

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE MOHAMED KHIDER BISKRA

FACULTE DES SCIENCES EXACTES
ET
DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

Département des Sciences de la Matière

THESE

Présentée par

MAZRI Radhia

En vue de l'obtention du diplôme de :

DOCTORAT EN SCIENCES

Option :

Chimie théorique et pharmaceutique

Intitulée :

***Nouvelle approche des relations structures-
activités dans des molécules antibiotiques.***

Soutenue le : 02 Mai 2015

Devant la commission d'Examen

M. Mahmoud Omari	prof	Université de Biskra	Président
M. Salah Belaidi	Prof	Université de Biskra	Directeur de thèse
M. Nouredinne Tchouar	Prof	Université de USTO Oran	Examineur
M. Touhami Lanez	Prof	Université d'El-Oued	Examineur
M. Med Ridha Ouahrani	Prof	Université d'El-Oued	Examineur
M. Djamel Barkat	Prof	Université de Biskra	Examineur

Remerciements

Ce travail a été réalisé à l'Université Med Khider Biskra, Département des sciences de la matière, au Laboratoire de Chimie Moléculaire et Environnement (LMCE) au sein de l'équipe de Chimie Informatique et Pharmaceutique, sous la direction du Mr. le professeur Salah BELAIDI.

Avant tout, je remercie Dieu le tout puissant de m'avoir donné la force et la foi et de m'avoir permis d'arriver à ce stade.

Je tiens tout d'abord à exprimer ma profonde reconnaissance et gratitude au professeur Salah BELAIDI pour m'avoir accepté dans son équipe et d'avoir dirigé cette thèse. Qu'il me soit permis de remercier pour son encadrement scientifique, ses conseils précieux, pour m'avoir indiqué les bienfaits du travail en équipe. Toute ma reconnaissance pour l'excellent directeur pour son engagement et encouragement.

J'exprime ma profonde et respectueuse gratitude à Monsieur Mahmoud OMARI, Chef de département des sciences de la matière et Professeur à l'Université de Biskra, qui m'a fait l'honneur d'accepter de présider le jury de cette thèse.

Je tiens à adresser mes vifs remerciements et à exprimer ma profonde gratitude aux membres de jury :à Mr Nouredine TCHOUAR Professeur à l'Université USTO Oran ,à Mr Touhami LANEZ, Professeur à l'Université hamma lakhdar el oued, à

Mr Med Ridha OUAHRANI Professeur à l'Université hamma lakhdar el oued et à Mr Djamel BARKAT, Professeur à l'Université de Biskra.

Enfin, j'adresse mes remerciements à tous mes collègues de l'équipe de «chimie informatique et pharmaceutique» du laboratoire de recherche LMCE et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

À mes parents
À mes beaux-parents
À mon marie
À mes enfants
(NIZAR et ASSINETTE)
À toute ma famille
À tous ceux que j'aime.

Table des matières

REMERCIEMENTS.....	i
TABLE DES MATIÈRES	iv
LISTE DES TABLEAUX	viii
LISTE DES FIGURES	ix
LISTES DES ABREVIATIONS.....	x

INTRODUCTION GENERALE	1
Références bibliographiques	2

I^{ère} partie: Revue Bibliographique

CHAPITRE I: GENERALITES SUR LES ANTIBIOTIQUES ET SUR L'ACTIVITE BIOLOGIQUE DES THIAZOLES

I. Généralités sur les antibiotiques

1. Introduction aux antibiotique.....	5
2. Historique sur les antibiotique.....	5
3. Sources d'antibiotiques.....	6
4. Mode d'action.....	6
4.1. inhibiteurs de la synthèse de la paroi bactérienne.....	6
4.2. Modifiant la perméabilité membranaire	7
4.3. Inhibiteurs de la synthèse des protéines	7
4.4. Inhibiteurs de la biosynthèse des acides nucléique	7
5. Critères de classification des antibiotique.....	8
5.1. Origine	8
5.2. Mode d'action	8
5.3. Spectre d'activité.....	8
5.4. Nature chimique.....	8
6. Classification des antibiotique selon leurs familles chimique.....	8
7. Caractéristiques physico-chimiques des antibiotiques.....	10

8. Choix de l'antibiotique.....	12
9. Antifongique	13
9.1. Les champignons.....	13
9.2. Définition des antifongiques.....	14
10. Les aromes.....	14
10.1. Définition physiologiques.....	14
10.2. Nature des aromes.....	15
II. Les thiazoles et leurs dérivés.....	15
1. Définition des thiazoles.....	15
2. Mécanisme d'action.....	16
3. Indication.....	17
4. Effets indésirables.....	17
5. Synthèses et études des activités biologique des dérivés thiazolique.....	17
5.1. Synthèses et activité antimicrobienne du N-[4-(hydroxy-2-H1,2-benzopyrone-3-yl)thiazole-2yl]benzenesulfonamide.....	17
5.2. Synthèses et activité antimicrobienne des bis[2-amino-4phenyl-5-thiazolyl disulfures].....	18
5.3. Synthèses des composés thiazolique tri hétérocycliques doté d'activités anti-inflammatoire et analgésique.....	20
5.4. Synthèse stéréo sélective de nouveaux thiazolyl-c nucléosides analogue de la thiazofurine.....	21
Références bibliographiques.....	23

CHAPITRE II: LA MODELISATION MOLECULAIRE

1. Introduction.....	26
2. Bases de la mécanique quantique	27
3. Représentation des méthodes de calculs	31
3.1. La mécanique moléculaire.....	31

3.1.1.	Champ de force en mécanique moléculaire.....	32
3.1.2.	Energie d'interaction entre atomes liés.....	34
3.1.2.1.	Energie d'élongation (stretching).....	34
3.1.2.2.	Energie de déformation des angles de valences.....	34
3.1.2.3.	Energie de torsion.....	35
3.1.3.	Energie d'interaction entre atomes non liés	35
3.1.3.1.	Energie de Van der Waals.....	35
3.1.3.2.	Intéactions électrostatiques.....	36
3.1.3.3.	Energie de liaison hydrogène.....	36
3.1.3.4.	Adjonction de termes croisés.....	37
3.2.	Dynamique moleculaire.....	37
3.2.1.	Principe de la dynamique moleculaire.....	37
3.3.	Méthodes semi empérique.....	38
3.4.	Mécanique quantique.....	39
3.4.1.	Methode Abinitio.....	39
3.4.2.	Theorie d'hartree-fock.....	40
3.4.3.	Methode post hartree-fock.....	42
3.4.4.	Theorie de la fonctionnelle de la densité.....	42
3.5.	Méthode de corrélation quantitative(QSAR).....	43
3.5.1.	Introduction.....	43
3.5.2.	Volume et surface moleculaire	44
3.5.3.	L'énergie d'hydratation.....	44
3.5.4.	Le phénomène de partage.....	45
3.5.5.	Polarisabilité.....	48
4.	Types de calculs.....	48
5.	Domaine d'application de la modélisation moléculaire	55
6.	Grandeurs dérivées de l'énergie stérique	57
7.	Limitation de la modélisation moléculaire.....	58
8.	Programmes et matériels utilisés.....	59
	Références bibliographiques.....	60

2^{ème} partie : Résultats et Discussions

CHAPITRE III: PROPRIETES STRUCTURALES ET ELECTRONIQUES DES NOYAUX DE BASE DE THIAZOLE ET L'OXAZOLEL

1. Introduction.....	63
2. Méthodes de calculs utilisés	64
3. Etude des propriétés structurale et électronique de thiazole et l'oxazole.....	64
4. Etude de l'effet de substitution sur les noyaux de base d'oxazole et thiazole.....	65
4.1. L'effet de substitution sur le thiazole.....	65
4.1.1. L'effet d'un substituant électro donneur methyl51.....	65
4.1.2. L'effet d'un substituant électro attracteur mercapto.....	65
4.2. L'effet de substitution sur le noyau de base de l'oxazole.....	70
5. Conclusion	74
Références bibliographiques.....	75

CHAPITRE IV : ETUDE QUALITATIVE DE LA RELATION STRUCTURE- ACTIVITES DES THIAZOLES

1. Introduction	78
2. L'étude de la relation structure-propriétés d'une série des molécules bio active des dérivés de thiazole	81
3. Résultats et discussions	83
4. Conclusion	85
5. Références bibliographiques	86
CONCLUSION GENERALE.....	88

Listes des tableaux

CHAPITRE I

- Tableau I.1** liposolubilité des antibiotiques
Tableau I.2 caractère acido-basique des antibiotiques

CHAPITRE III

- Tableau III.1** Résultats de calcul des longueurs des liaisons (angström) des noyaux de base des thiazoles et oxazole
Tableau III.2 Résultats de calcul des longueurs des liaisons (angström) charges nettes des noyaux de base des thiazoles et oxazole
Tableau III.3 Résultats de calcul des paramètres énergétiques et les moments dipolaires des dérivés de thiazole (serie1)
Tableau III.4 Résultats de calcul des paramètres énergétiques et les moments dipolaires des dérivés de thiazole (serie2)
Tableau III.5 Valeurs des charges nettes atomiques pour les dérivés méthyléniques de thiazole
Tableau III.6 Résultats de calcul des paramètres énergétiques et les moments dipolaires des dérivés d'oxazole
Tableau III.7 Valeurs des charges nettes atomiques pour les dérivés méthyléniques d'oxazole

CHAPITRE IV

- Tableau IV.1** Les propriétés physicochimiques des dérivés de thiazoles

Listes des figures

CHAPITRE I

- Figure I.1** Mode d'action des antibiotiques
- Figure I.2** Echelle de pka des différents antibiotiques
- Figure I.3** Structure de noyau de base de thiazole et isothiazole
- Figure I.4** Le mécanisme d'action des thiazoles
- Figure I.5** Synthèse et activité antimicrobienne du N-[4-(4-hydroxy-2H1,2-benzopyrone-3-yl)thiazole-2yl] benzenesulfonamide
- Figure I.6** Synthèse des activités antibactérienne des bis[2-amino-4phenyl-5-thiazolyl] disulfures
- Figure I.7** Synthèse des composés thiazoliques tri hétérocycliques dotés d'activités anti-inflammatoire et analgésique
- Figure I.8** Synthèse stéréo sélective de nouveaux thiazolyl-c nucléosides analogues de la thiazofurine

CHAPITRE II

- Figure II.1** Elongation entre deux atome
- Figure II.2** Energie de déformation des angles de valence
- Figure II.3** Angle dièdre formé par les atome 1-2-3-4
- Figure II.4** Energies des interaction électrostatique

CHAPITRE III

- Figure III.1** Conformation 3D du noyaux de base des thiazoles et oxazoles
- Figure III.2** Series des thiazoles substituées
- Figure III.3** Les orbitales moléculaires HOMO LUMO du composé(4) thiazole
- Figure III.4** Les orbitales moléculaires HOMO LUMO du composé(7) thiazole
- Figure III.5** Série d'oxazoles substituées
- Figure III.6** Les orbitales moléculaires HOMO LUMO du composé(4) oxazole

CHAPITRE IV

- Figure IV.1** Structure chimique des dérivés de thiazole

Listes des abréviations

CMI : concentration minimale inhibitrice

CMB : concentration minimale bactéricide

ADME : Absorption, Distribution, Métabolisme et Excrétion.

AMBER: Assisted Model Building with Energy Refinement.

AM1: Austin Model 1.

CHARMM: Chemistry Harvard Macromolecular Mechanic.

CNDO: Complete Neglect of Differential Overlap.

DFT: Density Functional Theory.

E: Energy.

GROMOS: Groningen Molecular Simulation Program Package.

Gp: Groupement protecteur

HBD: Hydrogen Bond Donor.

HBA: Hydrogen Bond acceptor.

HF: Hartree-Fock.

H_f: Chaleur de formation.

HOMO : Orbitale Moléculaire plus Haut Occupée.

INDO: Intermediate Neglect of Differential Overlapping.

IR: Infra Rouge

IUPAC: International Union of Pure and Applied Chemistry.

LCAO: Linear Combination of Atomic Orbital.

Log P: Coefficient de Partage.

LUMO: Orbitale Moléculaire plus bas Occupée.

MC: Monte Carlo.

MM: La Mécanique Moléculaire

MQ: Mécanique Quantique.

MRSA: Staphylococcus aureus métricillino-résistants.

MINDO: Modified Neglect of Diatomic Overlap.

Min : minute.

MP3: Parametric Method 3.

NDDO: Neglect of Diatomic Differential Overlap.

OPLS: Optimized Potentials for Liquid Simulation.

QSAR: Quantitative Structure-Activity Relationships.

OMF: Orbitales Moléculaires Frontières.

OF : Orbitales frontières.

OM : Orbitales Moléculaires.

OF : Orbitales Frontières.

SAM: Semi-*ab initio* Model

SAR : Relation Structure Propriété.

UFF : Universal Force Field.

ΔE : Ecart énergétique.

μ : Moment dipolaire.

3D : Trois dimensions

INTRODUCTION GENERALE

Introduction générale

Le développement important des moyens informatiques au cours de ces dernières années a permis à la chimie de s'enrichir d'outils informatiques spécialement dédiés à la représentation des molécules. Ainsi un nouvel outil est apparu permettant à tout chimiste de mieux appréhender les problèmes liés au domaine moléculaire : la modélisation moléculaire [1,2].

La modélisation moléculaire regroupe les techniques de visualisation, de manipulation, d'analyse et de calcul de la structure spatiale [3-6].

La modélisation moléculaire est de plus en plus utilisée aujourd'hui pour étudier, la réactivité chimique [7].

La modélisation offre également de nombreuses opportunités en biologie expérimentale. Ainsi, la modélisation moléculaire, permet d'obtenir par exemple la structure de l'état de transition d'une réaction chimique donnée, ce qui est difficile, voire impossible, pour la chimie expérimentale. Le nombre d'études théoriques utilisant ces techniques, pour guider ou expliciter des observations expérimentales [8].

Une recherche effectuée sur la base des données scientifiques orientées sur la biologie et publiée par Pubmed sur les années 2010-2011, recense plus de 1800 études [8]. L'augmentation toujours plus rapide avec la puissance et la capacité de calcul [9].

Les méthodes théoriques qui permettent de calculer les données relatives à la structure et aux propriétés d'une molécule peuvent être subdivisées en deux catégories : la mécanique moléculaire et la mécanique quantique (semi-empirique, ab initio et DFT) [10].

Les relations entre les structures des molécules et leurs propriétés ou activités sont généralement établies à l'aide de méthodes de modélisation par apprentissage statistique. Les techniques usuelles reposent sur la caractérisation des molécules par un ensemble de descripteurs, nombres réels mesurés ou calculés à partir des structures moléculaires. Il est alors possible d'établir une relation entre ces descripteurs et la grandeur modélisée [11].

Ce travail de recherche se place dans le contexte d'une étude fondamentale et originale sur deux types de molécules, les thiazoles et les oxazoles. Le principal objectif de ce travail est l'application de différentes méthodes de la modélisation moléculaire pour prédire les

Introduction générale

réactivités chimiques et les activités biologiques attendues dans des nouvelles molécules bioactives pour les types de molécules étudiées.

Le présent travail comporte quatre chapitres. Le premier chapitre est scindé en deux parties : dans la première partie, nous allons présenter des généralités sur les antibiotiques. Dans la deuxième partie, nous allons étudier les propriétés physicochimiques et la réactivité chimiques des thiazoles.

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

Le troisième chapitre comporte une étude structurale, électronique et énergétique sur le thiazole et l'oxazole et leurs dérivés. Dans ce chapitre nous présentons les résultats d'une étude comparative sur deux méthodes utilisées dans le calcul, la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) et l'ab initio, ainsi, l'effet de substitution sur les paramètres énergétiques et électroniques du noyau de base du thiazole. (*Travail a été publié dans: Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. Volume 5 Issue 3, 2014 ; 812 -818*).

Dans le quatrième chapitre, Nous présenterons également une étude qualitative sur les relations structure-activités d'une série bioactive de thiazole (*Travail a été publié dans: Asian Journal of chemistry, Vol. 25(16), 2013, 9241-9245.*)

Références

- [1] E . Derty, J.Mol. Structur. (Theochem), (1999),459, 273
- [2] S. Belaidi, M. Omari, T. Lanez et A. Dibi, *J. Soc. Alger. Chim.*, (2004),14, 27.
- [3] A.R. Leach, *Molecular Modeling: Principals and Applications*, Edimbourg: Addison Wesley Longman Ltd, (1996), 1-24.
- [4] H, Chermette, *Spectra*, 171, (1993), 15-22.
- [5] G.R. Marshall, *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, tm. 1, chap. 15, New York: John Wiley and Sons, (1995), 573-659.
- [6] L. P. Graham, *Chimie pharmaceutique, de boeck*, (2003), 319-334.
- [7] I. Andricioaei, M. Karplus, *Chem. Phys.*, 115, 6292, (2001).
- [8] S .Archer, E. Weir, M. Wilkins, *Am. J. Physiol. Heart .Circ. Physiol*, 294, 570 ,(2007).
- [9] C. Hercend, Thèse de doctorat, Université Paris V, (2012).
- [10] P. Bultinck, Hans De Winter, Wilfried Langenaeker, *Computational Medicinal Chemistry for Drug Discovery*, Jan P. Tollenaere, *Marcel Dekker*, (2004).
- [11] G-S-A. Aurélie, Thèse de doctorat, Université de Paris 6, (2008).

CHAPITRE I

GENERALITES SUR LES ANTIBIOTIQUE ET SUR L'ACTIVITE BIOLOGIQUE DES THIAZOLES

I- Généralités sur les antibiotiques

I-1. Introduction aux antibiotiques

Un antibiotique est une substance chimique produite par un microorganisme (le plus souvent un champignon) et capable de détruire (bactéricide) ou d'empêcher la croissance d'autres microorganismes (bactériostatique). Par extension, toute substance de synthèse susceptible d'empêcher le développement des microorganismes est appelée antibiotique. Le premier antibiotique connu, la sulfanilamide (sulfamide) a été isolé en 1935. Par contre, un antiseptique est une substance à usage externe, utilisé pour les soins donnés.

Dans les deux cas, l'action recherchée est une forte diminution en nombre des micro-organismes pullulants ou présents à la surface d'un milieu vivant ou inerte. Les antiseptiques sont considérés comme bactéricides, les antibiotiques sont soit bactériostatiques soit bactéricides en fonction de leur concentration qui leur confère une certaine activité antibactérienne dans le milieu intérieur.

Les antibiotiques agissent à un niveau bien précis, appelé site d'action ou cible, perturbent ou inhibent certaines biosynthèses essentielles à la vie bactérienne. [1]

L'activité d'un antibiotique est évaluée par deux principaux paramètres:

- la concentration minimale inhibitrice **CMI**, correspondant à la plus faible concentration d'antibiotique inhibant la croissance du germe de façon visible.
- la concentration minimale bactéricide **CMB**, correspondant à la plus faible concentration d'antibiotique détruisant 99,99% de la population bactérienne.

En pratique, un antibiotique est bactéricide lorsque le rapport CMB/CMI est égal à 1 ou 2, et bactériostatique si ce rapport est supérieur ou égal à 4. [2]

I-2. Historique sur les antibiotiques

La découverte de l'antibiotique sensu stricto a débuté avec celle de la pénicilline en 1929 par le bactériologiste Anglais SIR ALEXANDER FLEMING.

Le mérite de la découverte des antis biomimétiques revient à l'allemand PAUL EHRLICH(1905) qui a eu à travailler pour la première fois sur les colorants azoïques. C'est

sur la base des travaux d'EHRlich que DOMAGK découvrit la sulfanilamide dont la première utilisation remonte à 1936 [3].

C'est une équipe de chercheurs de l'université d'Oxford dirigé par FLOREY qui permit la première utilisation de la pénicilline en 1940.

La streptomycine première représentant des aminosides sera découverte par WAKSMAN en 1944 de *Streptomyces griseus*. Le chloramphénicol premier antibiotique à très large spectre fut découvert en 1947 à partir de *Streptomyces venezuelae*. La chlorotétracycline fut isolée de *Streptomyces aureofaciens* en 1948.

I-3. Sources d'antibiotiques

Les antibiotiques proviennent de trois sources majeures :

- les moisissures ou champignons.
- Les bactéries.
- la synthèse partielle ou totale.

Les espèces de *Penicillium* et de *Streptomyces* représentent les plus importantes sources d'antibiotiques utilisées en thérapeutique. Chez les bactéries, les *Bacillus* produisent la plupart des antibiotiques usuels. La synthèse a permis d'obtenir un lot important d'agents antimicrobiens comme les sulfamides. [4]

I-4. Mode d'actio [5]

Il est fonction du site d'action de chaque groupe d'antibiotiques :

I-4-1. Inhibiteurs de la synthèse de la paroi bactérienne

Ils perturbent la synthèse du peptidoglycane il s'agit :

- des β -lactamines. Elles se fixent sur les enzymes de la dernière étape de la biosynthèse (PBP=penicillin binding proteins) en particulier sur la transpeptidase. Ces antibiotiques agissent donc avec la plus grande efficacité sur des bactéries en pleine croissance ou bactéries jeunes dont la paroi est en cours d'édification. Les bactéries à gram positif dont la paroi est riche en mucopeptides sont plus sensibles que les bactéries à gram négatif.

- de la Vancomycine et de la Bacitracine qui jouent le même rôle que les β -lactamines.

I-4-2. Modifiant la perméabilité membranaire

Les antibiotiques polypeptidiques (polymyxines, Tyrothricine ...) présentent la particularité de se fixer aux phospholipides de la membrane cytoplasmique qui se trouve ainsi désorganisée. Cette action s'effectue aussi bien sur des bactéries métaboliquement actives que sur celles au repos. Il en résulte une fuite des constituants cytoplasmiques qui entraîne la mort cellulaire.

I-4-3. Inhibiteurs de la synthèse des protéines

- Les aminosides se fixent sur la fraction 30S du ribosome. Il en résulte une modification de la configuration ribosomale responsable d'erreur de traduction entraînant la formation de protéines anormales ayant perdu leurs fonctions.
- Les Tétracyclines empêchent la fixation des aminoacyl-ARNT sur le site A des ribosomes.
- Les macrolides et le chloramphénicol sont des inhibiteurs de la péptidyl transférase qui permet l'élongation de la chaîne peptidique.
- Les synergistines sont composées de deux fractions antibiotiques A et B.

La fraction A est un antibiotique de type macrolide, la fraction B agirait sur la formation de la liaison peptidique.

I-4-4. Inhibiteurs de la biosynthèse des acides nucléiques

- Les sulfamides et triméthoprimes sont des inhibiteurs enzymatiques de la biosynthèse de l'acide tétra-hydrofolique, précurseur des bases puriques et pyrimidiques.
- Les quinolones, novobiocine et métronidazole inhibent la réplication de l'ADN, leur action se situant à différentes étapes de la synthèse de cet acide nucléique.
- Les rifamycines par inhibition de l'ARN polymérase, empêchent la biosynthèse des ARN messagers.

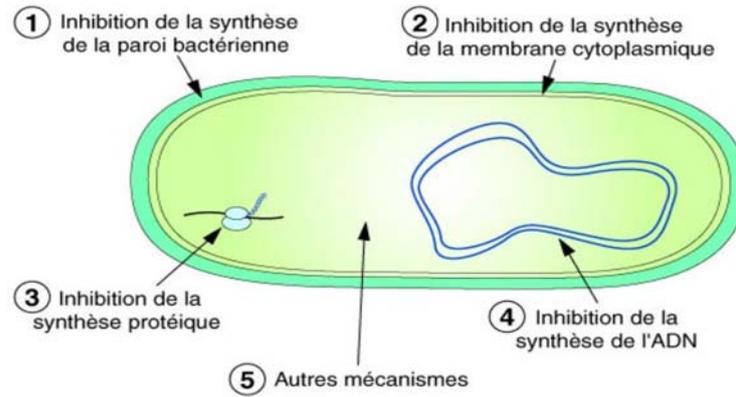


Figure I-1-: Mode d'action des antibiotiques [6]

I-5. Critères de Classification des antibiotiques [7-10]

La classification des antibiotiques peut se faire selon :

I-5-1. Origine : élaboré par un organisme (naturel) ou produit par synthèse (synthétique ou semi synthétique)

I-5-2. Mode d'action : paroi, membrane cytoplasmique, synthèse des protéines, synthèse des acides nucléiques

I-5-3. Spectre d'activité : liste des espèces sur lesquelles les antibiotiques sont actifs (spectre étroit ou large)

I-5-4. Nature chimique : très variable, elle est basée souvent sur une structure de base (ex : cycle β lactame) sur laquelle il y a hémi synthèse.

I-6. Classification des antibiotiques selon des familles chimiques

Les antibiotiques sont divisés en familles ; le classement n'est pas tout à fait cohérent, puisque le point commun des divers antibiotiques d'une classe peut être tantôt chimique (les bêta-lactamines, les sulfamides, les polypeptidiques, les aminosides, les macrolides, les fluoroquinolones), tantôt une bactérie sur laquelle ils sont efficaces (les antituberculeux, les anti-staphylococciques).

Les familles chimiques contiennent plusieurs molécules, dont les spectres d'action sont semblables, mais non identiques, et les effets indésirables assez voisins. D'où l'intérêt de savoir toujours situer un antibiotique dans sa classe, même si les différentes molécules

d'une classe peuvent parfois être très différents en terme de devenir dans l'organisme, [11,12]

Familles	Mode d'action	Effets secondaires	Action sur bactéries à Gram + et/ou -
Les BETALACTAMINES	Action bactéricide	Diarrhée, allergie, toxicité digestive, rénal...	GRAM +/-
Les AMINOSIDES	Action bactéricide	Toxicité au niveau de l'audition et rénale.	GRAM +/-
Les MACROLIDES	Action bactériostatique	Allergie, troubles digestifs, toxicité hépatique...	GRAM +
Les LINCOSAMIDES	Action bactériostatique	Allergie, troubles digestifs, toxicité hépatique...	GRAM +/-
Les SYNERGISTINES	Action bactériostatique	Allergie, troubles digestifs, toxicité hépatique...	GRAM +/-
Les TETRACYCLINES	Action bactériostatique	Allergie, toxicité digestive, rénale, au niveau neuronal...	GRAM +/-
Les QUINOLONES	Action bactéricide	Réaction allergique, toxicité auditive, tendinite ...	GRAM -
Les SULFAMIDES	Action bactériostatique	Allergie, toxicité sanguine, rénale...	GRAM -
Les GLYCOPEPTIDES	Action bactéricide	Réaction allergique	GRAM +
Les CHLORAMPHENICOL	Action bactériostatique	Réaction allergique	GRAM +/-
Les IMIDAZOLES	Action bactéricide	Réaction allergique	GRAM +/-
Les POLYMYXINES	Action bactéricide	Réaction allergique	GRAM -
AUTRES	En fonction de l'antibiotique	Divers en fonction de l'antibiotique.	GRAM +/-

I-7. Caractéristiques physico-chimiques des antibiotiques

L'organisme peut être représenté comme un ensemble de secteurs aqueux, de PH différents, séparés par des structures membranaires.

L'absorption d'un médicament et sa diffusion au sein des tissus d'un organisme sont conditionnées par le franchissement de ces membranes cellulaires, de nature lipidique. Trois processus permettent de les franchir : la diffusion passive, la filtration et le transport actif via des transporteurs protéiques transmembranaires plus ou moins spécifiques.

La plupart des antibiotiques ont une masse moléculaire trop importante pour être filtrés à travers les pores des membranes cellulaires (exception faite des pores de grande taille des endothéliums vasculaires) qu'ils traversent donc par des mécanismes de diffusion passive. [10]

Un mécanisme de transport spécifique a été décrit au niveau intestinal pour l'ampicilline, l'amoxicilline, les céphalosporines qui pourrait contribuer à leur absorption per os.

L'aptitude d'un antibiotique à traverser une membrane est conditionnée par sa liposolubilité et, secondairement, sa taille. Les substances qui pénètrent le plus rapidement à travers les membranes sont les substances liposolubles, donc les molécules non polaires, non ionisées. À l'inverse, les molécules hydrosolubles diffusent très peu de part et d'autre des membranes. La pharmacocinétique d'une molécule dépend aussi de son caractère hydrosoluble, l'antibiotique étant dans une phase aqueuse avant sa résorption (dans le tube digestif ou au site d'injection) et au site d'infection.

