]. Skipper, H.E.; Robins, R.K.; Thompson, J.R. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, **1955**, 89, 594.
- [13]. Skipper, H. E.; Robins, R. K.; Thompson, J. R.; Cheng, C. C.; Brockman, R. W.; Schabel, Jr, F.M. *Cancer Research*, **1957**, 17, 579.
- [14]. Glazier, D. B.; Heanry, J. A.; Amden, R. J. *J. Urol.*, **1966**, 155, 624.
- [15]. Horwitz, J.P. ; Chua, J. ; Noel, M. ; *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 2076.
- [16]. Yoshihiro Nitta, Kiyoshi Okui, Kiyohiko Ito, Mitsuhsa Togo. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 1965, 13, 568-573.
- [17]. P.H. Stahl, *Dtsch. Apotheker Ztg.* **1965**, 105, 1374; F. Tanaka, S. Takeuchi, N. Tanaka, H. Yonehara, H. Umezawa, Y. Sumiki, *J. Antibiot.*, **1961**, 14, 161.
- [18]. SM Sondhi, M Dinodai, R Rani, R Raghubir. "Synthesis, anti-inflammatory and analgesic activity evaluation of some pyrimidine derivatives". *Indian journal of chemistry. Section B, Organic including medicinal*. 2009. 48, 273.
- [19]. Polak, A. and Scholer, H.J., *Chemotherapy*, 1975, **21**, 113.
- [20]. Chiang, A.N.; Valderramos, J-C.; Balachandran, R.; Chovatiya, R.J.; Mead, B. P.; Schneider, C.; Bell, S.L.; Klein, M.G.; Hury, D. M.; Chen, X.S.; Day, B. W.; Fidock, D. A.; Wipf, P.; Brodsky, J. L. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 1527.
- [21]. (a) Atwal, K. S.; Rovnyak, G. C.; Schwartz, J.; Moreland, S.; Hedberg,

- A.;Gougoutas, J. Z.; Malley, M.; F.; Floyd, D. M. *J. Med. Chem.* **1990**, 33,1510.(b) Z, I. S.; Sarac, S.; Celebib, S.; Erolb, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**,14,8582.(c) Chikhale,R.V.; Bhol,R.P.; Khedekar,P.B.;Bhusari, K.P.*Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 3645. (d) Alam, O.; Khan, S. A.; Siddiqui, N.; Ahsan,W.;Verma, S.P.; Gilani,S.J.*Eur. J.Med. Chem.* **2010**,45, 5113. (e)Sehon,
- C. A.; Wang, G.Z.; Viet, A. Q.; Goodman, K. B.; Dowdell, S. E.; Elkins, P.A.; Semus, S. F.; Evans, C.. Jolivette, L. J.; Kirkpatrick, R.B.; Dul, E.;Khandekar, S. S.; Yi, T. Wright, L. L.; Smith, G. K.; Behm, D. J.; Bentley, R.*J.Med. Chem.* **2008**, 51,6631.
- [22□. (a) Trivedi, A. R.; Bhuva, V. R.; Dholariya, B. H.; Dodiya, D. K.; Kataria, V.B.; Shah, V. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 6100. (b) Virsodia, V.;Pissurlenkar, R. R. S.; Manvar, D.; Dholamkia, C.; Adlakhia, P.; Shah, A.;Coutinho,E. C. *Eur.J. Med. Chem.* **2008**, 43, 2103.

CHAPITRE III
Etude Quantitative De la
Relation
Structure/Activité
Biologique

III.1. Introduction

Aujourd'hui, l'information concernant les séquences en monomères consécutifs et biologiques est en pleine explosion. Cette information est diffusée rapidement et facilement à travers des réseaux informatiques. Le développement de ces réseaux associé à la démocratisation de l'accès aux moyens informatiques et graphiques font que la modélisation a déjà pénétré la plupart des laboratoires qui étudient les macromolécules biologiques. Au sein de l'ordinateur, la présentation d'une molécule consiste en un ensemble de coordonnées atomiques, une liste des liaisons chimiques et un jeu de fonctions de paramètres constituant le potentiel d'interaction [1].

La modélisation moléculaire est un ensemble de techniques pour modéliser ou simuler le comportement de molécules. Elle est utilisée pour reconstruire la structure tridimensionnelle de molécules, en particulier en biologie structurale, à partir de données expérimentales comme la cristallographie aux rayons X. Elle permet aussi de simuler le comportement dynamique des molécules et leur mouvements internes. On l'utilise enfin pour concevoir de nouveaux médicaments.

La modélisation moléculaire s'appuie sur la connaissance précise de la stéréochimie des liaisons atomiques au sein des molécules : longueur des liaisons covalentes, angles de valence, angles dièdres, rayons des atomes. Elle réalise aussi des calculs de forces s'exerçant sur les atomes, modélise la distribution des électrons et les charges partielles, et les forces électrostatiques.[2-3]

Modéliser une molécule consiste à préciser, à partir de calculs, la position des atomes qui constituent, dans l'espace et de calculer l'énergie de la structure ainsi engendrée. Une représentation "la plus proche possible de la réalité" correspondra à une structure de plus basse énergie.[4]

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.

À 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]

La théorie qualitative des orbitales moléculaires est un aspect fascinant de la chimie organique qui peut fournir un aperçu remarquable du fonctionnement des réactions organiques en fonction de la façon dont les orbitales interagissent pour contrôler le résultat des réactions. Les idées ont été développées par Fukui, Hoffmann et Woodward.

Les orbitales les plus importantes dans les molécules pour la réactivité sont les deux orbitales dites frontières .

Ceux-ci sont appelés HOMO et LUMO , voir ci-dessous : **(figure III.1)[6]**

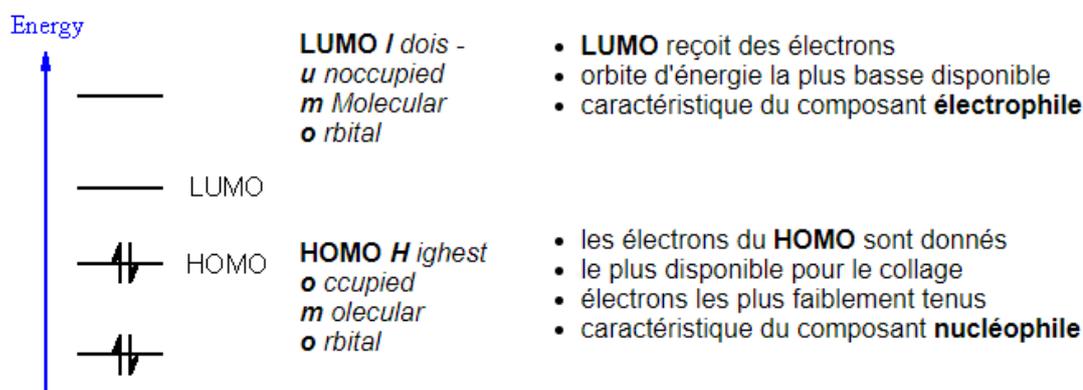


Figure III.1. : Les orbitales moléculaires frontières HOMO et LUMO[6]

En raison des énergies de ces orbitales étant les plus proches de toutes les orbitales de différents niveaux d'énergie, l'écart HOMO-LUMO est l'endroit où les excitations les plus probables peuvent se produire.

C'est donc le déficit énergétique le plus important à considérer.

Les excitations deviennent plus faciles à mesure que l'espace HOMO-LUMO converge, comme pour les grands systèmes aromatiques (comme le [tétracène](#) ou le [benzo \[a\] pyrène](#)), ou pour les complexes de métaux de transition (c'est pourquoi ils [ont tendance à être colorés](#)).

Le plus grand système aromatique est, le plus petit l'écart HOMO-LUMO

Lorsque vous avez un grand système aromatique en particulier, de petits écarts HOMO-LUMO conduisent à des π électrons car il est facile pour l'électron de sauter à un niveau d'énergie supérieur proche de l'énergie.

