

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

MELLAOUI Malika

En vue de l'obtention du diplôme de :

DOCTORAT EN SCIENCES

Option :

Chimie théorique et pharmaceutique

Intitulée :

*Analyse des relations structures propriétés pour des
dérivés de la céphalosporine et de l' oxazole*

Soutenue le : 30 novembre 2014

Devant la commission d'Examen

M. Mahmoud Omari	prof	Université de Biskra	Président
M. Salah Belaidi	Prof	Université de Biskra	Directeur de thèse
M. Abdou Boucekkine	Prof	Université de Rennes1	Examineur
M. Ammar Dibi	Pof	Université de Batna	Examineur
M. Lotfi Belkhiri	Prof	Université de Constantine	Examineur
M. Djamel Barkat	Prof	Université de Biskra	Examineur

À ma mère ...

À ma mère ...

À ma mère...

À mon père

À mon mari

À mes sœurs

À mes frères

À tous ceux qui me sont chers

Remerciements

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

Je tiens à remercier en premier lieu mon directeur de thèse Mr Salah BELAIDI, Chef de l'équipe de chimie informatique et pharmaceutique et Professeur au Département des Sciences de la Matière, Faculté des Sciences exactes et Sciences de la nature et de la vie, Université Mohamed Khider de Biskra. Un très grand merci pour sa patience sa disponibilité et sa très grande qualité critique vis à vis de mon travail ; sa rigueur et son esprit de synthèse, m'ont considérablement aidé à finaliser mon travail et rédiger cette thèse. Je lui exprime mon entière reconnaissance et mon profond respect.

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 Abdou BOUCEKKINE Professeur à l'Université de Rennes1,à Mr Ammar DIBI, Professeur à l'Université de Batna,à Mr Lotfi BELKHIRI Professeur à l'Université de Constantine 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.

Sommaire

Liste des tableaux.....	5
Liste des figures.....	6
Liste des principales abréviations.....	7
Introduction générale.....	8
I. Généralités sur les céphalosporines et les oxazoles.....	12
I-1. Généralités sur les maladies infectieuses.....	12
I-1.1. Structure et des bactéries.....	13
I-2. rappel sur les antibiotiques.....	15
I-2-1. Introduction.....	15
I-2-2. Définition.....	16
I-2-3. Utilisations de antibiotiques.....	17
I-2-4. Classification des antibiotiques.....	17
I-2-5. Pharmacodynamique des antibiotiques.....	18
I-2-6. Résistance bactérienne aux antibiotiques.....	19
I-3. Céphalosporines Antibiotiques.....	23
I-3-1. Introduction.....	23
I-3-2. Structure chimique.....	23
I-3-3. Sources et utilisations.....	24
I-3-4. Propriétés physicochimiques.....	25
I-3-5. Mode d'action.....	26
I-3-6. Classification des céphalosporines.....	27
I-3-7. Pharmacocinétique des céphalosporines.....	29
I-3-8. Des exemples d'étude des céphalosporines.....	30
I-4. Oxazole.....	32
I-4-1. Introduction.....	32
I-4-2. Définition de l'oxazole.....	33
I-4-3. Définition et généralités sur les aromes.....	33
I-4-4. Antifongiques.....	33
I-4-5. Des exemples d'étude des oxazoles antibiotiques.....	34
Références bibliographiques.....	36

II	Modelisation moléculaire.....	38
II-1.	Introduction.....	38
II-2.	Méthodes de la mécanique quantique.....	39
II-2-1.	Base de la mécanique quantique.....	39
II-2-2.	Approximation de Born-Oppenheimer.....	40
II-2-3.	Fonction d'onde électronique.....	41
II-2-4.	Méthode quantique : Ab initio.....	41
II-2-5.	Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT).....	46
II-2-6.	Méthodes semi-empiriques.....	47
II-3.	Mécanique moléculaire.....	49
II-3-1.	Energie d'interaction entre atomes liés.....	50
II-3-2.	Energie d'interaction entre atomes non liés.....	52
II-3-3.	Quelques exemples de champs de force utilisés dans la mécanique moléculaire.....	53
II-4.	Dynamique moléculaire.....	55
II-4-1.	Introduction.....	55
II-4-2.	Principes de la dynamique moléculaire.....	55
II-4-3.	Applications de la dynamique moléculaire.....	57
II-5.	Comparaison sommaire des différentes methods.....	58
II-6.	méthode de recherche des minima.....	59
II-6-1.	Introduction.....	59
II-6-2.	Algorithmes de minimization.....	59
II.6.3.	La méthode de "Steepest descent.....	60
II.6.4.	La méthode du gradient conjugué.....	60
II.6.5.	La méthode à dérivée seconde.....	61
II-7.	Domaine d'application de la modélisation moléculaire.....	61
II-7-1.	Introduction.....	61
II-7-2.	Etude de structures.....	62
II-7-3.	Interprétation de la réactivité.....	62
II-8.	Programmes utilisés et matériels.....	63
	Références bibliographiques.....	64
III.	Etude des propriétés structurales, électroniques et de la relation structure- propriété de la molécule céphalosporine et ses dérivés.....	68
III -1	Introduction.....	68
III -2	Méthodes de calcul utilisées.....	69

III.4	Etude de l'effet de la substitution sur le noyau de base de la Céphalosporine.....	71
III.4.1	Effet d'un substituant électrodonneur (méthyle).....	73
III -5	Etude de la relation structure -propriétés d'une série des molécules bioactives des dérivés de céphalosporine.....	76
III.5.1	Sélection d'une série bioactives de cephalosporin.....	76
III.5.2	Paramètres caractérisant la structure moléculaire.....	78
III.5.3	Résultats et discussions.....	83
III.6	Conclusion.....	85
	Références bibliographiques.....	86
IV.	Étude des propriétés structurales, électroniques et de la relation structure-propriétés d'oxazole et ses derive.....	88
I V -1.	Introduction.....	88
I V -2.	Méthodes de calculs utilises.....	89
I V -3.	Etude des propriétés structurales et électroniques de noyau De base des Oxazoles.....	89
I V-4.	Etude de l'effet de la substitution sur le noyau de base d'oxazole.....	91
	I V.4.1. Effet d'un substituant électrodonneur (méthyle).....	93
	I V.4.2. Effet d'un substituant électroattracteurs (cyanure).....	95
I V-5.	Etude de la relation structure-propriétés d'une série des molécule Bioactives des dérivés d'oxazole.....	96
	I V.5. 1 Sélection d'une série bioactives des oxazoles.....	96
	I V. 5.2 Résultats et discussion.....	98
I V -6	Conclusion.....	100
	Références bibliographiques.....	101
	Conclusion generale	102
	Annexe a.....	104
	Annexe b.....	109
	Annexe c.....	116
	Annexe d.....	123

Liste des figures

I -1	Les différentes morphologies des bactéries.....	13
I -2	La structure d'une bacteria.....	13
I -3	Schématisation des deux types de parois cellulaires bactériennes à Gram positif et negative....	15
I-4	Représentation des quatre principales classes de b-lactamines obtenues par Substitution ou fixation d'hétérocycles à partir du noyau b-lactame (au centre).....	23
I-5	Structure des céphalosporines.....	24
I-6	Composition de la paroi d'une bactérie Gram.....	26
I-7	Mécanisme d'action des β -lactamines.....	27
1-8	Mécanisme d'action du linézolide.....	35
II-1	Energie d'élongation entre deux atomes liés.....	50
II-2	Energie de déformation des angles de valence.II-3 Angle dièdre formé par les atomes 1- 2-3-4.	51
II-3	Energies de torsion.....	52
III -1	Conformation 3D du noyau de base des céphalosporines (GaussView 5.09).....	70
III --2	Deux séries de céphalosporines substituées.....	72
III -3	Représentation de densité de charge totale de 2endo, 4-diméthyl-céphalosporine (HF / 6.31G ** par Hyperchem8.03.....	75
III-4	Structure chimique des dérivés de céphalosporine.....	77
III-5	Atome entouré par une grille.....	78
III-6	Atomes A, B et la zone de recouvrement X.....	79
III-7	La liaison hydrogen.....	80
III-8	Polarité des différents milieux cellulaires.....	82
I V -1	Conformation 3D du noyau de base des oxazoles (HyperChem 8.03).....	89
I V -2	Deux séries des oxazoles substituées.....	91
I V -3	Les orbitales moléculaires HOMO et LUMO de composé (4) par la method (ABintio).....	93
I V -4	Les orbitales moléculaires HOMO et LUMO De composé (6) par (ABinitio).....	94
I V -5	Structure chimique des dérivés d'oxazole.....	97

Liste des tableaux

I -1	principale résistance naturelle.....	21
I-2	paramètres pharmacocinétiques du linézolide après administration orale ou Intraveineux ...	35
III-1	Longueurs des liaisons (angström) du noyau de base des Céphalosporines.....	70
III-2	Charges nettes du noyau de base des céphalosporines.....	70
III-3	Angles de torsion du noyau de base des céphalosporines.....	71
III-4	Paramètres énergétiques et les moments dipolaires des dérivés de céphalosporine.....	73
III-5	Les charges atomiques nettes pures les céphalosporines substituées méthyliques (1-8).....	74
III-6	Les charges atomiques nettes pour les céphalosporines substituées méthyliques (9-16).....	74
III-7	Propriétés physicochimiques des dérivés de céphalosporine.....	78
I V -1	longueurs des liaisons (angström) du noyau de base des oxazoles.....	90
I V -2	Angles de torsion du noyau de base des oxazoles.....	90
I V -3	Charges nettes du noyau de base des oxazoles.....	90
I V -4	Paramètres énergétiques et les moments dipolaires des dérivés d'oxazole (série 1).....	92
I V -5	Paramètres énergétiques et les moments dipolaires des dérivés d'oxazole (série 2)	92
I V -6	Valeurs des charges nettes atomiques pour les dérivés méthyléniques d'oxazole.....	94
I V -7	Valeurs des charges nettes atomiques d'oxazole et ses dérivés de cyanure (série2).....	95
I V -8	les Propriétés physicochimiques des dérivés d'oxazoles.....	98

Liste des principales abréviations

PG	peptidoglycane
LPS	lipopolysaccharides
Gram (+)	bactéries retiennent les colorants de gram.
Gram (-)	bactéries ne retiennent pas les colorants de gram.
CMI	concentration minimale inhibitrice)
SFM	La Société Française de Microbiologie
7-ACA	7-aminocéphalosporanique
RCP	Résumés des Caractéristiques du Produit
PBP	Penicillin Binding Proteins
IM	administrées au intra –musculaire
IV	intra –veineuse
C2G	deuxième génération
ORL	oto-rhino-laryngologiste
RNA	ribonucleic acid
3D	trois dimensions
DFT	density functional theory.
DM	Dynamique moléculaire.
ΔE	écart énergétique.
CI	la méthode d'interaction de configuration
MP	la méthode de perturbation de Moller-Plesset
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital.
CC	la méthode Coupled-Cluster
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital.
B3LYP	Beck3-Parametr Lee-Yang-Parr
LCAO	Linear combination of atomic orbitals.
μ	moment dipolaire.
MC	Monte Carlo.
MM	Micanique moléculaire /2 (champ d'allinger n° 2).
QSAR	Quantitative Structure-activity Relationships
Log P	coèfficient de partage.

Introduction générale

La recherche et la synthèse de nouveaux composés chimiques sont aujourd'hui souvent basées sur l'utilisation de l'informatique associée à une étude par la chimie computationnelle qui est devenue indispensable pour le développement de nouveaux composés, matériaux et processus. Ainsi un nouvel outil est apparu permettant à tout chimiste de mieux appréhender les problèmes liés au domaine moléculaire : la modélisation moléculaire [1, 2].

Les méthodes théoriques utilisées pour l'obtention de modèles permettant de comprendre les propriétés physico-chimiques et les interactions moléculaires sont connues sous le nom de « Modélisation Moléculaire » [3].

La modélisation moléculaire est de plus en plus utilisée aujourd'hui pour étudier, la réactivité chimique [4].

Ces méthodes permettent de fournir des informations complémentaires à celles obtenues par des méthodes expérimentales.

En effet, le premier domaine d'application de la modélisation moléculaire a été historiquement celui de la chimie [4].

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 [5].

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 [5]. L'augmentation toujours plus rapide avec la puissance et la capacité de calcul [6].

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) [7].

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. L'association des variations de l'activité biologique aux paramètres structuraux permet d'obtenir un système d'équations qui donne, pour une série chimique donnée et pour une activité définie, une équation de corrélation. L'intérêt essentiel de cette équation est qu'elle doit permettre de déterminer les valeurs des paramètres qui correspondent à une activité biologique maximale et de prédire l'activité des molécules qui n'ont pas encore été synthétisées [8].

Ce travail de recherche se place dans le contexte d'une quête fondamentale et originale sur deux types de molécules, les céphalosporines et les oxazoles. Le principal objectif de ce travail est l'application de différentes méthodes de la modélisation moléculaire pour prédire les réactivités chimiques et les activités biologiques attendues dans des nouvelles molécules bioactives pour les deux 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 exposer des généralités concernant la classification et les propriétés pharmacologiques des céphalosporines et des oxazoles.

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 la céphalosporine et ses dérivés. Dans ce chapitre nous présentons les résultats d'une étude comparative sur deux méthodes utilisées dans le calcul, la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) et l'ab initio, ainsi, l'effet de la substitution sur les paramètres énergétiques et électroniques du noyau de base de céphalosporine. Nous présenterons également une étude qualitative sur les relations structure-propriétés d'une série bioactive de céphalosporines (travail publié dans: Quantum Matter, Vol.3, 1-7,2014)

Le quatrième chapitre comporte une étude structurale, électronique et énergétique sur l'oxazole et ses dérivés. Dans ce chapitre nous présentons les résultats d'une étude comparative sur deux méthodes utilisées dans le calcul, PM3 et l'ab initio, ainsi que sur l'effet de substitution sur les paramètres énergétiques et électroniques du noyau de base d'oxazole. Nous présenterons également une étude qualitative sur les relations structure-propriétés d'une série bioactive d'oxazoles (travail publié dans: *Organic Chemistry International* Volume 4 (2011), Article ID 254064, 7 pages)

Références bibliographiques

- [1] E. Derety, *J. Mol. Struct.Theochem*, 459, 273 ,1999.
- [2] S. Belaidi, M Omari, T. Lanez et A. Dibi, *J. Soc.Alger. Chim.* 14, 27, 2004
- [3] S.A. Adcock, J.A. McCammon, *Chem. Rev.*, 106, 1589,2006.
- [4] I. Andricioaei , M. Karplus, *Chem .Phys.*, 115,6292 , 2001.
- [5] S .Archer, E. Weir, M. Wilkins, *Am. J. Physiol. Heart .Circ. Physiol*, 294, 570 ,2007.
- [6] C. Hercend, Thèse de doctorat, Université Paris V, 2012.
- [7] P. Bultinck, Hans De Winter, Wilfried Langenaeker, Computational Medicinal Chemistry for Drug Discovery, Jan P. Tollenaere, *Marcel Dekker*, 2004.
- [8] Z.R.Boissier, J.Asselimean, J.P.Zalta “Les antibiotiques, structures et exemples de mode D’action” Herman, Paris ,1993.

CHAPITRE I

Généralités sur les céphalosporines et les oxazoles

I-1.GÉNÉRALITÉS SUR LES MALADIES INFECTIEUSES

Avec le temps, l'expression " Microbiologie médicale" est devenue de plus en plus vague. Actuellement, elle regroupe plusieurs disciplines : la bactériologie, l'immunologie, la virologie, la mycologie et la parasitologie qui sont devenues des disciplines totalement séparées mais elles sont englobées dans le même contexte car elles sont toutes à base d'agents infectieux causant des maladies infectieuses chez l'homme [1].

L'organisme humain, constamment exposé à une multitude de microbes (bactéries, virus, parasites, champignons), possède un système complexe de défense qui lui permet de rencontrer ou d'héberger ces microbes sans leur permettre d'envahir ses tissus [2, 4]. Cependant, dans certaines conditions, l'infection peut entraîner une maladie infectieuse grave [5].

Les maladies infectieuses causées par les bactéries et les champignons affectent des millions de personnes dans le monde entier, et causent de lourdes pertes au niveau économique. Aux Etats Unis seuls, ces pertes sont d'environ 20 billions de dollars par an. De nombreux programmes ont été conduits pour découvrir et développer de nombreux agents antimicrobiens d'origine biologique. Ainsi 27 antibiotiques et 12 antifongiques étaient en développement en 1998 contre les infections bactériennes et fongiques [6], ceci illustre l'effort sérieux exercé pour la lutte contre les maladies infectieuses.

I-1.1. Structure et géométrie des bactéries

On trouve de nombreuses espèces bactériennes qui se distinguent les unes des autres par leur morphologie, leur composition chimique, leur mode de vie et de nombreux autres facteurs, comme leur fonction dans un écosystème. Les morphologies bactériennes peuvent être très variées. Les cellules peuvent être courtes, pratiquement sphériques (cocci ou coques) ou allongées (bacilles). Les bacilles sont essentiellement des cylindres à extrémités hémisphériques mais on en connaît aussi à extrémités fines, pointues (formes en fuseau) ou au contraire planes (bacilles dits « à bouts carrés»). Certains corps bacillaires sont incurvés ou spiralés.