Pour une molécule polaire (hydrosoluble), le degré d'ionisation dépend de son pKa (Figure 2) et du pH du milieu (pH du plasma = 7,4) (Figure I-3).

- a) un acide faible sera d'autant moins ionisé que le milieu est plus acide, d'où une pénétration facilitée à travers les membranes à pH bas
- b) pour une base faible, l'influence du pH se fait en sens contraire : c'est en milieu à tendance basique que la diffusion est favorisée.

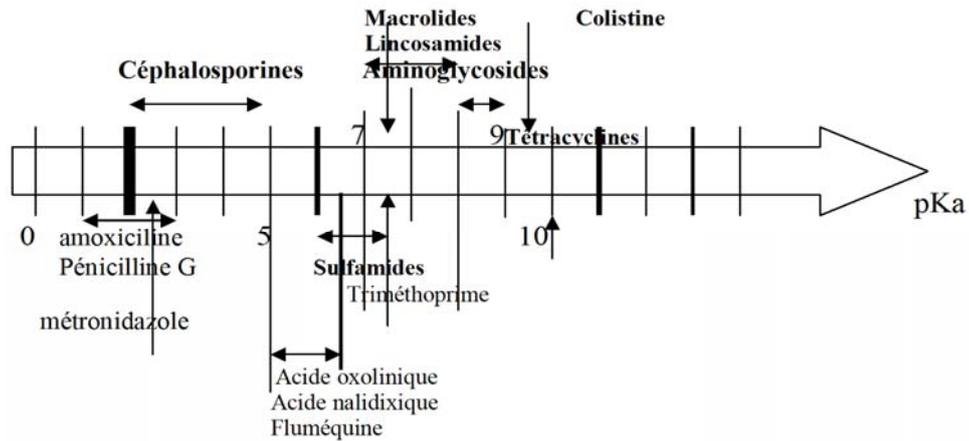


Figure I-2 : Echelle des pKa des différents antibiotiques

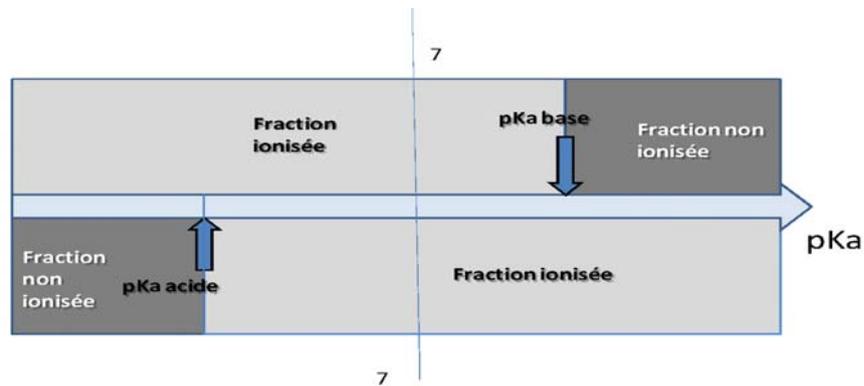


Figure I-3 : Répartition des fractions ionisées ou non des acides et bases faibles en fonction du pH du milieu.

1. Les antibiotiques très lipophiles (Tableau I-1) traversent facilement les membranes cellulaires et sont retrouvés dans les liquides péritonéal, synovial, prostatique, les sécrétions bronchiques et, pour certains, dans le liquide céphalorachidien (LCR).
2. Les antibiotiques très peu lipophiles, que ce soient des acides forts ou des bases fortes ou polaires (Tableau I-2), ne traversent pas les membranes cellulaires facilement et des concentrations efficaces ne sont en général pas atteintes dans les liquides synovial, pleural et péritonéal.
3. Les bases faibles et les antibiotiques amphotères non ionisés au pH considéré et plus ou moins lipophile traversent généralement très bien les membranes cellulaires.

4. La capacité à traverser les membranes cellulaires des sulfamides dépend beaucoup de leurs propriétés physico-chimiques qui sont très variable d'une molécule à l'autre. Par exemple, certaines molécules comme la phtalyl-sulfathiazole sont ionisées dans l'estomac et le duodénum et leur résorption après administration orale est nulle. La plupart des sulfamides passent néanmoins bien par diffusion comme la sulfadiazine.[13]

Tableau I-1: Liposolubilité des antibiotiques.

Elevée	Modérée	Faible/ Nulle
Macrolides Lincosamides Triméthoprim Doxycycline Minocycline Phénicolés	Oxytétracycline Chlortétracycline Sulfamides Quinolones Rifamycines Nitroimidazolés	Aminocyclitols (nulle) β-lactamines Polymyxines (très faible) Sulfaguanidine, succinylsulfathiazole, phtalylsulfathiazole

Tableau I-2 : Caractère acido-basique des antibiotiques.

Acide	Bases	Neutres	Amphotères
Forts Pénicillines Céphalosporines Faibles Sulfamides Acide oxolinique Acide nalidixique Rifampicine	Fortes Polymyxines Erythromycine Faibles ou fortes Aminocyclitols Faibles Macrolides sauf Erythromycine Lincosamides Triméthoprim Phénicolés Tétracyclines Fluoroquinolones	Phénicolés	Tétracyclines Fluoroquinolones

I-8. Choix de l'antibiotique :

Quand un antibiotique est indiqué, son choix repose sur un raisonnement probabiliste en fonction du site de l'infection, des germes en cause possibles et de

l'anamnèse médicamenteuse. En cas d'efficacité démontrée semblable, il propose une stratégie de choix reposant sur les critères suivants :

- a) spectre d'activité (le plus étroit possible).
- b) effets indésirables.
- c) résistance locale connue.
- d) observance de traitement probable.
- e) coût.

Dans ce cadre, la préférence est de temps en temps accordée à une molécule plutôt qu'à une classe thérapeutique. Le choix est également fait de réserver, autant que possible, certaines molécules pour les traitements de deuxième ligne. [14]

I-9. Antifongique:

I-9-1. Les champignons.

Les champignons microscopiques sont les agents d'affections mycosiques ou mycoses ; ces champignons microscopiques appartiennent au règne végétal, sont ubiquitaires dans la nature (levures, moisissures...), peuvent vivre en saprophytes ou en parasites chez les animaux et l'homme.

Selon leur forme, on distingue, pour l'essentiel :

-Les champignons filamenteux:

-Aspergillus;

-Dermatoptiques; regroupés en trois genres: *Mecrosporium*, *Epidermophyton*, *Trichophyton*.

- Les levures:

-*Candida*

-*Cryptococcus*

-*Geotrichum*

-*Trichosporon*

-Leur transmissions à l'homme s'effectue soit à partir du sol, soit par contact animal ou humain; la fréquence des affections mycosiques est rapidement croissante en raison de la *multiplication des contacts interhumains et de l'augmentation du nombre des sujets immunodéprimés*, qui sont très facilement contaminés, même par des agents considérés comme habituellement non pathogènes (affections opportunistes).

Selon les caractères de l'affection provoquée, on distingue:

- les mycoses profondes ou viscérales,
- les mycoses superficielles ou cutano-muqueuses. [15]

I-9-2. Définition des antifongiques:

À partir de la définition des champignons, il est donc logique de distinguer, parmi les médicaments antifongiques:

- les antifongiques systémiques, agent de traitement des mycoses viscérales;
- les antifongiques topiques, qui peuvent être utilisés en application locales, seuls ou associés aux précédents pour le traitement des mycoses superficielles cutano-muqueuses.

Cette distinction n'est pas toujours aussi tranchée, et un antimycosique systémique peut parfois être aussi utilisé en application locale. [15]

I-10. Les arômes:

I-10-1. Définitions physiologiques:

Quand nous flairons un produit alimentaire, nous aspirons par le nez une portion d'air qui environne le produit et se trouve ainsi chargée en composés odorants; la perception recueillie par l'épithélium olfactif est assez différente de celle obtenue lorsque l'aliment est placé dans la bouche où le produit alimentaire est porté à la température de la cavité buccale et subit une mastication, source de réactions enzymatiques. En fait, la composition de la phase gazeuse à l'intérieur de la cavité buccale se trouve modifier par rapport à celle de l'air environnant le même produit non ingéré. Ces deux atmosphères gazeuses, quand elles atteignent l'épithélium olfactif par voie directe lors du flairage ou par voie indirecte, dite rétronasale, lors de l'ingestion de l'aliment donnent naissance à deux perceptions différentes : l'odeur dans le premier cas et l'**arôme** dans le second. Notons que l'arôme est

une des perceptions olfacto-gustatives, dont l'ensemble est désigné sous le nom de flaveur, terme qui regroupe la saveur, l'astringence, la pseudo-chaueur et l'arôme. [16]

I-10-2- Nature des arômes:

Les constituants des arômes sont des molécules simples, de faible masse moléculaire ($M < 400$ daltons) et dont la tension de vapeur à la pression atmosphérique et à la température ambiante est suffisamment élevée pour qu'elles se retrouvent en partie à l'état de vapeur dans l'atmosphère gazeuse et puissent au contact de la muqueuse olfactive provoquer un stimulus. [16]

II. Les thiazoles et leurs dérivés

II-1-définition des thiazoles :

Le thiazole est un liquide clair de couleur jaune pâle, inflammable, sa formule moléculaire est C_3H_3NS . Il est composé de 5 atomes dans le cycle, dans lequel deux des sommets de l'anneau sont l'azote et de soufre et les trois autres sont carbonés.

Les thiazoles constituent des noyaux de base de plusieurs produits pharmaceutiques à savoir, les antibiotiques, les biocides, les fongicides, ainsi dans la fabrication des colorants et les aromes.[17]

Les thiazoles sont une famille de composés organiques comportant un hétérocycle à cinq atomes, dont l'un est un atome d'azote, et un autre est un atome de soufre. Ce sont des dérivés sulfurés des azoles.

On peut dénombrer deux sous-groupes de thiazoles:

- les thiazoles, où le soufre et l'azote sont séparés par un atome de carbone
- les isothiazoles, où le soufre et l'azote sont directement liés.

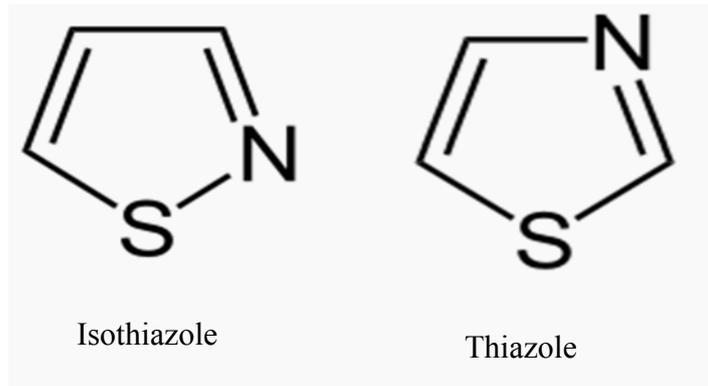


Figure I-2: structure de noyau de base de thiazole et isothiazole

II-2- Mécanisme d'action :

-L' activité de tous les dérivés de thiazole s'exerce essentiellement contre les levures:

Candida, *Cryptococcus*, mais aussi, selon le produit, contre d'autres champignons:

Crmyptococcus neoformans, *Aspergillus* et autres espèces rares



*Xemium = nom d'usage de la substance active fluxapyroxad.

Figure :I-3- mécanisme d'action des thiazoles

II-3 Indications:

-Ils sont utilisés pour le traitement des affections antifongiques (champignon) sensibles: essentiellement les candidoses, cryptococoses, mais aussi les histoplasmoses, blastomycoses. [15]

II-4-Effets Indésirables:

Selon le produit, risque de réaction allergique ,troubles gastro-intestinaux, hépatiques, sanguins , neurologique. [15]

II-5. Synthèses et études des activités biologiques des dérivés thiazoliques

Le groupement 2-aminothiazole présent dans ce type de molécules a permis de classes ces composés parmi les plus importantes classes pharmacologiques des produits organiques

Ces composés possèdent des activités biologiques polyvalentes .beaucoup d'exemples sont illustrés dans la littérature, nous avons choisi quelque exemple dans ce chapitre.

II-5-1. Synthèse et activité antimicrobienne du N-[4-(4-hydroxy-2H-1,2-benzopyrone-3-yl)thiazole-2-yl] benzenesulfonamide :

Les dérivés du 2-aminothiazole sont des composés importants dans la pharmacologie et précurseurs dans la synthèse des médicaments [18], tel que les antibiotiques sulfathiazole et antihelminthique thiabendazole.

Par ailleurs, les récentes recherches montrent que ce sont aussi des inhibiteurs d'enzymes tels que la kynurenine-3-hydroxylase [19].

D'autre part, les composés des dérivés du 4-hydroxy-2H-1,2-benzopyrone sont connus comme anticoagulants et anti tumoraux [20-22].

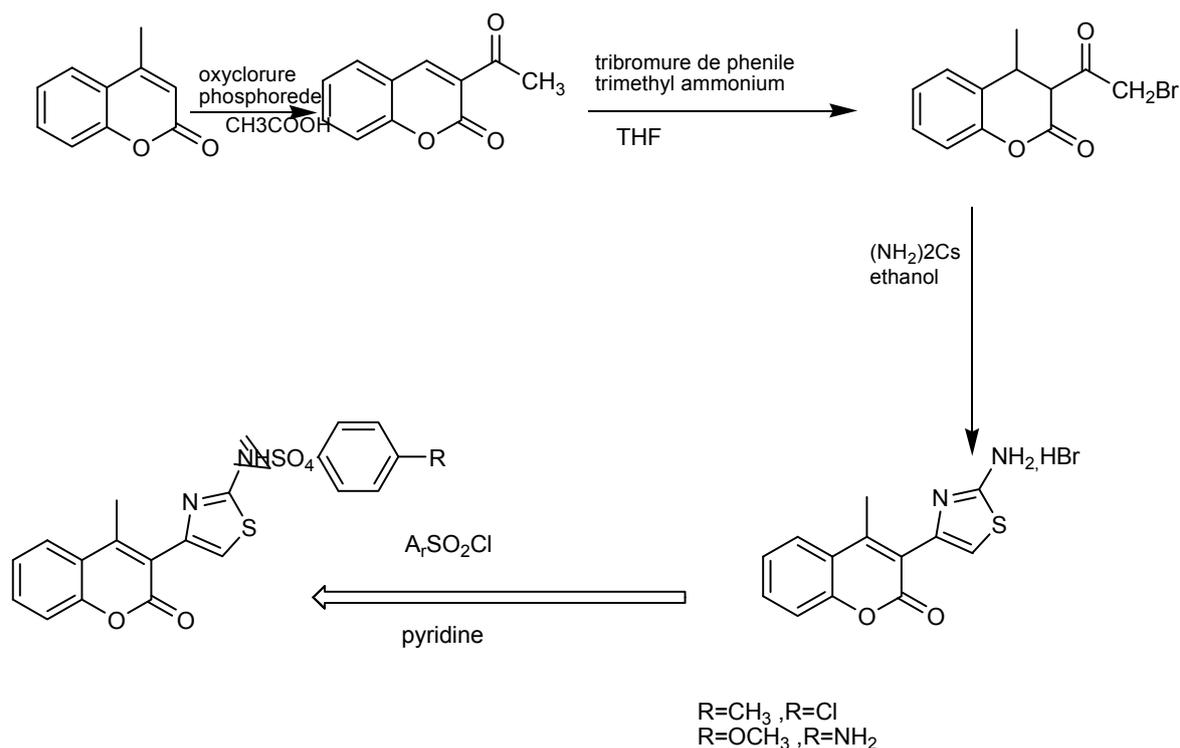


Figure I-4 Synthèse et activité antimicrobienne du N-[4-(4-hydroxy-2H1,2-benzopyrone-3-yl)thiazole-2-yl] benzenesulfonamide [20-22].

Ces composés présentent des effets d'inhibition contre les champignons et les bactéries

II-5-2. Synthèse des activités antibactérienne des bis[2-amino-4phenyl-5-thiazolyl] disulfures

Les composés contenant le groupement thiazolique figurent parmi les plus importantes classes pharmacologique des composés organique ils possèdent des activités biologique polyvalentes certains d'entre eux sont bien connu pour leur activités anti-inflammatoires tel que le fentiazac [23] et le meloxiacam [24] tout comme les composés nizatidines qui possèdent des activités de lutte contre l'ulcère [25].

Ces composés ayant une liaison disulfure entre deux cycles aminothiazole jouent un rôle vital dans les organismes vivants cette classe de composé a attiré beaucoup d'intérêt en raison de leur forte teneur en soufre [26] et de leurs diverses activités biologiques telles que la lutte contre les tumeurs bénignes [27] et la lutte contre le cancer.

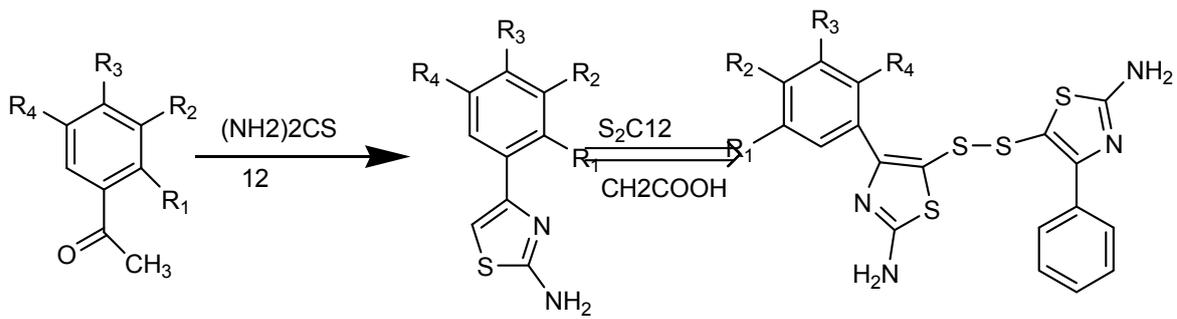
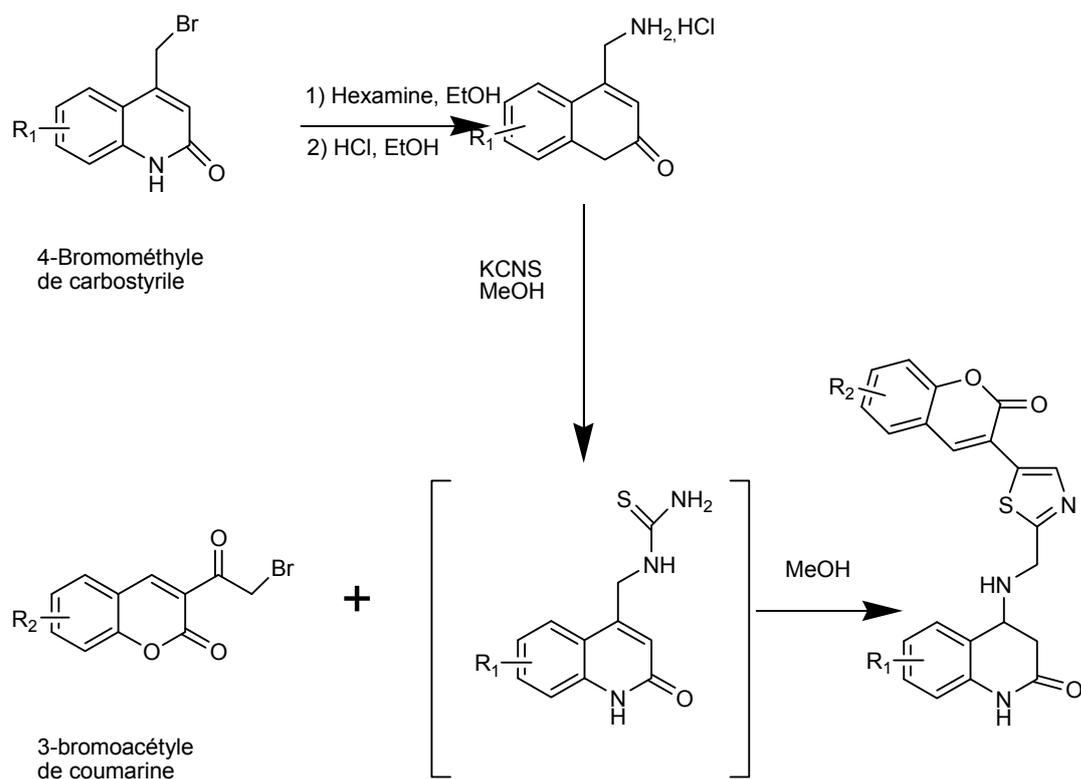


Figure I-5 Synthèse des activités antibactérienne des bis[2-amino-4-phenyl-5-thiazolyl] disulfures

II-5-3. Synthèse des composés thiazoliques tri hétérocycliques dotés d'activités anti-inflammatoire et analgésique :

Les coumarines et carbostyriles ont diverses caractéristiques structurales et des propriétés biologiques, telles que les activités antimicrobienne, anticancéreuse, anti-inflammatoire, anti-VIH [28].

Plusieurs thiazoles 2,4-disubstitués sont connus comme puissants agents anti-inflammatoires et anti-analgésiques.



R1	R2
6-Cl	6'-Br
7-Cl	6'-Br
8-CH3	6',8-Br

Figure I-6. Synthèse des composés thiazoliques tri hétérocycliques dotés d'activités anti-inflammatoire et analgésique

- activités anti-inflammatoire :**

L'activité anti-inflammatoire de ces composés peut être attribuée à l'inhibition de l'enzyme cyclo oxygénase qui joue un rôle vital dans le processus de l'inflammation [29]

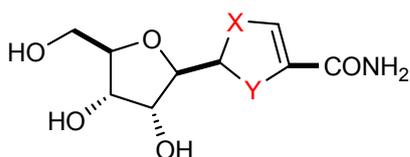
II-5-4. Synthèse stéréosélective de nouveaux thiazolyl-c nucléosides analogues de la thiazofurine :

Les c-nucléosides sont des nucléosides dont la partie aglycone est reliée à la partie sucre (ribose) via une liaison carbone-azote.

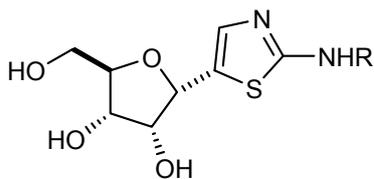
L'intérêt croissant porté à ces molécules provient notamment de leurs propriétés thérapeutiques puisque plusieurs d'entre elles présentent des activités antibactériennes, antivirales ou anti-tumorales.

La thiazofurine ou 2-β-D-ribofuranosyl thiazole-4-carboxamide est un puissant agent anti-tumoral.

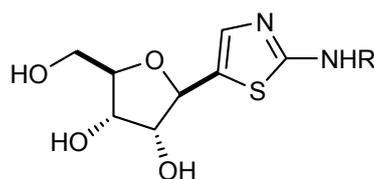
Ce C-nucléoside agissait comme inhibiteur de l'inosine monophosphate d'hydrogénase (IMPDH).



Thiazofurine	x=S	y=N
Selenazofurine	x=Se	y=N
Oxazofurine	x=O	y=N
Furanfurine	x=O	y=CH
Imidazofurine	x=NH	y=N



anomère α



anomère β

Figure I-7. Synthèse stéréosélective de nouveaux thiazolyl-c nucléosides analogues de la thiazofurine [30,31].

Dans ce cas particulier la réactivité du 2-aminothiazole vis-à-vis de la ribonolactone, a été utilisé dans la synthèse d'analogues de la thiazolofurine [30,31].

RÉFÉRENCE

- [1]. N.Wendpagnagdé, P. Rachel, *Thèse doctorat*, Université de Bamako, (2005) p: 37 -39.
- [2] J.Prescott, D. Hirsh, *Antimicrobial Chemotherapy, in Veterinary microbiology*, Blackwell Science, Oxford, (1999).
- [3]L. Boultif, Mémoire de magistère, Université de Constantine, (2009).
- [4] C. Nicolle, *Destin des maladies infectieuses*, (1939), p: 16.
- [5] D.Yala, D. Mohamedi, M.OuarKorich, *Medicine du Maghreb*, 91,12,(2001).
- [6] www.bacteriologie.net
- [7] D.Yala, D. Mohamedi, et M.OuarKorich, *Medicine du Maghreb*, 91,12,(2001).
- [8] J.Benarous, N.Todeschi, P. Ladam, G. Berthold, M. Delaforge, J. Girault, R.Carbajo, *J. Chem. Soc. Perkin Trans, 2*, 529, (1999).
- [9] Z.Boissier, J. Asselimean, J. Zalta, *Les antibiotiques, Structures et exemples de Mode d'action*, Herman, Paris, (1993).
- [10] M.Neuman, *Vade-Mecum des antibiotiques et agents chimiothérapeutiques Anti-infectieux*, Maloine S. A. Editeur, Paris, (1979).
- [11] A .Gherib, *Chimie Thérapeutique*, Office de Publication Universitaire, Alger, (1983).
- [12] Magazine trimestriel de l'institut pasteur, №5,(2008).
- [13]R. Jérémie, Université Claude-Bernard - Lyon I Médecine Pharmacie, (2010), p :43.
- [11] Pr. Philippe Lechat, Université Paris VI Pharmacologie DCEM1 2006 – 2007
Mise à jour: 18 octobre 2006
- [12] KENNETH Todar,*Bacterial resistance to Antibiotics*. Bacteriology 330 Lecture Topics: 1996.
- [13] Professeur Bernard Maseree, *Les antibiotiques Optimiser la délivrance*, Université de Namur – FUNDP,(2008)P:1.
- [14] *I guide belge des traitements anti-infectieux en pratique ambulatoire ; édition 2008*.
- [15] D .Stephanie, *Thèse de doctorat, Université Claude Bernard LyonI*, (2007).
- [16] A. Beucler. ‘Antimicrobiens’.*Med Mal Infect*,25,57, (1995).
- [17] Easyaccess to the family of thiazole.*Chemical Communications*,(2006), 2262.
- [18]P.G. Sammes, *Comprehensive Medicinal Chemistry*, Pergamon. Press Oxford,2, 255, (1990).
- [19]S. Rover, M. Cesura, P. Huguenin, *J. Med. Chem.*, 40, 4378, (1997).

- [20] L. Wattenberg, L. Low, A. Fladmoe, *Cancer Res.*, 39, 1651, **(1979)**.
- [21] R. Willette, T. Soine, *J. Pharm. Sci.*, 51, 149, **(1961)**.
- [22] F. Dean, *Naturally Occurring Oxygen Ring Compounds*, Butterworth. London, **(1963)**, 176.
- [23] D. Lednicer, L. Mitscher, G. George, *Organic Chemistry of Drug Synthesis*, Wiley. New York., 4, 95, **(1990)**.
- [24] M. Rehman, J. Anwar, S. Ahmad, *Bull. Korean Chem. Soc.*, 26, 1771, **(2005)**.
- [25] M. Knadler, M. Bergstrom, R. Callaghan, J. Rubin, *Drug Metab. Dispos.*, 14, 175, **(1986)**.
- [26] N. Lindquist, W. Fenical, *Tetrahedron Lett.*, 31, 2389, **(1990)**.
- [27] A. Popov, V. Novikov, O. Radchenko, G. Elyakov, B. Doklady, *Biochem. Biophys.*, 385, 213, **(2002)**.
- [28] M. Kulkarni, G. Kulkarni, C. Lin, C. Sun, *Curr. Med. Chem.*, 13, 2795, **(2006)**.
- [29] K. Fylaktakdiou, D. Hajipavlou-Litina, K. Litinas, D. Nicolaidis, *Curr. Pharm. Des.*, 10, 3813, **(2004)**.
- [30] D. Guianvarch, R. Benhida, *Tetrahedron Lett.*, 42, 647, **(2001)**.
- [31] D. Guianvarch, J. Fourrey, M. Tran Huu Dau, V. Guérineau, R. Benhida, *J. Org. Chem.*, **(2002)**.

CHAPITRE II

LA MODELISATION MOLECULAIRE

Modélisation moléculaire

II.1. Introduction :

La recherche et la synthèse de nouveaux composés chimiques et biochimiques sont aujourd'hui souvent associées à une étude par modélisation moléculaire. La modélisation moléculaire est une technique permettant, non seulement de représenter les propriétés et les réactions chimiques mais aussi de manipuler les modèles des structures en deux ou trois dimensions.