Plus la mobilité du π électrons dans de grands systèmes orbitaux pi conjugués, plus la distribution de l'énergie dans toute la molécule est grande, la stabilisant.

Par conséquent, des espaces HOMO-LUMO plus petits correspondent à une meilleure stabilité.[7]

La différence de niveaux d'énergie entre les deux (HOMO-LUMO) peut servir de mesure d'excitabilité de la molécule : plus la différence d'énergie est petite, plus la molécule peut être facilement excitée.[8]

La différence d'énergie entre les orbitales HOMO et LUMO est appelée gap énergétiques qui est une stabilité importante pour les structures [9]

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, à 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 découpés en fragments appropriés, dont la recombinaison est ensuite traitée comme une réaction biomoléculaire.[10]

III.1.1 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.[11]

Il est possible de colorier les surfaces moléculaires selon différents critères. Celui que nous utiliserons permet de colorier selon le potentiel électrostatique. En rouge apparaît les zones polarisées négativement, en bleu les zones polarisées positivement et en vert, les zones proches de la neutralité.[12]

III.2. Etude des propriétés structurales et électroniques du noyau de base 2-(4-pyrimidinyl) phénol.

Nous avons étudié en détail les paramètres structuraux et électroniques de la conformation

privilegiée du noyau de base du 2-(6-pyrimidinyl) phénol

On a utilisé les méthodes de calcul théorique suivantes :

- PM3 : méthode semi empirique (logiciel HyperChem 7.0)
- DFT/B3LYP : la théorie de densité fonctionnelle (les bases (6-31G ; 6-31G+ (d,p); 6-311G++(d,p)): (logicielGaussian09)
- Ab initio/HF : méthode de la mécanique quantique fonctionnelle (les bases (6-31G ; 6-31G+ (d,p) ; 6-311G++(d,p)) (logiciel Gaussian09)

Le but de notre étude est de calculer les caractéristiques structurales et électroniques avec des différentes méthodes et des différentes bases 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 torsion formés par quatre atomes successifs (**Tableau III. 3**).
- Les charges de Mulliken de chaque atome (**Tableau III. 4**).

Les paramètres géométriques de ont été optimisés 2-(6-pyrimidinyl)phénolpar les méthodes Ab

initio/HF et la méthode DFT, Les résultats de calcul sont donnés dans le **tableau III.2**.et le

tableau III.2. La structure et la numérotation des atomes correspond de la molécule est présentée dans la **figure III.2**

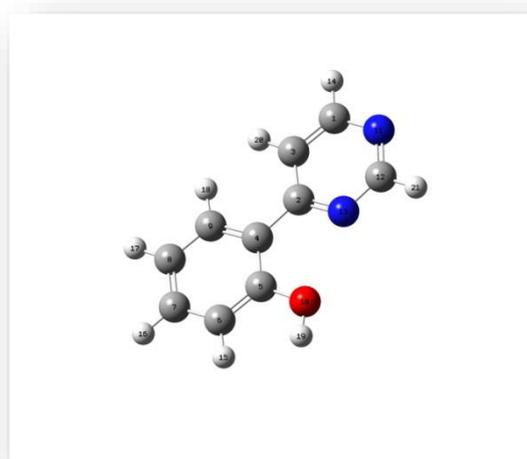


Figure III. 1:Le noyau de base de 2-(6-pyrimidinyl)phénol (Gaussian 09)

Tableau III.1 :Les longueurs des liaisons de noyaux de base 2-(6-pyrimidinyl)phénol

2-(4-pyrimidinyl)phénol	DFT/ (B3LYP)			HF		
	6-31G	6-31G+(d,p)	6-311G++(d,p)	6-31G	6-31G+(d,p)	6-311G++(d,p)
C1-C3	1.391	1.392	1.379	1.392	1.379	1.376
C3-C2	1.414	1.406	1.401	1.406	1.402	1.399
C2-C4	1.484	1.472	1.487	1.472	1.487	1.494
C4-C5	1.421	1.413	1.404	1.413	1.404	1.405
C5-C6	1.406	1.408	1.392	1.408	1.392	1.393

C6-C7	1.390	1.383	1.379	1.383	1.379	1.378
C7-C8	1.399	1.392	1.385	1.392	1.385	1.386
C8-C9	1.391	1.385	1.380	1.385	1.380	1.379
C9-C4	1.494	1.403	1.400	1.404	1.400	1.401
C5-O10	1.382	1.360	1.365	1.360	1.364	1.341
C1-N11	1.355	1.353	1.334	1.353	1.334	1.320
N11-C12	1.349	1.357	1.326	1.357	1.326	1.314
C12-N13	1.344	1.352	1.326	1.352	1.326	1.315
N13-C2	1.360	1.364	1.335	1.364	1.335	1.322
C1-H14	1.084	1.096	1.070	1.096	1.070	1.075
C6-H15	1.087	1.097	1.074	1.097	1.074	1.076
C7-H16	1.084	1.095	1.072	1.095	1.072	1.0775
C8-H17	1.084	1.094	1.071	1.094	1.071	1.074
C9-H18	1.081	1.101	1.068	1.101	1.068	1.070
O10-H19	0.979	0.950	0.950	0.950	0.929	0.942
C3-H20	1.081	1.099	1.066	1.099	1.066	1.070
C12-H21	1.090	1.098	1.067	1.098	1.067	1.074

Tableau III.2 :Les angles de valence calculées de noyaux de base
2-(4-pyrimidinyl) phénol

2-(4- pyrimidinyl) phé	DFT/ (B3LYP)			HF		
	6-31G	6-31G+ (d,p)	6- 311G++(d,p)	6-31G	6-31G+ (d,p)	6-311G++ (d,p)
(C3 C1 N11)	122.682	120.931	122.192	120.931	122.194	123.075
(C3 C2 N13)	118.704	117.030	118.221	118.649	118.206	118.842
(N13 C2 C4)	118.911	116.506	119.328	119.918	119.337	118.977

CHAPITRE III :Etude Quantitative De la Relation Structure/Activité Biologique

(C3 C2 C4)	122.385	120.081	122.451	121.432	122.457	122.181
(C1 C3 C2)	118.414	122.304	118.251	119.051	118.255	117.423
(C2 C4 C9)	119.418	118.155	119.207	118.155	119.202	119.413
(C5 C4 C9)	123.236	118.155	116.318	117.174	116.306	116.581
(C2 C4 C5)	124.251	124.669	124.475	124.669	124.492	124.006
(C4 C5 C6)	120.401	120.621	120.552	120.621	120.565	120.069
(C5 C6 C7)	121.480	120.195	121.356	120.314	121.352	121.488
(C6 C7 C8)	120.764	119.806	119.335	119.806	119.330	119.582
(C7 C8 9)	119.311	119.970	119.168	119.970	119.173	118.890
(C4 C9 C8)	123.236	122.113	123.271	122.113	123.274	123.391
(C12 N11 C1)	115.208	122.706	116.337	118.448	116.326	114.934
(N13 C12 N11)	126.512	125.248	125.265	126.107	125.278	127.201
(C2 N13 C12)	118.480	116.719	119.734	120.016	119.742	118.524
(O10 C5 C6)	118.988	120.195	118.478	120.195	118.465	118.769
(O10 C5 C4)	120.611	119.183	120.970	119.183	120.970	121.162
(H14 C1 C3)	120.846	122.914	121.177	122.914	121.180	120.321
(H14 C1 N11)	116.472	116.154	116.631	116.154	116.626	116.604
(H15 C6 C5)	120.320	120.075	118.729	120.075	118.737	118.661
(H15 C6 C7)	120.007	119.610	119.915	119.610	119.911	119.851
(H16 C7 C6)	119.996	120.042	119.943	120.041	119.944	119.738
(H16 C7 C8)	107.292	120.152	120.722	120.152	120.726	120.680
(H17 C8 C7)	120.682	120.0313	120.785	120.031	120.785	120.952
(H17 C8 C9)	120.007	119.9981	120.047	119.998	120.042	120.158
(H18 C9 C8)	117.688	118.7991	117.297	118.799	117.290	117.208
(H18 C9 C4)	119.076	119.0879	119.432	119.087	119.436	119.402
(H19 O10 C5)	110.279	108.0182	113.647	108.018	113.634	110.383
(H20 C3 C2)	122.740	120.5339	123.020	120.533	123.015	123.564
(H20 C3 C1)	118.847	120.4143	118.728	120.414	118.730	119.013
(H21 C12 N11)	116.924	118.7599	117.613	118.759	117.599	116.694
(H21 C12 N13)	116.564	118.3373	117.122	118.337	117.3370	116.104