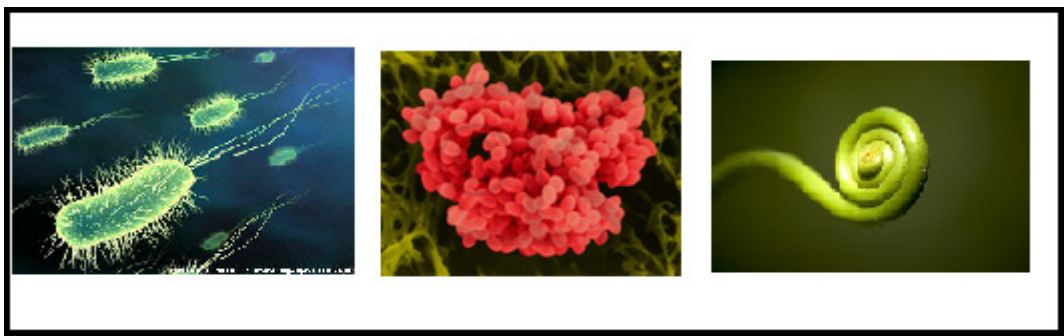


Figure I -1. Les différentes morphologies des bactéries

Afin de se protéger des variations de l'environnement (pression osmotique, température, teneur en oxygène, eau...) les bactéries ont développé une paroi cellulaire particulière. La paroi est une structure rigide et résistante qui entoure le cytoplasme et sa membrane et lui donne sa forme (Figure I-2). [7]

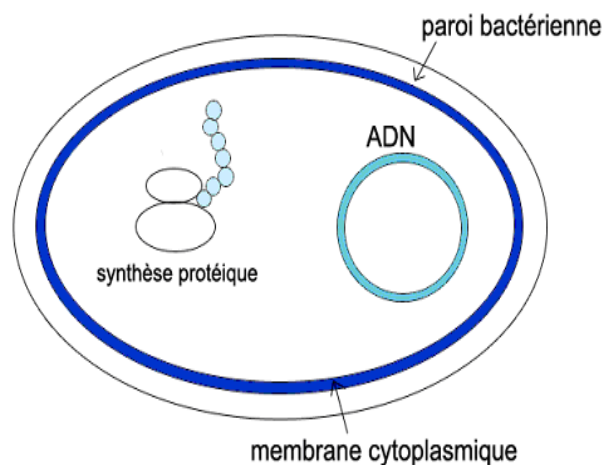


Figure I -2 : structure d'une bactérie

Malgré les variations structurales, la paroi des bactéries contient une molécule originale, le peptidoglycane. Celui-ci constitue une structure très rigide autour de la cellule, c'est un véritable exosquelette responsable de la forme des bactéries. Ce réseau est composé de chaînes de glycanes reliées entre elles par des chaînons peptidiques. La densité du réseau de peptidoglycane (PG) permet de distinguer deux types de bactéries : les bactéries à Gram positif et les bactéries à Gram négatif.

-La paroi des bactéries à Gram positif (Figure I-3) est principalement constituée de peptidoglycane qui constitue un réseau épais; il s'y ajoute également d'autres constituants, notamment des grandes chaînes de polymères secondaires. Les acides teichoïques sont associés au réseau de peptidoglycane et atteignent la surface externe et constituent des antigènes importants. D'autres constituants sont également présents chez certaines espèces : protéines, polysaccharides qui peuvent jouer un rôle important dans les propriétés antigéniques ou dans le pouvoir pathogène.

– La paroi des bactéries à Gram négatif apparaît hétérogène. On distingue une couche interne et une membrane externe, séparées par un espace périplasmique (Figure I-3). La couche interne contient du peptidoglycane qui recouvre la membrane cytoplasmique et dont la structure est comparable à celui des bactéries à Gram positif. Toutefois, il ne contient jamais d'acides téchoïques. Il est le squelette de l'enveloppe et il joue un rôle essentiel pour l'intégrité cellulaire. L'espace périplasmique contient des lipoprotéines qui relient la membrane externe au peptidoglycane et qui participent à la cohésion de la paroi. La membrane externe est constituée d'une double couche phospholipidique dans laquelle flottent des lipopolysaccharides (LPS) et des protéines. Les lipopolysaccharides sont des molécules complexes jouant un rôle important dans les propriétés antigéniques (antigène O) et dans le pouvoir pathogène (endotoxine). Cette membrane externe constitue une barrière qui protège la bactérie mais qui ne s'oppose pas au passage de toutes les molécules. Sa perméabilité est assurée par des protéines membranaires (les porines).

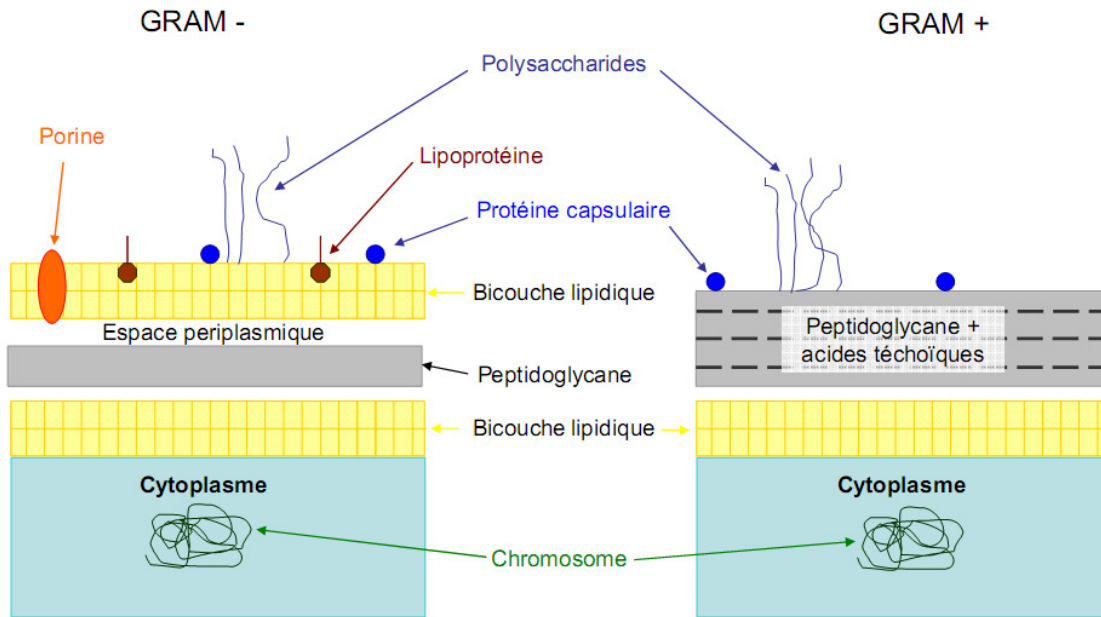


Figure I-3: Schématisation des deux types de parois cellulaires bactériennes à Gram positif et négatif.

I-2.RAPPEL SUR LES ANTIBIOTIQUES

I-2-1. Introduction

Pour soigner les maladies infectieuses, les antibiotiques sont les outils efficaces les plus fréquemment utilisés. Ces composés qui altèrent le fonctionnement normal des bactéries peuvent inhiber leur croissance (antibiotique bactériostatique) ou les détruire (antibiotique bactéricide). [8]

Les antibiotiques sont, dans le sens le plus connu de ce terme les médicaments des maladies infectieuses bactériennes ou mycosiques, c'est à dire des agents antimicrobiens non ou relativement peu toxiques pour l'organisme humain ou animal. Ce qui caractérise l'ensemble de ces agents antimicrobiens, c'est leur mécanisme d'action qui est le support de leur toxicité sélective.

Les antibiotiques agissent, au niveau de certaines structures ou dans diverses réactions métaboliques des micro-organismes, à des niveaux précis, dénommés sites d'action ou cibles moléculaires propres à chacun d'eux [9].

Quatre structures ou processus métaboliques des micro-organismes sont intéressés à différents niveaux : [10]

- certains antibiotiques inhibent la synthèse de la paroi bactérienne.
- d'autres altèrent la membrane cytoplasmique, provoquant des troubles létaux de perméabilité.
- beaucoup perturbent la synthèse protéique au niveau du ribosome.
- certains, enfin, inhibent la synthèse des acides nucléiques.

En dehors des microorganismes du genre *Penicillium*, les bactéries du genre *Streptomyces*, *Pseudomonas*, *Bacillus* produisent de nombreux antibiotiques. En effet, les *Streptomyces* produisent environ deux tiers de tous les antibiotiques connus. L'abondance et la diversité structurale des antibiotiques synthétisés par ces bactéries ne se retrouvent dans aucun autre genre bactérien.

Depuis les années 60, ces antibiotiques naturels peuvent être obtenus par hémisynthèse ou synthèse et peuvent être répertoriés en différentes classes selon leur nature chimique : les β -lactamines, les aminoglycosidiques, les macrolides, les cyclines... 12

I-2-2.Définition

La définition des antibiotiques a connu une évolution dans le temps ainsi : - Waksman (1943) a défini les antibiotiques comme toutes substances chimiques produites par les micro-organismes capables d'inhiber le développement et détruire les bactéries et d'autres micro-organismes.

Les antibiotiques se définissent actuellement comme des molécules antibactériennes synthétiques ou naturelles (d'origine biologique) capables d'inhiber la croissance des bactéries ou les détruire. Ils ont une toxicité sélective ; ils sont toxiques pour les bactéries mais pas pour l'organisme. Les sources principales des antibiotiques sont les champignons, mais aussi les bactéries. Il existe également des antibiotiques entièrement synthétiques.

Les antibiotiques sont définis aussi par leur :

- activité antibactérienne (spectre d'activité)
- toxicité sélective (mode d'action)
- bonne absorption et diffusion dans l'organisme (pharmacocinétique). [11]

I-2-3. Utilisations des antibiotiques

L'utilisation d'un antibiotique force en effet les bactéries à s'adapter ou à disparaître sous l'effet du phénomène appelé pression sélective [12]. Celles qui s'adaptent et survivent sont porteuses de gènes de résistance qu'elles peuvent ensuite transmettre à d'autres.

Les problèmes identifiés lors d'une utilisation inadéquate des antibiotiques sont par exemple, des tests microbiologiques insuffisants au début de traitement et la difficulté de sélectionner un traitement dès lors empirique, où des antibiotiques à large spectre sont souvent prescrits [13].

Les antibiotiques ont été administrés lors d'infections respiratoires d'origine virale, de bronchiolites ou de refroidissement, alors qu'ils n'ont pourtant pas d'effet dans ces pathologies [14, 15].

Dès la disparition des symptômes, le traitement a été souvent interrompu, favorisant la rechute et le renouvellement d'une prescription. Les antibiotiques se sont généralisés comme traitement efficace de lutte contre les infections jusqu'à devenir des médicaments pratiquement banalisés. Ainsi, toute mauvaise utilisation renforce considérablement la pression sélective des bactéries qui s'adaptent et se multiplient.

I-2-4. Classification des antibiotiques

Les antibiotiques peuvent être classés selon plusieurs critères : l'origine, la nature chimique, le mécanisme d'action et le spectre d'action, charge électrique, composition chimique et caractère de résistance bactérienne [16, 19].

Parmi les classifications connues : est classé les antibiotiques comme des grandes familles [20] en citent [21] :

A

- Bacitracine
- Fosfomycine
- Glycopeptides
 - Vacomycine
 - Feicomycine
- Les bêtas lactames ;

Pénicillines
Céphalosporines
Monobactames
Carbapénames

B

- Quinolones
- Rifamycine
- Nitro-imidazoles
- Sulfamides
- Triméthoprim

C

- Macrolides
- Lincosamides
- Synergistines
- tétracyclines
- Aminosides
- Chloramphénicol
- Acide fusidique

D

- Polymyocines

I-2-5. Pharmacodynamique des antibiotiques

I-2-5-1. Généralités

Comme évoqué précédemment, les antibiotiques constituent un groupe de médicaments à part sur le plan pharmacodynamique, leur cible d'action n'étant pas une composante ou une fonction de l'organisme humain mais un organisme non-humain hébergé par le patient. La thérapeutique anti-infectieuse doit donc composer avec des interactions complexes entre les trois entités : médicament, hôte et micro-organisme.

D'une manière simple, l'action d'un antibiotique se manifeste par sa capacité à entraîner la disparition des bactéries responsables de l'infection. Des caractéristiques évoquées plus haut, une double problématique peut être posée :

- -l'action de l'antibiotique est un phénomène populationnel et microscopique qui ne peut être observé directement qu'au laboratoire et non en pratique clinique.
- -l'efficacité in fine d'une antibiothérapie sera évaluée sur un critère clinique c'est-à-dire la guérison de l'infection à l'issue du traitement.

Durant le traitement, l'évaluation de l'efficacité du traitement passera nécessairement par l'utilisation de critères intermédiaires : le dénombrement exact des bactéries survivantes hébergées chez un patient est impossible, et le critère clinique final n'est pas mesurable. Ces critères intermédiaires pourront être cliniques (normalisation de la température corporelle), bactériologiques (négativation des cultures de prélèvements), biochimiques (normalisation des marqueurs de l'infection ou de l'inflammation) et pharmacologiques (atteinte des concentrations plasmatiques dites cibles en terme d'efficacité et de non toxicité) [22, 23].

S'il est impossible de considérer directement la population bactérienne hébergée par le patient et l'effet du traitement sur cette population, il est possible de s'intéresser à l'effet des antibiotiques sur la croissance d'une population de bactéries viables, celle-ci constituant elle-même un modèle de la population de bactéries responsables de l'infection chez le malade. Un antibiotique actif sera capable d'empêcher la croissance voire de réduire le nombre de bactéries présentes dans un milieu de culture, dans des conditions d'utilisation données. Cet effet varie selon les conditions expérimentales, en particulier selon la concentration en antibiotique. Afin de quantifier cette relation entre la concentration d'antibiotique et l'effet observé, on a défini in vitro la concentration minimale inhibitrice ou CMI: la CMI est la plus faible concentration en antibiotique capable d'inhiber toute croissance bactérienne visible, après 18 à 24h d'incubation à partir d'un inoculum de quelques milliers de bactéries (environ 10⁵ en général) [24]. Selon la valeur de la CMI, le germe est classé comme sensible (CMI basse), intermédiaire, ou résistant à l'antibiotique considéré (CMI haute).

I-2-6. Résistance bactérienne aux antibiotiques :

La résistance aux antibiotiques est un phénomène général observé pour toutes les espèces bactériennes rencontrées chez l'homme .C'est la capacité pour une souche bactérienne de croître en présence d'une concentration d'antibiotique supérieure à celle qui inhibe la croissance de la majorité des souches appartenant à la même espèce. Plusieurs études ont établi que l'apparition de la résistance est associée d'une part, à la surconsommation d'antibiotiques et d'autre part, à des traitements trop courts ou trop longs parfois mal dosés [25].

I-2-6.1 Comment une bactérie devient-elle résistante ?

Sur le plan génétique, deux mécanismes ont été identifiés [25] :

***La résistance chromosomique** : elle est moins fréquente et représente 10% des cas de résistances. La mutation survient sur le chromosome bactérien et concerne surtout les informations génétiques qui contrôlent la pénétration des antibiotiques et /ou la structure de la cible moléculaire ; dans ce cas, la résistance est transmise uniquement à la descendance (transmission verticale). Elle est spontanée, rare, indépendante et n'affecte qu'un seul caractère.

La cible intéresse plusieurs antibiotiques d'une même famille, et la résistance est alors croisée entre les molécules de cette famille. En raison de ces caractères, les individus résistants pré-existent au sein d'une population sensible à l'absence de tout traitement, L'antibiotique agit alors comme agent sélecteur des mutants résistants.

Il est possible de prévenir ou diminuer le risque de ces mutants en associant deux antibiotiques de familles différentes. Les mutations sont fréquentes avec les molécules telles que Rifampicine, quinolones qui seront associées à d'autres molécules.

***la résistance plasmidique** : elle représente 90% des cas de résistance et constitue le mécanisme le plus fréquent. La bactérie sensible acquiert une information génétique provenant d'une autre bactérie déjà résistante par l'intermédiaire d'un (plasmide ou transposant) ; dans ce cas, la résistance se transmet aussi d'une bactérie à l'autre (transmission horizontale) et d'une espèce à l'autre.

La résistance plasmidique est contagieuse et épidémique ; elle concerne plusieurs antibiotiques à la fois c'est la multirésistance.

Les gènes de résistance codent pour la production d'enzymes d'inactivation des antibiotiques. Instable, la résistance plasmidique peut perdre son ou ses plasmides soit de façon spontanée, soit par un traitement au cure plasmidique par des agents chimiques comme des sels d'acridine. Toutes les espèces bactériennes sont capables d'héberger un ou plusieurs plasmides. L'utilisation d'un seul antibiotique peut être à l'origine d'une multirésistance. Ainsi au cours des années, l'usage abusif des antibiotiques a contribué à la sélection de nombreux plasmides résistants.

Ce phénomène est particulièrement important à l'hôpital où les bactéries résistances échangent facilement du matériel génétique.

I-2-6-2. Résistance naturelle :

La résistance naturelle ou intrinsèque correspond à la capacité de résister à la présence d'un antibiotique pour toutes les souches d'une espèce ou d'un genre bactérien. La Société Française de Microbiologie (SFM) définit la résistance naturelle comme la caractéristique d'une espèce bactérienne qui se traduit par des concentrations minimales inhibitrices (CMI) supérieures à la concentration critique supérieure des tests de sensibilité pour l'antibiotique concerné.

Habituellement le support de cette résistance est chromosomique. Les mécanismes sont nombreux et décrits pour des cas particuliers par la suite.

Quelques exemples de résistance naturelle sont rassemblés dans le tableau A.1 pour les principales bactéries du cheval [26].