Le développement important au cours de ces dernières années des moyens informatiques (mémoire plus importante, infographie plus conviviale, superordinateurs plus puissants, échange d'information grâce à l'internet, etc.) a permis à la chimie de s'enrichir d'outils informatiques spécialement dédiés à la représentation des molécules. Ainsi, que ce soit avec des superordinateurs ou de simples ordinateurs de bureau (PC ou Mac), tout chimiste peut aujourd'hui réaliser une étude plus ou moins exhaustive et précise des systèmes moléculaires grâce à la modélisation moléculaire.

Autrefois, principalement à cause de la faible puissance des ordinateurs, la modélisation moléculaire ne permettait que l'étude des petits systèmes moléculaires. Aujourd'hui, comme les ordinateurs sont de plus en plus puissants, nous travaillons d'une part sur des systèmes contenant plus d'atomes (molécules de solvant explicite pouvant atteindre des dizaines de milliers d'atomes, grandes surfaces moléculaires, protéines) et d'autre part sur des équations théoriques moins simplifiées. De ce fait, les temps de simulations se sont nettement allongés (de l'ordre de la nanoseconde) et un phénomène de compétition entre la taille des systèmes moléculaires et la puissance des superordinateurs est apparu [1]. La naissance de logiciels plus conviviaux ces dernières années, la performance des ordinateurs, l'apparition de Linux (Linus B. Torvald, 1991 ; un système d'exploitation semblable à ceux des superordinateurs mais avec un coût d'achat nettement inférieur) ont apporté une aide significative au développement de la modélisation moléculaire. Contrairement à ses débuts, la modélisation moléculaire est aujourd'hui mieux reconnue.

D'ailleurs, en 1998, le prix Nobel de chimie a été décerné à John. A. Pople et Walter Kohn pour leurs travaux dans les domaines de la chimie informatique et de la modélisation moléculaire (chimie quantique). De même en 1992, Rudolph A. Marcus reçut le prix Nobel pour ses travaux théoriques sur le transfert des électrons, et en 1981, Kenichi Fukui, Roald Hoffmann reçurent le même prix pour leurs travaux théoriques sur les réactions chimiques.

Lorsque nous utilisons un modèle particulier pour prédire les propriétés d'un système moléculaire, nous devons être conscients des hypothèses (ex : validité de la reproduction des valeurs expérimentales), des approximations (ex : champ de forces utilisé) et des limitations (ex : temps de simulation) impliquées par le modèle.

La modélisation moléculaire se sert pour simuler des systèmes moléculaires, des méthodes de calculs théoriques telles que la mécanique quantique (QM) (*ab initio* ou semi-empirique), la dynamique moléculaire (DM), la mécanique moléculaire (MM) et, depuis quelques années, l'association QM/MM qui paraît très porteuse.

Les méthodes mathématiques suivantes sont utilisées pour optimiser les géométries des molécules:

a) les calculs de mécanique moléculaire

1) le mode "*United atoms*": considère un CH₃ ou des CH₂ d'une chaîne latérale comme une entité atomique. Cette approche est bien acceptable et donne d'assez bons résultats pour les macromolécules.

2) le mode "*all atoms*": considère tous les atomes.

b) les calculs de mécanique quantique

1) par voie semi-empirique: méthode de Hückel étendue, méthode CNDO, méthode INDO, méthode MINDO, méthode MNDO, méthode AM1 (pour ponts hydrogène) et méthode PM3 (pour ponts hydrogène)

2) par voie *ab initio*: les bases STO-3G, 3-21G, 6-31G et 6-31G**.

II.2. bases de la mécanique quantique

- **Équation de Schrödinger [2]**

En mécanique quantique, il s'agit de résoudre l'équation de Schrödinger indépendante du temps,

$$\hat{H}(\mathbf{R}, \mathbf{R}) \psi(\mathbf{x}, \mathbf{R}) = E \psi(\mathbf{x}, \mathbf{R}) \quad (1)$$

Ici nous avons indu le spin des électrons (mais pas des noyaux) : La quantité $\mathbf{x} = (\vec{x}_1, \vec{x}_2, \dots, \vec{x}_N)$ et $2 = (x, y, z, \sigma)$ où σ est le coordonné de spin et prend les valeurs $\sigma (\uparrow)$ et $\beta (\downarrow)$. L'opérateur de l'Hamiltonien ne dépend pas du spin. L'hamiltonien est construit à partir de l'expression classique pour l'énergie totale en faisant la transformation,

$$\vec{P}_I \rightarrow -i\hbar \vec{\nabla}_I \quad (2)$$

$$\vec{P}_i \rightarrow -i\hbar \vec{\nabla}_i \quad (3)$$

Ici $i = \sqrt{-1}$, $\hbar = h/(2\pi)$ où h est la constante de Planck et $\vec{\nabla} = (\partial/\partial x, \partial/\partial y, \partial/\partial z)$. Les potentiels ne sont pas transformés. L'hamiltonien devient alors explicitement,

$$\begin{aligned} \hat{H}(r, R) = & \hat{T}_n(R) \text{ Énergie cinétique des noyaux} \\ & + \hat{T}_e(r) \text{ Énergie cinétique des électrons} \\ & + \hat{V}_{nn}(R) \text{ Énergie de répulsion entre noyaux} \\ & + \hat{V}_{ee}(r) \text{ Énergie de répulsion inter électronique} \\ & + \hat{V}_{ne}(r, R) \text{ Attraction électrons-noyaux} \end{aligned}$$

Où

$$\hat{T}_n(R) = -\sum_I \frac{1}{2M_I} \nabla_I^2 \quad (4)$$

$$\hat{T}_e(r) = -\sum_i \frac{1}{2m_e} \nabla_i^2 \quad (5)$$

$$V_{nn}(R) = + \sum_{I, J=1, M}^{I \langle J} \frac{Z_I Z_J e^2}{(4\pi\epsilon_0) R_{I, J}} \quad (6)$$

$$V_{ee}(r) = + \sum_{i, j=1, N}^{i \langle j} \frac{e^2}{(4\pi\epsilon_0) r_{ij}} \quad (7)$$

$$V_{en}(r, R) = - \sum_{i=1, N} \sum_{I=1, M} \frac{Z_I e^2}{(4\pi\epsilon_0) |\vec{R} - \vec{r}_i|} \quad (8)$$

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

• Hamiltonien Moléculaire

L'état d'un système à M noyaux et N électrons est décrit en mécanique quantique par une fonction d'onde Φ satisfaisant à l'équation de Schrödinger [3] :

$$H\phi = i\hbar \frac{\partial \phi}{\partial t} \quad (9)$$

Dans un grand nombre de cas, l'hamiltonien H n'a pas de dépendance explicite en temps et la fonction d'onde peut alors s'écrire comme le produit de deux fonctions : l'une dépend des coordonnées \vec{R} des noyaux et \vec{r} des électrons et l'autre dépend uniquement du temps :

$$\phi = \Psi(\vec{R}_A, \vec{R}_B, \dots, \vec{R}_M, \vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_N) \Theta(t) \quad (10)$$

On est, dans ce cas, amené à résoudre une équation stationnaire :

$$H\Psi = E\Psi \quad (11)$$

L'évolution temporelle de la fonction d'onde du système introduit uniquement une phase :

$$\Theta(t) = \exp \left\{ -i \frac{E}{\hbar} t \right\} \quad (12)$$

Le terme défini en (12) ne joue aucun rôle dans le calcul des quantités physiques et n'est en général pas considéré.

Le passage d'une approche classique à une approche quantique amène à définir un hamiltonien (ici non relativiste). Dans le cas d'un agrégat isolé, on écrit celui-ci, en unités

atomiques $\hbar = e^2 = m_e = 1$, comme suit :

$$H = -\sum_{A=1}^M \frac{\Delta_A}{2M_A} - \sum_{i=1}^N \frac{\Delta}{2} + \sum_{A=1}^M \sum_{B < A}^M \frac{Z_A Z_B}{r_{AB}} - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{iA}} - \sum_{i=1}^N \sum_{i < j} \frac{1}{r_{ij}} \quad (13)$$

Où A,B,..., désignent les noyaux et i,j,..., les électrons.

Les deux premiers termes de l'équation sont les opérateurs d'énergie cinétique des noyaux T_{Noy} et des électrons T_{el} ; les autres termes sont des termes d'interaction de Coulomb pour chaque paire de particules chargées : terme de répulsion noyau-noyau $V_{noy-noy}$, terme d'attraction électron-noyau V_{el-noy} et terme de répulsion électron-électron V_{el-el} . Une solution exacte de l'équation (11) est impossible dans le cas de systèmes poly électroniques. Il est donc nécessaire de mettre en œuvre des procédures simplificatrices associées à quelques astuces mathématiques afin de rendre possible l'obtention d'une solution approchée.

- **L'approximation de Born-Oppenheimer [4]**

Born et Oppenheimer ont montré qu'une bonne approximation était de traiter isolément les distributions nucléaires et électroniques d'une molécule. La diffusion électronique peut être considérée pour un certain ensemble de positions nucléaires fixées. L'approximation s'appuie sur la grande différence de masse entre noyaux et électrons (un électron voit un noyau « immobile »). Cette approximation permet la description d'une configuration structurale moléculaire en termes de position nucléaire de chaque atome : la description empirique - utilisée en mécanique moléculaire - d'une molécule dans des termes d'angles ou de longueurs de liaison s'appuie sur la validité de l'approximation de Born-Oppenheimer.

Sujette à cette approximation, l'énergie pour une molécule de N noyaux et n électrons est donnée par :

$$E_{total} = E_{elec} + \sum_{i=1}^n \sum_{j=i+1}^n \frac{Z_i Z_j e^2}{4\pi\epsilon_0 |\underline{R}_i - \underline{R}_j|} \quad (14)$$

Où R sont les vecteurs de position du noyau et le Zi les charges. Le premier terme représente la contribution à l'énergie potentielle due à des interactions entraînant les électrons, le second est simplement un terme classique Coulombien donnant l'interaction répulsive entre les noyaux chargés de la molécule. La fonction d'onde électronique et l'énergie potentielle sont données par :

$$\hat{H}_{électrons} \Psi(r_1, r_2, \dots) = E_{électrons} \Psi(r_1, r_2, \dots) \quad (15)$$

L'opérateur Hamiltonien pour la contribution des électrons à l'énergie est donnée par :

$$\hat{H}_{électrons} = \sum_{i=1}^{n \text{ élect}} \left\{ \frac{-\hbar^2}{2m} p_i^2 - \sum_{j=1}^{n \text{ élec}} \frac{Z_j e^2}{4\pi\epsilon_0 |r_i - R_j|} \right\} + \sum_{i=1}^{n \text{ élect}} \sum_{j=i+1}^{n \text{ élec}} \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0 |r_i - r_j|} \quad (16)$$

Où m est la masse de l'électron r_i et r_j sont les vecteurs de position pour les électrons, R_i et R_j pour les protons. Le premier terme de la somme correspond à l'énergie cinétique des électrons, le second à l'interaction entre les électrons et les noyaux et le troisième les interactions électron d'électron.

La solution des équations ci-dessus est la base du domaine d'étude de la chimie quantique.

L'idée fondamentale des méthodes de chimie quantique est de trouver la distribution des électrons pour un ensemble fixé de positions nucléaires décrivant la molécule (voir ci-dessus l'approximation de Born-Oppenheimer). Par l'application d'une procédure de minimisation

D'énergie, la géométrie de la molécule peut être optimisée. La chimie quantique *ab initio* part des principes fondamentaux en n'utilisant rien d'autre. Cela permet la considération d'espèces "exotiques" ainsi que de molécules plus conventionnelles. Les réactions chimiques peuvent être suivies et ces méthodes sont très utiles dans la chimie organique.

- **La méthode LCAO**

La méthode LCAO, communément employée, exprime une orbitale moléculaire (MO) comme une Combinaison Linéaire des Orbitales individuelles Atomiques pour la molécule :

$$\Psi_{\text{moléculaire}} = \sum_{K=1}^{\text{atomes}} C_K \Phi_K \quad (17)$$

Le principe de variation peut être exploité pour trouver des valeurs des coefficients C_k . Le principe énonce que la valeur attendue $\langle E(\rho) \rangle$ de l'Hamiltonien H calculé avec toute fonction ρ :

$$\langle E(\rho) \rangle = \frac{\int \rho^* \hat{H} \rho d\tau}{\int \rho^* \rho d\tau} \quad (18)$$

Doit se trouver au-dessus de l'énergie vraie d'état fondamental (l'intégration est sur tout espace).

Autrement dit, si nous avons une fonction d'onde pour la molécule et que nous faisons un changement qui abaisse l'énergie alors la nouvelle fonction est une meilleure approximation de la vraie fonction d'onde du système. Ainsi, la valeur optimale pour les coefficients C_k peut être trouvée en ajustant les coefficients afin de minimiser l'énergie moyenne de la fonction d'onde moléculaire $E(\Psi_{\text{moléculaire}})$

II.3. REPRESENTATION DES METHODES DE CALCUL

II-3-1. La mécanique moléculaire

L'expression "Mécanique Moléculaire" désigne actuellement une méthode de calcul qui permet, *a priori*, d'obtenir des résultats de géométries et d'énergies moléculaires en se basant sur la mécanique classique. La MM est apparu en 1930[5], mais s'est développée à partir des années soixante, quand les ordinateurs furent plus accessibles et plus performants. La MM est basée sur l'approximation de Born-Oppenheimer selon laquelle les électrons sont beaucoup plus rapides que les noyaux et ces derniers sont donc implicitement traités. La MM est une méthode empirique où les atomes (les noyaux) sont représentés par des masses ou des sphères, et les liaisons par des ressorts

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

II.3.1.1.Champ de force en mécanique moléculaire:[6] Un champ de force consiste dans un ensemble de fonctions d'énergie potentielle ("analytical energy function") associée à une série de paramètres numériques, obtenus expérimentalement (IR, micro-onde...) ou évalués théoriquement. C'est donc une énergie potentielle multidimensionnelle; c'est-à-dire une somme de contributions liantes et non-liantes à N-corps.

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

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

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

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

➤ **Les différents champs de forces et leurs domaines d'application [7]**

Il est difficile de définir un champ de forces universel qui conviendrait aussi bien pour l'étude des petites molécules organiques que pour celle des grosses protéines en passant par les composés organométalliques. Plusieurs champs de forces ont donc été développés afin d'étudier ces différentes classes de molécules. En voici une liste non exhaustive :

- AMBER : Champ de forces pour les protéines et les acides nucléiques
- CHARMM : Champ de forces pour les protéines, les acides nucléiques et les lipides.
- MM₂, MM₃: Champ de forces généraliste (petites molécules) de N. L. Allinger. Ce champ de forces permet de traiter certains effets dus au système pi.
- MM₃PRO : Version de MM₃ dont les paramètres sont adaptés à l'étude des protéines.
- OPLS : Champ de forces pour les protéines ainsi que pour certaines classes de molécules organiques. Ce champ de forces est de type « united-atom » c.-à-d. que les atomes d'hydrogènes sont inclus dans l'atome qui les portent, par exemple un type d'atome représentera un -CH₃.

➤ **Paramétrisation [6]**

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

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

II.3.1.2. modèle d'énergie

En mécanique moléculaire, les équations utilisées obéissent aux lois de physique classique. Celles-ci sont appliquées aux des molécules sans tenir compte des électrons. En un sens chaque molécule est traitée comme s'il s'agissait d'un ensemble de sphères (les atomes) connectées entre elles par des ressorts (les liaisons). Grace aux équations dérivées de la mécanique classique, il est possible de calculer les différentes interactions entre ces atomes ainsi que les conséquences énergétiques (les champs de forces).[8]

Empiriques méthodologie champ de force est basé sur la mécanique classique et sur la hypothèse fondamentale que l'énergie totale "stérique" d'une structure peut être exprimée comme une somme de contributions de nombreux types d'interaction [9]

$$E_{stérique} = E_{atomeliè} + E_{atomenon-liè} \quad (19)$$

II.3.1.2. Energie d'interaction des atomes liés

II.3.1.2.1. Energie d'élongation

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

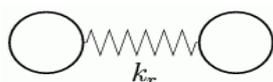


Figure II -1 :Elongation entre deux atomes

$$E(r) = \frac{1}{2} [K_r (r - r_0)^2] \quad (20)$$

r_0 : longueur de liaison à l'équilibre

k_r , constante de force

II.3.1.2.2. Energie de déformation des angles de valence

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

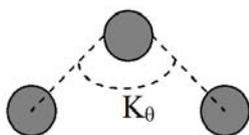


Figure II -2 Déformation des angles de valence

$$E(\theta) = \frac{1}{2} [K_\theta (\theta - \theta_0)^2] \quad (21)$$

θ_0 : angle à l'équilibre

k_θ : constante de force

II.3.1.2.3. Energie de torsion

Définit l'énergie impliquée dans la rotation d'une partie d'une molécule autour d'une liaison

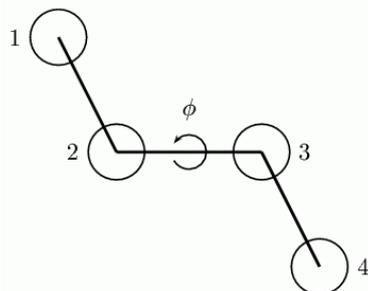


Figure II -3 :angle dièdre formé par les atomes 1-2-3-4

$$E(\phi) = \sum K_{\phi} (1 + \cos n\phi) \quad (22)$$

k_{ϕ} : constante de force

n : périodicité ($n = 1, 2, 3, 4, 6$) [9]

II.3.1.3. Energie d'interaction des atomes non-liés :

Ce terme s'exprime sous la forme

$$E_{\text{atomes_non_liés}} = E_{\text{van_der_Waals}} + E_{\text{électrostatique}} + E_{\text{liaisons_hydrogène}}$$

L'expression générale de ces termes est: [9]

II.3.1.3.1. Energie de van der Waals

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

$$E_{\text{van-der-waals}} = \sum_{i,j} \left[\frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} \right] \quad (24)$$

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

II.3.1.3. 2. Energie des interactions électrostatiques

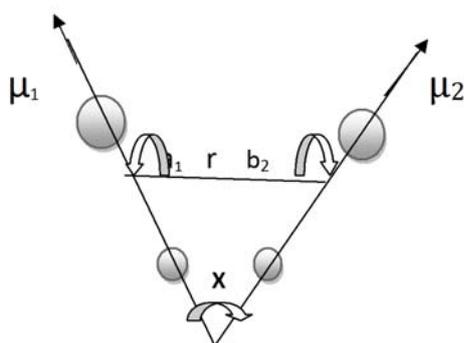


Figure II -4 : interaction électrostatique entre deux atomes

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

$$E_{\text{électrostatique}} = \sum_{i,j} \frac{q_i q_j}{\epsilon_{ij} r_{ij}} \quad (25)$$

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

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

II.3.1.3.3. Energie des liaisons hydrogène

$$E_{\text{liaisons-hydrogène}} = \sum \left[\frac{A'}{r_{AD}^{12}} - \frac{B'}{r_{AD}^{10}} \right] \cos^m \theta_{A-H-D} \cos^n \theta_{AA-A-H} \quad (26)$$

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

formé par l'antécédent de l'accepteur (AA), A et H. m, n : exposants donnés par le type de D et A, m = 0, 2, 4 ; n = 0, 2

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

Les calculs de mécanique moléculaire sont moins astreignants pour les ordinateurs que ceux ayant trait à la mécanique quantique. Ils peuvent donc être exécutés rapidement mais ils ne donnent aucune information quant aux propriétés électroniques des molécules puisque les électrons n'ont pas été pris en considération. [8]

II.3.1.3.4. Adjonction de termes croisés

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

Le terme d'élongation-flexion $E(L, \theta)$ (figure 6) qui s'exprime par

$$E(L, \theta) = K_{11}(L - L_a)(\theta - \theta_a) \quad (27)$$

Figure couplage élongation-flexion

$$E(\phi, \theta) = K_{ft}(\phi - \phi_a)(\theta - \theta_a) \quad (28)$$

II-3-2 Dynamique Moléculaire (DM)

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

II-3-2-1. Le principe de la Dynamique Moléculaire (DM)

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

$$\vec{F}_i = m_i \vec{a}_i \quad (29)$$

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

m_i : est la masse de l'atome i .

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

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

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

$$\vec{F}_i = -\frac{d\vec{E}(r_i)}{dr_i} \quad (30)$$

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

Le protocole typique de simulation de dynamique moléculaire contient :

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

Typiquement, avant d'effectuer la simulation de dynamique moléculaire, les systèmes ont été chauffés de 0 K à 300 K pendant 20 ps et équilibrés à la même température pendant encore 20 PS. Les simulations ont été effectuées à température et pression constantes (300K et 1 atm) dans des boîtes de solvant rectangulaires de type TIP3P [10] avec des conditions périodiques aux frontières. Des contre-ions ont été ajoutés afin de préserver la neutralité du système. Le pas temporel utilisé dans les simulations a été de 2 fs, toutes les liaisons covalentes des atomes d'hydrogène étant fixées avec l'algorithme SHAKE. Les interactions non-liées ont été négligées pour les distances supérieures à 10\AA .

II-3-3. METHODES SEMI-EMPIRIQUE

Une méthode semi-empirique [17] est une méthode dans laquelle une partie des calculs nécessaire aux calculs Hartree-Fock est remplacé par des paramètres ajustés sur des valeurs

expérimentales (l'hamiltonien est toujours paramètre par comparaison avec des composés de références). En générale toutes ces méthodes sont très précisées pour les familles de produits donnés voisines de celles utilisées pour la paramétrisation (*CNDO*, *MINDO/3*, *NDDO*, *INDO*).

Les méthodes semi-empiriques de chimie quantique sont basées sur un formalisme Hartree-Fock, mais procèdent à de nombreuses approximations et utilisent des paramètres issus de données empiriques. Elles sont très importantes en chimie pour traiter de grands ensembles moléculaires dans lesquels une méthode Hartree-Fock pure sans approximations est trop coûteuse.

L'utilisation de paramètres empiriques peut permettre d'inclure des effets de corrélation dans les méthodes employées.

Les méthodes semi-empiriques succèdent à ce qui est parfois appelé des méthodes empiriques dans lesquelles la partie à deux électrons du hamiltonien n'est pas incluse de manière explicite. Pour les systèmes à électrons π , il s'agit de la méthode de Hückel proposée par Erich Hückel, et pour tous les systèmes d'électrons de valence, la méthode de Hückel étendue proposée par Hoffmann.[18] Techniques très utilisées, notamment pour l'étude de molécules de taille intermédiaire. [19]

PM3 améliore les choses pour la liaison H, les barrières d'activation et les hypervalents. Les erreurs sur les AH_f sont réduites de 40% par rapport à AM1. Les hypervalents deviennent bons. En revanche, PM3 n'est pas bon pour donner la barrière de rotation du formamide. Dans le tableau ci-dessus PM3 est moins bon que AM1 pour les potentiels d'ionisation.

AM1 améliore les choses pour la liaison H, les barrières d'activation et les hypervalents. Les erreurs sur les AH_f sont réduites de 40% par rapport à MNDO. Parmi les défauts, erreur systématique de 2 kcal/mol par CH2. Problèmes avec les composés du phosphore.

➤ Les Paramètres de RM1 :

Il y a vingt ans, l'AM1 historique a été introduite, et a depuis eu une suite de plus en plus large parmi les chimistes en raison de sa toujours de bons résultats et la fiabilité éprouvée par le temps, étant actuellement disponibles en nombre de logiciels de calcul de chimie quantique. Cependant, semi-empirique des modèles orbitaux moléculaires manque encore de précision et doivent être améliorées si l'utilisation à des nouvelles techniques de mise à l'échelle linéaire, comme MOZYNE et Local SCF, doivent être effectivement réalisées.

En conséquence, nous présentons RM1 (Recife modèle 1) : une reparamétrisation moderne d'AM1. Comme précédemment, les propriétés utilisées dans la procédure de paramétrage ont été : les chaleurs de formation, les moments dipolaires, les potentiels d'ionisation et les variables géométriques (longueurs de liaison et les angles) [20]

II-3-4. Mécanique quantique :

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. 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.

II.3.4.1 La Méthode Ab initio[18]

Les codes utilisés en chimie moléculaire sont basés sur de nombreuses et différentes méthodes de chimie quantique qui permettent la résolution de l'équation de Schrödinger associée au hamiltonien moléculaire. Les méthodes qui n'incluent aucun paramètre empirique ou semi-empirique dans leurs équations, c'est-à-dire qui dérivent directement des principes théoriques, sans inclusion de données expérimentales, sont appelées méthodes *ab initio*.

Cela n'implique pas que la solution obtenue est la solution exacte; elles consistent toutes en des approximations à divers degrés des calculs de mécanique quantique. Cela signifie qu'une approximation particulière est définie de manière rigoureuse sur les premiers principes (théorie quantique) puis résolue avec une marge d'erreur qui est connue de manière qualitative à l'avance. Si des méthodes par itérations numériques sont utilisées, le but est d'itérer jusqu'à atteindre la précision machine.

La méthode *ab-initio* la plus simple de calcul de structure électronique est le schéma Hartree-Fock (HF), dans laquelle la répulsion coulombienne électron-électron n'est pas spécifiquement prise en compte. Seul son effet moyen est inclus dans le calcul. Lorsque la taille de la base est augmentée, l'énergie et la fonction d'onde tendent vers une limite appelée *limite Hartree-Fock*. De nombreux types de calculs, connus sous le nom de méthodes post-Hartree-Fock, commencent par un calcul Hartree-Fock et sont ensuite corrigés pour la répulsion électron-électron, aussi connue comme corrélation électronique.

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-orbit, 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 du terme) 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.

II.3.4.2. Théorie d'Hartree-Fock

Malgré l'approximation de Born-Oppenheimer, une solution exacte de l'équation de Schrödinger n'est pas trouvable pour des systèmes contenant 2 électrons ou plus. D'autres approximations sont nécessaires. La théorie d'Hartree-Fock (HF) est basée sur le principe variationnel qui postule que si E_1 est l'énergie de l'état fondamental d'un système, alors pour toutes les fonctions d'onde possibles du système la valeur moyenne de l'énergie est supérieur ou égale à E_1 :

$$W = \frac{\int \psi^* \hat{H} \psi dt}{\int \psi^* \psi dt} \geq E_1 \quad (32)$$

Une solution approximative de l'équation de Schrödinger est alors obtenue en cherchant la fonction d'onde qui minimise W . Dans le cadre de la théorie d'Hartree-Fock on fait appel à une approximation spécifique aux systèmes multiélectroniques : l'approximation du champ auto cohérent (SCF). Elle consiste à considérer que chaque électron se déplace dans le champ moyen des autres. En conséquence, la fonction d'onde peut être écrite comme un produit de fonctions monoélectroniques (normalisées et orthogonales) appelées orbitales moléculaires (OM).

$$\psi_{el}(\vec{r}) = \phi_1(\vec{r}_1) \phi_2(\vec{r}_2) \dots \phi_n(\vec{r}_n) \quad (33)$$

Les fonctions d'onde monoélectroniques ϕ_i sont les solutions de l'équation :

$$\hat{F} \phi_i = E_i \phi_i \quad (34)$$

Où \hat{F} joue le rôle d'un Hamiltonien monoélectroniques effectif (opérateur de Fock) dont la forme est issue de l'application du principe variationnel. Dans le cas d'une molécule à couches électroniques complètes, chaque orbitale est doublement occupée et la fonction d'onde totale est représentée par le déterminant :

$$\psi_{el} = \frac{1}{\sqrt{(2n!)}} \left| \phi_1(\vec{r}_1) \alpha(s_1) \phi_1(\vec{r}_2) \beta(s_2) \dots \phi_n(\vec{r}_{2n-1}) \alpha(s_{2n-1}) \phi_n(\vec{r}_{2n}) \beta(s_{2n}) \right| \quad (35)$$

Où α et β sont les fonctions de spin. la forme de déterminant de la fonction d'onde est exigée par le principe de Pauli : la fonction d'onde totale d'un système d'électrons doit être antisymétrique par rapport à la permutation des électrons.