Tableau III. 3 :Les angles de torsion calculésde noyaux de base
2-(4-pyrimidinyl)phénol

2-(4-pyrimidinyl) phénol	DFT/ (B3LYP)			HF		
	6-31G	6-31G+ (d,p)	6-311G++ (d,p)	6-31G	6-31G+ (d,p)	6-311G++ (d,p)
(N11C1C3C2)	0	0	0	0	0	0
(N11 C1 C3 H20)	180	180	180	180	180	180
(H14 C1 C3 C2)	180	180	180	180	180	180
(H14 C1 C3 H20)	0	0	0	0	0	0
(C3 C1 N11 C12)	0	0	0	0	0	0
(H14 C1 N11 C12)	180	180	180	180	180	180
(C4 C2 C3 C1)	180	180	180	180	180	180
(C4 C2 C3 H20)	0	0	0	0	0	0
(N13 C2 C3 C1)	0	0	0	0	0	0
(N13 C2 C3 H20)	180	180	180	180	180	180
(C3 C2 C4 C5)	180	180	180	180	180	180
(C3 C2 C4 C9)	0	0	0	0	0	0
(N13 C2 C4 C5)	0	0	0	0	0	0
(N13 C2 C4 C9)	180	180	180	180	180	180
(C3 C2 N13 C12)	0	0	0	0	0	0
(C4 C2 N13 C12)	180	180	180	180	180	180
(C2 C4 C5 C6)	180	180	180	180	180	180
(C4 C5 C6 C7)	0	0	0	0	0	0
(C5 C6 C7 C8)	0	0	0	0	0	0
(C6 C7 C8 C9)	0	0	0	0	0	0
(C7 C8 C9 C4)	0	0	0	0	0	0

(H15 CC6 C7 C4)	180	180	180	180	180	180
(H15 C6C5 O10)	0	0	0	0	0	0
(H15 C6 C5 C8)	180	180	180	180	180	180
(C15 C6 C7 H16)	0	0	0	0	0	0
(H16 C7 C6 C5)	180	180	180	180	180	180
(H16 C7 C8 C9)	180	180	180	180	180	180
(H16 C7 C8 H17)	0	0	0	0	0	0
(H17 C8 C7 C6)	180	180	180	180	180	180
(H17 C8 C9 C4)	180	180	180	180	180	180
(H17 C8 C3 H18)	0	0	0	0	0	0
(H18 C9 C8 C7)	180	180	180	180	180	180
(H18 C9 C4 C5)	0	0	0	0	0	0
(H19 O10 C5 C4)	180	180	180	180	180	180
(H19 O10 C5 C6)	0	0	0	0	0	0
(H21 C12 N11 C1)	180	180	180	180	180	180
(H21 C12 N13 C2)	180	180	180	180	180	180

Tableau III. 4 : Les charges de mulliken de noyaux de base
2-(4-pyrimidiny)phénol

Atomes	DFT/ (B3LYP)			HF		
	6-31G	6-31G+ (d,p)	6- 311G++(d,p)	6-31G	6-31G+ (d,p)	6-311G++ (d,p)
C1	-0.013	-0.672	-1.163	0.051	0.062	-0.371
C2	0.085	0.285	0.494	0.237	0.241	0.622
C3	-0.072	0.790	1.654	-0.200	-0.206	0.426
C4	0.169	0.877	0.848	-0.027	-0.050	0.583
C5	0.194	-0.306	1.201	0.373	0.361	0.311

C6	-0.143	0.120	-0.672	-0.246	-0.240	-0.319
C7	-0.111	-0.386	-0.666	-0.160	-0.165	-0.169
C8	-0.125	-0.191	-0.359	-0.223	-0.234	-0.198
C9	-0.183	-1.091	-2.534	-0.189	-0.179	-1.376
O10	-0.567	-0.448	-0.555	-0.738	-0.711	-0.499
N11	-0.324	-0.189	-0.205	-0.512	-0.544	-0.295
C12	0.097	0.203	0.341	0.233	0.255	0.289
N13	-0.330	-0.230	-0.289	-0.515	-0.537	-0.312
H14	0.140	0.136	0.225	0.221	0.228	0.162
H15	0.118	0.108	0.189	0.199	0.207	0.113
H16	0.132	0.131	0.200	0.215	0.218	0.142
H17	0.127	0.127	0.241	0.209	0.209	0.168
H18	0.126	0.110	0.043	0.210	0.218	0.008
H19	0.368	0.370	0.553	0.413	0.407	0.410
H20	0.145	0.121	0.230	0.226	0.226	0.136
H21	0.157	0.130	0.224	0.223	0.231	0.169

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 **0.001 à 0.01** ente les résultats obtenus par les bases (6-31G ; 6-31G+ (d,p) ; 6-311G++(d,p)) de la méthode DFT.

Et encore, on remarque un écart varie **de 0.002 à 0.01** ente les résultats obtenus par les bases (6-31G ; 6-31G+ (d,p) ; 6-311G++(d,p)) de la méthode HF.

on remarque aussi un écart varie **0.01A° à 0.04A°** ente les résultats obtenus par la méthode DFT et HF .

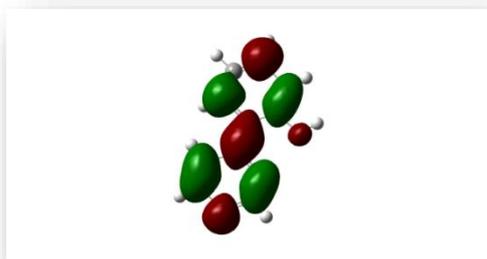
Pour les angles de valence, l'écart varie de **0.07 à 0.7** ente les résultats obtenus par les bases (6-31G ; 6-31G+ (d,p) ; 6-311G++(d,p)) de la méthode DFT.

Et encore, on remarque un écart varie de **0.1 à 1.5** ente les résultats obtenus par les bases (6-31G ; 6-31G+ (d,p) ; 6-311G++(d,p)) de la méthode HF.

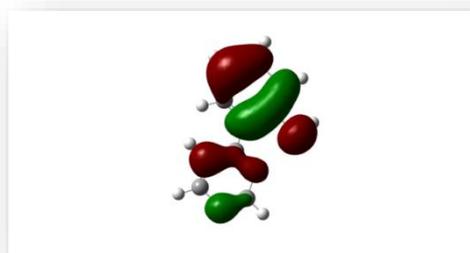
les angles de torsion de cycle dans cette molécule varient entre **0 ,180 et -180 degré** ; sauf de quelque valeurs du angles sont variés entre 180 et -180 selon la base.

Concernant les charges de Mulliken l'écart varie entre 0.02 et 0.28 ° ente les résultats obtenus par la méthode DFT et HF (6-31G ; 6-31G+ (d,p) ; 6-311G++(d,p)) ; Sauf pour certaines valeurs aberrantes indiquées en jaune dans le(**tableauIII. 4**).