Tableau I.1

Principales résistances naturelles	
<u>Coques Gram +</u> - <i>Staphylococcus</i> spp. - <i>Streptococcus</i> spp.	mécillinam ; aztréonam ; quinolones classiques ; colistine ; polymyxine B. idem + aminosides (bas niveau)
<u>Bacilles Gram+</u> - <i>Rhodococcus equi</i>	Streptogramines ; mécillinam ; aztréonam ; quinolones classiques ; colistine ; polymyxine B.
<u>Bacilles Gram négatif</u> -tous	Oxacilline ; acide fusidique ; vancomycine

I-2-6-3. Résistance acquise :

On oppose à la résistance naturelle, propriété d'espèce ou de genre, la résistance acquise qui est une propriété de souche. Cette dernière correspond à la capacité de supporter une concentration d'antibiotique beaucoup plus élevée que celle supportée par les autres souches de la même espèce. Elle peut s'acquérir soit par mutation chromosomique, soit par acquisition de la même espèce. Elle peut s'acquérir soit par mutation chromosomique, soit par acquisition de matériel génétique exogène [27].

I-2-6-4. Mécanisme de résistance :

Les conditions de l'activité d'un antibiotique peuvent être décrites de la manière suivante [26]:

L'antibiotique doit pénétrer dans la cellule, trouver la cible moléculaire de son action, y parvenir sous forme active et se maintenir au contact de la cible à une concentration suffisante pour inhiber l'agent pathogène.

Les mécanismes de résistance peuvent concerner une ou plusieurs de ces conditions.

Les phénomènes de résistance reposent sur quatre types de mécanismes biochimiques conduisant à l'inefficacité des antibiotiques.

•Modification enzymatique de l'antibiotique :

C'est le mécanisme le mieux connu : avant que l'antibiotique puisse atteindre la cible, il est inactivé ou détruit par des enzymes .par exemple le chromphénicol est inactivé par l'acétylation (acétyltransférases) des fonctions –OH présentes sur la chaîne latérale de la molécule.

•Réduction de la concentration intracellulaire de l'antibiotique

Parfois l'antibiotique est empêché de pénétrer dans la cellule par une altération de son système de transport (imperméabilité).C'est le cas en particulier des fluoroquinolones et des aminoglycosides chez les bactéries gram négatif.

•Modification de la cible :

Le site d'action de l'antibiotique sur la cible est altéré de façon à empêcher la fixation de l'antibiotique tout en conservant la fonction cellulaire de la cible. Par exemple une modification de la protéine cible sur la sous unité 30s du ribosome aboutit à la résistance aux aminoglycosiques.

•substitution de la cible :

La bactérie peut devenir résistante par la synthèse additionnelle d'une « cible alternative »qui ne réagit pas avec l'antibiotique tout en exerçant la fonction de la cible originale (qui elle continue à être synthétisée), par exemple la résistance aux sulfamides peut être conférée par la synthèse d'une nouvelle dihydrofolate-synthétase et celle au tri méthoprime par la production d'une dihydrofolate supplémentaire.

I-3. CEPHALOSPORINES ANTIBIOTIQUES.

I-3-1. Introduction :

La base commune à toutes les b-lactamines est le noyau b-lactame (Figure I-4). À partir de ce cycle, quatre sous-familles ont été développées par adjonction de chaînes latérales : les pénicillines (ou pénames), les céphalosporines (ou céphèmes), les monobactames et les carbapénèmes (Figure I-4). Toutes ces molécules présentent des caractéristiques communes ainsi que des particularités propres à chaque classe, notamment en termes de spectre antibactérien. [28]

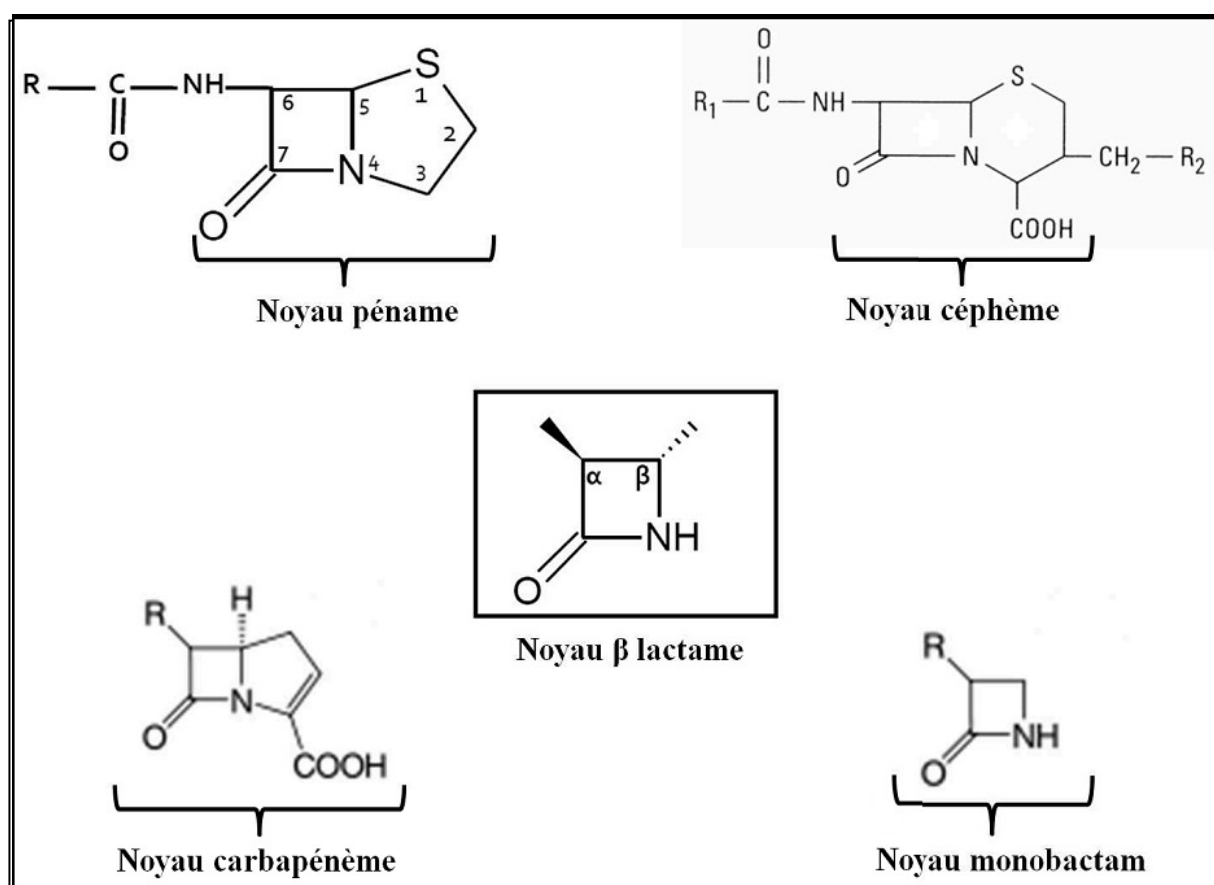


Figure I-4: Représentation des quatre principales classes de b-lactamines obtenues par substitution ou fixation d'hétérocycles à partir du noyau b-lactame (au centre).

I-3-2. Structure chimique :

Les céphalosporines, diffèrent chimiquement des pénicillines par le remplacement du cycle thiazolidine par un cycle dihydrothiazine. Elles possèdent en effet pour structure commune l'acide 7-amino céphalosporanique, présentée sur la figure I-5. Par rapport à l'acide 6-aminopénicillanique, ce noyau possède un carbone supplémentaire, mais la distance séparant

la fonction carboxylique de l'amide cyclique reste conservée. Un élément important est la possibilité de substitution en C3 par des groupements électrocapteurs. Ceux-ci permettront une meilleure délocalisation des électrons au niveau du cycle bêta-lactame, rendant en principe les céphalosporines plus actives vis-à-vis des transpeptidases en comparaison des pénicillines. Ceci ne se traduit cependant pas toujours par un avantage clinique. [29]

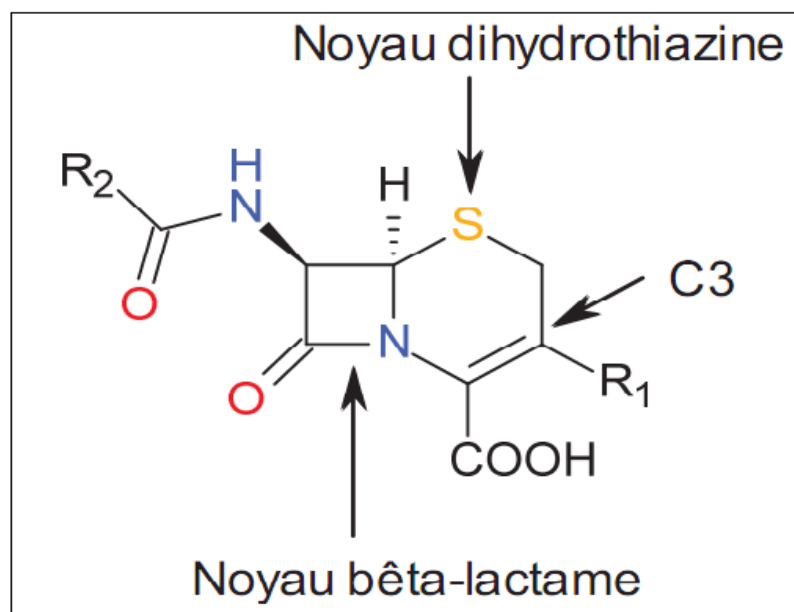


Figure I-5: Structure des céphalosporines

I-3-3. Sources et utilisations

Les céphalosporines se sont développées en parallèle, sous l'impulsion de Brotzu qui isola en 1948 le *Cephalosporium acremonium*.

A partir de cette moisissure a été isolé le noyau commun des céphalosporines : l'acide 7-aminocéphalosporanique (7-ACA) à partir duquel les autres molécules de ce type furent synthétisées [29].

La majorité des céphalosporines disponibles sont sous forme injectable. La lecture des Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) permet de constater que leurs utilisations sont très diverses ; elles peuvent permettre le traitement de métrite (Excenel®), d'infections respiratoires (Excenel®, Rilexine®), d'affections de la mamelle (Cobactan intramammaire®), d'affections urinaires (Rilexine®), du pied (Cobactan®), d'arthrites (Cobactan®), d'affections dermatologiques (Rilexine®)... Il existe des spécialités destinées aux animaux de compagnie, aux équidés ainsi qu'aux animaux de rente. Des nouvelles présentations de

céphalosporines arrivent régulièrement sur le marché, en témoigne l'arrivée récente de nombreuses formes génériques de ceftiofur (initialement Excenel®) [30].

I-3-4. Propriétés physicochimiques

I-3-4-1. Propriétés physiques :

Les céphalosporines se présentent sous la forme d'une poudre cristallisée blanche inodore. Elles présentent une activité optique marquée en solution. Le spectre d'absorption UV présente un maximum à 260 nm et d'autres maxima variables en fonction des chaînes latérales. Cette absorption est à l'origine d'une dégradation à la lumière, ce qui influe sur les recommandations de conservation. Les céphalosporines sont globalement hydrosolubles [31].

I-3-4-2. Propriétés chimiques :

Le cycle β -lactame est un cycle serré, instable et de fait, réactionnel. Il est plus stable chez les céphalosporines que chez les pénicillines. L'hydrolyse acide des molécules est possible dans l'estomac et conduit à l'obtention de dérivés inactifs, par conséquent, seules les molécules stables en milieu acide peuvent être administrées per os (surtout la céfalexine). L'hydrolyse basique peut quant à elle avoir lieu dans les milieux aqueux, ce qui peut compliquer la mise en solution du principe actif lors de la fabrication du médicament. L'hydrolyse enzymatique enfin, ouvre le cycle et permet la condensation du cycle avec des protéines bactériennes. Ce mécanisme est à la base de l'action antibactérienne sauf dans le cas de condensation avec des β -lactamases qui, elles, inhibent son action. La fonction acide du cycle dihydrothiazine donne des pKa compris entre 3 et 5 en fonction des molécules. La céfalexine possède un groupement NH₂, c'est donc un amphotère. La fonction acide est importante en ce qui concerne la galénique ; elle permet en effet la formation de sels de sodium hydrosolubles pour la réalisation de solutions aqueuses ou la formation de sels organiques faiblement dissociables et ionisables pour la réalisation de formes retard. La fonction acide carboxylique permet aussi la formation d'esters qui, étant plus liposolubles, ont une meilleure résorption par voie orale. Ce groupement a enfin son importance en terme de pharmacocinétique : en effet, l'acidité s'ajoute à la faible liposolubilité des céphalosporines pour influencer la distribution des molécules qui, de fait, est presque exclusivement extracellulaire. En effet, seules les formes non ionisées traversent les membranes biologiques, or à un pH sanguin de 7, d'après les pKa exposés précédemment, les céphalosporines sont majoritairement sous forme ionisée.

Enfin, la fonction amide en C7 est instable et sensible à l'hydrolyse par des amidases bactériennes. Cette sensibilité diminue avec l'encombrement stérique.

I-3-5.Mode d'action.

Les céphalosporines sont des antibiotiques bactéricides. Ils agissent sur la synthèse de la paroi bactérienne [30].

a) Synthèse de la paroi bactérienne :

Elle se déroule en trois grandes étapes. La première se déroule dans le cytoplasme et consiste en la synthèse de précurseurs de la paroi bactérienne. Lors de la deuxième étape, ces précurseurs traversent la membrane plasmique grâce à un lipide membranaire. Enfin, la dernière étape correspond à la polymérisation de la paroi bactérienne à partir des précurseurs ainsi mis à disposition hors de la cellule. Cette synthèse nécessite l'intervention de nombreuses enzymes . La structure de la paroi bactérienne est représentée figure I-6.

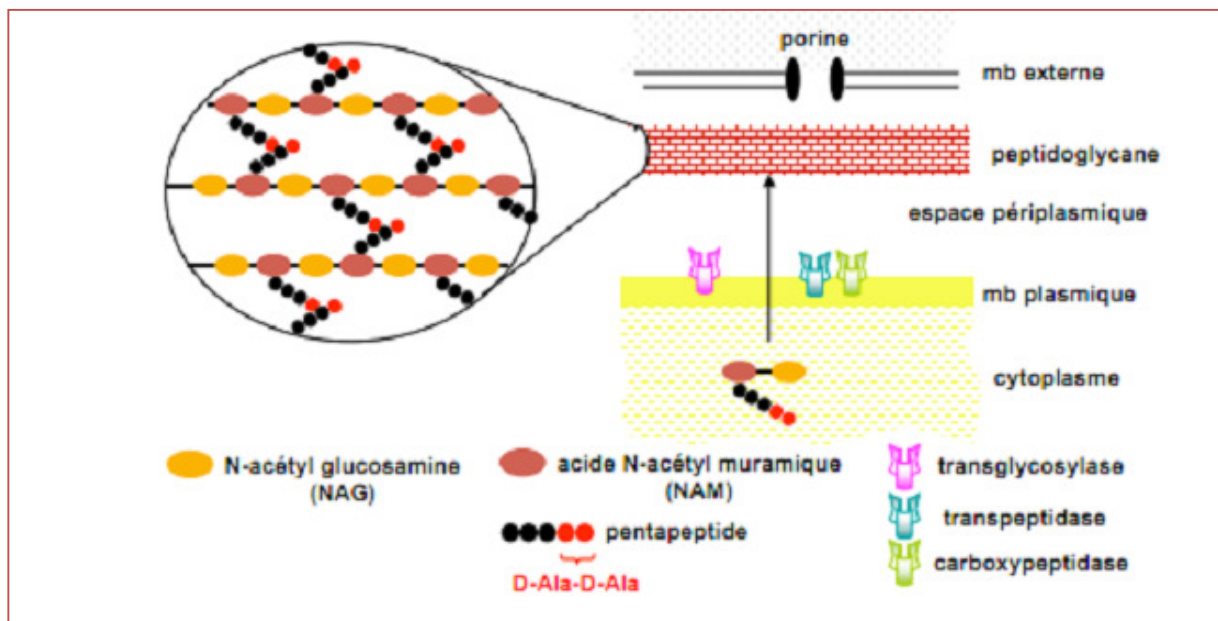


Figure I-6 : Composition de la paroi d'une bactérie Gram –

b) Intervention des céphalosporines dans cette synthèse :

Les céphalosporines présentent de nombreuses analogies structurales avec l'un des composants de la paroi bactérienne. Elles rentrent par conséquent en compétition avec ce composant lors des réactions enzymatiques de synthèse de la paroi, entraînant un défaut dans l'élaboration de celle-ci. Les enzymes sur lesquelles se fixent les céphalosporines sont appelées "Penicillin Binding Proteins (PBP)"; ce sont les mêmes enzymes que celles mises en jeu dans le mécanisme d'action des pénicillines.

Elles peuvent varier d'une bactérie à l'autre et leur affinité vis-à-vis des bêtalactamines. Tout ceci est illustré figure I-7.

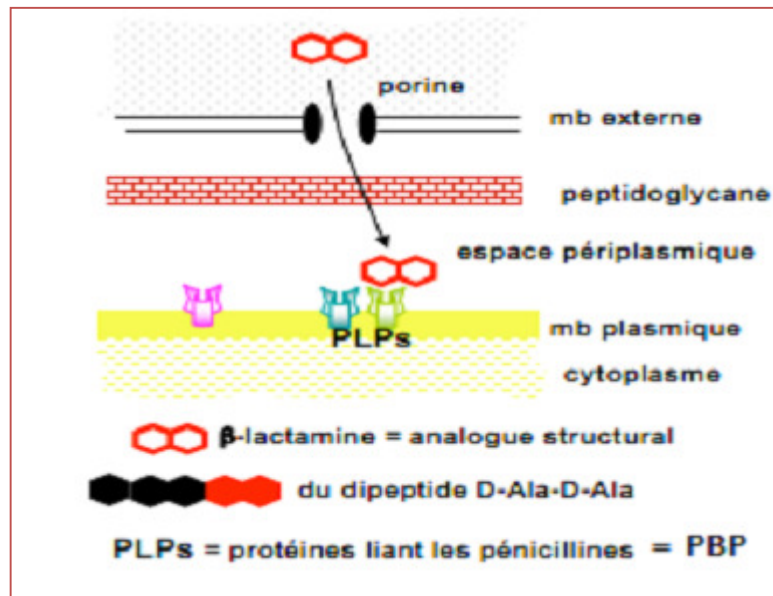


Figure I-7 : Mécanisme d'action des β -lactamines

La fixation des céphalosporines sur ces PBP engendre trois effets différents selon l'enzyme considérée (les trois enzymes présentées ici étant les plus couramment retrouvées):

- Fixation sur la protéine PBP1 : cette enzyme est responsable de l'intégrité structurale de la paroi et intervient dans l'élongation de la bactérie. La fixation d'une céphalosporine sur cette protéine affaiblit donc la structure de la paroi de la bactérie qui éclate sous l'effet de la pression osmotique,
- Fixation sur la protéine PBP2 : cette enzyme est responsable de la forme de la bactérie. La fixation d'une céphalosporine sur cette protéine entraîne l'apparition de bactéries de forme anormale (cellules rondes nommées sphéroplastes) qui sont lysées,
- Fixation sur la protéine PBP3 : cette enzyme permet la formation du septum dans les bactéries en division. Son inhibition conduit donc à des bactéries très longues qui seront aussi lysées.