II.3.4.3. LA METHODE POST HARTREE FOCK

Pour améliorer la représentation du système électronique issue de l'approximation de Hartree Fock plusieurs méthodes post Hartree Fock [21] ont été proposées Le but de ces méthodes est de prendre en compte la corrélation entre les électrons, qui ne l'est pas en utilisant une fonction d'onde ayant un seul déterminant. Les deux familles de méthodes qui ont été développées sont celles de l'interaction de configurations (*CI*) et la théorie des perturbations (*Moller- Plesset*) [22]. L'interaction de configuration est la combinaison linéaire du déterminant de Slater dans lesquels quelques orbitales occupées sont remplacées par les orbitales inoccupées, générant ainsi des configurations électroniques qui sont prises en compte lors du calcul.

D'autre part dans la théorie de perturbation de *Moller- Plesset* [22] on partitionne l'hamiltonien total en deux, une partie H_0 qui a les fonctions propres du déterminant *Hartree Fock* et les valeurs propres et une partie perturbée V . L'énergie exacte est ainsi exprimée comme une somme de ces contributions. Ces deux méthodes post-Hartree Fock corrigent les énergies Hartree Fock. On peut noter cependant que l'interaction de configuration est une méthode variationnelle contrairement à la méthode de *Moller -Plesset*. Ce qui implique que les énergies obtenues par interaction de configuration ne peuvent pas être inférieures à l'énergie variée alors que les énergies calculées par méthode de *Moller -Plesset*.

II.4.4. Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)

La DFT est une méthode très populaire qui prend en compte la corrélation des électrons mais qui n'est pas une méthode post-Hartree-Fock. Elle est fondée sur le principe que la vraie observable du système quantique (la molécule) est la densité électronique [22,23] Par conséquent, si on connaît la densité électronique (P_0) d'une molécule supposée dans l'état fondamental, on peut calculer l'énergie de cet état (E_0) et sa fonction d'onde (ψ_0). Cette correspondance densité-énergie permet d'écrire l'énergie comme une fonctionnelle de ρ :

$$E_0 = E(\rho_0) = T(\rho_0) + V_{el-noy}(\rho_0) + V_{el-el}(\rho_0) + E_{XC} \quad (36)$$

où E_x est un terme d'échange-corrélation qui inclut l'énergie d'échange (X) entre électrons et leur corrélation dynamique (C). Afin de déterminer la densité $\rho(r)$, l'algorithme fait appel à un système fictif d'électrons qui n'interagissent pas entre eux mais dont la densité électronique est égale à la densité du système réel. Ce système **peut** être décrit d'une manière exacte par un seul déterminant formé par des OM indépendantes. Dans ce cas, la densité électronique réelle est donnée par l'expression :

$$\rho = \sum_i |\psi_i|^2 \quad (37)$$

où ψ_i est l'orbitale fictive occupée par l'électron i . En appliquant la méthode variationnelle qui consiste à minimiser E par rapport à ρ , on obtient. Un système d'équations pour les orbitales fictives. L'équation satisfaite par ces fonctions d'onde ressemble à une équation de Schrodinger:

$$-\frac{\hbar^2}{2m_e^2} \nabla^2 \Psi_i + (V_{el-noy} + V_{el-el} + E_{XC}) \Psi_i = \epsilon_i \Psi_i \quad (38)$$

Tandis que V_{el-noy} et V_{el-el} sont calculés à partir des expressions exactes des opérateurs respectifs, E_{XC} est calculé à partir d'une expression semi-empirique. C'est la spécificité de la DFT qui fait que cette méthode n'est pas considérée comme étant strictement *ab initio*. Cependant, dans un langage simplifié, elle est appelée, elle aussi, la méthode *ab initio*. Cela sera souvent le cas au long de ce mémoire.

Il existe différentes versions d'applications de la DFT et leur spécificité est donnée par l'expression utilisée pour E_{XC} . La méthode DFT a été largement utilisée dans notre étude avec les potentiels E_{XC} hybrides B3LYP [24-25].

II.3.5. Méthode de corrélation quantitative (QSAR)

II.3.5.1. Introduction

Le modèle QSAR (quantitative structure-activité Relationship) étudie la corrélation basée sur un calcul statistique, de paramètres physico-chimique avec l'activité biologique [26]

La comparaison de l'activité biologique de certaines molécules et de leur structure a permis d'établir dans de nombreux cas des corrélations entre les paramètres structuraux et les propriétés d'une

molécule. la association de variation de l'activité aux paramètres permis d'obtenir un système d'équations qui donne , pour une série chimique donné et pour une activité définie , une équation de corrélation.

L'intérêt essentielle de cette équation est quelle doit permettre de déterminer la valeur des paramètres qui correspondent à une activité maximale et ainsi de prédire l'activité des molécules qui n'ont pas encore été synthétisées [27].

La validité d'un modèle QSAR dépendra donc des choix que l'on aura faits sur les paramètres. Il est ainsi judicieux d'identifier et d'évaluer quantitativement les paramètres les plus pertinents à utiliser en fonction de l'activité et de molécule sélectionnées.

Les principaux paramètres entrent en jeu dans l'activité d'une molécule sont :

II.3.5.2 volume et surface moléculaire :

Le volume moléculaire et la surface moléculaire sont définie par détermination du volume (ou la surface) occupé par l'enveloppe de van der Waals de la molécule considérée.

Le volume est défini par la relation

$$V = \frac{MW}{d} \quad (39)$$

Où:

MW: est la masse moléculaire.

d : est la densité.

II.3.5.3. l'énergie d'hydratation

L'énergie d'hydratation est le facteur clé, déterminant la stabilité des différentes conformations moléculaires. Les liaisons hydrogènes constituent un cas particulier d'une interaction dipôle-dipole.

Les groupements donneurs sont F-H, O-H, N-H, Cl-H, P-H et par voie C-H.les groupements accepteurs doivent obligatoirement porter un doublet disponible : F, O, N, mais aussi Cl, Set P et les entités chargés tell que l'anion carboxylate, par exemple.

L'énergie de liaison hydrogène est généralement de 2à 10 kcal /mol et les longueurs des liaisons hydrogène sont intermédiaires, elles sont plus longue que les liaisons covalentes mais plus courtes que les liaisons de Van Der Waals.

L'union de deux moléculaires par une liaison hydrogène constitue un cas particulier, de ce que l'on nomme les complexes donneurs- accepteurs qui sont établis par attraction électrostatique entre une molécule riche en électrons et une molécule accepteuse des électrons [28]

En effet dans les milieux biologiques la molécule polaire, s'entoure des molécules d'eau. Il s'établit des liaisons hydrogène entre une molécule d'eau et ces molécules. Les sites donneurs de proton interagissent avec l'atome d'oxygène de l'eau et les sites accepteurs de proton avec l'atome d'hydrogène.

Le premier correspondant au complexe avec la plus forte liaison hydrogène. Ces molécules hydratées se déshydratent au moins partiellement avant et lors de leur interaction. Ces interactions de faible énergie, que l'on observe notamment entre messagers et récepteurs, sont généralement réversibles. [29]

II.3.5.4. Le phénomène de partage

Le partage d'une substance entre une phase aqueuse et une phase organique constitue une propriété physico-chimique très importante de cette substance, notamment en ce qui concerne sa nature lipophile ou hydrophile, la propriété de partage conditionne en partie les propriétés biologiques de la molécule considérée, telles que le transport, la diffusion à travers les membranes (une molécule qui présente un partage élevée sera très lipophile et diffusera donc beaucoup à travers la membrane et inversement), la biodisponibilité (distribution et accumulation), l'affinité pour un récepteur et la fixation par une protéine, l'activité pharmacologique ou encore la toxicité, s'agissant de contaminants, ce même partage conditionne leur devenir dans notre environnement en particulier leur accumulation dans les organismes aquatiques [30].

Coefficient de partage octanol-eau (K_{oe})[31]

Pour les substances organiques, il est préférable d'utiliser des valeurs de K_{oe} de grande qualité obtenues expérimentalement, ou des valeurs déterminées par des études et désignées comme «valeurs recommandées». En l'absence de données expérimentales de grande qualité, il est possible d'utiliser, dans le processus de classification, des données validées de type QSAR (relations quantitatives structure-activité) pour évaluer $\log K_{oe}$. De telles QSAR validées peuvent être employées sans modification des critères convenus si elles ne portent que sur des produits chimiques pour lesquels leur applicabilité est bien définie.

Pour des substances comme les bases et acides forts, les substances réagissant avec l'éluant ou les substances tensioactives, il vaut mieux fournir une valeur de K_{oe} estimée à partir des QSAR ou à partir des solubilités individuelles dans le *n*-octanol et l'eau, qu'une valeur basée sur la détermination analytique de K_{oe} (CEE A.8,1992; Ligne directrice 117 de l'OCDE, 1989). Dans le cas

de substances ionisables, on réalisera les mesures sur la forme non ionisée de ces substances (acide ou base libre), en utilisant simplement un tampon approprié, dont le pH sera inférieur au pK pour un acide libre ou supérieur au pK pour une base libre.

Une détermination expérimentale de K_{oe} n'étant pas toujours possible, par exemple pour les substances très hydrosolubles, les substances très lipophiles et les tensioactifs, il est alors possible d'utiliser une valeur de K_{oe} déterminée à partir de QSAR.

Définition $\log K_{oe}$ [31]

Le logarithme du coefficient de partage octanol-eau ($\log K_{oe}$) mesure la lipophilie d'une substance. En tant que tel, $\log K_{oe}$ constitue un paramètre clé dans l'évaluation du devenir d'une substance dans l'environnement. De nombreux processus de partage sont commandés par $\log K_{oe}$, par exemple l'adsorption dans le sol et les sédiments et la bioconcentration dans les organismes.

La relation entre la bioconcentration et le $\log K_{oe}$ repose sur l'analogie du processus de répartition entre la phase lipidique du poisson et l'eau, et du processus de répartition entre le *n*-octanol et l'eau. L'utilisation de K_{oe} se justifie par l'aptitude de l'octanol à représenter de manière satisfaisante les lipides des tissus de poisson.

La détermination expérimentale de K_{oe} n'étant pas toujours indiquée, par exemple, pour les substances très hydrosolubles et pour les substances très lipophiles, il est possible d'utiliser une valeur de K_{oe} obtenue à partir de QSAR. Il convient cependant d'être extrêmement prudent dans l'utilisation des QSAR dans le cas de substances pour lesquelles la détermination expérimentale du coefficient de partage est impossible (tensioactifs, par exemple).

Prédiction du $\log K$ [32]

Plus part des méthodes expérimentales de détermination de K souffrent du même inconvénient, à savoir que leur domaine d'application est relativement étroit. D'autre part, du fait de la nature intrinsèque de certaines molécules, leurs $\log K$ sont inaccessibles à l'expérience.

Avec le développement de moyens de calcul notamment l'informatique, la détermination de **$\log K$** dans le domaine de la conception assistée par ordinateur ou dans le domaine de la chimie combinatoire est devenue possible, les chercheurs travaillent sur des modèles moléculaires avant même que les molécules aient été synthétisées. Les plus anciennes des méthodes d'estimation des

logK sont les méthodes de substitution et les méthodes fragmentales. La valeur de logK est obtenue par sommation des lipophilies des substituants ou des fragments.

1. Méthode de substitution de HUNSCH

Hansch considère que la substitution d'un hydrogène d'un radical R pouvant être le cycle benzénique, par un substituant X (X= O, NH₂, CH₂...) est équivalente à l'insertion d'un constituant de type X-H à ce radical, c'est-à-dire d'un OH pour X=O, d'un NH pour X=NH₂, d'un CH₃ pour X=CH₂ ...etc. Il a attribué à chaque substituant sa propre lipophile appelé paramètre de Hansch : Π_X , connaissant donc le coefficient de partage de la molécule RH, on peut facilement en déduire le logK de la molécule RX en utilisant la formule suivante [30]:

$$\text{Log}K_{RH} = \log K_{RH} + \Pi_X + \Pi_{corr} \quad (40)$$

K_{RX} et K_{RH} : sont les coefficients de partage des molécules RH et RX.

Π_X : est le paramètre de lipophilie du substituant X.

Π_{Corr} : est un terme correctif tenant compte de l'effet entraîné par les ramifications, les doubles liaisons, les fermetures de cycle, les liaisons intramoléculaires ... etc.

2. Méthode calcul de REKKER

La méthode consiste à utiliser la contribution atomes/fragments dans la lipophilie d'une substance, cette dernière est donnée par sommation des valeurs des lipophilies de ces atomes ou fragments dont les valeurs sont connues et déterminées expérimentalement, appelées constantes fragmentales hydrophobes, et d'introduire les facteurs de corrections nécessaires qui sont fonction de la structure chimique du composant considéré.

La valeur de logK peut être exprimée de la façon suivante [30], [32]:

$$\text{Log}K = \sum_n a_n f_n + k \cdot C_M \quad (41)$$

- a_n est le nombre de fragments identiques dans la molécule.
- f_n est la constante fragmentale hydrophobe.
- k est un entier qui dépend de la structure de la molécule.
- C_M est un terme correctif appelé constante magique ($C_M=0.219$).

II.3.5.5. Polarisabilité

On appelle polarisabilité, la facilité avec laquelle un nuage électronique se déforme sous l'influence d'un champ électrique. La molécule subit une certaine déformation et acquiert un moment électrique dipolaire induit proportionnelle au champ E [33]

$$P_{(e)} = \varepsilon_0 \alpha E \quad (42)$$

Où :

$P_{(e)}$: Coefficient de polarisabilité

ε_0 : Constante diélectrique

→ : moment électrique dipolaire induit.

6- paramètre associés à la topologie 1D :

Paramètre de corrélation des forces de dispersion des substituants dans les réactions biochimiques :

La réfractivité moléculaire qui est définie par la relation suivante [34] :

$$MR = \frac{MW}{d} \frac{n^2 - 1}{n^2 + 1} \quad (43)$$

Où:

N: est l'indice de réfraction.

MW : est la masse moléculaire.

D : représente la densité.

L'indice de réfraction ne variant pas énormément pour la plupart des composés organiques, la réfraction molaire dépend essentiellement du volume.

II-4. TYPES DE CALCULS

Plusieurs procédures peuvent être suivies au cours des calculs ab-initio, semi-empiriques, et DFT, pour cette étude nous avons choisi les procédures suivantes :

II.4.1. Calcul d'optimisation de la géométrie

Il est préférable pour une investigation détaillée d'un parcours chimique de connaître la géométrie moléculaire, par les outils déjà mentionnés. Il est maintenant possible de calculer l'énergie totale du système moléculaire avec ces paramètres géométriques spécifiques à une symétrie moléculaire bien définie.

Le procédé d'optimisation de la géométrie commence par un ensemble de coordonnées qui décrit la géométrie de départ, puis le calcul cherche à trouver un nouveau jeu de coordonnées qui présente la géométrie de l'énergie minimale [35].

II.4.2. Calcul de point simple (single point)

Ce procédé calcul l'énergie, la fonction d'onde et d'autres propriétés à une géométrie simple fixe, il est habituellement fait au début de l'étude d'une molécule pour identifier la géométrie et la symétrie du système. Il est aussi fréquemment utilisé après une optimisation de la géométrie.

II.4.3 Recherche de l'état de transition

La recherche de l'état de transition consiste à trouver un maximum d'énergie le long des coordonnées de réaction sur la surface d'énergie potentielle, ce point décrit le changement de la configuration du réactif au produit, il caractérise la structure de transition, cette dernière présente une première dérivée de l'énergie égale à zéro comme pour l'optimisation. La deuxième dérivée de l'énergie (matrice Hessienne) présente une et seulement une valeur négative [36].

Stratégie générale de minimisation [37]

La minimisation d'une molécule se fait en deux étapes:

1. il faut définir une fonction cible ou objective ("Target function")
2. la configuration est ajustée pour diminuer la valeur de cette fonction cible.

L'efficacité d'une minimisation est basée sur le temps nécessaire pour évaluer la fonction cible (ou le nombre de fonctions nécessaires) et le nombre d'ajustements structuraux (itérations) nécessaires pour converger vers un minimum.

La plupart des algorithmes de minimisation supposent que la surface énergétique est approximativement harmonique. Même pour les surfaces non-harmoniques, l'allure de la surface devient harmonique à la limite s'il y a convergence vers un minimum.

Ayant en main une fonction cible, qui définit une surface énergétique, un minimiseur doit déterminer à la fois la direction du minimum et la distance à parcourir dans cette direction pour atteindre le puits de valeur minimal.

Les dérivées $dE/dx,y$ sont proportionnelles aux coordonnées de sorte que plus on est loin du minimum, plus grandes sont les valeurs des dérivées correspondantes. Une minimisation a convergé quand les dérivées (gradient) sont égales à zéro. Les minimiseurs possèdent une composante majeure; c'est la recherche de ligne ("line search"). Cette recherche de ligne permet de changer les valeurs des coordonnées vers une structure de plus basse énergie. Elle correspond à une minimisation unidimensionnelle dans une direction donnée. Un résultat général d'une recherche de ligne est que la dérivée au minimum doit être perpendiculaire (orthogonal) à la direction précédente et ne dépend pas de l'algorithme qui génère le vecteur directionnel.

Un attrait de la recherche de ligne est que l'on extrait toutes les énergies dans une direction avant de se déplacer à la suivante. Les figures suivantes représentent le cas simple de la fonction:

$$E(x,y) = x^2 + 5y^2$$

Algorithmes de minimisation [37]

La fonction énergie interne, définie précédemment, est une fonction de $3N$ variables, où N est le nombre d'atomes du système étudié. C'est cette fonction objective $F(x)$ qu'il faut minimiser où x représente l'ensemble des coordonnées de la molécule. Une telle fonction présente, dans le cas général, un minimum absolu ou global et un grand nombre de minima relatifs ou locaux. Il n'existe pas de méthodes analytiques ou numériques permettant de déterminer la position de x du minimum absolu: les algorithmes que nous allons citer nous conduisent dans le meilleur des cas dans un minimum relatif de faible énergie et l'on ne peut qu'espérer que ce minimum ne soit pas trop éloigné en énergie du minimum absolu. Il faut donc choisir entre les différentes méthodes (minimiseurs) qui diffèrent par leur efficacité, leur rayon de convergence, leur convergence vers le minimum et le nombre d'opérations qu'elles demandent.

Le concept de base de la plupart des algorithmes est la recherche itérative du minimum le long d'axes particuliers, comme le repère cartésien, ou plus généraux: un tel algorithme est dit "*de recherche de ligne*". La minimisation de l'énergie potentielle d'une molécule consiste donc à résoudre un problème d'optimisation non-linéaire à plusieurs variables indépendantes. Il s'agit d'optimiser la fonction objective $F(x)$ et de trouver un nouveau jeu de coordonnées x^* tel que $F(x^*)$ soit inférieur à $F(x)$.

Il est cependant nécessaire d'introduire une estimation initiale x_0 qui, dans le cas de la minimisation de l'énergie potentielle d'une molécule, sera le jeu de coordonnées brutes. On recherche le minimum dans la direction s de la $k^{\text{ième}}$ itération. Les diverses méthodes ne diffèrent que par le choix de la direction s_k et la détermination du minimum dans une direction donnée. Il

existe de nombreux algorithmes de minimisation pour les fonctions à $3N$ variables où N est le nombre d'atomes du système à étudier.

Quatre d'entre eux sont plus couramment utilisés:

- | | |
|--------------------|--|
| 1er ordre: | • Méthode de la plus grande pente ("steepest descent") |
| (1ère dérivée) | • Gradient conjugué |
| 2ème ordre: | • Newton Raphson |
| (2ème dérivée) | • Recuit simulé (une méthode à part) |

Principe de base

A partir d'une géométrie très approximative, on recherche le jeu de coordonnées cartésiennes qui réduit à son minimum la somme de toutes les contributions énergétiques dues aux déformations des coordonnées internes et aux interactions entre atomes non-liés. En principe, il suffit de prendre la dérivée première de l'énergie stérique par rapport à chacun des degrés de liberté de la molécule et de trouver l'endroit sur l'hypersurface énergétique où, pour chaque coordonnée r_i , $(dE/dri) = 0$.

Les procédures pour atteindre ce but sont de deux types: les unes utilisent uniquement la pente de la surface (dérivée première), les autres, à la fois cette pente et la courbure de la surface (les dérivées première et seconde).

Presque toutes les méthodes de minimisation ont au moins un point en commun: on commence en un endroit donné de l'hypersurface et on descend vers le minimum le plus proche, sans savoir si ce minimum est local ou absolu. On doit donc présenter à l'ordinateur plusieurs conformations de départ, sous forme de coordonnées internes, en s'inspirant de modèles moléculaires. Les méthodes utilisent des algorithmes interactifs.

Les algorithmes

- **La méthode de "steepest descent"**

Le premier programme de minimisation pouvant effectuer une optimisation de géométrie est due à Wiberg (1965) et utilise la méthode de la plus grande pente (steepest-descent). Après avoir calculé l'énergie correspondant à une géométrie initiale, on déplace chaque atome individuellement selon ses trois coordonnées cartésiennes et l'on recalcule l'énergie après chaque déplacement. Ceci revient à calculer la dérivée première uniquement. Ensuite on déplace tous les atomes sur une distance qui dépend de (dE/dri) , et ainsi de suite.

Cet algorithme suivra donc la direction imposée par les forces interatomiques dominantes. C'est pourquoi il se révèle très efficace pour supprimer les mauvais contacts ou les principaux problèmes stéréochimiques qui existent dans les coordonnées brutes d'une structure cristalline ou modélisée, tout en perturbant très peu cette dernière. Cependant cette méthode aléatoire est généralement longue vers la fin de chaque cycle de minimisation et la convergence devient très lente au-delà des premiers cycles (phénomènes oscillants, remontée d'énergie).

En fait, la méthode consiste à rechercher la direction de plus grande pente au cours de laquelle la fonction objective $F(x)$ décroît le plus rapidement. La direction suivie sera celle indiquée par l'opposé du gradient d'énergie, c'est-à-dire la direction de la plus grande pente de la fonction d'énergie, qui est la direction dans laquelle l'énergie diminue le plus vite, du moins localement. Puisque cette méthode permet de décroître rapidement la valeur de la fonction, elle est généralement utilisée pour ajuster les contacts interatomiques forts d'une structure initiale.

Dans la méthode "steepest-descent" on peut définir un pas (déplacement) α , c'est à- dire un changement de variable ou de coordonnées, ou un angle de rotation autour d'une liaison. On peut ainsi avoir N variables.

Par exemple on fait varier de 10° un angle (pas de 10°) et on examine l'effet sur l'énergie. On recherche une diminution d'énergie.

Si l'énergie diminue on augmente α car on a plus de chance d'aller vers un minimum.

Si d'autre part l'énergie augmente, on diminue α en examinant des changements plus petits.

Le gradient est un vecteur qui indique le sens où augmente l'énergie. C'est donc une variation d'énergie en fonction des coordonnées ($\delta E/\delta r$). Si le gradient est positif, alors l'énergie augmente avec r . Si le gradient est négatif, l'énergie diminue avec r . Donc une direction opposée au gradient correspond à une diminution d'énergie. On essaie alors d'avoir une descente rapide pour arriver au minimum.

Un gradient correspond donc à la dérivée première de l'énergie ($\delta E/\delta r$). Si la dérivée est positive, l'énergie augmente; si la dérivée est négative, l'énergie diminue. On peut aussi traiter la dérivée seconde ($\delta^2 E/\delta r^2$); elle nous renseigne sur la vitesse avec laquelle le gradient augmente (vitesse vs accélération).

On peut aussi se limiter à un calcul direct d'énergie et regarder si elle augmente ou diminue. C'est la méthode SIMPLEX qui fait un seul calcul et fonctionne bien si on a 20 variables ou moins. La méthode consiste en essais successifs représentant une triangulation de l'hyperespace, c'est-à-dire que l'on examine le sens et l'amplitude des variations de la fonction dans différentes directions pour suivre celles qui mènent vers un minimum.

Néanmoins, il devient nécessaire de disposer d'une procédure qui part d'une structure approchée et déplace les atomes vers leurs coordonnées optimales d'une façon moins aléatoire. Afin d'accélérer la convergence, on peut utiliser l'information issue des itérations précédentes: cette idée conduit à l'algorithme du gradient conjugué.

- **La méthode du gradient conjugué**

Cette méthode, fondée sur le même principe que la précédente (direction opposée au gradient d'énergie), prend également en compte les étapes précédentes, afin de déterminer plus finement la direction et le pas. Pour une surface d'énergie quadratique, fonction de $3N$ variables, cette méthode converge en $3N$ pas. Elle conserve une bonne efficacité, mais est plus coûteuse en temps de calcul (un facteur 2 par rapport à "steepest descent"). Le pas est ajusté à chaque cycle pour obtenir la meilleure diminution d'énergie. L'intérêt de cet algorithme est d'éviter un comportement oscillatoire autour du minimum et d'accélérer la convergence. Il se révèle cependant moins efficace ou même inutilisable (pas de convergence) pour des structures qui présentent beaucoup de mauvais contacts, telles que les structures moyennées sur la trajectoire d'une dynamique moléculaire.

La méthode Newton-Raphson

Une amélioration supplémentaire de la convergence peut encore être obtenue en ayant recours à une approximation quadratique Q de la fonction F , obtenue par développement en série de Taylor. La méthode consiste à chercher à chaque pas le minimum du développement à l'ordre 2 de la fonction F . Cette méthode dite de "Newton-Raphson", a recours aux dérivées secondes. Maintenant on fait plutôt appel à cette technique d'optimisation. Elle évalue les dérivées secondes de l'énergie moléculaire par rapport aux paramètres géométriques et converge donc plus rapidement.

La programmation de cette procédure est nettement plus difficile que celle des méthodes des dérivées premières seules, mais le gain en temps de calcul et en précision est si important que presque tous les programmes de mécanique moléculaire l'ont adoptée.

Dans Macro Model version 5.5, l'optimiseur par défaut est PRCG. Le problème cependant de cette méthode de minimisation en coordonnées cartésiennes est l'inversion de la matrice F , puisqu'elle est 6 fois singulière à cause des degrés de liberté de transition et de rotation (seulement $3N-6$ valeurs propres correspondent aux fréquences vibrationnelles non nulles). Elle présente donc le grand inconvénient de nécessiter l'inversion d'une matrice d'ordre $3N \times 3N$, ce qui en limite l'emploi à des systèmes contenant moins d'environ 300 atomes. Ce qui revient à résoudre un système de $3N$ équations à $3N$ inconnues.

Ainsi la méthode calcule le gradient de la courbe de potentiel à un point donné en évaluant l'énergie et ensuite en changeant légèrement la géométrie d'une quantité δr . L'énergie est alors

recalculée et la différence d'énergie entre les deux points est utilisée pour déterminer le gradient $\delta E/\delta r$. On suppose que la distance du minimum est proportionnelle à $\delta E/\delta r$ et que la géométrie est altérée pour obtenir la prochaine structure, laquelle devrait être plus près du minimum (*vide infra*).

Le programme détermine donc non seulement la première dérivée, $\delta E/\delta r$, mais aussi la seconde, $\delta^2 E/\delta r^2$. Ces secondes dérivées, ou constantes de force, témoignent de la courbure de la courbe de potentiel énergétique et peuvent ainsi être utilisées pour estimer la position du minimum. La courbe de la figure illustre le comportement de la méthode: on se dirige toujours vers l'extrémum le plus proche, qui peut être un minimum ou un maximum. On s'aperçoit donc du gros défaut de cette méthode: le résultat global obtenu peut être aussi bien un minimum qu'un "col" ou "selle de cheval" de la surface de l'énergie.

Pour remédier à ce défaut, certains programmes utilisent quelques étapes de "steepest descent" afin de revenir dans une région où la dérivée seconde de l'énergie par rapport au vecteur propre est positive. On converge alors rapidement vers un vrai minimum. Autrement, il ne faut l'utiliser que si l'on est suffisamment proche du minimum.

En résumé, l'optimisation complète selon la méthode Newton-Raphson demande un calcul de la matrice complète des dérivées secondes (matrice des constantes de force). Cette matrice contient $3N \times 3N$ éléments pour une molécule de N atomes.