Selon les charges de Mulliken (**tableau III. 4**), on peut voir que les atomes C1. C7, C8, C9, O10, N11, N13, C12 ont des charges négatives ce qui conduit à une substitution électrophile, alors que les atomes C2.C3.C4.C6., H14, H15, H16, H17, H18, H19.H20.H21 ont des charges positives qui conduisent vers un site préférentiel pour une attaque nucléophile. Donc les substitutions électrophiles sur le noyau 2-pyridyl pyrimidines sont extrêmement difficiles à l'atome de carbone à cause la charge positive sur cette atome (C3=0,102) qui peut être attribuée à l'effet de retrait des électrons de l'atome d'azote, et on voie ça clairement dans (**Figure III.2**) qui représente la localisation des orbitales frontières HOMO et LUMO.



LUMO



HOMO

Figure III.2. Les orbitales frontières HOMO et LUMO

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.

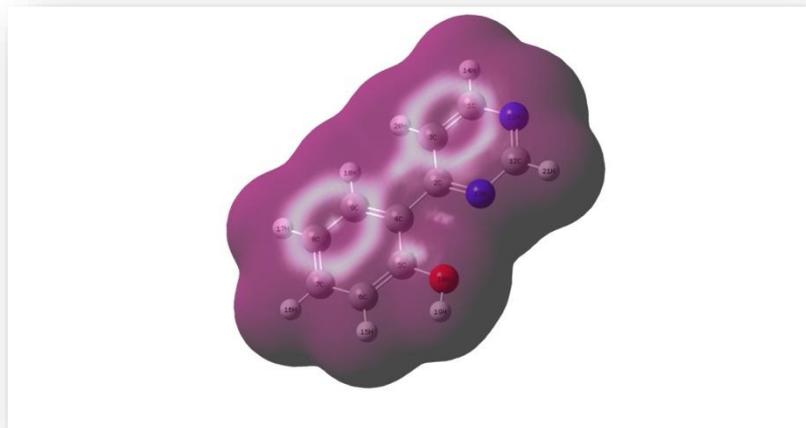


Figure III. 3 : Représentation 2D et 3D de la carte MEPS(Gaussian 09)

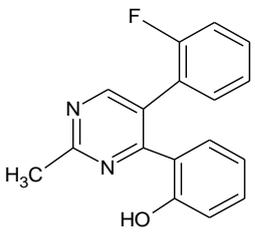
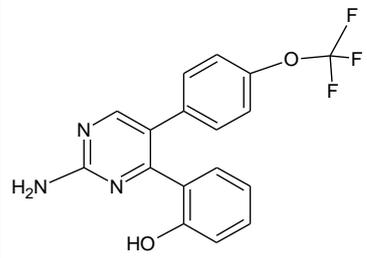
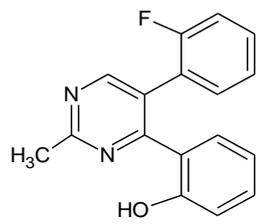
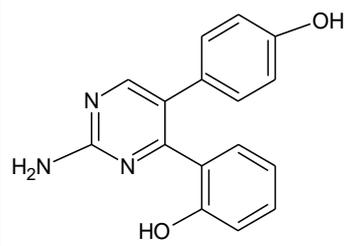
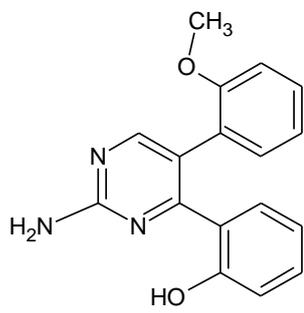
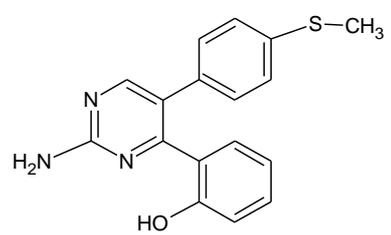
III.3. Etude de l'effet de la substitution sur le squelette de base de 2-(4-pyrimidinyl)phénol

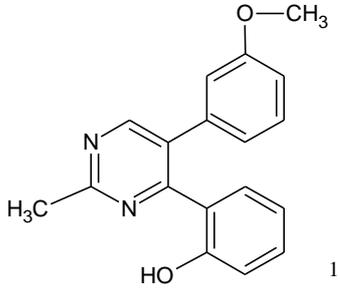
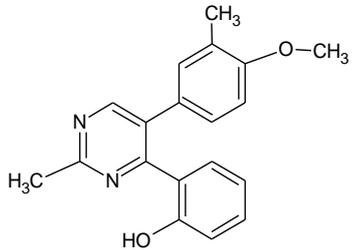
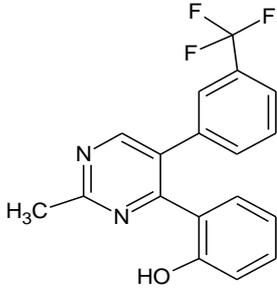
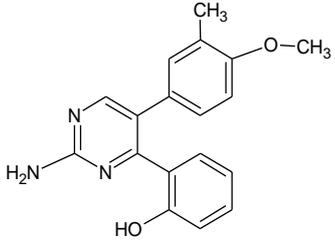
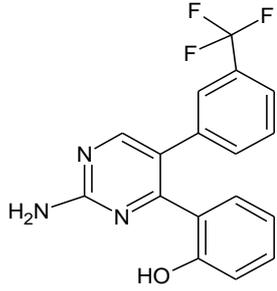
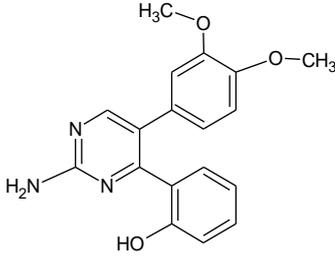
Pour avoir l'effet de la substitution sur les paramètres électroniques et énergétiques et leur incidence sur la stabilité et la réactivité chimique de la molécule étudiée, une série de 25 molécules substituées ont été étudiées (**Figure III.3**)

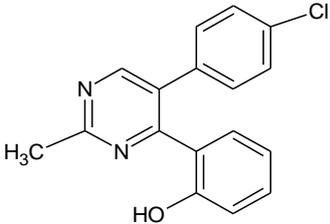
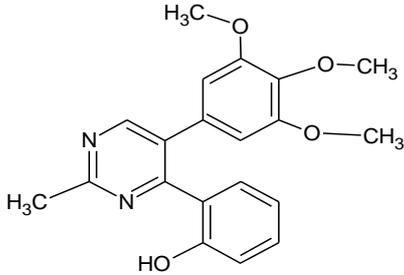
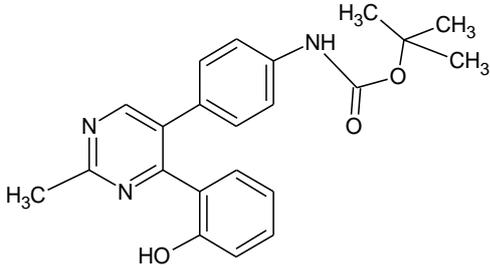
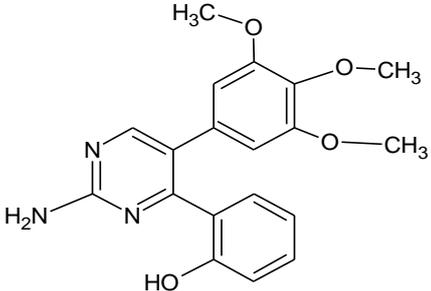
Figure III.3.1 : Représentation des dérivés de 2-(4-pyrimidinyl)phénol