1-3-6. Classification des céphalosporines.

Les céphalosporines peuvent être classées de plusieurs manières:

- classification de Wise
- classification de O'Callaghan
- classification en générations

Cette dernière est la plus courante : ainsi on distingue ;

*Les Céphalosporines de première génération : le spectre de ces céphalosporines est large, elles sont actives sur les cocci Gram positif et négatif et bacilles Gram négatif, inactives cependant sur le bacille pyocyanique *Pseudomonas aeruginosa*

Ces céphalosporines sont classées en deux groupes suivant leur mode d'administration :

Les molécules inactives par voie orale (administrées au intra –musculaire IM et intra –veineuse IV)

Cefalotine (Keflin®)

Cefacetrile (Celospor®)

Cefazoline (Cefacidal®, et Kefzol®)

Quelques molécules actives par la voie orale

Cefradine (Exaction®, Velocef®)

Cefalexine (Ceporexine®, Keforal®)

Cefadroxil (Oracéfal®)

*Les céphalosporines de deuxième génération : leur spectre est identique à celui de la première génération.

Les produits de la deuxième génération peuvent être actifs sur les souches résistantes aux molécules de la première génération. Ces molécules sont inactives sur *Pseudomonas aeruginosa*.

Les produits inactifs par voie orale :

Cefamendole (Kefendol®)

Cefoxitine (Mefoxin®)

Cefotetan (Apacef®)

Cefotiam (Pansporine®)

Molécule active par voie orale :

Cefuroxime (Zinnat®)

*Les céphalosporines de troisième génération : leur spectre est davantage élargi sur les Gram négatif et il est globalement similaire ou inférieur aux céphalosporines de première et deuxième génération vis-à-vis des Gram positif (inactivité sur les entérocoques et staphylocoques résistants à l'oxacilline). Ces molécules sont actives sur la plupart des anaérobies de la flore buccale et intestinale mais elles sont totalement dépourvues d'activité sur *Clostridium difficile* et *Bacteroides fragilis*.

Ce sont des produits utilisés en milieu hospitalier.

Molécules administrées par IM et IV :

Cefotaxime (Claforan®)

Ceftriaxone (Rocephine®, Mesporin®)

Ceftazidime (Fortum®)

Cefoperazone (Cefobis®)

Ceftisulodine (Pyocetal®)

Cefpirone (Cefrom®)

Ceftizoxime (Cefizox®)

Molécules actives par voie orale :

Cefixime (Oroken®)

Cefpodoxime (Cefrom®)

*Les céphalosporines de quatrième génération :

Exemple : Cefrom

Elles se caractérisent par rapport aux précédentes par une meilleure stabilité vis-à-vis de certains bêta-lactamases (céphalosporinases) ce qui leur confère une meilleure activité sur certaines espèces de Gram négatif telles *Serratia* sp, *Enterobacter* sp, *Citobacter* sp, et par une meilleure activité vis-à-vis des Gram positif (excepté les staphylocoques – oxacilline résistants). Leur activité vis-à-vis de *P. aeruginosa* est presque similaire à celle de la Ceftazidime [32].

I-3-7. Pharmacocinétique des céphalosporines.

L'absorption digestive de la plupart des céphalosporines (hors céfalexine) est faible, par conséquent la voie parentérale est souvent préférée. La distribution des céphalosporines dans l'organisme est très large (poumons, os, liquides...), elles peuvent par conséquent être utilisées dans de nombreuses affections.

Cependant, elles ne passent pas la barrière méningée. Les céphalosporines ont une action majoritairement extracellulaire du fait des propriétés chimiques citées précédemment. Les céphalosporines subissent peu de biotransformations. Leur élimination a des conséquences sur les bactéries présentes dans l'environnement : en effet, la pression de sélection se fait majoritairement par les urines et est rapide. Ceci peut avoir des sélections sur les bactéries du sol est augmentée du fait de ce largage de céphalosporines peu modifiées dans le milieu extérieur [33]

I-3-8. Des exemples d'étude des céphalosporines.

I-3-8-1.Céfuroxime axetil :

I-3-8-1-1.Définition :

Le cefuroxime est un antibiotique de la famille des bêta –lactamines du groupe des céphalosporines de deuxième génération (C2G).les (C2G) utilisé dans le traitement de maladies infectieuses des bronches et de la sphère ORL.

I-3-8-1-2.Présentation

Principe actif présent en constituant unique dans les spécialités étrangères suivantes [33] :

- Ceftin (USA)
- Ceftin (CANADA)
- Elobact (ALLEMAGNE)
- Oracef (JAPON)
- Oraxim (ITALIE)
- Zinadol (GRECE)
- Zinat (SUISSE)
- Zinat (ARABIE SAOUDITE)
- Zinat (BRESIL)
- Zinat (ANGLETERRE)
- Zinat (AMERIQUE CENTRALE)
- Zinat (DANEMARK)
- Zinat (ESPAGNE)
- Zinat (ALLEMAGNE)
- Zinat (IRLANDE)
- Zinat (COLOMBIE)
- Zinat (EQUATEUR)
- Zinat (MALAISIE)
- Zinat (MEXIQUE)
- Zinat (NIGERIA)
- Zinat (NOUVELLE-ZELANDE)
- Zinat (AFRIQUE DU SUD)
- Zinat (THAILANDE)
- Zinat (URUGUAY)
- Zinat (PAYS-BAS)
- Zinat (VENEZUELA)

I-3-8-1-3 .Mécanisme d'action.

Céphalosporine de 2ème génération présentant une activité contre de nombreuses bactéries Gram moins, ainsi qu'une résistance accrue vis-à-vis des bêtas lactamases. Inhibition de la synthèse des mucopeptides de la paroi bactérienne par inactivation des carboxypeptidases et des transpeptidases [33].

I-3-8-1-4. Propriétés pharmacocinétiques :***-Absorption :***

Absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal; la prise simultanée d'aliments augmente la biodisponibilité [33].

Le pic plasmatique est atteint 2 à 3 heures après prise orale, de 4 à 6 mg/l après prise de 250 mg

-Répartition :

Liaison aux protéines plasmatiques: 30 à 35%.

Bonne diffusion vers les muqueuses sinusiennes, bronchiques et amygdaliennes.

Passe dans le lait.

Demi-vie :

1,2 heure.

Allongée dans les insuffisances rénales graves: 3 à 28 heures pour une clairance de la créatinine entre 50 et 10 ml/mn.

-Métabolisme :

Non métabolisée.

-Elimination :

Voie rénale:

85 à 100% de la dose est éliminé sous forme inchangée dans les urines en 12 heures

I-3-8-1-5 : Indications Thérapeutiques

1. Infection orl (*principale*)
2. Angine (*principale*)
3. Sinusite (*principale*)
4. Sinusite maxillaire :
5. Otte (*principale*)
6. Otte Aigue (*principale*)
7. Infection broncho-pulmonaire (*principale*)
8. Bronchite Aigue (*principale*)

9. Bronchite chronique (*principale*)

10. Pneumonie Bactérienne (*principale*)

11. Infection (*principale*) [34-35].

I-3-8-1-6. Contre-indications.

1. Allergie aux betalactamines [33].

I-3-8-1-7. Posologie et mode d'administration :

Dose usuelle par voie orale:

- chez l'adulte :

Cinq cent milligrammes à un gramme par jour en 2 prises.

- chez l'enfant au dessus de 5 ans:

Vingt à trente milligrammes par kilo et par jour, sans dépasser cinq cent milligrammes par jour, en 2 prises.

- chez l'insuffisant rénal:

Adapter la posologie en fonction de la créatininémie, en moyenne diminuer la dose de moitié, en une seule prise par jour.

Ajouter une dose supplémentaire en fin de dialyse chez les dialysés chroniques [33].

I-4. Oxazole:

I-4-1 : Introduction :

L'oxazole et le thiazole sont des hétérocycles rencontrés dans de nombreux produits naturels notamment d'origine marine, et la grande majorité de ces composés possède des propriétés biologiques remarquables et variées [36].

Les molécules responsables de l'arôme sont constituées d'un squelette hydrocarboné qui peut être linéaire, cyclique ou aromatique [37].

La très grande majorité des fonctions chimiques présentes sur ces chaînes se retrouve dans sept grandes familles : les alcools, les composés carbonylés (principalement les aldéhydes), les éthers, les phénols et enfin les dérivés soufrés ou azotés comme l'oxazole et le thiazole [38,39].

I-4-2. Définition de l'oxazole :

Oxazole est un composé organique hétérocyclique qui a une structure moléculaire cyclique de cinq atomes, C_3H_3ON , contenant trois atomes de carbone, un atome d'oxygène, et un atome d'azote. C'est un liquide jaunâtre avec une odeur comme la pyridine.

Il est soluble dans alcool et éther et légèrement soluble dans l'eau. Oxazole et ses dérivés sont employés comme précurseurs pour des produits biochimiques et pharmaceutiques aussi bien que dans d'autres applications industrielles telles que les pesticides, les colorants, les agents de blanchiment, des auxiliaires de textile et des plastiques [40].

I-4-3. Définition et généralités sur les aromes :

Les aromes sont les substances responsables des propriétés organoleptiques d'une denrée alimentaire. Ils ne possèdent aucune qualité nutritive, mais jouent cependant un rôle essentiel. Le goût et l'odeur d'une denrée sont les facteurs qui déterminent l'acceptation de celle-ci par un individu et stimulent son appétit. Ils ajoutent en outre un plaisir et une satisfaction mentale indépendante de l'assouvissement de la faim.

Un arôme et un parfum ne sont pas perçus exactement selon le même mécanisme, bien qu'ils utilisent les mêmes récepteurs cellulaires, un parfum est inspiré directement par le nez, le flux d'air chargé des composés volatils passe sur la muqueuse olfactive avant de se diriger vers les poumons. L'interaction de ces molécules avec leurs récepteurs cellulaires spécifiques conduit à la stimulation du nerf olfactif, et donc à la perception de l'odeur par l'individu [41].

I-4-4. Antifongiques :

L'utilisation des antifongiques en pathologie buccale devient de plus en plus fréquente en raison de certains facteurs favorisants : troubles endocriniens (diabète, hypothyroïdie), prises de certains médicaments modifiant la sécrétion salivaire (psychotropes, antimétabolites), facteurs locaux (sécheresse buccale, diminution du pH salivaire, prothèse adjointe mal nettoyée). On distingue habituellement deux entités d'infections fongiques : les mycoses superficielles survenant chez des sujets sains et les mycoses opportunistes observées chez les patients atteints de déficits immunitaires sévères (leucémies, chimiothérapies anticancéreuses, greffes d'organes, sida).

La plupart des mycoses rencontrées au sein de la cavité buccale sont des candidoses. La candidose buccale est toujours une infection opportuniste. Son traitement comporte les mesures d'hygiène bucco-dentaire, la prescription d'un traitement antifongique et l'élimination, sous peine de récurrences, du ou des facteurs ayant favorisé son développement.

En odontologie, les classes d'antifongiques les plus utilisées sont les antifongiques polyéniques et les antifongiques azotés [42].

I-4-5.Des exemples d'étude des oxazoles antibiotiques :

I-4-5-1. Linozolidé :

I-4-5-1-1. Définition : le linézolide est un nouvel antibiotique de structure chimique originale, actif contre les germes gram-positifs résistants à la plupart des antibiotiques dont on dispose actuellement. Comme beaucoup d'antibiotiques déjà connus, le linézolide inhibe la synthèse des protéines chez les microorganismes dans lesquels il pénètre bien, en perturbant la traduction du RNA messager en protéines au niveau des ribosomes qui sont situés dans le cytoplasme. Cette traduction s'effectue selon un mécanisme très complexe, schématiquement divisé en 3 étapes : l'initiation, l'élongation et la terminaison. Le linézolide inhibe l'initiation en agissant sur des sites différents de ceux des autres antibiotiques inhibiteurs de la traduction, ce qui explique l'absence de résistance croisée [43].

I-4-5-1-2.Mécanisme d'action :

Son mécanisme d'action est l'inhibition de la synthèse protéique bactérienne. Celle-ci débute par l'assemblage des deux sous-unités ribosomales 30 s et 50s .Le linézolide se fixerait sur le site p de la sous-unité 50s empêchant ainsi son attache à la sous-unité 30s, elle-même associée à l'ARN messager et à l'ARN de transfert transportant le premier acide aminé, la méthionine. Cela aboutit au défaut de formation du ribosome70s et donc à l'interruption de l'initiation de la synthèse protéique bactérienne. Le site de fixation du linézolide au niveau de la sou-unité 50s est également celui du chloramphénicol et de la lincomycine. En revanche, le linézolide n'inhibe pas l'activité peptidyl transférase .ce mécanisme d'action étant unique, il n'existe pas de résistance croisée avec d'autres familles d'antibiotique [44,45]. Fig 1-8.

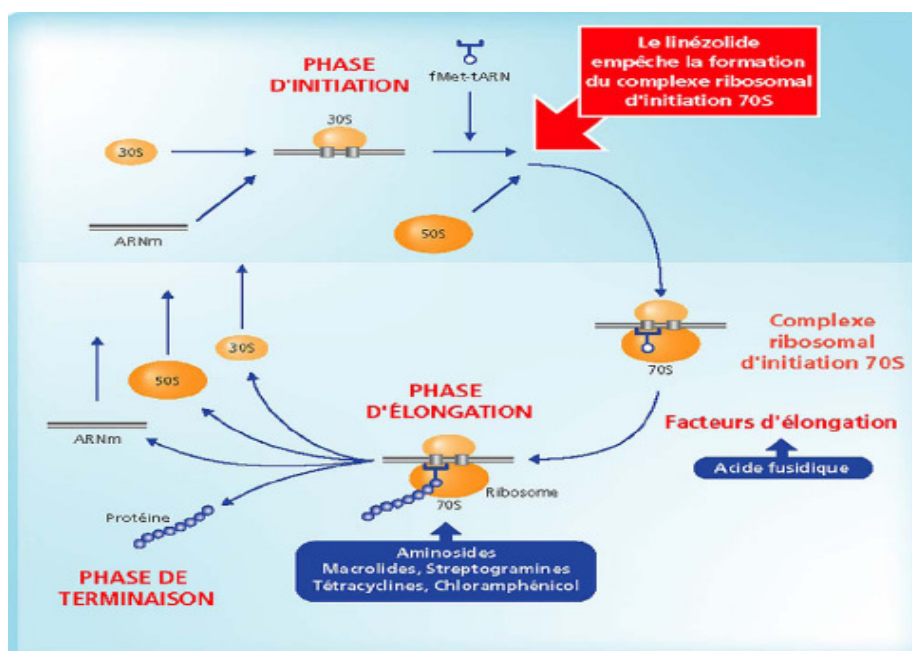


Figure1-8 : mécanisme d’action du linézolide.

I-4-5-1-3.pharmacocinétique : le linézolide est rapidement et complètement absorbé après administration orale avec une biodisponibilité de [100%]. Le pic plasmatique est obtenu une à deux heures après l’administration et la concentration à l’état d’équilibre est de 12 à 18mg/l après deux prises quotidiennes respectivement de 375 et 625 mg .Si le repas retarde l’apparition du pic sérique, cela ne modifie pas la cinétique du linézolide. Le tableau 1 Résume les principaux constats pharmacocinétiques lors de l’administration orale ou intraveineuses [46].