Les dimensions $3N$ correspondent aux trois degrés de mouvement pour chaque atome. L'optimisation de la géométrie requière cependant seulement $3N-6$ degrés de liberté puisque les trois translations et les trois rotations ne sont pas accompagnées par des changements d'énergie. Les constantes de forces sont alors manipulées sous la forme d'une matrice de dérivées secondes.

Revenons maintenant à l'inconvénient majeur de la méthode Newton-Raphson à matrice complète, à savoir le temps nécessaire à l'inversion de la matrice et la quantité d'informations qu'il faut mettre en mémoire. Son application est donc réservée aux petits systèmes (maximum quelques centaines d'atomes), et dans la phase finale de minimisation. Cette méthode nécessite en effet beaucoup d'espace mémoire (table de 2ème dérivés) et un temps de calcul proportionnel à N^3 . Pour les grands systèmes, l'algorithme ABNR ("Adapted Basis Set Newton-Raphson") permet de contourner ce problème, tout en conservant les avantages des méthodes de second ordre.

Cette méthode dite de "base adaptée" élimine la coopérativité entre les atomes et comporte seulement $9N$ éléments matriciels au lieu d'une matrice complète $3N \times 3N = 9N^2$ (FMNR).

Une simplification consiste à réduire la matrice en sous-matrices, ou "blocs", le long de la diagonale, chaque sous-matrice correspondant aux coordonnées x, y, z d'un seul atome; on néglige les blocs qui ne sont pas sur la diagonale. Cette technique est connue sous le nom de méthode en

bloc diagonal ou "block diagonal Newton- Raphson" (BDNR) et requière seulement $9N$ éléments dans les calculs. Ainsi les atomes de mêmes types se situent sur la diagonale. Dans ce cas, l'inversion est beaucoup plus rapide mais, en revanche, l'amélioration de la géométrie à chaque itération est plus faible. Selon la taille de la molécule, la méthode à blocs peut être plus ou moins efficace que la méthode à matrice complète; pour des molécules importantes (de plus de 50 atomes environ), on préfère la méthode à blocs. Cependant, ce n'est qu'avec la matrice complète des dérivées secondes que l'on peut calculer les valeurs propres, les fréquences vibrationnelles et, éventuellement, les grandeurs thermodynamiques associées.

- **La méthode du recuit simulé (“anneal”)**

Les méthodes que nous venons de décrire ont la particularité de faire décroître à chaque pas la fonction F ; ces méthodes ne peuvent donc pas échapper au minimum local proche de la structure de départ, et ont par conséquent, un rayon de convergence toujours restreint. La méthode de recuit simulé, développée par Kirkpatrick (1983), autorise la fonction F à augmenter momentanément afin de franchir des barrières d'énergie pour retomber dans un minimum plus profond. Le franchissement de ces barrières permet d'aller au delà des minima locaux au voisinage de la structure initiale pour explorer de façon plus extensive l'espace conformationnelle accessible, afin de découvrir des minima plus profonds et plus éloignés de la structure initiale que les minima locaux.

➤ **Principe du recuit simulé :**

Le recuit simulé peut être entrepris par la méthode de Monte Carlo ou la méthode de dynamique moléculaire: dans les deux cas on introduit la notion de température, qui n'a pas ici un sens physique, mais qui donne l'ordre de grandeur des barrières d'énergie que l'on s'autorise à franchir. Cette température peut varier de quelques centaines à quelques milliers de degrés Kelvin

II-5. DOMAINE D'APPLICATION DE MODELISATION MOLECULAIRE

II-5-1. introduction

Le choix de la méthode à appliquer dépend du type de calcul qui est à réaliser, de même que de la taille de la molécule. En ce qui concerne la taille des molécules, les calculs ab initio se limitent à des molécules contenant quelques dizaines d'atomes, les calculs semi-empiriques s'adressent aux structures contenant des centaines d'atomes, tandis que la mécanique moléculaire pourra s'appliquer aux molécules comprenant des milliers d'atomes. [38]

La mécanique moléculaire est la méthode base pour les calculs de modélisation moléculaire destinée aux grosses molécules, elle s'est largement développée pour permettre de déterminer la conformation des molécules, leurs propriétés thermodynamique et leurs spectres vibrationnels. C'est une méthode empirique résultant de l'ajustement (filtrage) de résultats expérimentaux sur des fonctions mathématiques simples. D'un certain point de vue, on peut considérer la mécanique moléculaire comme un système expert constitué d'un modèle mathématique et d'un jeu de paramètres permettant de représenter différentes molécules. Cet ensemble (potentiel/fonction mathématique) est appelé champ de force.

Il faut remarquer que la mécanique moléculaire ne saurait être un outil isolé; par exemple on peut faire quelques calculs Ab-initio sur des systèmes très simplifiés et intégrer les résultats dans un champ de force de la mécanique moléculaire ; la MM peut aussi constituer une base de départ pour un calcul quantique ultérieur, certains chercheurs ont en effet réalisé le couplage de la Mécanique Moléculaire et la Mécanique Quantique [39]. L'association des deux méthodes a permis alors d'étendre le domaine d'application à des systèmes conjugués et à ceux comportant plusieurs hétéroatomes.

On peut diviser les applications de la MM en plusieurs catégories selon les différentes informations obtenues [40] :

II-5-2 Etude de structures

Très souvent la Mécanique Moléculaire est utilisée pour obtenir une géométrie à laquelle on attache de l'intérêt. Elle peut en particulier guider l'interprétation des résultats provenant des études de structures par rayons X et diffraction électronique ou bien de les raffiner. Elle est prête aussi à servir et à modéliser une molécule pour les besoins de l'infographie [40].

II-5-3 interprétation de la réactivité

La MM peut permettre l'interprétation des effets stériques sur la réactivité. On peut distinguer dans ce cas deux méthodes d'exploitation ;

- 1) Les comparaisons dans un ensemble de molécules similaires pour caractériser des relations entre les changements de structure ou des substituants et la réactivité.
- 2) Les comparaisons intramoléculaires pour prévoir une voie de réarrangement, une régiosélectivité ou une stéréosélectivité.

II-5-4 Analyse conformationnelle

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 formes d'un profil énergétique (en fonction d'un angle dièdre par exemple) ou des cartes énergétique 3D.

La recherche multiconformère consiste à trouver un ensemble de conformères. Deux types de méthodes sont possibles : stochastique ou déterministe. Parmi les méthodes stochastiques de citons par exemple la dynamique Brownienne, ou Monte Carlo Métropolis.

Parmi les méthodes déterministes, il existe en particulier des méthodes de déformations spatiales séquentielles et des et des méthodes de déformations spatiales temporelles sous le nom générique de D.M. (Dynamique moléculaire).

De toutes ces méthodes il faut retenir qu'aucune d'elle ne permet à coup sûr d'obtenir toutes les conformations réellement existante dans une fenêtre énergétique donnée quels que soit les durées offertes pour les calculs. Généralement on utilise plusieurs méthodes en même temps pour être plusieurs d'avoir toutes les conformations les plus probables Un ensemble de conformères issu de ces calculs peut être scindé en familles conformationnelles caractérisées par une spécificité géométrique donné et une énergie moyenne [40]

On utilise la distribution de Boltzmann [41], pour l'examen du temps de population de chaque type conformationnelle.

$$P_i = \frac{\exp(-E_i/kT)}{\sum_i^n g_i \exp(-E_i/kT)} \quad (44)$$

Avec $P_i = \frac{n_i}{n_t}$

P_i : la population du niveau i d'énergie E_i parmi n conformations.

n_i : nombre de conformation d'énergie E_i .

n_t : nombre totale de conformations.

k : constante de Boltzmann.

T : température en degré k.

II-6. GRANDEURS DERIVES DE L'ENERGIE STERIQUE

Nous exposons dans cette partie la détermination, à partir de l'énergie stérique totale, de deux autres grandeurs : l'enthalpie de formation qui constitue un point de repère expérimental très important et l'énergie de tension indispensable pour la comparaison des molécules dissemblables [42]

II-6-1 Enthalpie de formation

Elle s'écrit :

$$\Delta H^\circ f = E_{tot} + E(l) \quad (45)$$

$E(l)$: énergie de liaison donnée par la somme d'incrément a_x associés à chaque type de liaison, ce qui est équivalent à chaque type de groupe (CH_3 , CH_2 , CH ,...); Les incréments sont déterminés par comparaison entre les $\Delta H^\circ f$ expérimentales et les E_{tot} calculées des molécules ayant servi à élaborer le champ de force [41].

$$E(l) = a_{\text{CH}_3} \cdot n_{\text{CH}_3} + a_{\text{CH}_2} \cdot n_{\text{CH}_2} + a_{\text{CH}} \cdot n_{\text{CH}} + \dots \quad (46)$$

n_{CH_3} : nombre de groupes CH_3

II-6-2 Energie de torsion

L'énergie stérique peut servir à comparer les stabilités thermodynamiques d'isomères de conformation ou d'isomères géométriques ou encore celles d'autres molécules isologues comportant le même nombre d'unités CH_3 , CH_2 , CH etc....

En revanche pour toute autre comparaison il faut avoir recours à une autre grandeur, "l'énergie de tension" définie par l'équation [42].

$$E(\text{Tension}) = \Delta H^\circ f - ELST \quad (47)$$

$ELST$: est l'énergie de liaison "sans tension", qui est exprimée de la même façon que $E(l)$.

$$ELST = b_{\text{CH}_3} \cdot n_{\text{CH}_3} + b_{\text{CH}_2} \cdot n_{\text{CH}_2} + b_{\text{CH}} \cdot n_{\text{CH}} + \dots \quad (48)$$

Les incréments b sont calculés pour que $E(\text{Tension})$ soit égale à zéro pour un certain nombre de molécules de référence.

Ce qui nous intéresse n'est pas la valeur absolue de l'énergie de tension mais la différence entre les valeurs relatives à deux ou plusieurs composés qui se ressemblent.

II-7. LIMITATION DE LA MODELISATION MOLECULAIRE

La Modélisation Moléculaire s'adresse surtout à des organiciens intéressés par des problèmes de réactivité et de structure de molécules comportant déjà un nombre significatif d'atomes, elle s'adresse aussi au biochimistes et pharmaciens préoccupés par la relation structure-activité [40] Si l'on veut exploiter intelligemment les programmes disponibles pour le calcul et la visualisation, certains principes de base doivent être retenus, il est nécessaire de connaître les origines de la méthode, ses potentialités et ses limites.

Cette méthode empirique, ne s'applique bien que lorsqu'on étudie des molécules voisines de celles qui ont servi à établir le champ de force. Plus on sophistique le champ de force de la mécanique moléculaire ($MM_2 \rightarrow MM_3$) plus on a besoin de paramètres ; il est spécifiques, sur les hydrocarbures conjugués [43], les protéines, les peptides [44] et les polymères,... etc. Enfin il faut toujours valider une étude en Modélisation Moléculaire par confrontation avec l'expérience (RX, RMN....) sur des molécules types.

II.8. Programmes et matériels utilisés

Ce travail a été effectué au sein de l'équipe de chimie informatique et pharmaceutique du laboratoire de la chimie moléculaire et environnement (LMCE) à l'université de Biskra.

Les premiers calculs ont été optimisés en utilisant un logiciel HyperChem 8.03 [50]. La géométrie des noyaux de base de thiazole et d'oxazole et ses dérivés; ont d'abord été entièrement optimisées par la mécanique moléculaire, avec le champ de force MM + (rms = 0.001 Kcal / A). avec les fonctions de base utilisées HF/6-311++G(d, p) et B3LYP/6-311++G(d, p).

Références

- [1] H. Höltje, G. Folkeis, *Molecular Modeling: Basic Principles and Applications*. VCH, New York, **1997**.
- [2] C. Audouze, *Vers une parallélisation par bandes en chimie quantique*, Laboratoire de Mathématique, UMR CNRS 8628, Université Paris-Sud, **2003**.
- [3] D. Liotta, *Advances in Molecular Modeling*, 1, Ed. JAI Press, **1988**.
- [4] J. Debord, *Introduction à la modélisation moléculaire*, 37-41, **2004**.
- [5] P. Dirac, *Lectures on Quantum Mechanics*, Belfer graduate School of Science, Yeshiva University, New York, **1964**.
- [6] W. Heisenberg, *The Physical Principles of the Quantum Theory*, Dover, New York, **1949**.
- [7] L. Landau et E. Lifchitz, *Mécanique quantique*, Editions Mir, Moscou, **1967**.
- [8] C. Marle, *De la mécanique classique à la mécanique quantique* Université Pierre et Marie Curie Paris, France, **2003**.
- [9] A. Leach, *Quantum Mechanical Models*, in *Molecular modelling: Principles and applications*. Addison Wesley Longman Ltd.: Harlow. 25-130, **1996**.
- [10] E. Schrodinger, *Ann. phys. Leipzig*, 76, 361 (**1926**).
- [11] M. Born, J. Oppenheimer, *Ann. Physik*, 84, 457 (**1927**).
- [12] J. Slater, The theory of complex spectra. *Phys. Rev.*, 34, 1293 (**1929**).
- [13] J. Slater, *Quantum Theory of Molecules and Solids*, Vol. 4, McGraw Hill: New York, **1974**.
- [14] W. Pauli, *Z. Physik*, 31, 765 (**1925**).
- [15] C. Roothan, *Rev. Mod. Phys.*, 23, 6989 (**1951**).
- [16] P., Hohenberg, W., Kohn, *Phys. Rev.*, 136, 864 (**1964**).
- [17] W. Kohn, *Phys. Chem.*, 100, 12974 (**1996**).
- [18] D. Andrews, *Phys. Rev.*, 36, 544 (**1930**).
- [19] N. Allinger, *Adv. Phys. Org. Chem.*, 13, 1 (**1976**).
- [20] D. Young, *Computational chemistry- A Practical Guide for Applying Techniques to Real-World Problems- A JOHN WILEY & SONS, Inc.*, New York, **2001**.
- [21] U. Burkert, N. Allinger, *Molecular Mechanics*, ACS Monograph 177. American Chemical Society, Washington DC, **1982**.
- [22] H. Dugas, *Principes de base en modélisation moléculaire, Aspects théorique et pratiques, Chapitre3 introduction aux méthodes de minimisation d'énergie*, quatrième édition, Librairie de L'Université de Montréal, **1996**.

- [23] H. Dugas, *Principes de base en modélisation moléculaire, Aspects théoriques et pratiques*, Hermann Dugas, quatrième édition, librairie de l'université de Montréal, 1996.
- [24] N. Allinger, *Q. C. P. E.*, 3, 32 (1983).
- [25] N. Allinger, Y. Yuh, J. Lii, *J. Am. Chem. Soc.*, 111, 8522 (1989).
- [26] N. Allinger, K. Chen, J. Lii, *J. Comp. Chem.*, 17, 642 (1996).
- [27] G. Jones, B. Chapman, *Synthesis*, 475 (1995).
- [28] A. Hocquet, M. Langgard, *J. Mol. Model.*, 4, 94 (1998).
- [29] S. Weiner, P. Kollman, T. Nguyent, D. Case, *J. Comput. Chem.*, 7, 230 (1986).
- [30] W.L. Jorgensen, J.T. Rives, *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 1657 (1988).
- [31] J. Smith & M. Karplus, *J. Am. Chem. Soc.*, 114, 805 (1992).
- [32] W. Van Gusten, M. Karplus, *Macromolecules*, 15, 1528 (1982).
- [33] B. Brooks, R. Bruccoleri, B. Ofalson, D. States, S. Swaminathan, M. Karplus, *J. Comp. Chem.*, 4, 187 (1983).
- [34] T. Shimanouchi, *Pure Appl. Chem.*, 7,131 (1963).
- [35] F. Tristram, V. Durier, G. Vergoton, *J. Mol. Struct.*, 378, 249 (1996).
- [36] T. Halgren, *J. Comp. Chem.*, 17, 490 (1996).
- [37] T. Halgren, R. Nachbar, *J. Comp. Chem.*, 17, 587 (1996).
- [38] A. Rappé, C. Casewit, K. Kolwell, W. Skiff, *J. Am. Chem. Soc.*, 114, 10028 (1992).
- [39] K. Wiberg, *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 1070 (1965).
- [40] R. Scott, H. Schéraga, *J. Chem. Phys.*, 44, 3054 (1966).
- [41] R. Fletcher, *Practical methods of optimization*, J. Wiley, New York, 1980.
- [42] R. Boys, *J. Chem. Phys.*, 49, 2574 (1968).
- [43] H. Allcock, *Science*, 225, 1106 (1992).
- [44] P. Kollmann, *Acc. Chem. Res.*, 18,105 (1985).
- [45] J. Koca, *J. Mol. Structr.*, 291, 255 (1993).
- [46] P.W. Schiller, M. Goodman, *Biopolymers*, 29, 179 (1990).
- [47] W. van Gunsteren et H. Berendsen, *Computer Simulation of Molecular Dynamics*, Angew. Chem. International Edition, England, 1990.
- [48] N. Allinger, F. Li, L. Yan, *J. Am. chem. Soc.*, 117, 868 (1990).
- [49] P. Schiller, M. Goodman, *Biopolymers*, 29, 179 (1990).
- [50] HyperChem (2007) (Molecular Modeling System) Hypercube, Inc., 1115 NW, 4th Street, Gainesville, FL 32601; USA.

CHAPITRE III

***ETUDE DES PROPRIETES
STRUCTURALES ET
ELECTRONIQUE DES NOYAUX DE
BASE (THIAZOLE ET OXAZOLE)***

III.1.Introduction :

Au cours des dernières décennies, la fréquence de la résistance aux agents antimicrobiens a augmenté de façon spectaculaire. Par conséquent, ceci place un nouveau défi sur la recherche de substances alternatives et efficaces contre la résistance des bactéries aux médicaments actuellement disponibles. [1,2].

Les composés hétérocycliques aromatiques contenant l'azote et le soufre jouent un rôle important dans l'activité biologique de nombreux composés et des utilisations industrielles. Ces composés sont largement utilisés pour la fabrication des biocides, des fongicides, des produits pharmaceutiques et des colorants. Le groupement thiazole représente une partie importante de la vitamine B1 et épothilone, un médicament puissant anti-cancer. En général, les thiazoles et oxazoles sont bien représentées dans biomolécules [3, 4].

Il y a de diverses méthodes expérimentales qui ont été développées pour la synthèse des dérivés d'oxazole et thiazole. Mais relativement, il y a moins de travaux théoriques sur les thiazole et les isothiazoles [5-8]. Récemment, des propriétés anti-inflammatoires et antibactériennes ont été attribuées à des molécules possédant des fonctions hétérocycliques avec des noyaux de base de thiazole et oxazole.

Les méthodes de chimie computationnelles jouent un rôle important dans l'obtention des géométries moléculaires et de la prédiction de diverses propriétés, dont les chercheurs ne sont pas capables d'obtenir autrement [9]. Les méthodes de corrélation *ab initio* coûteuses sont requises pour l'obtention des propriétés physiques et chimiques hautement précises pour les molécules construites à partir d'éléments électronégatifs, la méthode de la théorie de la densité fonctionnelle (DFT) offre une alternative de méthodes computationnelles moins coûteuses qui pourrait relativement gérer des molécules larges [10].

Dans ce cas présent, nous avons étudié l'effet de la substitution du méthyle dans des systèmes dérivés d'oxazole et de thiazole par l'utilisation de la méthode PM3 et RM1 qui utilise les électrons de valence et la méthode DFT/B3LYP. Pour une étude complète et comparative, nous avons également utilisé la méthode *ab initio* / HF.

III -2. Méthodes des calculs utilisés

Tous les calculs ont été effectués en utilisant le logiciel HyperChem 8.1 [11]. Les géométries des oxazoles et des thiazoles et ces dérivés méthyles ont d'abord été entièrement optimisé par la mécanique moléculaire (MM +), une méthode de champ de force (rms = 0,001Kcal / Å). Nous avons également utilisé la dynamique moléculaire pour la recherche conformationnelle avec les options suivantes: 1000 K, in vacuo, pas d'intégration: 0,001 ps, temps de relaxation: 0,1 ps. D'autre part, les géométries ont été entièrement réoptimisé par la méthode PM3. Une étude parallèle a été fait à l'aide de la méthode DFT/B3LYP [12,13] avec la base 6-31G ** et la méthode ab initio / HF avec la base (6-31G **). Les résultats de calculs ont été reportés dans ce travail.

III -3. Etude des propriétés structurales et électroniques du thiazole et d'oxazole :

Les paramètres géométriques du noyau de base des oxazoles et des thiazoles ont été optimisés par les méthodes de calcul: PM3, ab initio/HF et la méthode DFT/B3LYP.

Les résultats de calcul sont donnés dans les tableaux III.1- III.2. Les structures des molécules sont présentées dans la figure III.1



Figure III -1 : Conformation 3D du noyau de base des oxazoles et thiazoles (HyperChem 8.03)

Tableau III -1: Résultats de calcul des longueurs des liaisons (angström) des noyaux de base des thiazoles et des oxazoles

Oxazole	PM3	Ab initio/HF (6-31G**)	DFT/(B3LYP) (6-31G**)	Thiazole	PM3	Ab initio/HF (6-31G**)	DFT/(B3LYP) (6-31G**)
O-C2	1,372	1.329	1.391	S1-C2	1.724	1.727	1.749
C2-N	1,326	1.268	1.301	C2-N3	1.304	1.275	1.300
N-C4	1.416	1.388	1.417	N3-C4	1.372	1.378	1.377
C4-C5	1.368	1.33	1.353	C4-C5	1.367	1.342	1.365
C5-O	1.379	1.355	1.404	C5-S1	1.713	1.726	1.733

Tableau III -2 : Résultats de calcul des charges nettes des noyaux de base des thiazoles et oxazoles

Oxazole	Ab initio/HF (6-31G**)	DFT(B3LYP) (6-31G**)	Thiazole	Ab initio/HF (6-31G**)	DFT/(B3LYP) (6-31G**)
O	-0.527	-0.439	S1	0.270	0.245
N	-0.387	-0.317	C2	-0.064	-0.075
C2	0.519	0.429	N3	-0.454	-0.362
C4	-0.022	-0.017	C4	0.098	0.101
C5	0.107	0.124	C5	-0.390	-0.301

L'efficacité de la méthode PM3 peuvent être examinées par la comparaison avec les résultats obtenus par les méthodes ab initio (HF/6-31G **) et DFT (B3LYP/6-31G **). La géométrie de l'oxazole et thiazole est plane; les angles dièdres sont presque égales à zéro (Figure III-1). Les thiazoles sont caractérisés par une plus grande délocalisation des électrons p que les oxazoles correspondants et possèdent donc un caractère aromatique plus grand.

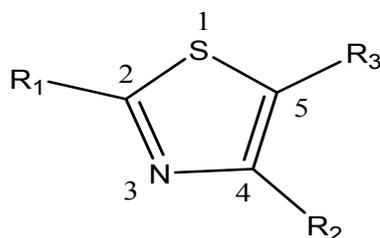
On peut noter une bonne corrélation entre la méthode PM3 et les autres méthodes pour toutes les longueurs de liaisons et les charges nettes.

III.4 Etude de l'effet de la substitution sur les noyaux de base du thiazole et d'oxazole

III.4.1 Etude de l'effet de la substitution sur le noyau de base de thiazole :

Pour avoir l'effet de la substitution sur les paramètres électroniques et énergétiques et leur incidence sur la stabilité et la réactivité chimique de la molécule étudiée, deux séries de molécules ont été étudiées (figure III.2). La première série

comporte des molécules substituées par des substituant électro donneurs (méthyles) et la deuxième série comporte des molécules substituées par des substituant électro attracteurs (thiol).



Série 1

1. R₁= R₂= R₃ = H
2. R₁=CH₃, R₂=R₃=H
3. R₁=R₃=H, R₂=CH₃
4. R₁=R₂=H, R₃=CH₃
5. R₁=R₂=CH₃, R₃=H
6. R₁= R₃=CH₃, R₂=H
7. R₁=H, R₂=R₃=CH₃
8. R₁= R₂= R₃=CH₃

Série 2

- 1'. R₁ = R₂= R₃ = H
- 2'. R₁=SH, R₂=R₃=H
- 3'. R₁=R₃=H, R₂= SH
- 4'. R₁=R₂=H, R₃=SH
- 5'. R₁= R₂= SH, R₃= H
- 6'. R₁= R₃= SH, R₂= H
- 7'. R₁=H, R₂=R₃=SH
- 8'. R₁= R₂= R₃=SH

Figure III -2: deux séries des thiazoles substituées.

Les tableaux III-3 et III-4 présentent les valeurs calculées de différents paramètres énergétiques tels que la chaleur de formation H_f , le moment dipolaire μ , HOMO (l'orbitale moléculaire le plus haut occupé), LUMO (l'orbitale moléculaire le plus bas inoccupé) et la différence ΔE entre les énergies des orbitales HOMO et LUMO. Les tableaux (III-5, III-6), présentent également les valeurs calculées des charges nettes.

Les paramètres HOMO, LUMO, ΔE et μ ont été calculés par la méthode ab initio/HF (6-31 G **) en HyperChem 8.03, par contre la chaleur de formation a été calculée par la méthode semi-empirique RM1.

Tableau III -3 : Paramètres énergétiques et moments dipolaires des dérivés de thiazole

(série 1)

Composé	Système	Chaleur de formation (kcal/mol)	-HOMO (eV)	LUMO (eV)	ΔE (eV)	μ (D)
1	Thiazole	259.667	-9.468	3.348	12.816	1.552
2	2-methyl thiazole	287.121	-9.135	3.512	12.647	1.036
3	4- methyl thiazole	285.574	-9.117	3.508	12.625	1.124
4	5- methyl thiazole	359.742	-9.174	3.462	12.636	1.843
5	2,4- methyl thiazole	313.079	-8.821	3.668	12.489	0.616
6	2,5- methyl thiazole	314.204	-8.862	3.620	12.482	1.310
7	4,5- methyl thiazole	313.413	-8.862	3.602	12.464	1.526
8	2,4,5- methyl thiazole	340.939	-8.592	3.758	12.350	0.950

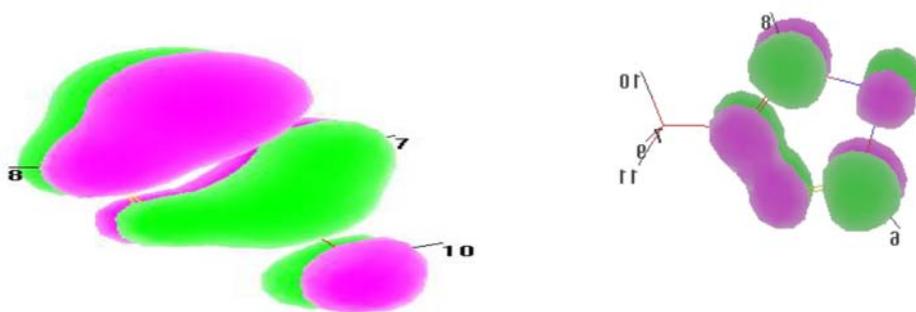
Table II -4 : Paramètres énergétiques et moments dipolaires des dérivés de thiazole :série 2

Composé	Système	Chaleur de formation (kcal/mol)	-HOMO (eV)	LUMO (eV)	ΔE (eV)	μ (D)
1'	Thiazole	259.667	-9.468	3.348	12.816	1.552
2'	2- mercapto thiazole	400.584	-8.876	3.213	12.089	1.322
3'	4- mercapto thiazole	402.064	-8.712	3.103	11.815	2.510
4'	5- mercapto thiazole	400.636	-8.791	3.146	11.937	0.392
5'	2,4- mercapto thiazole	543.106	-8.538	2.995	11.533	1.743
6'	2,5- mercapto thiazole	580.621	-8.478	3.032	11.510	1.330
7'	4,5- mercapto thiazole	544.172	-8.478	2.940	11.418	1.319
8'	2,4,5- mercapto thiazole	683.123	-8.306	2.855	10.856	0.900

La chaleur de formation est augmentée approximativement de 28 kcal/mol pour chaque addition d'un groupement méthyle.