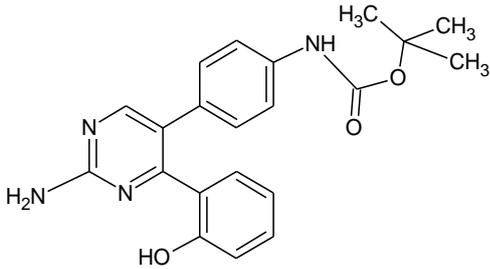
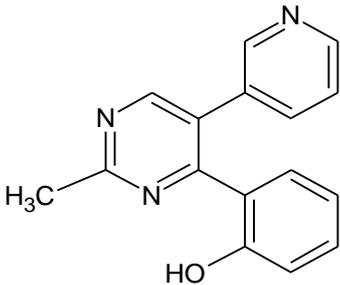
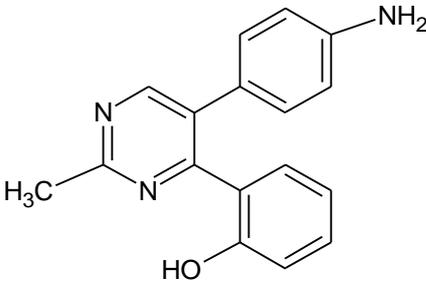
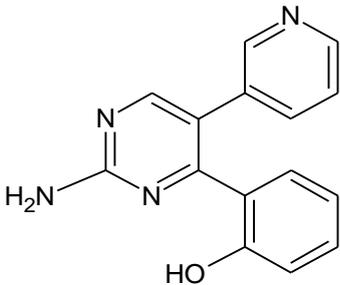
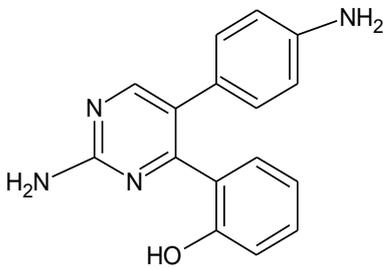
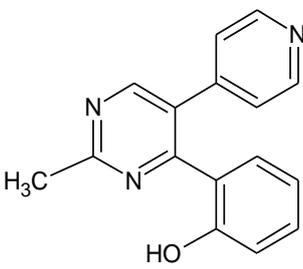
Les différentes positions des substitutions pour la série sont présentées dans les tableaux

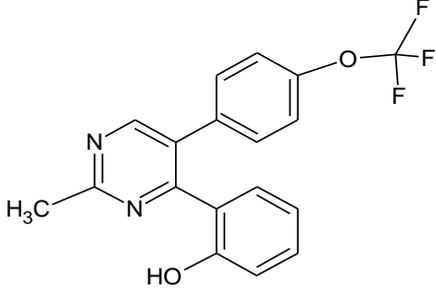
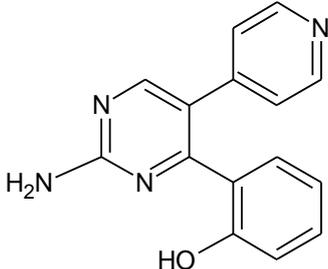
Tableau III.5: La série de de 2-(4-pyrimidinyl)phénol

Composé		Composé	
6a	 <p>2-[5-(2-fluorophenyl)-2-methylpyrimidin-4-yl]phenol</p>	7h	 <p>2-{2-amino-5-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]pyrimidin-4-yl}phenol</p>
7a	 <p>2-[5-(2-fluorophenyl)-2-methylpyrimidin-4-yl]phenol</p>	7i	 <p>2-[2-amino-5-(4-hydroxyphenyl)pyrimidin-4-yl]phenol</p>
7b	 <p>2-[2-amino-5-(2-methoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]phenol</p>	7j	 <p>2-{2-amino-5-[4-(methylsulfanyl)phenyl]pyrimidin-4-yl}phenol</p>

<p>6c</p>	 <p>2-[5-(3-methoxyphenyl)-2-methylpyrimidin-4-yl]phenol</p>	<p>6k</p>	 <p>2-[5-(4-methoxy-3-methylphenyl)-2-methylpyrimidin-4-yl]phenol</p>
<p>6d</p>	 <p>2-{2-methyl-5-[3-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidin-4-yl}phenol</p>	<p>7k</p>	 <p>2-[2-amino-5-(4-methoxy-3-methylphenyl)pyrimidin-4-yl]phenol</p>
<p>7d</p>	 <p>2-{2-amino-5-[3-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidin-4-yl}phenol</p>	<p>7l</p>	 <p>2-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]phenol</p>

6e	 <p>2-[2-amino-5-(4-chlorophenyl)pyrimidin-4-yl]phenol</p>	6m	 <p>2-[2-methyl-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]phenol</p>
6f	 <p><i>tert</i>-butyl {4-[2-methyl-4-(2-hydroxyphenyl)pyrimidin-5-yl]phenyl} carbamate</p>	7m	 <p>2-[2-amino-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]phenol</p>

<p>7f</p>	 <p><i>tert</i>-butyl {4-[2-amino-4-(2-hydroxyphenyl)pyrimidin-5-yl]phenyl} carbamate</p>	<p>6n</p>	 <p>2-[2-methyl-5-(pyridin-3-yl)pyrimidin-4-yl]phenol</p>
<p>6g</p>	 <p>2-[5-(4-aminophenyl)-2-methylpyrimidin-4-yl]phenol</p>	<p>7n</p>	 <p>2-[2-amino-5-(pyridin-3-yl)pyrimidin-4-yl]phenol</p>
<p>7g</p>	 <p>2-[2-amino-5-(4-aminophenyl)pyrimidin-4-yl]phenol</p>	<p>6o</p>	 <p>2-[2-methyl-5-(pyridin-4-yl)pyrimidin-4-yl]phenol</p>

<p>6h</p>	 <p>2-{2-methyl-5-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]pyrimidin-4-yl}phenol</p>	<p>7o</p>	 <p>2-[2-amino-5-(pyridin-4-yl)pyrimidin-4-yl]phenol</p>
-----------	--	-----------	---

Tbleau III.7 : Les valeurs énergétiques des dérivés de 2-(4-pyrimidinyl)phénol

Composé	HOMO	LUMO	E(Tot)	M(debye)	ΔE
6a	-0.20	-0.06	- 939.76	4.49	0.14
7a	-0.22	-0.07	- 955.88	4.11	0.15
7b	-0.20	-0.05	- 971.11	3.67	0.15
6c	-0.18	-0.06	- 950.14	1.58	0.12
6d	-0.23	-0.06	-1216.93	5.16	0.17
7d	-0.32	0.09	-1225.80	6.45	0.41
6e	-0.18	-0.06	-1300.21	3.19	0.12
6f	-0.22	-0.02	-1185.79	4.816	0.20
7f	-0.22	-0.04	-1202.48	4.48	0.18
6g	-0.20	-0.03	- 896.08	3.89	0.17
7g	-0.20	-0.03	- 912.12	2.53	0.17
6h	-0.16	-0.07	-1250.11	2.83	0.09
7h	-0.23	-0.10	-1268.62	10.66	0.13
7i	-0.21	-0.03	- 931.97	4.19	0.18
7j	-0.18	-0.05	-1292.73	3.69	0.13
6k	-0.22	-0.04	- 954.52	4.75	0.18

7k	-0.20	-0.03	-1010.56	4.33	0.17
7l	-0.21	-0.03	-1085.74	2.82	0.18
6m	-0.17	-0.06	-1183.82	9.81	0.11
7m	-0.17	-0.06	-1199.85	10.02	0.11
6n	-0.18	-0.06	-856.69	1.55	0.12
7n	-0.19	-0.05	-872.74	3.45	0.14
6o	-0.21	-0.07	-939.75	4.49	0.14
7o	-0.18	-0.05	-872.71	5.60	0.13

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

M : moment dipolaire par DFT (logiciel Gaussian 09)

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.

On remarque que la polarité augmente par rapport au noyau de base et la dérivée la plus polaire est le 2-{2-amino-5-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]pyrimidin-4-yl}phenol (**composé 7h**) avec un moment dipolaire $M=10.66$ Debye, Donc le composé **7h** est le plus soluble dans les solvants polaires que les autres dérivées.

Et le composé 2-[2-methyl-5-(pyridin-3-yl)pyrimidin-4-yl]phenol avec un moment dipolaire $M=1.55$ Debye,

Donc le composé **6n** est le moins soluble dans les solvants polaires que les autres dérivées.