Tableau I.2: paramètres pharmacocinétiques du linézolide après administration orale ou intraveineuse

	Linézolide comprimé 600 mg dose unique	Linézolide comprimé 600 mg toutes les 12 heures	Linézolide IV 600 mg dose unique	Linézolide IV 600 mg toutes les 12 heures
C_{max} (mg/l)	12,7	21,2	12,9	15,1
C_{min} (mg/l)		6,2		3,7
T_{max} (h)	1,3	1	0,5	0,5
AUC (mg h/l)	91,4	138	80,2	89,7
$T_{1/2}$ (h)	4,3	5,4	4,4	4,8

AUC : aire sous la courbe ; C_{max} : concentration plasmatique maximale ; C_{min} : concentration plasmatique minimale ; t_{max} : temps pour atteindre la C_{max} ; $t_{1/2}$: demi-vie d’élimination

Références bibliographiques

- [1] W.K. Joklik, H.P. Willett & D.B. Asmos, *Zinser microbiol*, Appleton-Centry-Crofts, *New York*, 1980.
- [2] P.E. Hart, E.Jr. Russel & J.S. Remington, *Deep fungal infection J. Infect.Dis*, 120, 176, 1969.
- [3] H.J. Heipieper, R. Diefenbach & J.S. Keweloch, *Appl. Environ. Microbiol*, 58, 1852, 1992.
- [4] R.B.Jr. Hill, D.J. Jr. Rowlands & D. Rifkind, *N. Engl. J. Med*, 271, 1028, 1964.
- [5] B. Patrick, G. Jean-Louis & S. Michel, *Les bactéries des infections humaines. Bactériologie*, Med. Sciences, Flammarion, *Paris*, 1988.
- [6] A. Persidis, *Nature Biotechnol*, 17, 1142, 1999.
- [7] A. Desauay, thèse doctorat, Université de Grenoble, 2011.
- [8] O. Meyer, thèse doctorat, Université Louis Pasteur, 2004.
- [9] J. Duval, C.J. Soussy, *Antibiotérapie, Bases bactériologiques pour l'utilisation des antibiotiques.*, Masson, *Paris*, 1990.
- [10] Y.M. Siddiqui, M. Ettayebi, A.M. Haddad & M.N. Al-Ahdal, *Med. Sci.Res*, 24, 186, 1996.
- [11] L. Boultif, thèse de magistère, Université de Constantine, 2009.
- [12] F.C. Tenover, *Am. J. Infect. Control*, 34, 10, 2006.
- [13] P. Sarkar, I.M. Gould, *Drugs*, 66, 901, 2006.
- [14] A.G. Mainous, W.J. Hueston, J.R. Clark, *Journal of Family Practice*, 42, 361, 1996.
- [15] R. Gonzales, J.F. Steiner, M.A. Sande, *Jama- Journal of the American Medical Association*, 278, 904, 1997.
- [16] D. A. S, Yala, D. Mohamedi, ET M. N. Ouar Korich, *Medicine du Maghreb*, 91, 12, 2001.
- [17] J. G. Benarous, N. E. Todeschi, P. Ladam, G. Berthold, M. Delaforge, J. P. Girault, and R. J. Carbajo, *J. Chem. Soc. Perkin Trans*, 2, 529, 1999.
- [18] Z. R. Boissier, J. Asselimean et J. P. Zalta, *Les antibiotiques, Structures et exemples de Mode d'action*, Herman, *Paris*, 1993.
- [19] M. Neuman, *Vade-Mecum des antibiotiques et agents chimiothérapeutiques Anti-infectieux*, Maloine S. A. Éditeur, *Paris*, 1979.
- [20] A. Gherib, *Chimie Thérapeutique*, Office de Publication Universitaire, *Alger*, 1983.

- [21] Magazine trimestriel de l'institut pasteur, №5,2008.
- [22] M. Grillot, PH. Maire, MA. Confesson, V. Cogoluenhes, C. Pivot, M. Druguet, et al, , *Pathol. Biol.*, 42,247, 1994
- [23] A.D. Kashuba, J.S. Jr .Bertino, Nafziger. A.N, *Antimicrob. Agents. Chemother.*, 42, 1844, 1998.
- [24] J.W. Mouton, A.A. Vinks, , *Clin. Pharmacokinet.*, 44, 210, 2005
- [25] N.D. A. Konate, thèse de doctorat, Université de Bamako, 2005.
- [26] J.F. Prescott, D.C. Hirsh, *Antimicrobial Chemotherapy, in Veterinary microbiology*, Blackwell Science, *Oxford*, 1999.
- [27] J.F. Prescott, *Antimicrobial drug resistance and its epidemiology, in Antimicrobial Therapy in veterinary medicine, Iowa State University Press, Iowa*, 2000.
- [28] S. Figueiredo, thèse de doctorat, Université de Limoges, 2011.
- [29] J.A. CHemelle, thèse de doctorat, Université Claude Bernard Lyon 1 ,2010.
- [30] A. Andremont, , *Revue francophone des laboratoires*, 379, 50, 2006.
- [31] G .Pannaux, thèse doctorat Vétérinaire, école nationale vétérinaire d'alfort, 2012.
- [32] M. S. Guirou, thèse de doctorat , chimie pharmaceutique, Université de Bamako, 2010.
- [33] R .GARRAFFO, *Lettre du pharmacologue* , 8 , 204,1993.
- [34] W. Hamilton, J .Watson, A. Round, *Am. J. Med.* , 93, 276. 1992.
- [35] A.E. Kornberg, K. Sherin , P. Veiga , P.K. Mydlow , J. Collins , L.G Feld, . *Am. J. Nephrol*, 14,172, 1994.
- [36] C. Verrier, thèse de doctorat, L'Institut National des Sciences Appliquées de Rouen, 2010.
- [37] D.j. Rowe, *perfum.flavor*, 23, 9, 1998.
- [38] M. Richard, J L. Multon, *Les arômes alimentaire*, Lavoisier, *paris*, 1992.
- [39] M. H. Boelens et L.J.Gemert , *perfum.flavor* , 18 , 29,1993.
- [40] <http://chemicaland21.com/industrialchem/organic/OXAZOLE.htm>
- [41] K .Mori, H. Nagao et Y .Yoshihara, *science*, 186 ,633,1999.
- [42] D .Stephanie, thèse de doctorat, Université Claude Bernard Lyon1, 2007.
- [43] P. Allain, zivoxid (linézolide) , *pharmacorama magazine*, 450, 2002.
- [44] A. Bryskier, *oxazolidinones encycl.Med.chir* , éditions scientifiques et médicales Elsevier.SAS. maladies infectieuses, *Paris*,2000.
- [45] DJ. Diekema, R.N. Jones, *.lancet*, 358 ,1982,2001.
- [46] C.M. Perry and B. Jarvis, *drugs*, 61 ,551,2001.

CHAPITRE II

Modélisation moléculaire

II-1. Introduction

Avec l'arrivée de méthodes théoriques de calcul de plus en plus sophistiquées et les ressources de computation plus accessibles, la chimie informatique est maintenant devenue un outil de plus en plus utile à la fois pour l'industrie et le milieu académique [1].

La modélisation par ordinateur d'une molécule implique généralement une présentation graphique de la géométrie ou de la configuration des atomes de la molécule, suivie de l'application d'une méthode théorique [2].

La modélisation moléculaire est un terme général qui englobe différentes techniques de graphisme moléculaire et de chimie computationnelle permettant d'afficher, simuler, analyser, calculer et stocker les propriétés des molécules [3].

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

La modélisation moléculaire a pour but de prévoir la structure et la réactivité des molécules ou des systèmes de molécules.

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

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

En effet les systèmes moléculaires qui sont amenés à être étudiés tendent à devenir de plus en plus complexes. Cette complexité est bien sur liée à la taille des molécules envisagées (plusieurs centaines de milliers d'atomes pour les molécules biologiques par exemple) ainsi

qu'à la structure intrinsèque des atomes eux-mêmes, mais aussi au degré de précision exigé pour le calcul de certaines grandeurs physiques [4].

La modélisation moléculaire permet la construction de modèles tridimensionnels à partir des données. Elle trouve sa raison d'être d'une part dans les limitations expérimentales des méthodes de détermination de structure de protéines et d'autre part dans l'incapacité actuelle de prédire la structure 3D à partir de la seule information de séquence. En outre, elle permet d'investiguer les changements de conformations liés à des mutations à partir de structures 3D expérimentales.

La modélisation moléculaire est une application des méthodes théoriques et des méthodes de calcul pour résoudre des problèmes impliquant la structure moléculaire et la réactivité chimique [5]. Ces méthodes peuvent être relativement simples et utilisables rapidement ou au contraire elles peuvent être extrêmement complexes et demander des centaines d'heures de temps d'ordinateur, même sur un super-ordinateur. En plus, ces méthodes utilisent souvent des moyens infographiques très sophistiqués qui facilitent grandement la transformation de quantités impressionnantes de nombres en quelques représentations graphiques facilement interprétables [6].

Les trois méthodes de la modélisation moléculaire peuvent être rangées en trois catégories [5]:

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

II-2. Méthodes de la mécanique quantique

II-2-1. Base de la mécanique quantique

La chimie quantique repose essentiellement sur les méthodes basées sur la résolution de l'équation de Schrödinger [7], qui décrit le mouvement des électrons et des noyaux d'un système moléculaire. Cette équation dans le cas stationnaire indépendante du temps s'écrit :

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

où

- \hat{H} est l'opérateur hamiltonien non relativiste du système,

- Ψ est la fonction d'onde du système, - E est l'énergie totale du système.

Cette équation ne peut être rigoureusement résolue que pour les systèmes mono-électroniques. La description de systèmes plus complexes nécessite la mise en œuvre d'un certain nombre d'approximations [8].

L'hamiltonien exact d'un système comportant N noyaux et n_e électrons, où les noyaux sont désignés par A et B et les électrons par k et l, s'écrit :

$$\hat{H} = \underbrace{-\frac{1}{2} \sum_{k=1}^{n_e} \frac{\hbar^2}{m_e} \cdot \nabla_k^2}_{\text{opérateur cinétique des électrons}} - \underbrace{\sum_{k=1}^{n_e} \sum_{A=1}^N \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \cdot \frac{Z_A}{r_{kA}}}_{\text{opérateur d'attraction des électrons par les noyaux}} + \underbrace{\sum_{k=1}^{n_e} \sum_{l)k} \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \cdot r_{kl}}_{\text{opérateur de répulsion entre les électrons}} - \underbrace{\frac{1}{2} \sum_{A=1}^N \frac{\hbar^2}{M_A} \nabla_{R_A}^2}_{\text{opérateur cinétique des noyaux}} + \underbrace{\sum_{A=1}^N \sum_{B)A} \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \cdot \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}}}_{\text{opérateur de répulsion entre les noyaux}} \quad (2)$$

Où $\hbar = \frac{h}{2\pi}$, m_e la masse de l'électron, M_A la masse du noyau A, r_{kA} la distance

Entre l'électron K et le noyau A, r_{kl} la distance interélectronique et R_{AB} la distance internucleaire

II-2-2. Approximation de Born-Oppenheimer

L'approximation de Born-Oppenheimer (1927) [9] consiste à simplifier la résolution de l'équation de Schrödinger en séparant la partie électronique de la partie nucléaire dans la Fonction d'onde. Cette approximation est basée sur le fait que les électrons étant plus légers que les noyaux (la masse d'un proton est égale à 1836 fois celle de l'électron), ils se déplacent plus rapidement et par conséquent réagissent instantanément à toute modification de la position des noyaux.

L'équation de Schrödinger peut ainsi être séparée en une partie nucléaire et une partie électronique. La fonction d'onde approchée du système, solution de cette équation, s'écrit alors sous la forme d'un produit de deux fonctions :

$$\Psi(\mathbf{R}, \mathbf{r}) = \Psi_e(\mathbf{r}, \mathbf{R}) \cdot \Psi_N(\mathbf{R}) \quad (3)$$

où $\Psi_N(\mathbf{R})$ est la fonction d'onde nucléaire et $\Psi_e(\mathbf{r}, \mathbf{R})$ la fonction d'onde électronique pour des positions données des noyaux figés. Les positions des électrons et des noyaux sont désignées respectivement par \mathbf{r} et \mathbf{R} .

L'hamiltonien dans ce cas s'écrit:

$$\hat{H} = \hat{H}_N + \hat{H}_e(r, R) \quad (4)$$

où \hat{H}_N est l'opérateur nucléaire et \hat{H}_e l'opérateur électronique.

Par suite, l'équation de Schrödinger électronique s'écrit :

$$\hat{H}_e(r, R) \Psi_e(r, R) = \varepsilon(R) \Psi_e(r, R) \quad (5)$$

L'énergie de Born-Oppenheimer, pour un ensemble de positions R des noyaux fixés est :

$$E(R) = \varepsilon(R) + \sum_{A=1}^N \sum_{B>A}^N \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \cdot \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (6)$$

Cette énergie permet, pour la totalité des positions des noyaux, de définir la surface d'énergie potentielle dite de Born-Oppenheimer dont le minimum de plus basse énergie correspond à la géométrie d'équilibre du système. Connaissant cette énergie, on peut résoudre l'équation nucléaire (7) et avoir ainsi accès aux constantes de force du système et à ses fréquences de vibration.

$$\left[-\frac{1}{2} \sum_{A=1}^N \frac{\hbar^2}{M_A} \nabla_{R_A}^2 + E(R) \right] \cdot \psi_N(R) = E_N \cdot \psi_N(R) \quad (7)$$

Cependant, l'équation ainsi formulée ne peut être résolue de manière exacte que pour les systèmes hydrogénéoïdes. Pour un système polyélectronique, il est indispensable d'introduire de nouvelles approximations afin de décrire les électrons en interaction. Deux approches sont connues, la première fait appel à la fonction d'onde, l'autre à la densité électronique.

II-2-3. Fonction d'onde électronique

La résolution de l'équation aux valeurs propre, impose impérativement une fonction d'onde qui doit satisfaire le principe de Pauli ; pour cela, elle doit inclure le spin de l'électron, sous la forme de spin-orbitale. Sa détermination exigera en outre des approximations qui lui imposent une forme a priori : l'approximation orbitale, et le développement en une combinaison linéaire d'un nombre limité d'orbitales atomiques (LCAO) [10].

II-2-4. Méthode quantique : Ab initio

Les travaux effectués au début du vingtième siècle par Planck, Einstein, Bohr, De Broglie, Schrödinger et Heisenberg ont abouti à l'élaboration de la mécanique des microsystemes.

Entre 1925 et 1930, grâce aux efforts de W. Heisenberg et E. Schrödinger et de P. Dirac, J. Von Neumann, N. Bohr, M. Born et d'autres, une nouvelle mécanique a été créée : la Mécanique quantique [11-12-13], qui a permis d'expliquer de nombreuses propriétés physiques, telles que les propriétés chimiques des éléments et la formation des liaisons chimiques [14].

Les méthodes de modélisation basées sur la mécanique quantique [15] visent à décrire le système étudié par une fonction d'onde qui peut théoriquement être déterminée par résolution de l'équation de Schrödinger [16]. Cette équation relie les états stationnaires d'un système moléculaire et les énergies qui y sont associées à un opérateur Hamiltonien et à leur fonction d'onde.

$$H \Psi = E \Psi \quad (1)$$

L'un des principaux avantages de la mécanique quantique, par rapport aux autres techniques de modélisation moléculaire, est qu'elle ne fait appel qu'à un nombre minimal d'approximations et considère de manière explicite les électrons de la molécule étudiée. Ceci permet le calcul de propriétés importantes telles que les charges atomiques, le potentiel électrostatique moléculaire ou la topologie et l'énergie des orbitales frontières (HOMO, LUMO...). Son principal inconvénient est d'être particulièrement coûteuse du point de vue du temps de calcul. Malgré ce problème, le traitement d'un système par mécanique quantique reste la méthode de référence pour le calcul des propriétés moléculaires, comme le rappelle cette citation de Burkert et Allinger [17]:

"For calculating molecular properties, quantum chemistry seems to be the obvious tool to use. Calculations that do not use the Schrödinger equation are acceptable only to the extent that they reproduce the results of high level quantum mechanical calculations."

En termes simples....

Le point de départ de toute discussion en mécanique quantique est donc l'équation de Schrödinger.

Où h est la constante de Planck et m est la masse de la particule traitée.

Dans sa forme indépendante du temps, cette équation peut être écrite :

$$H \Psi (r) = E \Psi (r)$$

Ces expressions font intervenir la fonction d'onde du système, ψ , qui en tant que telle n'a aucune signification physique. Son carré représente par contre une probabilité de présence d'un électron au sein d'un volume donné. La détermination de la fonction d'onde permet donc en théorie de calculer l'énergie associée au système auquel elle s'applique.

La résolution exacte de l'équation Schrödinger n'est possible que pour l'atome d'hydrogène et les systèmes hydrogénéides. Pour les systèmes poly-électroniques, on fait appel aux méthodes d'approximation [18-19].

Les principales variantes sont la méthode de Huckel et les méthodes de champ auto cohérent (Self consistent Field, SCF) [10].

Les méthodes Ab initio sont caractérisées par l'introduction d'une base arbitraire pour étendre les orbitales moléculaires et alors le calcul explicite toutes les intégrales exigées qui impliquent cette base.

Les calculs Ab initio peuvent être exécutés au niveau d'approximation de Hartree-Fock, qui est équivalent à un calcul du champ auto – cohérent SCF (*Self Consistent Field*).

II-2-4-1. Approximation de Hartree-Fock

L'approximation orbitalaire, introduite par Hartree en 1928 [20], consiste à écrire la fonction d'onde pour un système polyélectronique sous forme de produit de spin-orbitales monoélectroniques supposées normalisées.

$$\Psi_e(1,2,3,\dots,n_e) = \varphi_1(1) \cdot \varphi_2(2) \cdot \varphi_3(3) \cdot \dots \cdot \varphi_n(n_e) \quad (8)$$

Sachant que chaque spin-orbitale est le produit d'une fonction de position de l'électron φ et d'une fonction de spin η (s_i).

$$\varphi_i(n_i) = \phi_i(r_i) \cdot \eta(s_i)$$

On associe à la fonction de spin η (s) deux formes : α pour le spin $\left(\frac{1}{2}\right)$ et β pour le spin $\left(-\frac{1}{2}\right)$.