Dans les dérivés méthyléniques monosubstitué, le composé (3), méthyl-4 thiazole présente la valeur maximale de la charge positive sur le carbone (4) (0.2645) Tableau III-5 et les orbitales moléculaires HOMO de type π sont localisés sur les quatre carbones C2, C3, C4 et C5 (Figure III-3); donc le composé (3) est préféré pour subir une attaque nucléophile; Ceci est encore supporté par le gap d'énergie de HOMO-LUMO (12.63ev) par la méthode ab initio (Tableau III -3); ce qui montre la bonne réactivité chimique du composé (3) . C à d, Quand l'écart énergétique HOMO-LUMO est élevé, l'écoulement des électrons n'est pas facile, qui rend la molécule dure et moins réactive, par contre quand le gap énergétique HOMO-LUMO est faible, a pour conséquence un écoulement facile des électrons, ce qui rend la molécule molle, ceci est gouverné par le principe de HSAB acides et bases durs et mous (hard and soft acids and bases) ; les bases dures ont leurs orbitales moléculaires occupées les plus élevés (HOMO) à un niveau faible d'énergie et les acides durs ont leurs orbitales moléculaires inoccupées les moins élevés (LUMO) à un niveau élevé d'énergie. [14,15].

Composé 3 montre aussi la valeur maximale de moment dipolaire. Ces résultats sont en accord avec l'expérience [16].



HOMO 3D

LUMO 3D

Figure III -3: Orbitales moléculaires HOMO et LUMO de composé (4) par la méthode *ab initio*

Tableau III -5: Valeurs des charges nettes atomiques pour les dérivés méthyléniques de thiazole

Compound	1	2	3	4	5	6	7	8
Soufre	0.2701	0.2669	0.2693	0.2660	0.2503	0.2480	0.2498	0.2399
C2	-0.0641	0.0962	-0.0694	-0.0753	0.0840	0.0810	-0.0744	0.0861
Nitrogen	-0.4544	-0.4993	-0.4778	-0.4561	-0.5025	-0.4841	-0.4655	-0.5024
C4	0.0894	0.0994	0.2645	0.0723	0.2579	0.0787	0.2342	0.2436
C5	-0.3901	-0.4131	-0.4337	-0.2446	-0.4284	-0.2509	-0.2777	-0.2796
C-methyl 2	-	-0.4038	-	-	-0.3875	-0.3868	-	-0.3871
C-methyl 4	-	-	-0.3742	-	-0.3563	-	-0.3565	-0.3568
C-methyl 5	-	-	-	-0.3751	-	-0.3585	-0.3541	-0.3539

Dans le cas des thiazoles diméthyléniques, le composé (7), présente la valeur maximale de la charge positive sur le carbone (4) (0.2342) et la valeur élevée de moment dipolaire (tableaux III- 3 et III -5) qui mène au site préférentiel de l'attaque nucléophile. Les orbitales moléculaires HOMO de type π sont localisés sur les quatre carbones C2, C3, C4 et C5 (Figure III -3)

A la recherche de la basicité, l'atome d'azote est prévu pour le principal centre des systèmes de base de thiazole selon les densités d'électrons (tableau 4). L'hyper-conjugaison de CH est le principal mode de libération d'électrons par le groupe méthyle (pseudo- hétéro atome) [17].

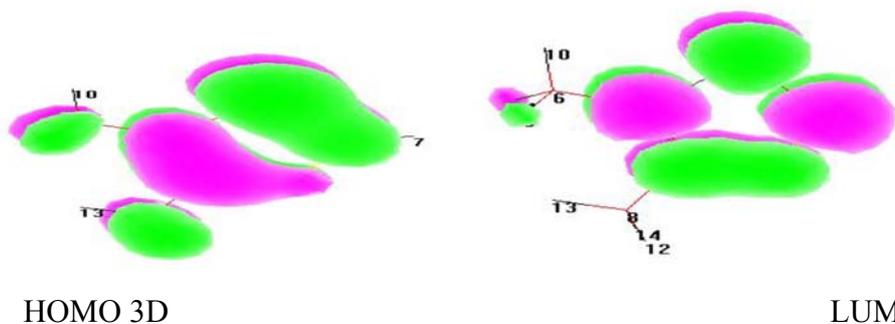


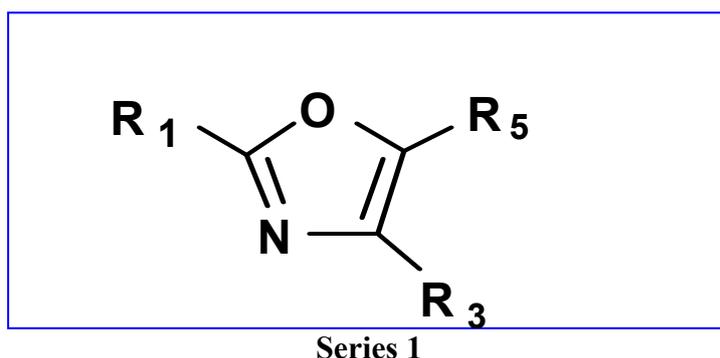
Figure III -4 : Orbitales moléculaires HOMO et LUMO du composé (7) par (*ab initio*).

Le 2, 4, 5-triméthyl thiazole (composé 8) est prévu pour être le plus réactif avec le plus petit écart d'énergie HOMO-LUMO de tous les systèmes de thiazole et C2, C5, C4 sont respectivement les sites les plus préférentiels pour une attaque nucléophile (tableau- III-5). Ces résultats sont en accord avec l'expérience [19].

Nous notons également que les substituant méthyles (effet donneur) ont un effet sur l'énergie des orbitales frontières. La présence de ces groupes dans la structure des thiazoles provoque l'augmentation des énergies des orbitales HOMO, avec un peu de changement de la LUMO

III-4-2. Etude de l'effet de la substitution sur le noyau de base d'oxazole

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 séries de molécules substituées ont été étudiées (figure III.4), qui comporte des molécules substituées par des substituant électro donneurs (méthyles).



1. $R_1 = R_2 = R_3 = H$
2. $R_1 = CH_3, R_2 = R_3 = H$
3. $R_1 = R_3 = H, R_2 = CH_3$
4. $R_1 = R_2 = H, R_3 = CH_3$
5. $R_1 = R_2 = CH_3, R_3 = H$
6. $R_1 = R_3 = CH_3, R_2 = H$
7. $R_1 = H, R_2 = R_3 = CH_3$
8. $R_1 = R_2 = R_3 = CH_3$

Figure III-4. Séries d'oxazoles substituées.

Les tableaux III -6 présentent les valeurs calculées de différents paramètres énergétiques tels que la chaleur de formation H_f , le moment dipolaire μ , HOMO (orbitale moléculaire le plus haut occupé), LUMO (orbitale moléculaire le plus bas inoccupé) et la différence ΔE entre les énergies des orbitales HOMO et LUMO. Les tableaux (III- 7), présentent également les valeurs calculées de la charge nette.

Les paramètres HOMO, LUMO, ΔE et μ ont été calculés par la méthode ab initio/HF (6-31 G **) en HyperChem 8.03, par contre la chaleur de formation a été calculée par la méthode semi-empirique PM3.

Tableau III -6 : Paramètres énergétiques et moments dipolaires des dérivés d'oxazole

Composé	Système	ΔH_f (kcal/mol)	-HOMO (eV)	LUMO (eV)	ΔE (eV)	μ (D)
1	oxazole	-1.58	9.534	4.491	14.024	1.58
2	2-Méthyl oxazole	-10.57	9.180	4.629	13.811	1.38
3	4-Méthyl oxazole	-11.22	9.222	4.678	13.900	1.35
4	5-Méthyl oxazole	-10.40	9.064	4.691	13.755	2.16
5	2,4-Diméthyl oxazole	-20.19	8.908	4.804	13.709	1.06
6	2,5-Diméthyl oxazole	-19.32	8.747	4.801	13.578	1.88
7	4,5-Diméthyl oxazole	-19.95	8.780	4.854	13.634	1.89
8	2,4,5-Triméthyl oxazole	-28.86	8.497	4.956	13.454	1.57

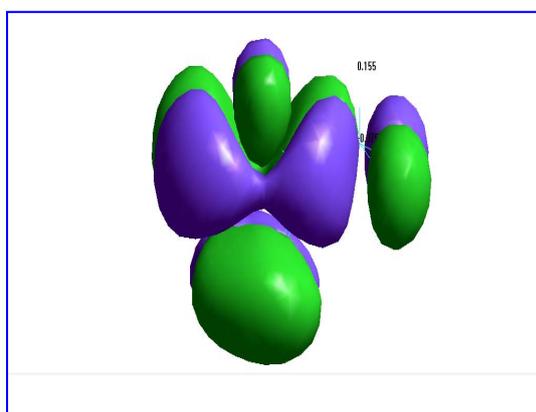
La chaleur de formation est augmentée approximativement de 9 kcal/mol pour chaque addition d'un groupement méthyle.

La charge négative atomique sur l'oxygène est considérablement augmentée pour les dérivés méthyléniques, mais sur l'azote est renforcée à l'exception des composés 4 (Tableau III -7).

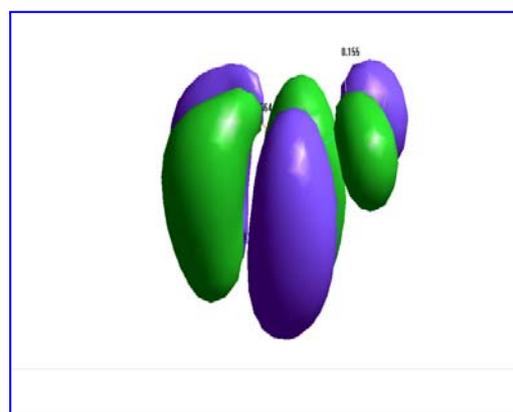
Dans les dérivés méthyléniques monosubstitué, le composé (4), méthyl-5 oxazole présente la valeur maximale de la charge positive sur le carbone (2) (0.390) Tableau III -6 et

Les orbitales moléculaires HOMO de type π sont localisés sur les quatre carbones C2, C3, C4 et C5 (Figure III-5); donc le composé (4) est préféré pour subir une attaque nucléophile; Ceci est encore supporté par le gap d'énergie de HOMO-LUMO (13.75eV) par la méthode *ab initio* (Tableau III -6) ,ce qui montre une bonne réactivité chimique du composé (4). c à d, Quand l'écart énergétique HOMO-LUMO est élevé, l'écoulement des électrons n'est pas facile, qui rend la molécule dure et moins réactive, par contre quand le gap énergétique HOMO-LUMO est faible, a pour conséquence un écoulement facile des électrons, ce qui rend la molécule molle, ceci est gouverné par le principe de HSAB acides et bases durs et mous (hard and soft acids and bases) les bases dures ont leurs orbitales moléculaires occupées les plus élevés (HOMO) à un niveau faible d'énergie et les acides durs ont leurs orbitales moléculaires inoccupées les moins élevés (LUMO) à un niveau élevé d'énergie. [15].

Composé 4 montre aussi la valeur maximale de moment dipolaire. Ces résultats sont en accord avec l'expérience [16].



HOMO 3D



LUMO 3D

Figure III -5: Orbitales moléculaires HOMO et LUMO de composé (4) par la méthode (*ab initio*)

Tableau III -7: Valeurs des charges nettes pour les dérivés méthyléniques d'oxazole

Composé	1	2	3	4	5	6	7	8
Oxygène	-0.5273	-0.5584	-0.5338	-0.5558	-0.5626	-0.5839	-0.5619	-0.5910
C-2	0.3869	0.5754	0.3910	0.3902	0.5701	0.5642	0.3948	0.5685
Nitrogène	-0.5190	-0.5495	-0.5300	-0.5105	-0.5653	-0.5455	-0.5289	-0.5663
C-4	-0.0217	-0.0188	0.1385	-0.0422	0.1426	-0.0288	0.1185	0.1230
C-5	0.1069	0.1024	0.0890	0.2914	0.0841	0.2899	0.2743	0.2709
C-methyl 2	-	-0.3949	-	-	-0.3768	-0.3769	-	-0.3759
C-methyl 4	-	-	-0.3437	-	-0.3436	-	-0.3413	-0.3410
C-methyl 5	-	-	-	-0.3733	-	-0.3734	-0.3676	-0.3675

Dans le cas des oxazoles diméthyléniques, le composé (6), présente la valeur maximale de la charge positive sur le carbone (2) (0.5642) et la valeur élevée de moment dipolaire (tableaux III -6 et III-7) qui mène à un site préférentiel pour l'attaque nucléophile. Les orbitales moléculaires HOMO de type π sont localisés sur les quatre carbones C2, C3, C4 et C5 (Figure III -6)

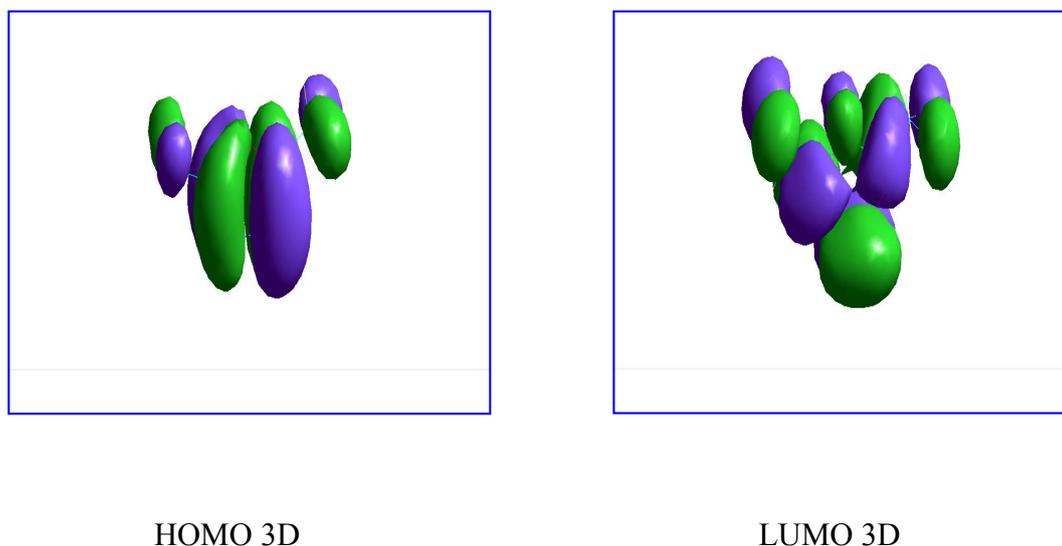


Figure III -6 : Orbitales moléculaires HOMO et LUMO du composé (6) (ab initio).

Le 2, 4, 5-triméthyl oxazole (composé 8) est prévu pour être le plus réactif avec le plus petit gap d'énergie HOMO-LUMO dans tous les systèmes d'Oxazole et C2, C5, C4 sont respectivement les sites plus préférentiels pour une attaque nucléophile (tableau- III -6). Ces résultats sont en accord avec l'expérience [16]

Nous notons également que les substituant méthyles (effet donneur) ont un effet sur l'énergie des orbitales frontières. La présence de ces groupes dans la structure des oxazoles provoque l'augmentation des énergies des orbitales HOMO, avec un peu de changement sur la LUMO (tableau III -6).

Conclusion :

Le présent travail sur les oxazoles et les thiazoles montre que la substitution par le groupement méthyle n'affecte pas la chaleur de la formation, mais affecte les paramètres électroniques due à la perturbation des charges dans le cycle. Les composés Le 2, 4, 5-triméthyl oxazole et le 2, 4,5 triméthyl thiazole les plus réactifs et nous avons trouvé dans notre littérature que la majorité des trisubstitué oxazoles et thiazoles possèdent une activité biologique [3, 4, 12 et 16]

La méthode PM3 et la densité fonctionnelle peuvent être utilisées d'une manière satisfaisante dans la prédiction de la réactivité chimique des molécules et l'effet de la substitution des groupes attracteurs ou donneurs des électrons donne des impacts différents sur la réactivité chimique.

Références

- [1]. M. Lalitha, T. David and K. Thomas, *J. Clin. Epidemiol.*, 66,44 (2013)
- [2]. M. Tsai, S. Ru. Wu, H. Y. Lee, C. L. Chen, T. Y. Lin, Y. C. Huang and C. Chiu, *Int. J. Antimicrob. Agents*, 40, 151 (2012)
- [3]. T. Olsezewski, and B. Boduszek, *Tetrahedron*, 66, 8661 (2010)
- [4]. A. Geronikaki, P. Vicini, N. Dabarakis, A. Lagunin, V. Poroikov, J. Dearden, H. Modarresi, M. Hewitt and G. Theophilidis, *Eur. J. Med. Chem.*, 44, 473 (2009)
- [5]. M. Palmer, R. W. Larsen and F. Hegelund, *J. Mol. Spectrosc.* 252, 60 (2008)
- [6]. F. Hegelund, R. w. Larsen and M. H. Palmer, *J. Mol. Spectrosc.* 244, 63 (2007)
- [7]. S. Belaidi and M. Mallaoui, *Org. Chem. Int.* Article ID254064 (2011)
- [8]. O. Abdelmalek, S. Belaidi, M. Mallaoui and R. Mazri. *Asian J. Chem.*, 23, 1183 (2011)
- [9]. W. Hehere, *Practical Strategies for Electronic Structure Calculations*, Wave functions, Inc, Irvine California (1995)
- [10]. E. Davidson, *Chem. Rev.*, 91, 649 (1991)
- [11]. Y. Martin, *Quantative Drug Desing*, Marcel Dekker, New. York, NY, USA (1978)
- [12]. Hyper Chem (Molecular Modeling System) Hypercub, Inc, Gainesville, FL 32601; USA (2007).
- [13]. M. Frisch et al, Gaussian09, Revision B.01, Gaussian,, Inc, Wallingford CT (2010)
- [14]. M. Wong, K. B Wilberg and M. J. Frisch, *J Am. Chem. Soc.*, 114 1645 (1992)
- [15]. V. Barone and C. Adamos, *J phys. Chem.*, 99, 15062 (1995)
16. L. Nygaard, E. Asmussen, J H Hog , R. C Maheshwari, C. H. Nielsen L B. Petresen, J Rastup. Andersen and G O . Sorensen, *J Mol. Struct.*, 8, 225 (1971)
- [17]. G. Miessler and D A Tarr, *Inorganic Chemistry*, Prentice. Hall, edn. 2, P. 181 (1999)

[18].A.Weissberger,*The Chemistry of Hetrocyclic Compounds*,John Wiley and Sons,New.York(1993)

CHAPITRE IV

*ETUDE QUALITATIVE DE LA
RELATION STRUCTURE-ACTIVITES
DANS DES THIAZOLES*

IV-1 Introduction

Plusieurs techniques *in silico* sont utilisés dans le processus dans la découverte et la conception de médicaments. La principale technique est les méthodes QSAR, qui étudient les relations qualitatives et quantitatives des structure-activité (QSAR).

QSAR sont des tentatives pour corréler entre les paramètres physico-chimiques de la structure chimique et leur activité biologique. La reconnaissance que les propriétés ont un effet majeur sur la réalisation d'expériences biologiques de recherche de médicaments.

La comparaison de l'activité biologique de certaines molécules et de leurs structures a permis d'établir dans de nombreux cas des corrélations entre les paramètres structuraux et les propriétés d'une molécule [1,2].

De nombreuses corrélations ont été établies entre l'activité biologique d'une molécule et la surface accessible de certains de ses substituant non polaires. La surface accessible et la lipophilie de groupements non polaires sont très étroitement liées [3,4].

La représentation volumique d'une molécule : forme, volume et surface accessible au milieu (solvant, récepteur), permet une approche de la complémentarité des interactions médicament-récepteur est assurée lorsqu'il y a ajustement optimal de la surface de contact des deux partenaires [5].

Cette partie du travail se place alors dans le contexte d'une recherche fondamentale sur la relation structure-activité dans des molécules antibiotiques, dans le but de contribuer à la conception de nouveaux médicaments, comme les antibiotiques pour lutter contre le phénomène qui a pris récemment de l'ampleur, qui est la résistance des bactéries aux antibiotiques

Dans cette partie du travail, nous nous intéressons à l'étude de la lipophilie des thiazoles à une interface hydrophobe/hydrophile. La première caractéristique physico-chimique à prendre en compte dans cette étude est l'hydrophobicité qui signifie la tendance qu'à un composé à réduire son aire de contact avec une phase aqueuse.

Deux paramètres caractérisant l'hydrophobicité (lipophilie) d'un composé sont: le coefficient de partition (Log P) entre l'octanol et l'eau d'une part et la balance amphiphilique (hydrophile/hydrophobe) à l'interface lipide/eau d'autre part [6].

La manière la plus courante de caractériser le comportement d'un composé dans ce domaine est l'expression de son coefficient de partition entre l'octanol et l'eau. En effet le composé se répartie entre les deux liquides non miscibles en fonction de son affinité pour l'une et l'autre des deux phases. La détermination de Log P se fait par un calcul à l'aide des constantes hydrophobiques fragmentales.

1.1. Coefficient de partition (Log P)

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

Depuis les travaux de Collander à la fin des années 1950, puis ceux du groupe de Hansch quelques années plus tard, le coefficient de partage P d'une molécule dans un système biphasique constitué de deux solvants non-miscibles (le plus souvent le système n-octanol/eau), est reconnu pour sa faculté à mimer le passage de cette molécule à travers les membranes biologiques. Pour des solutions diluées, ce coefficient de partage n-octanol/eau est le rapport de la concentration d'une molécule de soluté dans le n-octanol sur sa concentration dans l'eau lorsque le système biphasique est en équilibre[7].

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

Un médicament doit être caractérisé par une balance correcte entre ses propriétés hydrophiles et hydrophobes. Pendant leur parcours à travers du corps, les molécules médicamenteuses doivent se dissoudre dans les milieux aqueux de cytoplasme et des liquides extracellulaires ainsi que dans le milieu apolaires de la membrane cellulaire (figure V.4). Ainsi, la solubilité dans des milieux à la fois polaires et apolaires joue un rôle important dans la disponibilité et de la distribution des médicaments.

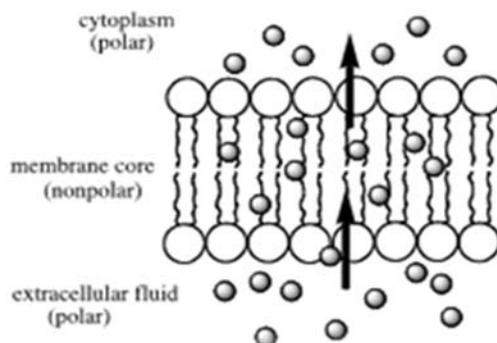


Figure V.4: Polarité des différents milieux cellulaires.

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:

$$\text{Log P} = \frac{\text{Concentration du composé en solution dans l'octanol}}{\text{Concentration du composé en solution dans l'eau}} \quad (7)$$

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

Log P, est souvent appelée la constante de lipophilie d'une molécule.

Une valeur positive pour log P, ($P > 1$), indique que le composé est lipophile.

Une valeur négative pour log P, ($P < 1$) indique que le composé est hydrophile.

La plupart des méthodes expérimentales de détermination de log P souffrent du même inconvénient, à savoir que leur domaine d'application est relativement étroit. D'autre part, du fait de la nature intrinsèque de certaines molécules, leurs log P sont inaccessibles à l'expérience. C'est le cas en particulier des surfactants qui ont tendance à s'accumuler à l'interface du système biphasique au lieu de se disperser dans les deux phases[7]. Enfin, dans le domaine de la conception assistée par ordinateur ou dans le domaine de la chimie combinatoire, les chercheurs travaillent sur des modèles moléculaires avant même que les molécules aient été synthétisées. Ceci explique le succès des nombreuses méthodes d'estimation de log P qui ont été décrites dans la littérature depuis plus de trente ans. Les plus anciennes sont des méthodes fragmentales dans lesquelles une molécule est divisée en

fragments prédéfinis et les contributions correspondantes sont sommées pour conduire à une valeur estimée du $\log P$ [8,9].

Parmi les méthodes utilisées dans l'estimation de $\log P$, on trouve la méthode Hansch.

Cette méthode repose sur l'utilisation de paramètre d'hydrophobicité d'un substituant qui mesure l'intensité hydrophobe du substituant en question par rapport à celle de l'hydrogène.

On peut mesurer $\log P$ expérimentalement pour un composé donné sans et avec le substituant X en utilisant l'équation suivante:

$$\Pi_x = \log P_x - \log P_H \quad (8)$$

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 lipophilief appelée constante fragmentale hydrophobe.

La formule générale de Rekker est donnée par:

$$\log P = \sum f + k \cdot CM \quad (9)$$

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

IV-2 Etude de la relation structure-propriétés d'une série de molécules bioactives de dérivés de thiazole

IV-.2.1.Sélection d'une série bioactive des thiazoles

Basé sur nos conclusions sur l'effet de la substitution sur les propriétés physicochimiques des thiazoles. Nous avons choisi une série de dérivés de thiazole, certains ont une activité biologique.

Les structures correspond de ces molécules sont représentées dans la figure IV-1. Tout d'abord, les dix dérivés sélectionnés de thiazole ont été optimisées par la méthode de mécanique moléculaire (champ de force MM+) en utilisant un logiciel HyperChem 8.03. Après cela, nous avons utilisé le module "propriétés QSAR" de l'HyperChem 8.03 pour calculer les paramètres suivants: la polarisabilité (Pol)[10], le coefficient de partage

octanol/eau (log P)[11-14], l'énergie d'hydratation (HE)[15-17], le volume molaire (MV)[18], la surface moléculaire (SAG) et le masse moléculaire (MW)[19]. Les résultats de calculs des paramètres physicochimiques de la série sélectionnées sont représentés dans le tableau IV-2

Compound 1	
Compound 2	
Compound 3	
Compound 4	
Compound 5	
Compound 6	
Compound 7	
Compound 8	

Figure IV -1: Structure chimique des dérivés de thiazole.

Tableau IV -2: Propriétés QSAR des dérivés de thiazole

Composés	Volume moléculaire (Å ³)	Surface moléculaire (Å ²)	Coefficient de partition (Log P)	Energie d'hydratation (Kcal/mol)	Polarisabilité (Å ³)
1	406.58	280.79	-0.23	-6.07	14.72
2	463.53	313.47	-0.41	-4.47	16.56
3	469.77	319.13	-0.15	-7.37	17.72
4	646.15	412.12	1.10	-13.04	25.02
5	663.16	421.78	1.52	-8.58	25.73
6	492.82	332.01	1.62	-10.46	18.00
7	668.14	434.68	0.79	-7.22	23.95
8	505.45	335.57	1.82	-19.27	17.83

IV -3. Résultats et discussion

La polarisabilité augmente relativement avec la taille et le poids moléculaire des thiazoles étudiés (Tableau IV-2). Ce résultat est en accord avec la formule de Lorentz-Lorenz qui donne une relation entre polarisabilité, la réfractivité molaire et le volume [20].

Cette relation montre la polarisabilité sont proportionnelles avec le volume et la masse moléculaire. Par exemple, le composé 4 et le composé 5 sont des thiazoles substitués par des radicaux volumineux, ces deux composés possèdent des grandes valeurs de polarisabilité (25.02, 25.73) Tableau IV.2).

Le composé 1 c'est le petit dérivé dans la série étudiée de thiazole, il possède une petite valeur de la polarisabilité (14.72).

La présence des groupes hydrophobes dans la structure des thiazoles provoquent la diminution de l'énergie d'hydratation; ainsi que, la présence des groupes hydrophiles augmentent l'énergie d'hydratation (Figure IV-1).

L'énergie d'hydratation en valeur absolue, la plus importante (19.27 kcal/mol) a été observée pour le composé 8. La plus faible valeur d'énergie d'hydratation (4.47 kcal/mole) a été observée pour le composé 2. En effet, dans les milieux biologiques, les molécules polaires sont entourées par les molécules d'eau où les liaisons hydrogènes peuvent être établies entre les molécules d'eau et ces molécules. Les sites donneurs de protons interagissent avec l'atome

d'oxygène de l'eau et les sites accepteurs de protons interagissent avec l'atome d'hydrogène. Ces molécules hydratées sont partiellement déshydratées avant et lors de leurs interactions. Ces interactions de faible énergie et généralement réversibles, que l'on observe généralement avec les différents récepteurs biologiques [21].

Le composé 8 possède deux sites donneurs de protons (2 OH) et trois sites accepteurs de proton (2 N et 1 S)

D'autre part, le composé 2 ne possède aucun site donneur, mais il possède trois sites accepteurs de proton (2 N et 1 S).