Et on peut noter que la LUMO la plus basse en énergie est du composé **7h** LUMO= **-0.10 a.u.**,

Et le composé **6n** LUMO= **-0.06 a.u.**,

III.4. Paramètres QSAR des dérivés de pyrimidine

Les propriétés concernées sont les suivantes: Surface (SAG), volume molaire (V), énergie d'hydratation (HE), coefficient de partage octanol / eau (logP), réfractivité molaire (MR), polarisabilité (Pol) et poids moléculaire (MW).

Tableau III.8 : Paramètres QSAR des dérivés depyrimidine

	Surface Area (Approx) Å ³	Surface Area (Grid) Å ²	Volume Å ³	Hydratation kcal / mol	logP	refractivité molaire	Polarizabilité	Masse (amu)
6a	133.16	487.94	819.70	11.70*	0.98	87.80	30.72	280.30
7a	185.65	471.43	793.32	-8.12	0.88	86.60	30.23	281.29
7b	5310.21	538.77	884.22	-7.41	0.48	92.85	32.80	293.32
6c	411.20	508.18	851.21	-6.66	0.58	94.05	33.28	292.34
6d	401.69	524.62	876.21	-5.68	2.15	92.89	32.37	330.31
7d	379.78	489.30	830.28	-10.32	2.05	91.69	31.89	331.30
6e	396.26	489.50	816.84	-4.75	1.35	92.39	32.74	296.76
6f	504.09	574.68	970.07	-5.29	1.29	82.34	28.29	354.26
7f	360.78	524.92	903.45	-16.90	1.04	114.89	41.57	378.43
6g	359.84	510.30	836.46	-12.03	-0.14	91.22	32.16	277.33
7g	330.18	500.19	820.21	-18.43	-0.24	90.02	31.67	278.31
6h	425.35	533.74	877.51	-6.51	2.52	95.16	33.01	346.31
7h	-328017.90	573.35	932.62	-3417.67	2.42	93.96	32.52	347.30
7i	336.11	492.68	805.13	-19.82	0.45	88.08	30.96	279.30
7j	397.54	536.36	889.63	-13.02	0.83	99.29	35.16	309.39
6k	443.80	556.54	923.87	-6.63	0.74	98.33	35.12	306.36
7k	414.50	546.38	905.96	-13.09	0.64	97.13	34.63	307.35
7l	427.43	559.85	936.09	-15.17	-0.51	99.22	35.27	323.35
6m	366.78	664.32	1109.31	-8.98	-1.40	106.80	38.22	352.39
7m	348.57	633.62	1069.66	-15.35	-1.50	105.60	37.74	353.38
6n	345.70	461.25	759.07	-6.45	0.10	84.11	30.10	263.30
7n	319.55	452.12	743.91	-12.20	0.13	82.98	29.61	264.29
6o	347.40	461.71	762.23	-6.74	0.10	84.11	30.10	263.30
7o	317.87	453.74	744.85	-12.46	0.00	82.90	29.61	264.29

Grande valeur : en rouge Petite valeur : bleu

Interprétation des résultats :

on remarque que les valeurs de la polarisabilité sont généralement proportionnelles aux valeurs des surfaces et des volumes.

Presque toutes les valeurs de la polarisabilité et de la réfractivité molaire augmentent relativement avec la taille et le poids moléculaire des étudiés. Ce résultat est en accord avec la formule de Lorentz-Lorenz qui donne une relation entre la polarisabilité, la réfractivité molaire et la taille moléculaire .

Comme on voit, le composé 25 substitué par un radical volumineux a une grande valeur de polarisation (41.57 \AA^3) et de réfractivité molaire (114.89 \AA^3). En revanche, le composé NB est une petite molécule dans la série étudiée ci-dessus; Elle a de petites valeurs de polarisabilité (19.31 \AA^3) et de réfractivité molaire (55.01 \AA^3).

En plus, la valeur importante de la réfractivité et la polarisabilité correspondant au composé 7f , il a aussi les valeurs importantes de volume et la surface (903.45 \AA^3 , 524.92 \AA^2) respectivement.

L'énergie d'hydratation la plus importante en valeur absolue est celle du composé 7h ($3417.67 \text{ kcal / mol}$) et la plus faible est celle du composé 6e (-4.75 kcal / mol) comme indiqué dans le (*tableau IV.2*). En effet, dans les milieux biologiques, les molécules polaires sont entourées de molécules d'eau, ce sont des liaisons hydrogène établies entre elles.

La lipophilie et le nombre de donneurs de liaisons hydrogène semblent être des propriétés clés, car elles sont restées essentiellement constantes dans les médicaments par voie orale au fil du temps. [13-17]

Pour tous les composés de la série ont le même nombre de sites donneurs du proton qu'il égale à 3 mais possèdent des nombres différents de sites accepteurs. Dans notre structure des composés étudiés l'azote joue deux rôles accepteurs et donneurs simultanément.

III.5.Représentation des Calculs « drug-like » sur la base de Lipinski

Le terme "Drug-likeness" apparaitre comme un coefficient pour étudier en 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 [21 ,24].

Les conditions empiriques pour satisfaire la règle de Lipinski et manifester une bonne biodisponibilité orale impliquent un équilibre entre la solubilité aqueuse d'un composé et sa capacité à diffuser passivement à travers les différentes barrières biologiques. Ces paramètres permettent à en tant que certain la perméabilité orale d'absorption ou de membrane qui se produit quand la molécule évaluée suit la règle de Lipinski.[25]

Cette règle est un contributeur majeur dans le domaine de la caractérisation et l'identification des composés drug-like. D'après cette règle, les composés ne validant pas au moins deux des critères suivants ont de très fortes chances d'avoir des problèmes d'absorption ou de perméabilité, à savoir:[7]

- masse moléculaire ≤ 500 Da
- $\log P \leq 5$
- accepteurs de liaisons H ≤ 10
- donneurs de liaisons H ≤ 5

Les divers paramètres des composés se trouvent dans le tableau III.9

Les molécules qui ne réalisent pas une de ces conditions présentent des violations et peuvent y avoir des problèmes de biodisponibilité orale. [26]

Tableau III.9 : les règles de Lipinski des dérivés de pyrimidine

Composé	MW ≤ 500 Da	Log P ≤ 5	HBD	HBA	Lipinski Score
6a	280.30	0.98	1	3	4
7a	281.29	0.88	3	4	4
7d	293.32	0.48	3	5	4
6c	292.34	0.58	1	5	4
6d	330.31	2.15	1	3	4
7d	331.30	2.05	3	4	4
6f	296.76	1.35	1	5	4
7f	354.26	1.29	3	6	4
6g	378.43	1.04	3	4	4
7g	277.33	-0.14	5	5	4
6h	278.31	-0.24	1	4	4
7h	346.31	2.52	3	5	4
7i	347.30	2.42	4	5	4

7j	279.30	0.45	3	4	4
6k	309.39	0.83	1	4	4
7k	306.36	0.74	3	5	4
7l	307.35	0.64	3	6	4
6m	323.35	-0.51	1	6	4
7m	352.39	-1.40	3	7	4
6n	353.38	-1.50	1	4	4
7n	263.30	0.10	3	5	4
6o	264.29	0.13	1	4	4
7o	263.30	0.10	3	5	4

Toutes les valeurs pour log P sont positives indique que les composés sont trop lipophiles. Ainsi, il a une bonne perméabilité à travers la membrane biologique, une meilleure liaison aux protéines plasmatiques, l'élimination par le métabolisme, mais une faible solubilité et une mauvaise tolérance gastrique [27].

On peut voir à travers le tableau III .9 tous les composés de notre série étudiée ont des valeurs moins de 5 pour la lipophilie, allant de 0.04 à 3.21 donc ces composés sont mieux solubilisés dans des solutions lipidiques.