Ce concept a été ensuite généralisé par Hartree et Fock [21] en écrivant la fonction d'onde sous forme d'un déterminant de Slater construit sur la base des fonctions d'onde de chaque électron pour satisfaire le principe de Pauli [22]. Il est possible, dans ce cas, d'évaluer la meilleure fonction d'onde, pour un tel système en minimisant, l'énergie à l'aide du principe variationnel.

$$\Psi_e(1, 2, 3, \dots, n_e) = \frac{1}{\sqrt{n_e!}} \begin{vmatrix} \phi_1(1) & \phi_2(1) & \phi_3(1) & \dots & \phi_{n_e}(1) \\ \phi_1(2) & \phi_2(2) & \phi_3(2) & \dots & \phi_{n_e}(2) \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ \phi_1(n_e) & \phi_2(n_e) & \phi_3(n_e) & \dots & \phi_{n_e}(n_e) \end{vmatrix}$$

$\frac{1}{\sqrt{n_e!}}$ est le facteur de normalisation

Malgré les résultats très satisfaisants obtenus, cette approche négligeant le terme de corrélation, présente une limitation majeure : elle n'interdit pas à deux électrons de spins opposés de se trouver au même point de l'espace elle surestime l'énergie de répulsion électronique. Pour décrire correctement le système, Löwdin [23] a défini l'énergie de corrélation E_{corr} comme étant la différence entre l'énergie définie par la méthode Hartree-Fock (EHF) et l'énergie exacte non relativiste du système.

$$E_{\text{corr}} = E_{\text{exacte}} - E_{\text{HF}}$$

Ces interactions électroniques, qui ne sont pas négligeables, ont été prises en compte pour améliorer les résultats et ont donné naissance aux nouvelles méthodes dites post-Hartree-Fock dont la méthode d'interaction de configuration (CI) [24], la méthode multi-configuration SCF (MC-SCF) [25], la méthode des perturbations Moller-Plesset (MP) [26] et la méthode Coupled-Cluster (CC) [27].

La fonction d'onde s'exprime sous forme d'une combinaison linéaire de plusieurs déterminants de Slater.

Cependant, ces méthodes sont très faramineuses en terme de temps et en puissance de calculs et ne sont, par conséquent, applicables que pour de petits systèmes.

II-2-4-2. Méthode post-Hartree-Fock

Les méthodes les plus importantes, dans l'utilisation courante, pour introduire la corrélation électronique sont d'une part les méthodes appelées post-HF avec l'interaction de configuration (CI), les méthodes de "coupled cluster" (CC) et les "many-body perturbation

theory" (MP2, MP4, ...) et, d'autre part, les méthodes qui dérivent de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT).

La résolution des équations d'HF donne une fonction d'onde de référence sous la forme d'un déterminant de Slater.

La fonction d'onde de la méthode CI est une combinaison linéaire de déterminants de Slater représentant l'état fondamental et des configurations excitées. Ces dernières correspondent à l'excitation d'un, de deux ou plus électrons d'une orbitale occupée à une virtuelle. Les coefficients de cette combinaison linéaire sont déterminés selon le principe variationnel; l'énergie qui en découle est donc une limite supérieure à l'énergie exacte. L'IC totale ("Full CI") est la limite que l'on peut atteindre dans une base donnée, c'est à dire qu'elle comprend toutes les excitations possibles des n électrons. Cependant l'IC totale accroît énormément les calculs avec le nombre d'électrons et la dimension des bases utilisées. Pour ces raisons de tels calculs servent habituellement de référence pour des systèmes comprenant un petit nombre d'électrons ($n \leq 20$). La méthode CI limitée à un nombre d'excitation inférieure à la totalité des possibilités ("truncated CI") n'est pas "size consistent" (c'est à dire, par exemple, que l'énergie d'un dimère placé à distance infinie n'est pas égale à deux fois l'énergie du monomère). Cette propriété importante est garantie par des méthodes non variationnelles comme "many-body perturbation theory" ou "coupled cluster methods".

Dans le formalisme de Moller-Plesset, l'hamiltonien est représenté comme la somme de l'hamiltonien HF de l'état fondamental et d'une différence, entre l'hamiltonien exact et HF, traitée comme une perturbation. Dans la théorie de perturbation, la fonction d'onde et l'énergie, pour un état donné, donnent l'état appelé "zéro" ou fondamental auquel est ajouté des corrections successives résultant des différents ordres de perturbation pour le traitement du système. L'approximation MP2 comprend des substitutions simples et doubles, la théorie des perturbations d'ordre 4 (MP4) ajoute des substitutions triples et quadruples.

Les méthodes "coupled cluster" (CC) sont actuellement les plus puissantes des méthodes ab initio. La théorie CC commence par un postulat sur la fonction d'onde à n électrons à savoir que cette fonction d'onde est multipliée par une exponentielle naturelle d'une somme d'opérateurs d'excitation d'électrons (T); T2 implique une double substitution. CCSDT comprend jusqu'à un opérateur de triple excitation.

II-2-5. Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)

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

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

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

$$\int \rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r} = n_e$$

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

II-2-5-1. Fondements de la théorie de la fonctionnelle de la densité

Les méthodes de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT de l'anglais Density Functional Theory) ont acquis une popularité grandissante pendant ces dernières années. Elles constituent une alternative de choix aux méthodes ab-initio citées précédemment. L'énergie est une fonctionnelle de la densité électronique et s'écrit $E[\rho]$.

Par suite, l'énergie électronique totale s'écrit sous forme d'une somme de fonctionnelles : énergies cinétique et potentielle d'attraction électron-noyaux et de répulsion électron-électron

$$E[\rho] = T[\rho] + E_{nc}[\rho] + E_{ee}[\rho] \quad (9)$$

La DFT a été introduite à l'origine par Thomas [28] et Fermi [29] en 1927 quand ils proposèrent de décrire les propriétés électroniques d'un système en terme de fonctionnelles de la densité. En considérant un gaz homogène à électrons libres non interagissants, ils ont pu donner l'expression analytique de l'énergie dans laquelle l'interaction électronique est limitée seulement à la répulsion coulombienne classique. En 1930 Dirac [30], compléta cette théorie,

en introduisant une fonctionnelle d'échange, mais ces deux modèles étaient insuffisants pour traiter la liaison chimique. Ils furent complétés par les travaux de Wigner (1932) [31] et de von Weisacker (1935) [32] qui eurent l'idée de prendre en compte l'hétérogénéité de la distribution électronique dans la molécule et de rajouter un terme non local dépendant du gradient de la densité électronique à la fonctionnelle énergie cinétique, celle-ci étant très grande devant les autres composantes de l'énergie électronique du système. Il est en effet, très important de calculer le plus précisément possible l'énergie cinétique et toute approximation conduit à des erreurs sur l'énergie totale du système.

Un peu plus tard, Hohenberg et Kohn en 1964 [33], ensuite Kohn et Sham en 1965 [34] ont pu définir les bases modernes de la DFT.

II-2-6. Méthodes semi-empiriques

La mécanique quantique est une technique mathématique rigoureuse basée sur l'équation de Schrödinger. La solution de cette équation permet d'obtenir des informations précises sur les propriétés géométriques et électroniques de la molécule. Les calculs peuvent être de type *ab initio* ou semi-empirique (ex : *CNDO*, *PM3*). En *Ab initio* on tient compte de tous les électrons de la molécule et on vise une solution rigoureuse de l'équation [22].

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

En mécanique quantique on se préoccupe de la distribution des électrons (orbitales) dans l'espace. Les meilleurs programmes comportent des processus d'optimisation de la géométrie [35].

L'objectif de la mécanique quantique est principalement de déterminer l'énergie et la distribution électronique. Ainsi les énergies moléculaires peuvent être extraites via le formalisme SCF ("*Self Consistent Field*") *ab initio* .

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

Dans les méthodes semi empirique les termes énergétiques les plus difficile à calculer sont estimés a partir des données expérimentales .Les temps de calculs sont considérablement

raccourcis, mais la méthode est tributaire des composés qui ont servi à l'étalonner. Selon la nature des approximations utilisées [5], on distingue plusieurs variantes :

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

- **INDO**: (Intermediate Neglect of Differential Overlap) Proposé par Pople, Beveridge et Dobosh en 1967. Elle permet de distinguer entre les états singulets et les états triplets d'un système en conservant les intégrales d'échange.

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

Cependant, elle surestime la chaleur de la formation des systèmes insaturés et sous-estime celle des molécules contenant des atomes voisins ayant des paires libres.

- **MNDO**: (Modified Neglect of Diatomic Overlap) Proposée par Dewar et Thiel en 1977. Méthode basée sur l'approximation NDDO (Neglect of Diatomic Differential Overlap) qui consiste à négliger le recouvrement différentiel entre orbitales atomiques sur des atomes différents. Cette méthode ne traite pas les métaux de transition et présente des difficultés pour les systèmes conjugués.

- **AM 1** : (Austin Model 1) Proposée par Dewar en 1985. Il a tenté de corriger les défauts de MNDO.

- **PM 3** : (Parametric Method 3) Proposée par Stewart en 1989. Présente beaucoup de points en commun avec AM1. D'ailleurs il existe toujours un débat concernant les mérites relatifs de paramétrisation de chacune d'elles. PM3 et AM1 généralement sont les méthodes les plus rigoureuses dans le logiciel HyperChem, PM3 a été paramétré pour beaucoup des éléments principaux des groupes et quelques métaux de transition. PM3 est différent d'AM1 seulement dans les valeurs des paramètres.

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

II-3. Mécanique moléculaire

L'expression "Mécanique moléculaire" désigne actuellement une méthode de calcul qui permet, d'obtenir des géométries et des énergies moléculaires en se basant sur la mécanique classique.

La mécanique moléculaire est apparue en 1930 [36], mais s'est développée à partir des années soixante, quand les ordinateurs furent plus accessibles et plus performants.

Les méthodes de la mécanique moléculaire permettent le calcul de propriétés structurales et thermodynamiques de systèmes moléculaires comportant jusqu'à plusieurs milliers d'atomes. Les électrons n'y sont pas traités explicitement comme dans un calcul de mécanique quantique, mais les atomes y sont représentés par des masses ponctuelles chargées reliées les unes aux autres par des ressorts.

Contrairement à la mécanique quantique, l'énergie des systèmes moléculaires ne provient pas de la résolution de l'équation de Schrödinger, mais est décrite par les fonctions empiriques auxquelles sont associés des paramètres dérivant de l'expérience ou de calculs précis quantochimiques. Le « champ de force » établi par cette méthode représente aussi bien que possible les variations de l'énergie potentielle avec la géométrie moléculaire.

L'énergie de la molécule est exprimée sous la forme d'une somme de contributions associées aux écarts de la structure par rapport à des paramètres structuraux de référence :

$$E = E_{\text{liaison}} + E_{\text{angle}} + E_{\text{dièdre}} + E_{\text{van der Waals}} + E_{\text{électrostatique}}$$

$$\underbrace{\hspace{10em}}_{E_{\text{intramoléculaire}}} \quad \underbrace{\hspace{10em}}_{E_{\text{intermoléculaire}}}$$

Les variables du calcul sont les coordonnées internes du système : longueurs de liaisons, angles de valence, angles dièdres, ainsi que les distances entre atomes non liés dont les interactions sont représentées par un potentiel de van der Waals et un potentiel électrostatique le plus souvent de type Coulombien.

Habituellement, on distingue dans l'équation de l'énergie du champ de force les termes intramoléculaires concernant les atomes liés chimiquement (liaisons, angle, dièdres, etc.) des termes intermoléculaires concernant les interactions entre les atomes non-liés chimiquement (électrostatiques, van der Waals, etc.).

II-3-1. Energie d'interaction entre atomes liés

Les potentiels utilisés sont du même type que ceux utilisés en analyse vibrationnelle. La déformation du squelette est décrite par l'élongation des liaisons et distorsion des angles de valence.

Ces déformations des liaisons et des angles sont représentées par un oscillateur harmonique avec une sommation sur toutes les liaisons covalentes ou sur tous les angles entre atomes liés par liaisons "covalentes" [37].

II -3-1- 1. Energie d'élongation

Les liaisons entre les atomes dans un édifice moléculaire ont souvent tendance à s'allonger ou à se contracter (figure II-1).

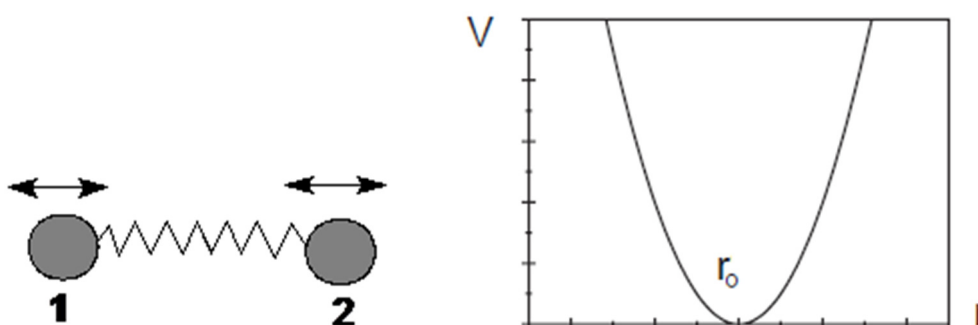


Figure II.1 Energie d'élongation entre deux atomes liés.

Cette déformation est régie en première approximation par loi de "Hooke" d'élongation des ressorts. On peut ainsi lui associer une énergie d'élongation de la forme:

$$E(L) = \frac{1}{2} K_r (L - L_0)^2 \quad (10)$$

Où

K_r : est la constante d'élongation ou constante de Hooke.

L_0 : la longueur de la liaison de référence.

L : la longueur de la liaison dans le modèle.

Tous ces termes d'élongation sont sommés sur l'ensemble des liaisons de la molécule. Un terme cubique $(L-L_0)^3$ est généralement ajouté pour des déformations importantes. Le calcul de cette énergie impose donc de connaître au minimum les deux paramètres indissociables (K_r et L_0) qui représentent un sous-ensemble du champ de force. En effet il ressort du développement en série de l'expression mathématique de la courbe de Morse traduisant l'interaction existante, entre deux atomes en fonction de leur distance respective.

II -3-1-2. Energie de flexion

La fluctuation des atomes autour de leur position d'équilibre engendre une déformation des angles de valence (figure II-2).

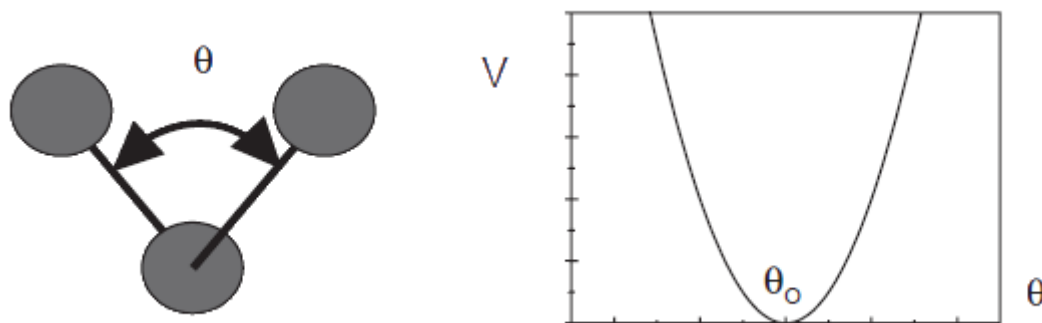


Figure II.2: Energie de déformation des angles de valence.

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

$$E(\theta) = \frac{1}{2} K_{\theta} (\theta - \theta_0)^2 \quad (11)$$

K_{θ} : constante de flexion.

θ_0 : angle de valence de référence.

θ : angle de valence dans la molécule.

Le couple (K_{θ}, θ_0) représente ici encore un sous-ensemble du champ de force.

II-3-1-3. Energie de torsion

La variation des angles dièdres (angles de torsion), E_{torsion} , impose l'utilisation d'un terme périodique. La torsion correspond à la rotation autour d'une liaison simple. L'énergie potentielle s'exprime en fonction de l'angle de rotation Φ (angle dièdre) (figure II-3).

Le terme énergétique représentant la déformation des angles dièdres est représenté par une fonction développée en série de Fourier et il est calculé par la formule [38] :

$$E(\phi) = \frac{1}{2} [V_1(1+\cos\phi)+V_2(1 - \cos2\phi)+V_3(1+\cos3\phi)] \quad (12)$$

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

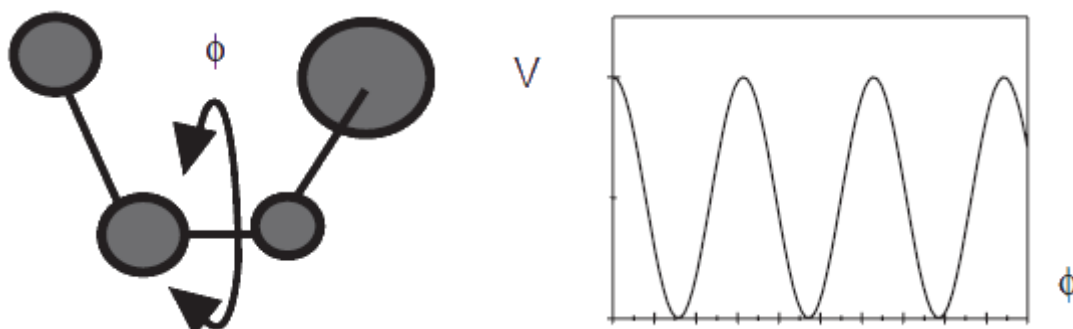


Figure II.3: Energies de torsion.

II-3-2. Energie d'interaction entre atomes non liés

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

II-3-2 -1. Energie de van der Waals

Le quatrième terme de la fonction d'énergie est le potentiel de Lennard-Jones qui traduit les interactions de van der Waals. Il est constitué d'un terme répulsif en r_{ij}^{-12} représentant le principe d'exclusion de Pauli et la répulsion internucléaire à courte distance. Il contient également un terme attractif en r_{ij}^{-6} représentant les interactions d'origine dipolaire dues aux fluctuations des nuages électroniques de chacun des atomes (forces de London) [40]. La distribution asymétrique des électrons dans les orbitales induits de dipôles instantanés. Ces dipôles oscillent et produisent une force attractive : la force de dispersion de London. À très courte distance, la répulsion entre les deux nuages électroniques est très forte.

$$E_{ij} = \sum_i \sum_j -\frac{A_{ij}}{r_{ij}^6} + \frac{B_{ij}}{r_{ij}^{12}} \quad (13)$$

Il s'agit d'une double somme sur tous les atomes chargés mais ne considérant que les paires d'atomes non-liés par des liens covalents (on exclue les paires prises en considération pour les liens covalents, les angles entre les liens et les angles de torsions).

r_{ij} : La distance entre les deux atomes.