La lipophilie est un facteur important dans les processus de solubilité, d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion, ainsi que, l'activité pharmacologique. Hansch et Leo ont démontrés que les molécules très lipophiles se répartissent et sont conservées à l'intérieur des couches lipidiques des membranes cellulaires [22].

Pour une bonne biodisponibilité orale, le log P doit être supérieur à zéro et inférieur à 3 ($0 < \log P < 3$). En effet, Pour un log P trop élevé, le médicament présente une faible solubilité aqueuse. Dans le cas d'un log P très faible, le médicament présente une difficulté de se pénétrer dans les bicouches lipidiques des membranes cellulaires [20].

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

Les composés 8 et 6 possèdent des valeurs élevées de log P (1.82, 1.62 respectivement). Ces composés possèdent généralement une bonne absorption intestinale, en raison d'un bon équilibre entre la solubilité et la perméabilité par diffusion passive; l'élimination métabolique est faible, en raison de faibles liaisons avec les enzymes métaboliques. En outre, ces molécules ont tendance à être libérées par les reins, en raison de leur polarité.

Les composés 3 et 1 présentent des faibles coefficients de partition -0.15 et -0.23, respectivement. Ces composés donnent une bonne solubilité, mais une faible absorption et pénétration, en raison de leur mauvaise perméabilité par la diffusion passive. Ces composés ont une tendance élevée d'éliminer par les reins [20].

IV-4.CONCLUSION

La comparaison structurale entre les huit composés des thiazolopyridines ; on a trouvé une différence dans la position de l'atome d'azote et les radicaux,

Les valeurs de la polarisabilité sont directement proportionnelles aux valeurs des volumes de distribution. L'énergie d'hydratation en valeur absolue, la plus importante est pour les thiazoles est celle de la thiazolopyridine 100 (19.27 kcal/mol)). Ils ont par conséquence une meilleure distribution dans les tissus.

La thiazolopyridine 140 présente le coefficient de partage (Log P) le plus bas (-0.23), vient ensuite la thiazolopyridine 128 (-0.15) ; ces molécules sont les produits les plus hydrophiles. Il se traduit par une meilleure tolérance gastrique.

Les composés 6 et 8 se caractérisent par une balance correcte entre le caractère lipophile et hydrophile; par conséquent, ces composés se pénètrent facilement dans les différentes membranes cellulaires en traversant les bicouches lipidiques, ainsi que ces molécules solubles dans les différents milieux physiologiques aqueux extra et intracellulaires.

IV-5. RÉFÉRENCES

- [1]. G. Grant W. Richards, ‘*Computational Chemistry*’, *Oxford Chemistry Primers*, Oxford, **1995**.
- [2]. N. H. de Leeuw D. Mkhonto, and C. R. A. Catlow, *J. Phys. Chem. B.*, **2003**, 107, 1.
- [3]. M. Deleu, *thèse de doctorat es sciences*, FUSAGx, Belgique, **2000**.
- [4]. K. B. Lipkowitz, *J. Chem. Educ.*, **1995**, 72, 1070.
- [5]. S. Belaidi, M. Omari, T. Lanez et A. Dibi, *J. Soc. Alger. Chim.*, **2004**, 14, 27.
- [6]. S. Morimoto, T. Nagate, K. Sugita, T. Ono, K. Numata, Y. Miyachi, S. Omura, *J. Antibiot. Tokyo*, 1990, 43, 295.
- [7]. A. Carpy, *Analisis* 27 (1999) 3.
- [8]. R. Mannhold, G.I. Poda, C. Ostermann, I.V. Tetko, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 98 (2009) 861.
- [9]. H. Kubinyi, *Quantitative Structure-Activity Relationships* 21 (2002) 348.
- [10]. R.P. Verma, A. Kurup, C. Hansch, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 13 (**2005**) 237.
- [11]. W. Lyman, Rosenblatt, Eds.; *American Chemical Society: Washington. DC.* (**1990**) 1.
- [12]. A. Sabljic, H. Guesten, J. Hermens, A. Opperhuizen, *Environmental Science & Technology* 27 (**1993**) 1394.
- [13]. C. Hansch, A.J. Leo, *Wiley: New York* (**1979**).
- [14]. T. Suzuki, Y. Kudo, *J Computer-Aided Mol Des* 4 (**1990**) 155.
- [15]. A. Khalafi-Nezhad, M.N. Soltani Rad, H. Mohabatkar, Z. Asrari, B. Hemmateenejad, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 13 (**2005**) 1931.
- [16]. H. Liu, Y.-M. Du, J.F. Kennedy, *Carbohydrate Polymers* 68 (**2007**) 598.
- [17]. G.E. Chudinov, D.V. Napolov, M.V. Basilevsky, *Chemical Physics* 160 (**1992**) 41.
- [18]. P.D. Leeson, A.M. Davis, *Journal of Medicinal Chemistry* 47 (**2004**) 6338.
- [19]. M. Yadav, *Bioinformation* 7 (**2011**) 388.
- [20]. E.H. Kerns, D. L., *Academic Press, USA*, 43-47. (**2008**).
- [21]. M.H. Abraham, H.S. Chadha, R.A.E. Leitao, R.C. Mitchell, W.J. Lambert, R. Kaliszan, A. Nasal, P. Haber, *Journal of Chromatography A* 766 (**1997**) 35.
- [22]. M.H. Abraham, J.M.R. Gola, R. Kumarsingh, J.E. Cometto-Muniz, W.S. Cain, *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications* 745 (**2000**) 103.

CONCLUSION GENERAL

Conclusion générale

Dans ce travail, nous avons appliqué les méthodes de la chimie informatique sur deux types de molécules : les thiazoles et les oxazoles. Cette étude a comporté :

- une étude des propriétés structurales et électroniques des noyaux de base : le thiazole et l'oxazole.
- une étude qualitative de la relation structure-activités des thiazoles.

Différentes méthodes de modélisation moléculaire ont été utilisées dans notre travail. La mécanique et la dynamique moléculaire ont été utilisées dans l'étude de l'analyse conformationnelle.

Les méthodes de mécanique quantique ont été utilisées dans l'étude de la réactivité chimique des thiazoles et des oxazoles et leurs dérivés. RM1, ab initio (HF/ 6-311**) et DFT (B3LYP/6-311**) ont été utilisées pour déterminer les paramètres structurales, électroniques et énergétiques associés aux molécules étudiées.

L'efficacité de ces méthodes utilisées a été confirmée par la comparaison des paramètres structuraux entre les données expérimentales et les résultats obtenus par les deux méthodes théoriques ab initio et DFT. La nature de type de substituant (donneur, accepteur) influe sur les paramètres électroniques et énergétiques de noyau de base du thiazole et d'oxazole.

En effet, cette étude nous permet de prédire la réactivité chimique des dérivés des noyaux de base, le thiazole et l'oxazole.

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

Le travail actuel sur les thiazoles indique que la substitution par des substituants électrodonneurs (méthyles) et par substituants électroattracteurs (thiol) n'affecte pas la

Conclusion générale

chaleur de formation mais les paramètres électroniques dus à la perturbation de charge dans l'anneau, Le composé triméthyl-2, 4,5 thiazole est le plus actif chimiquement dans tous les systèmes thiazoles cela expliquer par le plus faible gap énergétique HOMO-LUMO. Les méthodes Ab initio et DFT permet tout à fait satisfaisante pour prédire la réactivité chimique des molécules et l'effet de substitution des substituant électro attracteur (thiol) ou électro donneurs (méthyles). Le composé 4 dans la série des dérivés thiazoles, présente le plus faible coefficient de partage (Log P). Cette molécule est le produit plus absorbant. Le Composé 7 a une énergie d'hydratation importante. Il a par conséquent une meilleure distribution dans les tissus.



Electronic Structure and Physico-Chemical Property Relationship for Thiazole Derivatives

SALAH BELAIDI^{1*}, RADHIA MAZRI¹, HOUMAM BELAIDI¹, TOUHAMI LANEZ² and DJEMOU BOUZIDI³

¹Group of Computational and Pharmaceutical Chemistry, LMCE Laboratory, Department of Chemistry, Faculty of Sciences, University of Biskra, Algeria

²Chemistry Department, University of El-Oued, B.P.789, El-Oued 39000, Algeria

³Scientific Approach Institute, Waterman Ave Suite 5 1264, San Bernardino, CA 92408, USA

*Corresponding author: Tel/Fax: +213 33 748687; E-mail: salah_belaidi@hotmail.com

(Received: 25 January 2013;

Accepted: 20 September 2013)

AJC-14153

Electronic structure, effect of the substitution and structure physico-chemical property relationship for thiazole derivatives, has been studied by *ab initio* and DFT method. In the present work, the calculated values, *i.e.*, net charges, bond lengths, dipole moments, electron-affinities, heats of formation and QSAR properties, are reported and discussed in terms of the reactivity of thiazole derivatives.

Key Words: Thiazole, Structure, DFT, *ab initio*, QSAR.

INTRODUCTION

The emerging resistance to antimicrobial drugs demands the synthesis of new remedies, which are effective against organisms resistant to currently available drugs for microbial infections^{1,2}.

Thiazoles and isothiazoles have an important role in the synthesis of potential medication, including antitumor, antimicrobial, anti-infective, cardiovascular and nervous system agents^{3,4}. There are various experimental methods and theoretical studies, developed for the synthesis of thiazole and isothiazole derivatives⁵⁻⁸.

Quantum chemistry methods play an important role in obtaining molecular geometries and predicting various properties. To obtain highly accurate geometries and physical properties for molecules that are built from electronegative elements, expensive *ab initio*/HF electron correlation methods are required⁹. Density functional theory methods offer an alternative use of inexpensive computational methods which could handle relatively large molecules¹⁰.

Quantitative structure-activity relationships (QSAR) are attempts to correlate molecular structure, or properties derived from molecular structure, with a particular kind of chemical or biochemical activity. The kind of activity is a function of the interest of the user: QSAR is widely used in pharmaceutical, environmental and agricultural chemistry in the search for particular properties. The molecular properties used in the correlations relate as directly as possible to the key physical or chemical processes taking place in the target activity¹¹.

In present case, we have studied the structure of thiazole and some of thiazole derivatives, by using the *ab initio* method. For a complete and comparative study, we have also used DFT method.

EXPERIMENTAL

All calculations were performed by using HyperChem 8.03 software¹² and Gaussian 09 program package¹³. The geometries of thiazole and their methyl, mercapto derivatives and the series of thiazole derivatives, were first fully optimized by molecular mechanics (MM) with Amber force-field (RMS = 0.001 Kcal/Å). We also used the molecular dynamics for the conformational research, with the following options: 1000 K, steep size: 0.001 ps, relaxation time: 0.1 ps. Further, geometries were fully re-optimized by RM1 method (SFC controls). A parallel study has been made using *ab initio*/HF (6-31G**) and DFT/B3LYP exchange-correlation potential with 6-31G** basis¹⁵. The calculation of properties QSAR is performed by the module (QSAR Properties, version 8.0). QSAR Properties are a module that, together with HyperChem, allows several properties commonly used in QSAR studies to be calculated. The calculations are empirical and, so generally, are fast. The calculated results have been reported in the present work.

RESULTS AND DISCUSSION

Geometric and electronic structure of thiazole and thiazole systems: The efficiency of DFT/B3LYP method may be scrutinized by comparison with the results obtained by more

elaborate calculation such as *ab initio*/HF. Present results concerning bond length values for thiazole (Table-1), bond angles (Table-2) and charge densities (Table-3). A very good agreement between predicted geometries (bond lengths, bond angles) and corresponding experimental data. Charge densities calculated by the *ab initio*/HF are similar than DFT/ B3LYP method. The geometry of the oxazole is planar; dihedral angles are almost equal to zero.

Bond length	Exp ¹⁶	HF (6-31G**)	HF (cc-PVTZ)	B3LYP (6-31G**)	B3LYP (cc-PVTZ)
S1-C2	1.724	1.727	1.721	1.749	1.737
C2-N3	1.304	1.275	1.273	1.300	1.296
N3-C4	1.372	1.378	1.373	1.377	1.371
C4-C5	1.367	1.342	1.340	1.365	1.360
C5-S1	1.713	1.726	1.721	1.733	1.724
C2-H	1.077	1.073	1.071	1.083	1.079
C4-H	1.079	1.072	1.070	1.084	1.079
C5-H	1.076	1.070	1.067	1.080	1.076

Angles	Exp ¹⁶	HF (6-31G**)	HF (cc-PVTZ)	B3LYP (6-31G**)	B3LYP (cc-PVTZ)
C5-S1-C2	089.33	088.53	088.77	088.51	089.03
S1-C2-N3	115.18	115.53	115.29	115.28	114.93
C2-N3-C4	110.12	110.49	110.68	110.39	110.74
N3-C4-C5	115.81	115.91	115.87	116.06	115.79
C4-C5-S1	109.57	109.55	109.39	109.76	109.71
N3-C2-H	123.56	123.55	123.61	124.31	124.34
S1-C2-H	121.26	120.92	121.11	120.41	120.73

Thiazole atoms	HF (6-31G**)	HF (cc-PVTZ)	B3LYP (6-31G**)	B3LYP (cc-PVTZ)
S1	0.270	-0.036	0.245	0.151
C2	-0.064	-0.431	-0.075	-0.406
C3	-0.454	-0.261	-0.362	-0.278
C4	0.098	-0.599	0.101	-0.440
C5	-0.390	-0.293	-0.301	-0.328

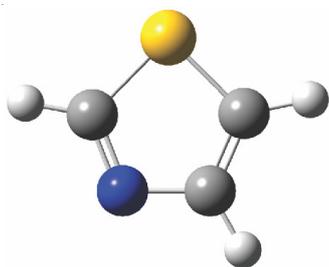


Fig. 1. 3D conformation of thiazole (GaussView 5.0.8)

The calculated values of methyl substituted thiazoles and mercapto substituted thiazoles Fig. 2 are given in Tables 4-7. In Tables 4 and 5, heat of formation, dipole moment, HOMO (highest occupied molecular orbital), LUMO (lowest unoccupied molecular orbital) and their difference (ΔE) are reported for thiazole and its methyl and mercapto derivatives. In Tables 6 and 7, net atomic charges are also reported.

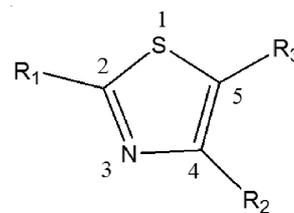


Fig. 2. Scheme of thiazole systems

Series 1

- R1= R2= R3 = H
- R1=CH3, R2=R3=H
- R1=R3=H, R2=CH3
- R1=R2=H, R3=CH3
- R1=R2=CH3, R3=H
- R1= R3=CH3, R2=H
- R1=H, R2=R3=CH3
- R1= R2= R3=CH3

Series 2

- R1 = R2= R3 = H
- R1=SH, R2=R3=H
- R1=R3=H, R2= SH
- R1=R2=H, R3=SH
- R1= R2= SH, R3= H
- R1= R3= SH, R2= H
- R1=H, R2=R3=SH
- R1= R2= R3=SH

It can be seen from the heat of formation data that approximately 28 kcal/mol is increased at each addition of methyl group, in the base compound thiazole irrespective of the number of substitutions.

The ionization potential values in compounds **a-h** show a decreasing trend, which means increasing trend in the easy flow of charges in higher energy states of these compounds. Sulfur and nitrogen contribute 16 and 7 electron density of thiazoles, respectively.

The atomic charge of sulfur is decreased for methyl derivatives and increased for mercapto derivatives, but for nitrogen is approximately unchanged except for compounds **c** and **h** (Tables 6 and 7).

In the mono-substituted methyl group category, the 4-methyl thiazole (compound **c**) showing maximum charge on 5th position carbon (-0.433) which leads to electrophilic substitution Table-6. This is further supported by the least HOMO-LUMO energy gap (12.63) Table-4 which depicts the chemical reactivity of the compound; higher is the HOMO-LUMO energy gap, lesser is the flow of electrons to the higher energy state, making the molecule hard and less reactive.

On the other hand in lesser HOMO-LUMO gap, there is easy flow of electrons to the higher energy state making it softer and more reactive (HSAB principle: hard and soft acids and bases). Hard bases have highest occupied molecular orbitals (HOMO) of low energy and hard acids have lowest-unoccupied molecular orbitals (LUMO) of high energy^{16,17}. Compound **c** also shows a high dipole moment value. These results are in close agreement with the experiment¹⁸.

In the case of dimethyl substituted thiazole the C4 position (compound **g**) shows a maximum positive charge (0.234), least HOMO-LUMO energy gap (12.46) and high dipole moment value Tables 4-6 which leads to preferential site of nucleophilic attack.

This conclusion finds support from experimental evidence. In search of basicity, N atom is predicted to be the main basic centre of the thiazole systems in accordance with the electron densities Table-4. The C-H hyper-conjugation is the principal mode of electron release by the methyl group (pseudo-hetero atom) and stabilizes excited states more than ground state¹⁹. In the order of increasing number of conjugated methyl groups,

TABLE-4
ENERGIES OF THIAZOLE AND METHYL SUBSTITUTED THIAZOLES

Compound	System	Heat of formation (kcal/mol)	HOMO (eV)	LUMO (eV)	ΔE (eV)	μ (D)
A	Thiazole	259.667	-9.468	3.348	12.816	1.552
B	2-Methyl thiazole	287.121	-9.135	3.512	12.647	1.036
C	4-Methyl thiazole	285.574	-9.117	3.508	12.625	1.124
D	5-Methyl thiazole	359.742	-9.174	3.462	12.636	1.843
E	2,4-Methyl thiazole	313.079	-8.821	3.668	12.489	0.616
F	2,5-Methyl thiazole	314.204	-8.862	3.620	12.482	1.310
G	4,5-Methyl thiazole	313.413	-8.862	3.602	12.464	1.526
H	2,4,5-Methyl thiazole	340.939	-8.592	3.758	12.350	0.950

Heat of formation calculated by RM1, ΔE and μ (D) by *ab initio*/HF.

TABLE-5
ENERGIES OF THIAZOLE AND MERCAPTO SUBSTITUTED THIAZOLES

Compound	System	Heat of formation (kcal/mol)	HOMO (eV)	LUMO (eV)	ΔE (eV)	μ (D)
A'	Thiazole	259.667	-9.468	3.348	12.816	1.552
B'	2- Mercapto thiazole	400.584	-8.876	3.213	12.089	1.322
C'	4- Mercapto thiazole	402.064	-8.712	3.103	11.815	2.510
D'	5- Mercapto thiazole	400.636	-8.791	3.146	11.937	0.392
E'	2,4-Mercapto thiazole	543.106	-8.538	2.995	11.533	1.743
F'	2,5- Mercapto thiazole	580.621	-8.478	3.032	11.510	1.330
G'	4,5- Mercapto thiazole	544.172	-8.478	2.940	11.418	1.319
H'	2,4,5-Mercapto thiazole	683.123	-8.306	2.855	10.856	0.900

TABLE-6
NET ATOMIC CHARGES FOR THIAZOLE AND METHYL SUBSTITUTED THIAZOLES

Compound	a	b	c	d	e	f	g	h
Sulphur 1	0.2701	0.2669	0.2693	0.2660	0.2503	0.2480	0.2498	0.2399
C 2	-0.0641	0.0962	-0.0694	-0.0753	0.0840	0.0810	-0.0744	0.0861
Nitrogen 3	-0.4544	-0.4993	-0.4778	-0.4561	-0.5025	-0.4841	-0.4655	-0.5024
C 4	0.0984	0.0994	0.2645	0.0723	0.2579	0.0787	0.2342	0.2436
C 5	-0.3901	-0.4131	-0.4337	-0.2446	-0.4284	-0.2509	-0.2777	-0.2796
C-Methyl 2	-	-0.4038	-	-	-0.3875	-0.3868	-	-0.3871
C-Methyl 4	-	-	-0.3742	-	-0.3563	-	-0.3565	-0.3568
C-Methyl 5	-	-	-	-0.3751	-	-0.3585	-0.3541	-0.3539

Net charge calculated by *ab initio*/HF (6-31G**).

TABLE-7
NET ATOMIC CHARGES FOR THIAZOLE AND MERCAPTO SUBSTITUTED THIAZOLES

Compound	a'	b'	c'	d'	e'	f'	g'	h'
Sulphur 1	0.2701	0.3004	0.2879	0.3010	0.3157	0.3373	0.3230	0.3497
C 2	-0.0641	-0.0819	-0.0718	-0.0822	-0.0759	-0.0814	-0.0683	-0.0730
Nitrogen 3	-0.4544	-0.4747	-0.4506	-0.4396	-0.4790	-0.4784	-0.4526	-0.4839
C 4	0.0984	0.0984	0.0824	0.0895	0.0949	0.1039	0.0831	0.0983
C 5	-0.3901	-0.4115	-0.4034	-0.4181	-0.4113	-0.4300	-0.4315	-0.4406
C-Mercapto 2	-	-0.4115	-	-	0.1131	0.1097	-	0.1196
C-mercapto 4	-	-	0.1234	-	0.1262	-	-0.1541	0.1557
C-Mercapto 5	-	-	-	0.1286	-	0.1335	0.1541	0.1559

ionization potentials (IPs) decrease in the case of compounds **a-h** as expected from those listed in Table-6.

The 2,4,5-trimethyl thiazole (compound **h**) is predicted to be the most reactive with least HOMO-LUMO energy gap of all the thiazole systems and, respectively C2, C4, are the most preferential sites for nucleophilic attack and C5 for electrophilic attack (Table-4).

These results are in close agreement with the experiment¹⁹ and we found in literature that the majority of tri-substituted thiazoles have an important biological activity (3, 4, 19).

It is also noted that the methyl substituent (donor effect) has the effect of increasing the energy of the HOMO, with little change of the LUMO (Table-4).

In the present work, we have studied mercapto substituted thiazoles along the same line of methyl substituted thiazoles for a comparative study. Heat of formation which is approximately 143 Kcal/mol is increased, for each addition of mercapto group irrespective of sulfur in the ring.

In mono-substituted mercapto derivatives, 4-mercapto thiazole (compound **c'**) is predicted to be more chemically reactive than 5- mercapto thiazole and 2- mercapto thiazole on the basis of least HOMO-LUMO energy gap (Table-5). The carbon 5 in 4-mercapto thiazole shows a maximum negative charge (-0.4034) leading to favoured site for electrophilic attack Table-6. In disubstituted mercapto derivatives, 4,5-dimercapto thiazole (compound **g'**) seems to be more reactive

than the other two compound **e'** and **f'**, due to least HOMO-LUMO energy gap (11.41) (Table-5). For nitrogen atom the negative atomic charge varies very little, for all mercapto derivatives (Table-7).

It is noted that the mercapto substituent (attractor effect) lowers the energies of HOMO and LUMO. Its influence on the energy of the LUMO is more important (Table-5).

Study of structure and physico-chemical properties relationship for thiazoles derivatives: We have studied six physico-chemical proprieties of thiazole derivatives using HyperChem. We will continue this work in the future by a quantitative calculation. These properties are van der Waals-surface-bounded molecular volume, the log of the octanol-water partition coefficient (log p), polarizability, solvent-accessible surface bounded molecular volume and molecular mass (M). Calculation of log p is carried out using atomic parameters derived by Ghose and coworkers²⁰.

Computation of molar refractivity was made *via* the same method as log p. Ghose and Crippen presented atomic contributions to the refractivity²¹. Solvent-accessible surface bounded molecular volume and van der Waals-surface-bounded molecular volume calculations are based on a grid method derived by Bodor *et al.*²², using the atomic radii of Gavezzotti²³.

Polarizability was estimated from an additivity scheme given by Miller²⁴ with a 3 % in precision for the calculation, where different increments are associated with different atom types. Hydration energy is a key factor determining the stability of different molecular conformations²⁵. The calculation is based on exposed surface area and employs the surface area as computed by the approximate method (above), weighted by atom type.

Structural comparison of thiazole derivatives: Based on our conclusions on the effect of substitution on the thiazole molecule, we chose a series of thiazole derivatives (thiazolopyridines); some of them have a biological activity. This series of thiazole derivatives which, have been synthesized and characterized by Anthosen *et al.*²⁶. Initially, we performed a structural comparison of this series (Fig. 3). Fig. 4 shows the favoured conformation in 3D of the compound **3**. These molecules have a weak conformational flexibility, with regard to the other macrocycles of macrolide type²⁷⁻³³. In a window of 2 kcal/mol (MM), only one favoured conformations is found, for each structure.



Fig. 4. 3D Conformation of compound 3 (HyperChem 8.03)

Structure and physico-chemical properties relationship: Polarizability values are generally proportional to surfaces and of volumes. The decreasing order of polarizability for these studied thiazoles is: 5, 7, 4, 6, 8, 3, 2 and 1 (Table-8). The order of polarizability is the same one for volumes, but it is a little different for surfaces. This is due primarily to the folding up of surfaces of some structures compared to the majority of the extended structures. This is also explained by the relation between polarizability and volume for the relatively non polar molecules.

The polarizability of the molecule depends only on its volume, which means that the thermal agitation of non polar molecules does not have any influence on the appearance of dipole moments in these molecules. On the other hand, for the polar molecules, the polarizability of the molecule does not depend solely on volume, but also depends on other factors such as the temperature because of the presence of the permanent dipole³⁴.

Surface and distribution volume of these molecules are definitely higher than those of more polar molecules like the lipopeptides or beta-lactams. For example, Deleu *et al.* used TAMMO software³⁵ on the surfactins C13, C14 and C15 having cores similar to the macrolides. They found that their surfaces vary from 129 to 157 Å²³⁶, contrarily for these thiazoles, surfaces vary from 280.79-434.68 Å². These thiazoles have a great variation of distribution volume, in particular compound **7** and compound **5** which have respective volumes: 668.14 and 663.16 Å³ Table-7. The most important hydration energy in the absolute value, is that of compound **8** (19.27 kcal/mol) and the weakest is that of compound **2** (4.47 kcal/mol) (Table-7). Indeed in biological environments, the polar molecules are surrounded by water molecules. They establish hydrogen bonds between water molecule and these ones. The donor sites of proton interact with the oxygen atom of water and the acceptor sites of proton interact with the hydrogen atom. The

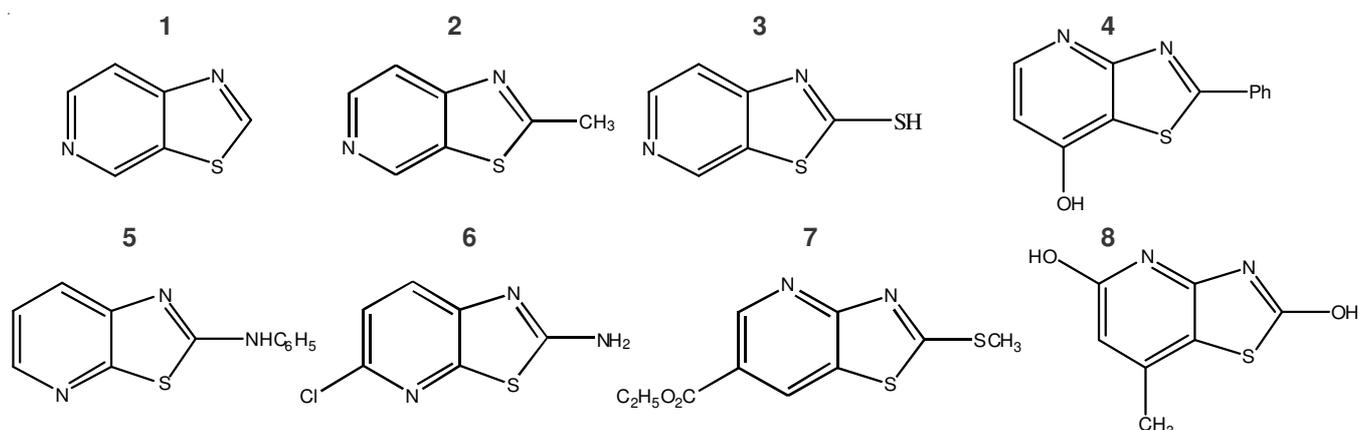


Fig. 3. Structural comparison of the thiazole derivatives

TABLE-8
QSAR PROPRIETIES FOR THIAZOLE DERIVATIVES

Thiazole derivative	Molecular volume (Å ³)	Molecular surface (Å ²)	Partition coefficient (log p)	Hydration energy (Kcal/mol)	Polarizability (Å ³)
1	406.58	280.79	-0.23	-6.07	14.72
2	463.53	313.47	-0.41	-4.47	16.56
3	469.77	319.13	-0.15	-7.37	17.72
4	646.15	412.12	1.10	-13.04	25.02
5	663.16	421.78	1.52	-8.58	25.73
6	492.82	332.01	1.62	-10.46	18.00
7	668.14	434.68	0.79	-7.22	23.95

first corresponds to the composite with the strongest hydrogen bond. These hydrated molecules were dehydrated at least partially before and at the time of their interaction. These interactions of weak energy, which we observe in particular between messengers and receivers, are generally reversible³⁷.