On peut également voir dans le tableau III.9 ci-dessus que tous ces composés ont des nombre accepteurs d'hydrogène inférieurs à 10 et nombre donneurs d'hydrogène inférieurs à 5 .les HBA qui sont d'un grand nombre conduit à une faible perméabilité à travers une membrane bicouche. Le plus petit nombre conduit à une meilleure perméabilité. [26]

Et pour les poids moléculaire de tous les composés de la série étudiée ont des valeurs inférieures à 500 Da, donc ils sont facilement traverser les membranes cellulaires, la valeur maximale de MW est de 354.26 (Da) pour le composé**6f**.

Tous ces résultats présentent tous les composés répondent aux règles de Lipinski (règles des cinq), et suggérant que ces composés théoriquement n'auraient pas de problèmes avec la biodisponibilité orale.

III.6. Les règles de Veber :

Des règles supplémentaires ont été proposées par Veber et col. Dont deux autres critères introduits par Veber et al, la flexibilité moléculaire et la surface polaire (PSA : Polar Surface area) qui sont souvent employés en complément de la règle des 5 de Lipinski.[22,28]

La réduction de la flexibilité moléculaire (mesurée par le nombre de liaisons rotatives) et la faible surface polaire sont des prédicateurs importants de la bonne biodisponibilité orale. [29]

Pour une biodisponibilité orale idéale, il existe deux descripteurs identifiés [23]:

- La surface polaire est inférieure à 140 Å²
- Les liaisons rotatives sont inférieures à 10.

Ces limites ont été établies à partir de mesures de la biodisponibilité orale de candidats médicament.[28]

Le nombre de liaisons rotatives (NRB) a été défini comme une simple liaison, non pas dans un cycle, liée à un atome non terminal (c'est-à-dire non hydrogène). Sont exclues du compte les liaisons amide C-N en raison de leur barrière à l'énergie de rotation élevée.[22]

Tableau III.10: Règles de Veber des dérivés de pyrimidine.

Composé	NRB ≤ 10	PSA (Å ²) ≤ 140 Å ²	Veber score
6a	2	46.01	2
7a	2	72.03	2
7d	3	81.27	2
6c	3	55.25	2
6d	3	46.01	2
7d	3	72.03	2
6f	5	72.32	2
7f	5	98.34	2
6g	2	72.03	2
7g	2	98.06	2

6h	4	55.25	2
7h	4	81.27	2
7i	2	92.26	2
7j	3	72.03	2
6k	3	55.25	2
7k	3	81.27	2
7l	4	90.50	2
6m	5	73.71	2
7m	5	99.74	2
6n	2	58.90	2
7n	2	84.93	2
6o	2	58.90	2
7o	2	84.93	2

Note : En utilisant Molinspiration pour calculer le NRB et le PSA.

Interprétation des résultats :

A partir les résultats du **tableau III.10** ci-dessus on remarque que les valeurs de nombre de liaison rotative (NBR) des composés de la série étudiée sont toutes inférieures à 10. Le faible nombre de liaisons rotatives (flexibilité réduite) dans les composés étudiés indique que ces ligands lors de la liaison à une protéine ne changent que légèrement leur conformation.

Pour les résultats de PSA on remarque que tous les composés de la séries étudiés ont des valeurs inférieures à 140 \AA^2 ce qui montre la bonne prédiction de la biodisponibilité orale et le transport à travers les membranes biologique.

Donc on conclut que tous les composés étudiés sont en accord avec la règle de Veber.

III.7.Les règles de Ghose-Viswanadhan-Wendoloski :

Ghose-Viswanadhan-Wendoloski a proposé un groupe de huit indices

semblables à des médicaments. Analyse de la répartition de certaines propriétés physicochimiques (logP, AMR, MW, nAT) et de constitutions chimiques de molécules médicamenteuses disponibles dans le cadre du programme “ MedicinalComprehensive “était proposé par Ghose-Viswanadhan-Wendoloski Chimie (CMC) [32].

Ce filtre définit les contraintes de ressemblance médicale comme suit :

- ➔ $160 \leq \text{masse} \leq 480$
- ➔ $40 \leq \text{réfractivité} \leq 130$
- ➔ $-0,4 \leq \log P \leq 5,6$
- ➔ $20 \leq \text{nombre d'atomes} \leq 70$

Bien que le filtre ne contienne que quatre propriétés, chaque propriété doit être incluse deux fois car deux conditions sont appliquées pour chaque propriété.[32]

En outre, le composé doit être une combinaison de certains des groupes fonctionnels suivants: un cycle benzène. Un cycle hétérocyclique (à la fois aliphatique et aromatique), une amine aliphatique, un groupe carboxamide, un groupe hydroxyle alcoolique, un ester carboxylique et un groupe céto. En prenant l'exemple, selon l'indice CMC-80. Un composé organique est une molécule ressemblant à un médicament si: l'ALOGP calculé est compris entre -0,4 et 5,6, le poids moléculaire entre 160 et 480. Le nombre total d'atomes compris entre 20 et 70, la réfractivité molaire entre 40 et 130et il comprend au moins l'un des groupes fonctionnels mentionnés ci-dessus [33].

Tableau III.11: Règles de Ghose-Viswanadhan-Wendoloski des dérivés de pyrimidine.

composé	MW	LogP	Réfractivité molaire	Nombre d'atomes	Score de Ghose et al
6a	280.30	0.98	87.80	21	4
7a	281.29	0.88	86.60	21	4
7d	293.32	0.48	92.85	22	4
6c	292.34	0.58	94.05	22	4
6d	330.31	2.15	92.89	24	4

CHAPITRE III :Etude Quantitative De la Relation Structure/Activité Biologique

7d	331.30	2.05	91.69	24	4
6f	296.76	1.35	92.39	27	4
7f	354.26	1.29	82.34	27	4
6g	378.43	1.04	114.89	21	4
7g	277.33	-0.14	91.22	21	4
6h	278.31	-0.24	90.02	25	4
7h	346.31	2.52	95.16	25	4
7i	347.30	2.42	93.96	21	4
7j	279.30	0.45	88.08	22	4
6k	309.39	0.83	99.29	23	4
7k	306.36	0.74	98.33	23	4
7l	307.35	0.64	97.13	24	4
6m	323.35	-0.51	99.22	26	4
7m	352.39	-1.40	106.80	26	4
6n	353.38	-1.50	105.60	20	4
7n	263.30	0.10	84.11	20	4
6o	264.29	0.13	82.98	20	4
7o	263.30	0.10	84.11	20	4

Interprétation des résultats :

D'après les résultats de **tableau III.11.** on obtient des valeurs de log P entre -1.50 et 2.52, pour les masses moléculaires les valeurs sont comprises entre 172.19 et 354.26 .

Aussi pour les valeurs de réfractivité molaire qui sont entre 55.01 et 114.89et enfin pour les nombres d'atome appartient à une gamme allant de 13 à 27.

Donc on peut remarquer que la majorité des composé suivent et valident les règles de GVW, et tous les composés ont une score 4. donc ces composés peuvent être les classer comme des médicaments (une molécule drug-like) .