A_{ij} et B_{ij} constantes de van Der Waals.

Chaque atome possède un rayon de van der Waals caractéristique.

La distance de contact ou distance optimale entre deux atomes, c'est-à-dire la distance pour laquelle l'énergie de van der Waals est minimum, correspond à la somme de leurs rayons de van der Waals.

II-3-2-2. Interactions électrostatiques:

Enfin le cinquième terme est le potentiel coulombien qui traduit les interactions électrostatiques entre les différentes paires d'atomes [40].

Il s'agit des interactions entre deux atomes portant chacun une charge.

L'énergie de cette interaction est décrite par la loi de Coulomb :

$$E_{elect} = \sum \frac{q_i q_j}{Dr_{ij}} \quad (14)$$

II -3-2 -3. Energie de liaison hydrogène

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

Les phénomènes de répulsion et de délocalisation électronique interviennent. Plusieurs types de fonctions d'énergie potentielle ont été développés pour tenir compte de la directivité de la liaison hydrogène. Actuellement, les fonctions les plus utilisées permettant d'exprimer ces interactions dans des systèmes moléculaires importants sont souvent simplifiées:

La fonction $E_H = A/r_{ij}^{12} - B/r_{ij}^{10}$

La fonction $E_H = A'/r_{ij}^{12} - B'/r_{ij}^6$

Les coefficients A, B, A', B' sont spécifiques des liaisons hydrogène [41].

II-3-3. Quelques exemples de champs de force utilisés dans la mécanique moléculaire

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

Type de composé : carbohydrate, complexe métallique.

Environnement : gaz, solution.

Type d'interaction à étudier : liaison hydrogène,

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

- MM2 : Il a été développé par Allinger en 1976 et c'est le champ de force le plus utilisé par la communauté des chimistes organiciens [42]. Il a été conçu au début pour les molécules simples (alcane, alcène et alcyne non conjugués, les composés carbonylés, les sulfures, les amines...), mais ses versions améliorées MM3 (1989) [43] et MM4 (1996) [44] lui permet de traiter des molécules organiques de plus en plus complexes.
- MM+ Est une extension du champ de force MM2, avec l'ajout de quelques paramètres additionnels [45]. MM+ est un champ de force robuste, il a l'aptitude de prendre en considération les paramètres négligés dans d'autres champs de force et peut donc s'appliquer pour des molécules plus complexes tels que les composés inorganiques [46].
- AMBER (Assisted Model Building with Energy Refinement), est un champ de force de mécanique moléculaire mis en point par Kollman [47]. Ce champ de force a été paramétrisé pour les protéines et les acides nucléiques. Il a été utilisé pour les polymères et pour d'autres petites molécules.
- OPLS (Optimised Potentials for Liquid Simulation), comme l'indique son nom, est conçu pour optimiser le potentiel qui permet la description des propriétés de solvation. Il est écrit par W. L. Jorgensen et J. Tirado Rives [48]. Il a été développé par Karplus et al. [49].
- GROMOS (Groningen Molecular Simulation Program Package), est écrit par Van Gunsteren [50] et conçu spécialement pour les biomolécules en milieu aqueux en vue de l'étude des interactions entre les molécules d'eau et les groupements polaires des protéines.
- CHARMM (Bio+) (Chemistry Harvard Macromolecular Mechanic), développé par R. Brooks et M. Karplus (1983) [51]. Il utilise une fonction d'énergie empirique pour les systèmes macromoléculaires et molécules biologiques (protéines, acides nucléiques,...). Son concept est semblable à celui d'AMBER.

- SPASIBA (Spectroscopic Potentiel Algorithm for Simulating Biomolecular conformational Adaptability). Elaboré par Gérard Vergoten et col. (1995). Il combine les avantages du champ spectroscopique modifié de Urey-Bradley-Shimanouchi [52] et du champ de force de mécanique moléculaire AMBER [47]. Il permet de trouver en même temps les structures, les énergies de conformation et les fréquences vibrationnelles au minimum énergétique d'une molécule [53].
- MMFF94 C'est l'un des champs de force de mécanique moléculaire les plus récents, il a été développé par Tom Halgren [54,55]. Les termes d'énergie d'élongation, de valence et de torsion sont les mêmes que ceux de MM3 (expansion de MM2). MMFF94 comprend des termes croisés de liaison-valence [53].
- UFF : (Universal Force Field). A. K. Rappé, C. J. Casewit et collaborateurs ont essayé de concevoir un champ de force universel [56] capable de simuler des molécules contenant n'importe quelle combinaison d'atomes dans le tableau périodique.

II-4. Dynamique moléculaire

II-4-1. Introduction

La dynamique moléculaire est utilisée, pour la recherche conformationnelle et pour raffiner les structures obtenues par RX. La dynamique moléculaire est une méthode d'étude des mouvements et de l'évolution de la configuration spatiale des systèmes moléculaires. En pratique, on opère par résolution des équations classiques du mouvement de Newton, étant donné une fonction énergie potentielle et son champ de force associé.

Le mouvement des atomes est inhérent à tout système chimique par suite des vibrations atomiques dépendant de la température. Au niveau moléculaire, cet effet se traduit par une compression/extension des liaisons ou par la variation des angles de liaison ou de torsion.

II-4-2.Principes de la dynamique moléculaire.

La dynamique moléculaire est une technique de modélisation sur ordinateur par laquelle l'évolution en fonction du temps ou trajectoire, d'une molécule est décrite par les principes de la mécanique classique Newtonienne [57].

En dynamique moléculaire, on essaie de simuler les mouvements intramoléculaires que l'on peut visualiser ensuite en temps réel. Ces mouvements correspondent à des vibrations autour d'un minimum ou au passage d'un minimum à un autre minimum d'énergie. Si l'énergie

fournie virtuellement au système est suffisamment élevée, des barrières énergétiques importantes peuvent être franchies.

L'avantage majeur de la dynamique moléculaire est de conduire à des conformations qui dépendent moins de la structure initiale que celles obtenues par mécanique moléculaire. Depuis 1990, l'accès à des moyens informatiques de plus en plus puissants a permis de développer des méthodes de calcul de dynamique moléculaire qui ont un double but :

a) Simuler les mouvements intramoléculaires et si possible aboutir à une description thermodynamique du système étudié (entropie, énergie libre, ...).

b) Optimiser les structures d'une façon plus efficace en évitant plus facilement les minima multiples en particulier lorsqu'on introduit dans le calcul un recuit simulé. L'échelle des temps actuelle est environ de 10^{-14} à 10^{-10} s par simulation. D'autre part, la dynamique moléculaire simule les mouvements instantanés et présents d'un système moléculaire. Pour cela, chaque atome est traité comme une particule obéissant à la loi d'action de masse de Newton ;

$$\vec{\Sigma F} = m\vec{a} \quad (15)$$

Des intégrations successives de cette équation en fonction du temps conduit à une trajectoire de l'atome en fonction du temps sous la forme d'une série de positions et de vitesses dans l'espace. L'analyse est effectuée par périodes de temps de l'ordre de 1-100 ps. Plusieurs mouvements sont alors effectués durant ces périodes.

Les simulations de dynamique moléculaire introduisent donc la dimension du temps dans l'étude des molécules. Cette évolution temporelle (trajectoire) d'une molécule est décrite par la résolution des équations de mouvement de Newton [58].

La molécule est donc perçue comme une entité dynamique dont les atomes modifient leurs positions spatiales au cours du temps. Ces changements sont influencés par leur énergie cinétique ($1/2k_B T_o$ par degré de liberté, si la simulation a été réalisée à la température T_o) et la résultante des forces qui s'exercent sur eux par les atomes environnants. Au temps t , chaque atome i , de vecteur position x_i et de masse m_i subira une accélération a_i telle que selon la loi de Newton :

$$\vec{\Sigma F} = \vec{ma} = \frac{m d\vec{V}}{dt} = \frac{m d^2\vec{r}}{dt^2} \quad (16)$$

m = masse des atomes

a = accélération (2ième dérivée)

t = temps

r = coordonnées cartésiennes de l'atome

Ainsi une molécule se comporte comme une structure dynamique ayant des coordonnées atomiques qui vont changer en fonction du temps à cause de leur énergie cinétique et des forces exercées par les atomes environnants :

$$\frac{d^2\vec{x}_i}{dt^2} = \vec{a}_i = \frac{\vec{F}_i}{m_i} ; \vec{F}_i = \frac{d\vec{V}}{d\vec{x}_i} \quad (17)$$

V = fonction de l'énergie potentielle totale d'interaction auquel est soumise la molécule

On peut alors intégrer les équations de mouvement et obtenir une trajectoire pour chaque atome en fonction du temps. Pour cela on utilise l'algorithme de précision de 2e ordre de Verlet (en troncature de la série de Taylor). Sa validité est aisément testée à l'aide de la 3^{ème} loi fondamentale de la thermodynamique qui implique que l'énergie totale d'un système doit être conservée au cours d'une simulation.

En dynamique moléculaire on explore une surface conformationnelle, c'est-à-dire des points dans tout l'hyperespace. Cependant, le résultat n'est pas nécessairement réaliste car les structures obtenues ne sont pas minimisées. On a donc une image de l'ensemble en fonction du temps « time dependent Picture ».

II-4-3. Applications de la dynamique moléculaire

Une application importante de la dynamique moléculaire est l'analyse des modes normaux de vibration le long de la trajectoire. Une autre application est l'optimisation et le raffinement des structures 3D d'après les données de la cristallographie et/ou de la RMN. La mise en œuvre de cette méthode requiert néanmoins des moyens de calcul particulièrement puissant (CRAY par exemple) et elle est coûteuse en temps et en argent. Elle se généralise cependant pour les études de peptides et de petites protéines [59].

En effet, un des problèmes de fond de la technique de dynamique moléculaire est l'inadéquation entre l'échelle de temps des phénomènes physiques observés et celle des simulations accessibles par la technologie actuelle. L'une des plus longues simulations (en

absence de solvant est à 298 K) a durée 300 ps et a été réalisée sur la myoglobine (1423 atomes). Tandis que les échelles de temps des processus dynamiques observés varient de la femtoseconde (e.g. l'élongation des liaisons covalentes) à la seconde, voire plus (e.g. la vibration des cycles aromatiques des résidus d'acides aminés).

II-5. Comparaison sommaire des différentes méthodes.

Les principales méthodes qui permettent de déterminer la géométrie d'une molécule sont les méthodes de diffractions, les méthodes spectroscopiques et les techniques de calcul. Les informations que ces méthodes peuvent apporter concernant la structure moléculaire sont de deux sortes : *qualitatives* (forme générale et symétrie d'une molécule) et/ou *quantitatives* (positions relatives de tous les atomes dans une molécule, angles et longueurs des liaisons et angles de torsion).

Parmi les méthodes dont dispose le chimiste théoricien, les méthodes quantiques et les méthodes dites de champ de force ou "**MÉCANIQUE MOLÉCULAIRE**" qui conduisent à la connaissance de la structure **3D** des molécules.

La mécanique moléculaire est basée sur un champ de force empirique. C'est une méthode non quantique. En effet le système électronique n'est pas considéré explicitement mais les effets sont pris en compte indirectement. Les atomes sont assimilés à des boules reliées par des tiges ou ressorts. Une déformation de la structure entraîne un changement de l'énergie potentielle du système[1].

Les méthodes quantiques les plus simples sont : La méthode de **Hückel**, qui ne prend en considération que les électrons (π) et la méthode de Hückel étendue (E.H.T) laquelle prend en considération tous les électrons de valences, ces deux méthodes sont purement qualitatives. Les méthodes semi-empiriques (ex: **CNDO**, **INDO**, **MNDO**, **PM3**, **AM1**, ...) ne considèrent que les électrons de valence et néglige certaines intégrales ou les remplacent par une paramétrisation adaptée.

Les méthodes quantiques les plus sophistiquées sont les méthodes dites ab-initio et la DFT qui tiennent compte de tous les électrons mais qui souffrent cependant de certaines limitations, en particulier les résultats dépendent de la base choisie (définition de la fonction d'onde) et nécessitent un temps de calcul très long, même pour des molécules de taille moyenne [27].

Quelle que soit la méthode quantique utilisée la différence entre le temps d'un calcul par Mécanique Moléculaire et par une méthode quantique est de l'ordre de quelques puissances de dix. Cette différence énorme augmente en fonction de la taille de la molécule ; ceci explique

pourquoi les industriels s'y intéressent [60], elle permet, donc de passer en revue des séries de grosses molécules, des produits pharmaceutiques ou des colorants. La Mécanique Moléculaire permet de faire un tri avant de passer au stade expérimental [61]

II-6. MÉTHODE DE RECHERCHE DES MINIMA

II-6-1. Introduction

La minimisation donne parfois des hydrogènes et des doublets disposés autour de l'atome dans des positions structurales impossibles. Ceci est souvent dû à un mouvement initial inapproprié de ces atomes légers quand une structure fortement distordue est introduite. Cela peut également se produire si on démarre avec une structure planaire. C'est pourquoi le programme effectue une "seconde passe" de minimisation après avoir repositionné les atomes légers.

Une autre difficulté de la minimisation concerne le problème du minimum local. Les routines d'optimisation sous contrainte, ont en effet la fâcheuse tendance de trouver un minimum d'énergie le plus proche de la structure d'entrée [62].

En général, les distances et les angles de liaison sont correctement minimisés, si bien que le problème du minimum local peut se résumer à l'optimisation des angles dièdres (il faut beaucoup plus d'énergie pour déformer une liaison ou un angle de valence par rapport à un angle dièdre). Les approches suivantes ont pour but d'extraire la molécule de son puits de potentiel.

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[1].

II-6-2. Algorithmes de minimisation

Pour une molécule comprenant N atomes, la fonction à minimiser comprend donc 3N variables. Une telle fonction comprend en général un minimum global et des minimisations locaux. A partir de la géométrie initiale, on recherche le jeu de coordonnées cartésiennes qui réduit à son minimum la somme de toutes les contributions énergétiques.

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 , $(dE/dr_i) = 0$.

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).

II.6.3. La méthode de "Steepest descent"

Appelée aussi la méthode de la plus grande pente, elle a été décrite par Wiberg en 1965 [63] et appliquée aux systèmes organiques par Schéraga [64]. Elle utilise des coordonnées cartésiennes de chaque atome et une série de fonctions potentielles pour décrire les interactions intramoléculaires. Cette méthode permet d'étudier un vecteur à $3N$ dimensions, N étant le nombre d'atomes. Les éléments de ce vecteur sont les dérivées partielles de l'énergie par rapport à la variation d'une coordonnée et ceci en déplaçant l'atome d'une faible distance et dans une seule direction jusqu'à l'obtention de l'énergie minimale. Cette méthode consiste donc à calculer d'abord l'énergie initiale E_0 puis chaque atome sera déplacé individuellement selon ses coordonnées x, y, z d'un facteur de déplacement dx, dy, dz et l'on recalcule la nouvelle énergie E_1 . La dérivée première de l'énergie potentielle (ou encore gradient d'énergie) est donc :

$$\text{Grad}(E) = dE / dxyz = (E_1 - E_0) / dxyz \quad (28)$$

- Si le gradient est < 0 , l'énergie diminue avec $dxyz$.

- Si le gradient est > 0 , l'énergie augmente avec $dxyz$.

On déplace ensuite chaque atome sur une distance dépendant de $dE/dxyz$. Cette méthode suivra donc la direction imposée par les forces interatomiques dominantes et consiste à rechercher la direction de la plus grande pente au cours de laquelle l'énergie décroît le plus rapidement possible. La direction suivie sera celle indiquée par l'opposé au gradient d'énergie, c'est-à-dire dans la direction où l'énergie diminue le plus vite. Cette méthode est rapide dans les premiers cycles mais converge très lentement en fin de cycle.

II.6.4. La méthode du gradient conjugué

Appelée aussi méthode de Fletcher-Reeves [65]. Cette méthode est une amélioration de la steepest descent (SD). Elle se base sur le calcul du gradient de la fonction énergétique par rapport aux coordonnées géométriques afin de déterminer la distance au minimum énergétique le plus proche et dans quelle direction modifier les coordonnées de chaque atome de la structure.

En effet, elle est plus rapide que la SD au voisinage du minimum et elle demande peu de ressource mémoire. Contrairement à la steepest descent, cette méthode utilise aussi l'information des pas précédents. Le pas est ajusté à chaque cycle pour obtenir la meilleure diminution d'énergie. Le gradient correspondant à une conjugaison des dérivées premières entre elles, cette méthode reprend donc, de manière plus précise, le principe de "steepest descent".

Cette méthode a l'avantage de donner des résultats plus précis que la méthode "steepest descent" mais nécessite des temps de calcul importants lorsque la structure est éloignée d'un minimum énergétique. C'est pourquoi elle est souvent utilisée à la suite de la méthode "steepest descent", dans le but d'obtenir des résultats plus précis.

II.6.5. La méthode à dérivée seconde

Appelée aussi méthode de Newton-Raphson, elle a été décrite par Boyd [66]. Elle utilise les coordonnées internes et les fonctions potentielles pour décrire les interactions. Cette technique permet à tous les atomes de se mouvoir ensemble, en appliquant le schéma de minimisation dans lequel le gradient de l'énergie potentielle est développé selon une série de Taylor au voisinage de la position d'équilibre des atomes. Un procédé itératif est utilisé jusqu'à l'obtention de la valeur minimale de l'énergie. Cette méthode a recours aux dérivées secondes de l'énergie ou de la dérivée du gradient d'énergie $d^2(E)/d^2(xyz)$. 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 de dérivées premières seules, car elle nécessite de temps de calcul très important, c'est pourquoi il est nécessaire de la mettre en œuvre en association avec les méthodes "steepest descent" ou "gradient conjugué" dans le but de limiter les calculs les plus importants à des structures proches d'un minimum énergétique. Son application est donc réservée aux petites molécules.