Compound **8** has two donor sites of proton (2 OH) and three acceptor sites of proton (2 N and 1S). On the other hand compound **2** does not possess any donor site, but possesses three acceptor sites of proton (2 N and 1S). The first having higher value, it has two more donor sites of protons. This property supports the first compound, not only by fixing on the receiver, but it activates it more. It is thus an agonist.

Compound **3** presents low coefficient of division (-0.15) and comes after the compound **1** (-0.23). These molecules are the most absorbent products. When the coefficient of division is rather low, it has as a consequence of a better gastric tolerance. Compounds **8** and **6**, which have, respectively higher values 1.82 and 1.62, have capacities to be dependent on plasmatic proteins.

Conclusion

The present work on the thiazoles reveals that the substitution of methyl and mercapto group does not affect the heat of formation but the electronic parameters due to charge disturbance in the ring. The 2,4,5-trimethyl thiazole (compound **h**) is predicted to be the most reactive with least HOMO-LUMO energy gap of all the thiazole systems and, respectively C2, C4, are the most preferential sites for nucleophilic attack and C5 for electrophilic attack. The RM1 and *ab initio* method can be used quite satisfactorily in predicting the chemical reactivity of the molecules and the effect of substitution of either donor or acceptor electron. Compound **1** in the series of thiazole derivatives, presents the lower coefficient of division (log p). This molecule is the most absorbent product. Compound **8** has important hydration energy leading to a better distribution in fabrics.

REFERENCES

- M.K. Lalitha, T. David and K. Thomas, *J. Clin. Epidemiol.*, **66**, 44 (2013).
- M.-H. Tsai, S.-Ru. Wu, H.-Y. Lee, C.-L. Chen, T.-Y. Lin, Y.-C. Huang and C.-H. Chiu, *Int. J. Antimicrob. Agents*, **40**, 151 (2012).
- T.-K. Olszewski and B. Boduszek, *Tetrahedron*, **66**, 8661 (2010).
- A. Geronikaki, P. Vicini, N. Dabarakis, A. Lagunin, V. Poroikov, J. Dearden, H. Modarresi, M. Hewitt and G. Theophilidis, *Eur. J. Med. Chem.*, **44**, 473 (2009).
- M.H. Palmer, R.W. Larsen and F. Hegelund, *J. Mol. Spectros.*, **252**, 60 (2008).
- F. Hegelund, R.W. Larsen and M.H. Palmer, *J. Mol. Spectros.*, **244**, 63 (2007).
- S. Belaidi and M. Mellaoui, *Org. Chem. Int.*, Article ID 254064 (2011).
- O. Abdelmalek, S. Belaidi, M. Mellaoui and R. Mazri, *Asian J. Chem.*, **23**, 1183 (2011).
- W.J. Hehre, Practical Strategies for Electronic Structure Calculations, Wave functions", Inc., Irvine, California (1995).
- E.R. Davidson, *Chem. Rev.*, **91**, 649 (1991).
- Y.C. Martin, Quantitative Drug Design, Marcel Dekker, New York, NY, USA (1978).
- HyperChem (Molecular Modeling System) Hypercube, Inc., Gainesville, FL 32601; USA (2007). <http://www.hyperchem.com/>.
- M.J. Frisch *et al.*, Gaussian 09, Revision B.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT (2010).
- M.W. Wong, K.B. Wilberg and M.J. Frisch, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 1645 (1992).
- V. Barone and C. Adamo, *J. Phys. Chem.*, **99**, 15062 (1995).
- L. Nygaard, E. Asmussen, J.H. Hog, R.C. Maheshwari, C.H. Nielsen, L.B. Petersen, J. Rastrup-Andersen and G.O. Sorensen, *J. Mol. Struct.*, **8**, 225 (1971).
- G.L. Miessler and D.A. Tarr, Inorganic Chemistry, Prentice-Hall, edn. 2, p. 181 (1999).
- A. Weissberger, The Chemistry of Heterocyclic Compounds, John Wiley & Sons, New York (1993).
- L.B. Kier, Molecular Orbital Theory in Drug Research, Academic Press New York, (1971).
- V.N. Viswanadhan, A.K. Ghose, G.N. Revankar and R.K. Robins, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **29**, 163 (1989).
- K. Ghose and G.M. Crippen, *J. Chem. Inf. Comp. Sci.*, **27**, 21 (1987).
- N. Bodor, Z. Gabanyi and C. Wong, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 3783 (1989).
- A. Gavezotti, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 5220 (1983).
- K.J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 8533 (1990).
- T. Ooi, M. Oobatake, G. Nemethy, H.A. Scheraga, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **84**, 3086 (1987).
- H.N. Liu, Z.C. Li and T. Anthosen, *Molecules*, **5**, 1055 (2000).
- S. Belaidi, A. Dibi and M. Omari, *Turkish J. Chem.*, **26**, 491 (2002).
- S. Belaidi, M. Laabassi, R. Gree and A. Botrel, *Scientif. Study Res.*, **4**, 27 (2003).
- S. Belaidi, T. Lanez, M. Omari and A. Botrel, *Asian J. Chem.*, **17**, 859 (2005).
- S. Belaidi, M. Omari, T. Lanez and A. Dibi, *J. Alger. Soc. Chem.*, **14**, 27 (2004).
- S. Belaidi, M. Laabassi, R. Gree and A. Botrel, *Rev. Roum. Chim.*, **50**, 759 (2005).
- S. Belaidi and D. Harkati, *ISRN Org. Chem.*, Article ID 594242 (2011).
- S. Belaidi and N. Melkemi, *Asian J. Chem.*, **25**, 9 (2013).
- B. Yavorski and A. Detlaf, Checklist of Physics, Editions Mir, Moscow, p. 376 (1980).
- TAMMO (Theoretical Analysis of Molecular Membrane Organization) Editions CRC Press: Boca Raton, Florida, USA (1995).
- M. Deleu, Ph.D. Thesis, FUSAGX, Belgique (2000).
- L.B. Kier, Molecular Orbital Theory in Drug Research, Academic Press New York (1981).



Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences

Electronic Structure and Effect of Methyl Substitution in Oxazole and Thiazole by Quantum Chemical Calculations.

Salah Belaidi*, Radhia Mazri, Malika Mellaoui, Aicha Kerassa and Houmam Belaidi.

Group of Computational and pharmaceutical Chemistry, LMCE Laboratory, Department of chemistry, Faculty of sciences, University of Biskra, 07000, Biskra, Algeria.

ABSTRACT

Geometric and electronic structure of oxazole and thiazole and the effect of methyl group substitution in thiazole and oxazole have been studied by PM3, ab initio method and density functional Theory. In the present work, the calculated values, namely net charges, bond length, dipole moments, ionization potentials, electron-affinities and heats of formation are reported and discussed in terms of the reactivity of oxazole and thiazole systems.

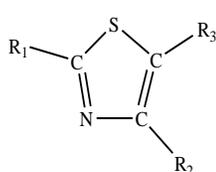
Keywords: PM3, DFT, HOMO, LUMO, oxazole and thiazole.

**Corresponding author*

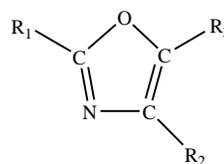
INTRODUCTION

Aromatic heterocyclic compounds containing nitrogen and sulphur have an important role in biological activity of many compounds and industrial uses. These compounds are widely used for manufacturing biocides, fungicides, pharmaceuticals, and dyes. The thiazole moiety represents an important part of vitamin B1 and epothilone, a potent anti-cancer drug. In general, thiazoles and oxazoles are well represented in biomolecules [1, 2].

In this work, we have studied the molecular structures of oxazole and thiazole. The effect of methyl substitution on oxazole systems (Fig.1a) by using the PM3 method [3] which includes valence electrons and quantum methods [4]. For a complete and comparative study, we have taken thiazole systems also (Fig. 1b).



(1a)



(1b)

Fig 1: Scheme of thiazoles (1a) and oxazoles (1b).

- | | |
|-------------------|------------------|
| 1. R1=R2=R3=H | 5.R1=R2=CH3.R3=H |
| 2. R1=CH3.R2=R3=H | 6.R1=R3=CH3.R2=H |
| 3. R1=R3=H.R2=CH3 | 7.R1=H.R2=R3=CH3 |
| 4. R1=R2=H.R3=CH3 | 8.R1=R2=R3=CH3 |

EXPERIMENTAL

All calculations were performed by using HyperChem 8.1 software [5] and Gaussian 09 program package [6]. The geometries of thiazole, oxazole and their methyl derivatives were first fully optimized by molecular mechanics (MM+), a force-field method (rms = 0.001 Kcal /Å). Geometries were fully re-optimized by PM3 method. A parallel study has been made using DFT/B3LYP exchange-correlation potential [7] with 6-31G** basis and Ab initio/HF (6-31G**). The calculated results have been reported in the present work.

RESULTS AND DISCUSSION

The efficiency of PM3 method may be scrutinized by comparison with the results obtained by more elaborate calculation such as ab initio (HF/6-31G**) and DFT(B3LYP/6-31G**).A very good agreement between predicted geometries (bond lengths, bond angles) (Table 1) and corresponding experimental data [8]. Charge densities calculated by the ab initio/HF are similar than DFT/ B3LYP method (Table 2). The geometry of the thiazole and

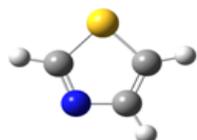
oxazole is planar; dihedral angles are almost equal to zero (Figure 2). Thiazoles are characterized by a larger delocalization of the p-electrons than the corresponding oxazoles and therefore possess larger aromatic character.

Table 1: Calculated bond lengths (angstrom) of oxazole and thiazole

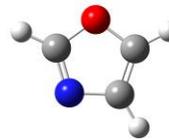
Oxazole	PM3	Ab initio/HF (6-31G**)	DFT/(B3LYP) (6-31G**)	Thiazole	PM3	Ab initio/HF (6-31G**)	DFT/(B3LYP) (6-31G**)
O-C2	1,372	1.329	1.391	S1-C2	1.724	1.727	1.749
C2-N	1,326	1.268	1.301	C2-N3	1.304	1.275	1.300
N-C4	1.416	1.388	1.417	N3-C4	1.372	1.378	1.377
C4-C5	1.368	1.33	1.353	C4-C5	1.367	1.342	1.365
C5-O	1.379	1.355	1.404	C5-S1	1.713	1.726	1.733

Table 2: Net charge distribution of oxazole and thiazole

Oxazole	Ab initio/HF (6-31G**)	DFT(B3LYP) (6-31G**)	Thiazole	Ab initio/HF (6-31G**)	DFT/(B3LYP) (6-31G**)
O	-0.527	-0.439	S1	0.270	0.245
N	-0.387	-0.317	C2	-0.064	-0.075
C2	0.519	0.429	N3	-0.454	-0.362
C4	-0.022	-0.017	C4	0.098	0.101
C5	0.107	0.124	C5	-0.390	-0.301



(a)



(b)

Fig 2: 3D conformation of thiazole (a) and oxazole (b) (Gauss View 5.0.8)

The calculated values of methyl substituted oxazole and thiazole systems are given in Tables 3-6. In Tables 3, heat of formation, dipole moment, HOMO (highest occupied molecular orbital), LUMO (lowest unoccupied molecular orbital) and their difference (ΔE) are reported for oxazole, thiazole and its methyl derivatives.

It can be seen from the heat of formation data that approximately 9 kcal/mol is increased at each addition of methyl group, in the base compound oxazole irrespective of the number of substitutions.

The ionization potential values in compounds 1–8 show a decreasing trend which depicts increasing trend in the easy flow of charges in higher energy states of these compounds. Oxygen and nitrogen contribute eight and seven electron density of oxazoles, respectively.

The negative atomic charge on oxygen is increased considerably for methyl derivatives, but on nitrogen is enhanced except for compounds 4 (Table 4).

In the monosubstituted methyl group category, the 5-methyl oxazole (compound 4) shows maximum charge on 2th position carbon (0.390) which leads to nucleophilic substitution (Table 4). This is further supported by the least HOMO-LUMO energy gap (13.76) (Table 3) which depicts the chemical reactivity of the compound; the higher is the HOMO-LUMO energy gap, the lesser is the flow of electrons to the higher energy state, making the molecular hard and less reactive.

On the other hand in lesser HOMO-LUMO gap, there is easy flow of electrons to the higher energy state making it softer and more reactive (HSAB principle: hard and soft acids and bases). Hard bases have highest occupied molecular orbitals (HOMO) of low energy, and hard acids have lowest unoccupied molecular orbitals (LUMO) of high energy [9]. Compound 4 also shows maximum dipole moment value. These results are in close agreement with the experiment [10].

In the case of dimethyl-substituted, oxazole the C-2-position (compound 6) shows maximum charge (0.564), least HOMO-LUMO energy gap (13.58), and high dipole moment value (Table 3) which leads to preferential site of nucleophilic attack.

This conclusion finds support from experimental evidence. In search of basicity, N atom is predicted to be the main basic centre of the oxazole systems in accordance with the electron densities (Table 4).

The C–H hyperconjugation is the principal mode of electron release by the methyl group (pseudohetero atom) and stabilizes excited states more than ground state [11].

In the order of increasing number of conjugated methyl groups, ionization potentials (IPs) decreases in the case of compounds 1–8 as expected from those listed in (Table 3).

The 2, 4, 5-trimethyl oxazole (compound 8) is predicted to be the most reactive with least HOMO-LUMO energy gap of all the oxazole systems and, respectively, C2, C4, and C5 are the most preferential sites for nucleophilic attack (Table 4).

These results are in close agreement with the experiment, [10] and we found in our literature that the majority of trisubstituted oxazoles have biological activity [10,12,13,14].

We note also that the methyl substituent (donor effect) has the effect of increasing the energy of the HOMO, with little change of the LUMO (Table 3).

Table 3: Energies of oxazole and its derivatives

System	Heat of formation Kcal/mol	-HOMO (eV)	LUMO (eV)	ΔE (eV)	$\mu(D)$
1 Oxazole	-1.58	9.534	4.491	14.024	1.58
2 2-methyl oxazole	-10.57	9.180	4.629	13.811	1.38
3 4-methyl oxazole	-11.22	9.222	4.678	13.900	1.35
4 5-methyl oxazole	-10.40	9.064	4.691	13.755	2.16
5 2,4-dimethyl oxazole	-20.19	8.908	4.804	13.709	1.06
6 2,5-dimethyl oxazole	-19.32	8.747	4.801	13.578	1.88
7 4,5-dimethyl oxazole	-19.95	8.780	4.854	13.634	1.89
8 2,4,5-trimethyl oxazole	-28.86	8.497	4.956	13.454	1.57

Table 4: Net atomic charges on ring atoms for oxazole compounds 1-8

Compound	1	2	3	4	5	6	7	8
Oxygen	-0.5273	-0.5584	-0.5338	-0.5558	-0.5626	-0.5839	-0.5619	-0.5910
C-2	0.3869	0.5754	0.3910	0.3902	0.5701	0.5642	0.3948	0.5685
Nitrogen	-0.5190	-0.5495	-0.5300	-0.5105	-0.5653	-0.5455	-0.5289	-0.5663
C-4	-0.0217	-0.0188	0.1385	-0.0422	0.1426	-0.0288	0.1185	0.1230
C-5	0.1069	0.1024	0.0890	0.2914	0.0841	0.2899	0.2743	0.2709
C-methyl 2	—	-0.3949	—	—	-0.3768	-0.3769	—	-0.3759
C-methyl 4	—	—	-0.3437	—	-0.3436	—	-0.3413	-0.3410
C-methyl 5	—	—	—	-0.3733	—	-0.3734	-0.3676	-0.3675

In the present work, we have studied methyl substituted thiazoles (Fig. 1) along the same line of oxazoles is for a comparative study. It is interesting to note that the heat of formation data that approximately 28 kcal/mol is increased at each addition of methyl group in the base compound thiazole irrespective of the number of substitutions.

The ionization potential values in compounds 1–8 show a decreasing trend, which means increasing trend in the easy flow of charges in higher energy states of these compounds. Sulfur and nitrogen contribute 16 and 7 electron density of thiazoles, respectively.

In the mono-substituted methyl group category, the 4-methyl thiazole (compound 3) showing maximum charge on 5th position carbon (-0.433) which leads to electrophilic substitution (Table-6). This is further supported by the least HOMO-LUMO energy gap (12.63) (Table-5) which depicts the chemical reactivity of the compound; higher is the HOMO-LUMO energy gap, lesser is the flow of electrons to the higher energy state, making the molecule hard and less reactive.

On the other hand in lesser HOMO-LUMO gap, there is easy flow of electrons to the higher energy state making it softer and more reactive (HSAB principle: hard and soft acids and bases). Hard bases have highest occupied molecular orbitals (HOMO) of low energy and hard acids have lowest-unoccupied molecular orbitals (LUMO) of high energy [15,16].

Compound 3 also shows a high dipole moment value. These results are in close agreement with the experiment [17].

In the case of dimethyl substituted thiazole the C4 position (compound 7) shows a maximum positive charge (0.234), least HOMO-LUMO energy gap (12.46) and high dipole moment value (Table 5) which leads to preferential site of nucleophilic attack.

This conclusion finds support from experimental evidence. In search of basicity, N atom is predicted to be the main basic centre of the thiazole systems in accordance with the electron densities (Table-6). The C-H hyper-conjugation is the principal mode of electron release by the methyl group (pseudo-hetero atom) and stabilizes excited states more than ground state [11].

In the order of increasing number of conjugated methyl groups, ionization potentials (IPs) decrease in the case of compounds 1-8 as expected from those listed in (Table-5).

The 2,4,5-trimethylthiazole (compound 8) is predicted to be the most reactive with least HOMO-LUMO energy gap of all the thiazole systems and, respectively C2,C4,are the most preferential sites for nucleophilic attack and C5 for electrophilic attack (Table-4).

These results are in close agreement with the experiment[11] and we found in literature that the majority of tri-substituted thiazoles have an important biological activity [11,18,19].

It is also noted that the methyl substituent (donor effect) has the effect of increasing the energy of the HOMO, with little change of the LUMO (Table-4).

The 2-D and 3-D electrostatic potential and charge density maps are reported in support of our theoretical studies for the selected compounds.

Table 5: Energies of thiazole and its derivatives

	System	Heat of formation Kcal/mol	-HOMO (eV)	LUMO (eV)	ΔE (eV)	$\mu(D)$
1	Thiazole	259.667	9.468	3.348	12.816	1.552
2	2-Methyl thiazole	287.121	9.135	3.512	12.647	1.036
3	4-Methyl thiazole	285.574	9.117	3.508	12.625	1.124
4	5-Methyl thiazole	359.742	9.174	3.462	12.636	1.843
5	2,4-Methyl thiazole	313.079	8.821	3.668	12.489	0.616
6	2,5-Methyl thiazole	314.204	8.862	3.620	12.482	1.310
7	4,5-Methyl thiazole	313.413	8.862	3.602	12.464	1.526
8	2,4,5-Methyl thiazole	340.939	8.592	3.758	12.350	0.950

Table 6: Net atomic charges on ring atoms for thiazole compounds 1-8

Compound	1	2	3	4	5	6	7	8
Sulphur 1	0.2701	0.2669	0.2693	0.2660	0.2503	0.2480	0.2498	0.2399
C 2	-0.0641	0.0962	-0.0694	-0.0753	0.0840	0.0810	-0.0744	0.0861
N3	-0.4544	-0.4993	-0.4778	-0.4561	-0.5025	-0.4841	-0.4655	-0.5024
C4	0.0984	0.0994	0.2645	0.0723	0.2579	0.0787	0.2342	0.2436
C5	-0.3901	-0.4131	-0.4337	-0.2446	-0.4284	-0.2509	-0.2777	-0.2796
C-Methyl 2	–	-0.4038	–	–	-0.3875	-0.3868	–	-0.3871
C-Methyl 4	–	–	-0.3742	–	-0.3563	–	-0.3565	-0.3568
C-Methyl 5	–	–	–	-0.3751	–	-0.3585	-0.3541	-0.3539

CONCLUSION

The present work on the oxazole and thiazole systems reveals that the substitution of methyl group does not affect the heat of formation but the electronic parameters due to charge disturbance in the ring. The 5-methyl and 2,5-dimethyl substituted oxazole compounds are found to be more reactive and in thiazoles it is 4-Methyl thiazole and 4,5-Methyl thiazole. The PM3 molecular orbital and density functional methods can be used quite satisfactorily in predicting the chemical reactivity of the molecules and the effect of substitution of either electron donating or electron withdrawing groups.

REFERENCES

- [1] Hegelund F, Wugt Larsen b R, Palmer M H. *J Mol Spectroscopy* 2007; 244: 63–78.
- [2] Garbarczyk J, Kamyszeka G, Boese R. *J Mol Str* 1999; 479: 21–30.
- [3] Stewart JJP. *J Comp Chem* 1989; 221: 20.
- [4] Hehre W J. *Practical Strategies for Electronic Structure Calculations* Wave function Inc Irvine California 1995.
- [5] Hypercube, Inc. *Hyper Chem Molecular Modeling System* USA 2007.
- [6] Frisch M J, Trucks G W, Schlegel H B, Scuseria G E, Robb M A, Cheeseman J R, Scalmani G, Barone V, Mennucci B, Petersson G A, Nakatsuji H, Caricato M, Li X, Hratchian H P, Izmaylov A F, Bloino J, Zheng G, Sonnenberg J L, Hada M, Ehara M, Toyota K, Fukuda R, Hasegawa J, Ishida M, Nakajima T, Honda Y, Kitao O, Nakai H, Vreven T, Montgomery J A, Peralta J E, Ogliaro F, Bearpark M, Heyd J J, Brothers E, Kudin K N, Staroverov V N, Kobayashi R, Normand J, Raghavachari K, Rendell A, Burant J C, Iyengar S S, Tomasi J, Cossi M, Rega N, Millam J M, Klene M, Knox J E, Cross J B, Bakken V, Adamo C, Jaramillo J, Gomperts R, Stratmann R E, Yazyev O, Austin A J, Cammi R, Pomelli C, Ochterski J W, Martin R L, Morokuma K, Zakrzewski V G, Voth G A, Salvador P, Dannenberg J J, Dapprich S, Daniels A D, Farkas Foresman J B, Ortiz J V, Cioslowski J, Fox D J. *Wallingford CT* 2009.
- [7] Becke A D. *J Chem Phys* 1993; 5648: 98.



- [8] Nygaafu L, Asmussen E, Hog J H, Maheshwari R C, Nielsen C H, Petersen I B, Rastrup-Andersen J, Sorensen G . J Mol Str 1971; 8: 225-233
- [9] Miessler G L, Tarr D A. Inorganic Chemistry, Upper Saddle River NJ USA 2nd edition 1999.
- [10] Weissberger A. The Chemistry of Heterocyclic Compounds John Wiley & Sons, New York NY USA 1993.
- [11] Kier LB. Molecular Orbital Theory in Drug Research Academic Press New York NY USA 1971.
- [12] Agirbas H, Guner S, Budak F et al. Bioorg Med Chem 2007; 15: 2322–2333.
- [13] Shablykin O V, Brovarets V S, Drach B S. Russian J Gen Chem 2007; 77: 1308–1309.
- [14] Martin YC. Quantitative Drug Design, Marcel Dekker, New York, USA 1978.
- [15] Nygaard L, Asmussen E, Hog J H, Maheshwari R C, Nielsen C H, Petersen L B, Rastrup-Andersen J, Sorensen G O. J Mol Str 1971; 8: 225.
- [16] Miessler G L, Tarr D A. Inorg Chem 1999; 2: 181.
- [17] Weissberger A. The Chemistry of Heterocyclic Compounds, John Wiley & Sons New York 1993.
- [18] Olszewski T K, Boduszek B. Tetrahedron 2010; 66: 8661.
- [19] Geronikaki A, Vicini P, Dabarakis N, Lagunin A, Poroikov V, Dearden J, Modarresi H, Hewitt M, Theophilidis G. Eur J Med Chem 2009; 44: 473.

ملخص

العمل الحالي يحتوي على بحوث أساسية وأصلية على فئتين من المركبات، الأكسازولات، و الثيازولات بهدف التنبؤ بالتفاعل الكيميائي والنشاط البيولوجي في الجزيئات الجديدة النشطة بيولوجيا.

أساليب النمذجة الجزيئية المستخدمة في عملنا: PM3، (HF/ 6-31** G) و. (DFT/ B3LYP/6-31** G) و قد استخدمت هذه الأساليب لتحديد العوامل الهيكلية والإلكترونية و العوامل الطاقة المرتبطة بالجزيئات المدروسة.

هذه الدراسة بينت نتائج مماثلة بين هذه الأساليب المختلفة للحساب، وطبيعة نوع مستبدل (المانح،المستقبل) الذي يؤثر على العوامل الإلكترونية والطاقة للنواة الأساسية للفئتين من المركبات. و في الواقع، هذه الدراسة تسمح لنا بالتنبؤ بالفاعلية الكيميائية لهذين النوعين من المشتقات الحلقية غير المتجانسة. دراسة نوعية للعلاقة هيكل – خاصية قدمت أيضا لسلسلتين من مشتقات الأكسازولات، و الثيازولات النشطة بيولوجيا. الجزيئات المستخدمة في هذه الدراسة لها نشاط دوائي و طبيعة المجموعات على الهيكل الحلقي الجزيئات المدروسة تؤثر على خصائصها الفيزيائية، وبالتالي على خصائصها الدوائية.

Résumé

Le présent travail comporte une recherche fondamentale et originale sur deux classes de composés, les oxazoles et les thiazoles, dans le but est de prédire la réactivité chimique et l'activité biologique dans des nouvelles molécules bioactives.

Les méthodes de modélisation moléculaire utilisées dans notre travail sont : PM3, (HF/ 6-31** G et DFT /B3LYP/6-31** G). Ces méthodes ont été utilisées pour déterminer les paramètres structuraux, électroniques et énergétiques associés aux molécules étudiées.

Cette étude présente des résultats similaires entre ces différentes méthodes de calcul, la nature de type de substituant (donneur, accepteur) influe sur les paramètres électroniques et énergétiques du noyau de base des deux classes de composés. En effet, cette étude nous permet de prédire la réactivité chimique des dérivés de deux types de molécule. Une étude qualitative de la relation structure -activité a été effectuée également pour une séries bioactives de dérivés des thiazoles. Les molécules utilisées dans cette étude possèdent des activités pharmacologiques. La nature des groupements sur le noyau des molécules étudiées affecte leurs propriétés physicochimiques et par conséquent sur leurs propriétés pharmacologiques.

Abstract

This work involves a fundamental and original research on two classes of compounds, oxazoles and thiazoles; the aim is to predict the chemical reactivity and biological activity expected in new bioactive molecules.

The molecular modeling methods used in our work are: PM3, (HF/ 6-31** G) and DFT /B3LYP/6-31** G). These methods were used to determine the structural parameters, electronics and energy associated with molecules studied.

This study shows similar results between these various methods of calculation. The nature of such substituent (donor, acceptor) affects the electronic and energy parameters of basic structure of two classes. Indeed, this qualitative study allows us to predict the chemical reactivity of derivatives of two types of heterocycles. A qualitative study of the structure-activity has been carried out for a two series of bioactive derivatives of oxazole and thiazole. The molecules used in this study have pharmacological activities. The nature of the groups on the core molecules studied affects their physico-chemical properties and by consequence on their pharmacological properties.