Les Références

- [1] .C.Audouze, Vers une parallélisation par bandes en chimie quantique, Laboratoire de Mathématique, UMR CNRS 8628, Université Paris-Sud, 1-8,2003.
- [2] A.R. Leach, MolecularModelling: P rinciples and Applications , 2001, (ISBN 0-582-38210-6)
- [3] DaanFrenkel, Berend Smit UnderstandingMolecular Simulation: FromAlgorithms to Applications, 1996, (ISBN 0-12-267370-0)
- [4]Contribution à l'étude de la stabilité des complexes de « métaux-pyrazoles » par modélisation moléculaire ; introduction/Université Tlemcen, -2011-
- [5]D.Harkati, Thèse de doctorat, Université de Biskra, 2015
- [6] chem.ucalgary.ca ;courses/350/Carey5th ;Ch10.
- [7]socratic.org/questions/53d3c53702bf345ebe2a51f0#179814.
- [8]Martin Pope et Charles E. Swenberg, ElectronicProcesses in OrganicCrystals and Polymers, 2nd ed., Oxford Science Publications, Oxford UniversityPress, New York, 1999.
- [9] K. Fukui, Theory of Orientation and Stereoselection, Springer-Verlag, New York, 1975.
- [10]G.L. Miessler, D. A. Tarr, Inorganic Chemistry, 2ème édition, Prentice-Hall, USA, 1999.
- [11]Hansen OC. Quantitative structure-activity relation ships (QSAR) and pesticides: Ministry of the Environment, Environmental Protection Agency; 2004.
- [12]Brown AC, Fraser TR. V.—On the connection between chemical constitution and physiological action. Part. I.—On the physiological action of the salts of the ammonium bases, derived fromstry chnia, brucia, thebaia, codeia, morphia, and nicotia. Earth and Environmental Science Transactions of The Royal Society of Edinburgh. 1868;25(1):151-203.
- [24]: G. Vistoli, A. Pedretti, B. Testa, Drug. Discov. Today. **2008**; 13: 285-294.
- [25]: I. D. Kuntz, et al. "The maximal affinity of ligands." Proceedings of the

National Academy of Sciences 96. **1999**; 18: 9997-10002.

[26]: C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney, Adv. Drug. Deliv. Rev. **1997**; 23: 3-25.

[27]: S.Schultes, C. Graaf, E. Haaksma, J. P. Iwan, O. Kramer, J. Drug Discovery Today: Technologies,**2010**; 7: 157.

[28]: P. Zhou, G. X. Pan, R. Spaccin, A. Piccdo. Eur. J. S. Scien., **2010**, 6: 213.

[29]: M. Remko, M. Swart, F. M. Bickelhaupt, J. Bioorg. Med. Chem. **2006**, 14, 1715-1728.

[30]: G. W. Bemis, M. A. Murcko, The Properties of Known Drugs. I. Molecular Frameworks. J. Med. Chem. **1996**; 37: 2887-2893.

[31]: M. J. McGregor, P. V. Pallai, J. Chem. Inf. Comput. Sci. **1997**; 37: 443-448.

[32]: A.K. Ghose, V.N. Viswanadhan, J. J. Wendoloski, J. Comb. Chem. **1999** ; 1: 55-68.

[33]: TODESCHINI, Roberto et CONSONNI, Viviana. Molecular descriptors for chemoin formatics, volume 41 (2 volume set). John Wiley & Sons, **2009**.

CONCLUSION GENERALE

Ce travail est une étude qualitative de la relation structure-activité dans des dérivés bioactives de 2-(6-pyrimidinyl)phénol dans l'objectif de rechercher des conformations privilégiées des noyaux de base et ses dérivés et faire une comparaison de l'activité biologique des molécules

et de leurs structures pour établir des corrélations entre les paramètres structuraux et les différentes propriétés du pyrimidine pour améliorer la conception de nouvelles molécules thérapeutiques.

Ce travail aspirait à un double objectif :

Le premier est l'étude des propriétés structurales et électronique de pyrimidine par différentes méthodes de calcul ab-initio et DFT .

Le deuxième est une étude de la relation structure-activité dans des dérivés de 2-(6-pyrimidinyl)phénol pour le but est de montrer les motifs structuraux responsable à l'activité biologique et les propriétés tensioactives de 2-(6-pyrimidinyl)phénol à l'interface hydrophobe /hydrophile.

On a conclu d'après les résultats obtenus par calcul, que les valeurs de la polarisabilité sont généralement proportionnelles aux valeurs des surfaces et des volumes, dont le composé 7f c'est le plus polarisable alors c'est le plus réactif.

Pour les valeurs de l'énergie d'hydratation la plus importante en valeur absolue est celle du composé 7h (3417.67 kcal / mol) ce qui facilite le principe actif à avoir une meilleur distribution dans les tissus.

Les valeurs de réfractivités molaires est proportionnelles aux valeurs des volumes et les valeurs des surfaces, les valeurs des réfractivités molaires varié entre (82.34Å³ à 114.89 Å³).

Enfin pour les valeurs du coefficient de partage on a trouvé que la plupart des composés sont supérieurs à zéro ($\log p > 0$) ce qui représente que tous ces dérivés possèdent le caractère lipophile (hydrophobe). Par contre le composé **6n** présente le coefficient de partage (Log P) le plus bas (-1.50), alors cette molécule est le produit le plus hydrophile et le composé **7h** présente log P le plus élevé.

On remarque que la plupart des composés sont dans le domaine des valeurs optimales ($0 < \text{Log P} < 3$) donc on peut dire que ces composés ont une activité biologique optimale, une bonne perméabilité et une bonne solubilité.

Enfin, les composés qui vérifient toutes les règles appliquées (la règle de Lipinski, de Viber et de Ghose-Viswanadhan-Wendoloski) et d'après leurs résultats, il ne présente théoriquement aucun problème de biodisponibilité orale

Abstract :

In this work, we have a basic research and a theoretical study on the basic nucleus of 2-(6-pyrimidinyl)phenol; The molecular modeling methods used are: HF(6-31G; 6-31G+ (d,p); 6-311G++(d,p)) DFT(B3LYP)(6-31G; 6-31G+ (d,p); 6-311G++(d,p)). These methods were used to determine the structural, electronic and energy parameters.

A qualitative study of the structure-activity relationship was also carried out for a series of 24 bioactive molecules of 2-(6-pyrimidinyl)phenol derivatives using the deferent programs talc Gaussian, hyperchem and molinspiration. Compounds that checked all the applied rules (the Lipinski, Viber and Ghose-Viswanadhan-Wendoloski rule) and according to their results, it theoretically does not present any oral bioavailability problem.

Key words : QSAR , pyrimidine , molecular modeling , DFT,

Résumé

Dans ce travail, on a une recherche fondamentale et une étude théorique sur le noyau de base de 2-(6-pyrimidinyl)phénol ;Les méthodes de modélisation moléculaire utilisées sont : HF(6-31G ; 6-31G+ (d,p) ; 6-311G++(d,p)) DFT(B3LYP)(6-31G ; 6-31G+ (d,p) ; 6-311G++(d,p)). Ces méthodes ont été utilisées pour déterminer les paramètres structuraux, électroniques et énergétiques.

Une étude qualitative de la relation structure -activité a été effectuée également pour une séries de 24 molécules bioactives de dérivés de 2-(6-pyrimidinyl)phénol .a l'aide des déférent programmes talque Gaussian ,hyperchem et molinspiration.Les composés qui vérifié toutes les règles appliquées (la règle de Lipinski, deViber et de Ghose-Viswanadhan-Wendoloski) et d'après leurs résultats, il ne présente théoriquement aucun problème de biodisponibilité orale.

Mot clé :QSAR ,pyrimidine ,modélisation moléculaire , DFT,

ملخص:

في هذا العمل ، لدينا بحث أساسي ودراسة نظرية حول النواة الأساسية لـ 2-(6-بيريميدينيل) الفينول ؛ طرق النمذجة الجزيئية المستخدمة هي: HF (6-31G ؛ 6-31G+ (d,p) ؛ 6-311G++(d,p)) DFT(B3LYP)(6-31G ؛ 6-31G+ (d,p) ؛ 6-311G++(d,p)).

المعلومات الهيكلية والإلكترونية والطاقة. DFT (B3LYP) (6-31G (p؛ d31-6 + G، p)؛ 6-G311- ++ (د، ع)). تم استخدام هذه الطرق لتحديد

كما تم إجراء دراسة نوعية للعلاقة بين التركيب والنشاط لسلسلة من 24 جزيءًا نشطًا بيولوجيًا من مشتقات الفينول 2- (6-بيريميدينيل) باستخدام البرامج Gaussian: و hyperchem و molinspiration. المركبات التي فحصت جميع القواعد المطبقة (قاعدة Lipinski و Viber و Ghose-Viswanadhan-Wendoloski) ووفقًا لنتائجها، فإنها من الناحية النظرية لا تقدم أي مشكلة في التوافر الحيوي الشفوي.