II-7.DOMAINE D'APPLICATION DE LA MODÉLISATION MOLÉCULAIRE

II-7-1. Introduction

Les études théoriques s'orientent actuellement vers la conceptualisation rationnelle "Rational design" qui signifie que la connaissance des relations entre les propriétés et la structure moléculaire des molécules connues permet au scientifique de développer des

nouvelles molécules, avec une assez bonne anticipation tel que le produit final aura un ensemble sur mesure de propriétés prédéfinies [67] .

La mécanique moléculaire est la méthode de 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 thermodynamiques 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 [68] . 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 [1] :

II-7-2. 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 structure 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[1].

II-7-3. 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-8. programmes utilisés et matériels

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 [69]. La géométrie de la céphalosporine, l'oxazole et leurs dérivés; ont d'abord été entièrement optimisées par la mécanique moléculaire, avec le champ de force MM + (rms = 0.001 Kcal / A).

Dans l'étape suivante, une étude complémentaire a été faite en utilisant le logiciel gaussien 09 [70], avec les méthodes et les bases suivantes: HF/ 6-31G** et B3LYP/6-311G (dp).

Tous les calculs sont effectués dans une Station (HP Micro-processeur Intel® Xeon® CPU X3430, 4 Go de RAM). Et dans un PC (Acer Micro-processeur Intel® Core™ 2 Quad CPU Q8300 4Go de RAM).

II-9. références bibliographiques

- [1] A. R. Leach, *Molecular Modelling. Principles and Applications*, Longman ,New york ,1996
- [2] T. Clark, ‘*Handbook of Computational Chemistry*’, Wiley, London, 1985.
- [3] P. Kollmann, *Acc. Chem. Res.*, 29, 462,1996.
- [4] C. Audouze, *Vers une parallélisation par bandes en chimie quantique, Laboratoire de Mathématique*, UMR CNRS 8628, Université Paris-Sud, 2003,
- [5] D. Liotta, *Advances in Molecular Modeling*, JAI Press Inc, London, 1988.
- [6] H. Dugas, *Principes de base en modélisation moléculaire, Aspects théoriques et pratiques*, Librairie de l’Université de Montréal, Montréal, 1996.
- [7] a) E. Schrödinger, *Ann. Phys*, 79, 361, 1926.
b) E. Schrödinger, *Ann. Phys*, 79, 489, 1926.
- [8] T. Epstein, *The Variation Method in Quantum Chemistry*, Academic Press, New-York, 1974.
- [9] M. Born, J. Oppenheimer, *Ann. Phys*, 84, 361, 1927.
- [10] S. Meskaldji, Thèse de Magistère, Université de Constantine, 2008.
- [11] P. A. M. Dirac, *Lectures on Quantum Mechanics*, Yeshiva University, New York, 1964.
- [12] W. Heisenberg, *the Physical Principles of the Quantum Theory*, Dover, New York, 1949
- [13] L. Landau et E. Lifchitz, *Mecanique quantique*, Editions Mir, Moscou, 1967.
- [14] C. M. Marle, *De la mecanique classique a la mecanique quantique : pourquoi et comment quantifier?*, Universite Pierre et Marie Curie Paris, France, 2003.
- [15] A.R. Leach, *Quantum Mechanical Models, in Molecular modelling: Principles and applications*, Addison Wesley Longman Ltd. , Harlow,1996.
- [16] E. Schrodinger, *Ann. phys. Leipzig*, 76, 361, 1926.
- [17] U. Burkert, N .L. Allinger ,*Molecular Mechanics*, Editors, ACS Monograph, Washington, 1982.
- [18] J. P. Doucet, J. Weber, *Computer-aided molecular design: Theory and applications*, Academic Press, London, 1996.
- [19] I. N. Levine, *Quantum Chemistry*, 5th ed. ,Prentice Hall, New Jersey, 1999
- [20] a) D. R. Hartree, *Proc. Cambridge Philos. Soc.*, 24, 89,1928.
b) D. R. Hartree, *Proc. Cambridge Phil. Soc.*, 24, 426,1928

- [21] a) V. Z. Fock, *Z. Phys.* 61, 126, 1930.
b) V. Fock, *Z. Phys.*, 62, 795, 1930.
c) J. C. Slater, *Phys. Rev.*, 48, 35, 1930.
d) J. C. Slater, *Adv. Quantum Chem.*, 6, 1, 1972.
- [22] J. L. Rivail, *Eléments de chimie quantique à l'usage des chimistes*, CNRS: Paris, 1989.
- [23] P.-O. Löwdin, *Advan. Chem. Phys.*, 2, 207, 1959.
- [24] a) S. F. Boys, *Proc. Roy. Soc. London*, 201, 125, 1950.
b) J. A. Pople, J. S. Binkley and R. Seeger, *Int. J. Quant. Chem. Symp.* 10, 1, 1976.
- [25] a) A. Sinanoglu, K. A. Brueckner, *Three Approches to Electron Correlation in Atoms* ;
New Haven, Connecticut : Yale-University Press, 1970.
b) A. Szabo, N. S. Ostlund, *Modern Quantum Chemistry, Introduction to Advanced
Electronic Structure Theory* , Macmillan , New-York, 1982.
- [26] C. Møller, M. S. Plesset, *Phys. Rev.*, 46, 61, 1934.
a) F. Coester, H. Kummel, *Nucl. Phys.*, 17, 477, 1960.
b) J. Cizek, *J. Chem. Phys.*, 45, 4256, 1966.
c) J. Cizek, J. Paldus, *Phys. Scripta*, 21, 251, 1980.
d) G. D. Purvis, R. J. Barlett, *J. Chem. Phys.*, 68, 2114, 1978.
- [27] W.C. Ripka & J.M. Blaney, *Eds .Eliel & Wilen*, 20, 85, 1991.
- [28] L. H. Thomas, *Proc. Cambridge Phil. Soc.*, 23, 713, 1927.
- [29] E. Fermi, *Rendiconti*, 6, 602, 1927.
- [30] P. A. M. Dirac, *Proc. Cambridge Phil. Soc.*, 26, 376, 1930.
- [31] E. Wigner, *Phys. Rev.*, 40, 749, 1932.
- [32] C. F. von Weisacker, *Z. Phys*, 96, 431, 1935.
- [33] P. Hohenberg, W. Kohn, *Phys. Rev. B*, 136, 864, 1964.
- [34] W. Kohn, L. J. Sham, *Phys. Rev. A* 140, 1133, 1965.
- [35] J. A. Sordo, M. Probst, G. Corongiu, S. Chin et E. Clementi, *J.Am.Chem.Soc.* 109, 1708,
1987.
- [36] D.H. Andrews, *Phys.Rev.*, 36, 544 ,1930.
- [37] N.L. Allinger, *Adv. Phys. Org. Chem.*, 13, 1 ,1976.
- [38] D.C. Young, *Comutational chemistry- A Practical Guide for Applying Techniques to
Real-World Problems- A JOHN WILEY & SONS, Inc.*, New York, 2001.
- [39] U. Burkert, N.L. Allinger, *Molecular Mechanics, ACS Monograph 177. American
Chemical Society*, Washington DC, 1982.

- [40] 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.
- [41] H. Dugas, *Principes de base en modélisation moléculaire, Aspects théoriques et pratiques, Hermann Dugas, quatrième édition*, librairie de l'université de Montréal, 1996.
- [42] N.L. Allinger, *Q. C. P. E.*, 3, 32 ,1983.
- [43] N.L. Allinger, Y.H. Yuh, J-H. Lii, *J. Am .Chem. Soc.*, 111, 8522 ,1989.
- [44] N.L. Allinger, K. Chen, J-H. Lii, *J. Comp. Chem.*, 17, 642,1996.
- [45] G.B. Jones, B.J. Chapman, *Synthesis*, 475 ,1995.
- [46] A. Hocquet, M. Langgard, *J. Mol. Model.*, 4, 94 ,1998.
- [47] S.J. Weiner, P.A. Kollman, T. Nguyent, D.A. Case, *J. Comput .Chem.*, 7, 230 ,1986.
- [48] W.L. Jorgensen, J.T. Rives, *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 1657 ,1988.
- [49] J.C. Smith & M. Karplus, *J. Am. Chem. Soc.*, 114, 805 1992.
- [50] W.F. Van Gusten, M. Karplus, *Macromolecules*, 15, 1528 ,1982.
- [51] B.R. Brooks, R.E. Bruccoleri, B.D. Ofalson, D.J. States, S. Swaminathan, M. Karplus, *J. Comp. Chem.*, 4, 187 ,1983.
- [52] T. Shimanouchi, *Pure Appl. Chem.*, 7,131 ,1963.
- [53] F. Tristram, V. Durier, G. Vergoton, *J. Mol. Struct.*, 378, 249 ,1996.
- [54] T.A. Halgren, *J. Comp. Chem.*, 17, 490, 1996.
- [55] T.A. Halgren, R.B. Nachbar, *J. Comp. Chem.*, 17, 587 ,1996.
- [56] A.K. Rappé, C.J. Casewit, K.S. Kolwell, W.M. Skiff, *J. Am. Chem. Soc.*, 114, 10028 1992.
- [57] J. Tirado-Rives & W.L. Jorgensen, *J. Am. Chem. Soc.*, 112, 2773, 1990.
- [58] M. Karplus & G.A. Petsko, *Nature*, 347, 631, 1990.
- [59] J.A. McCammon & S.C. Harvey, '*Dynamics of Proteins and Nucleic Acids*', Cambridge, Univ. Press, 1987.
- [60] J. S. Lomas, *act.chimique*, 5, 14, 1986.
- [61] K. B. Lipkowitz et D. B. Boyd, *Rewiews in Computational Chemistry*, 1,119,1990.
- [62] V.Brenner, thèse de doctorat, Université de Paris-Sud , 1993
- [63] K.B. Wiberg, *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 1070 ,1965.
- [64] R.A. Scott, H.A. Schéraga, *J. Chem. Phys.*, 44, 3054 ,1966.
- [65] R. Fletcher, *Pratical methods of optimization*, J. Wiley, New York, 1980.

- [66] R.H. Boys, *J. Chem. Phys.*, 49, 2574, 1968.
- [67] H.R. Allcock, *Science*, 225, 1106, 1992
- [68] P. Kollmann, *Acc. Chem. Res.*, 18, 105, 1985.
- [69] HyperChem (2007) (Molecular Modeling System) Hypercube, Inc., 1115 NW, 4th Street, Gainesville, FL 32601; USA.
- [70] 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.

CHAPITRE III

Etude des propriétés structurales, électroniques et de la relation structure-propriétés pour la molécule de la céphalosporine et de ses dérivés

III -1. INTRODUCTION :

Les céphalosporines forment un groupe important d'antibiotiques semi-synthétique de dérivés du noyau lactame; elles sont utilisées dans la médecine clinique. Elles sont liées à la structure fondamentale et au mécanisme d'action d'anti- bactéricide aux pénicillines. Elles sont utilisées pour le traitement des infections causées par des bactéries Gram-négatives et Gram-positives. Les Céphalosporines sont parmi les plus anciennes et les plus fréquemment prescrits des agents antimicrobiens naturels [1].

Une grande variété de méthodes expérimentales a été signalée pour la détermination des céphalosporines à l'état pur, dans les préparations pharmaceutiques et dans les fluides biologiques. Ces méthodes comportent la spectrophotométrie [2 – 5], spectrophotométrie d'absorption atomique (SAA) [6], fluorométrie [7-8], polarographie[9], chromatographie en phase liquide à haute performance (CPLH) [10-14], capillaire électrophorèse(CE) [15-16], chimiluminescence (CL) [17-21] et CPLH avec détection CL [22 –24].

Les méthodes de chimie quantique jouent un rôle important dans l'obtention des géométries moléculaires et prévoir diverses propriétés. La méthode Ab initio est la plus adaptée pour obtenir des géométries et des

CHAPITRE III : Etude des propriétés structurales, électroniques et de la relation structure-propriétés dans la molécule du céphalosporine et ses dérivés

propriétés physicochimiques de façon précises pour des molécules qui sont construites à partir des éléments électronégatifs [25].

Les méthodes de la théorie de la fonctionnelle de densité (DFT) offrent une utilisation alternative à des méthodes informatiques plus coûteuses et qui pourraient traiter aussi les molécules relativement grandes [26-28].

Les relations quantitatives Structure-Activité (QSAR) sont des méthodes pour établir une corrélation entre la structure moléculaire et les propriétés des dérivées de noyau de base [29-31] avec un type particulier d'activité chimique ou biochimique. Les méthodes QSAR sont largement utilisées, en chimie pharmaceutique, environnementale et agricole dans la recherche des propriétés particulières [32]. Dans le cas présent, nous avons étudié le noyau de base des céphalosporines et certains dérivés de la céphalosporine, à l'aide de la méthode PM3 et Ab initio. Pour une étude complète et comparative, nous avons également utilisé la méthode DFT.

III -2 .Méthodes de calcul utilisées

Tous les calculs ont été établis à l'aide de HyperChem 8.03 et Gaussien 09.

Les géométries de la structure de base de céphalosporine et ses dérivés; d'abord ont été optimisées par la mécanique moléculaire, champ de force MM + (rms =0,001Kcal / (mol Å)).

Les structures obtenues ont été ré-optimisés en utilisant la méthode PM3 et Ab initio HF/ (6-31 G **). Dans l'étape suivante, une étude parallèle a été faite en utilisant le logiciel Gaussien 09, avec la méthode de calcul suivantes : DFT/ B3LYP/6-31 G (d·p).

Le calcul des propriétés QSAR a été effectué par le module "propriétés QSAR" de logiciel HyperChem 8.03. Ces propriétés sont basées sur des calculs empiriques.

III -3. Etude des propriétés structurales et électroniques de noyau de base des Céphalosporines

Les paramètres géométriques du noyau de base des céphalosporines ont été optimisés par les méthodes de calcul: PM3, ab initio/HF et la méthode DFT, les résultats de calcul sont donnés dans les tableaux III.1- III.3. La structure de la molécule est présentée dans la figure III.1

L'efficacité de la méthode PM3 utilisées dans les calculs peut être évaluée par comparaison des résultats obtenus avec des résultats calculés par des méthodes de calcul plus élaborés tels que Ab initio/HF et DFT/B3LYP.

Les calculs visent les longueurs des liaisons pour le noyau de base de la céphalosporine (tableau III -1) et les charges nettes (tableau III.2).

CHAPITRE III : Etude des propriétés structurales, électroniques et de la relation structure-propriétés dans la molécule du céphalosporine et ses dérivés

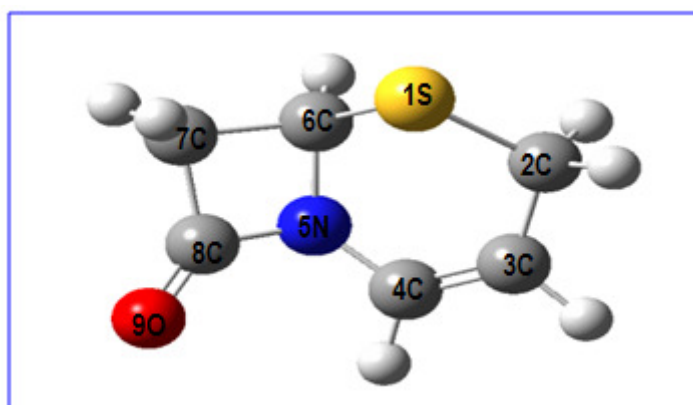


Figure III -1 : Conformation 3D du noyau de base des céphalosporines (GaussView 5.09)

Tableau III -1: Longueurs des liaisons (angström) du noyau de base des céphalosporines

distance	MM	PM3	Ab initio/HF (6-31G**)	DFT/B3LYP (6-31G) (d .p)
S1 – C2	1.818	1.779	1.826	1.853
C2 – C3	1.507	1.523	1.508	1.505
C3 – C4	1.339	1.353	1.321	1.338
C4 – N5	1.344	1.331	1.397	1.390
N5 – C6	1.452	1.467	1.448	1.461
C6 – C7	1.588	1.546	1.546	1.550
C7 – C8	1.530	1.521	1.528	1.544
C8 – N5	1.370	1.313	1.376	1.398

HF/6.31G**par Hyperchem8.03, *DFT, B3LYP/6.31G (d .p) par Gaussian09

Tableau III -2 : Charges nettes du noyau de base des céphalosporines

céphalosporine	Ab initio/HF (6-31G**)	DFT/B3LYP (6-31G) (d .p)
S	0.147	0.111
C2	-0.412	-0.364
C3	-0.190	-0.183
C4	0.156	0.114
N5	-0.688	-0.337
C6	-0.054	-0.158
C7	-0.367	-0.287
C8	0.757	0.357
O9	-0.550	-0.308

* HF/6.31G**par Hyperchem 8.03, *DFT, B3LYP/6.31G(d .p)par Gaussian09

Tableau III - 3: Angles de torsion du noyau de base des céphalosporines

angle dièdre	Ab initio/HF (6-31G**)	DFT/B3LYP (6-31G) (d .p)
S1-C2-C3-C4	024.0	025.7
C2-C3-C4-N5	003.3	003.1
C3-C4-N5-C6	004.1	003.8
C4-N5-C6-S1	037.2	038.2
C4-N5-C6-C7	156.0	157.8
N5-C6-S1-C2	051.5	052.8
N5-C6-C7-C8	002.9	000.8
N5-C8-C7-C6	046.1	048.1
C6-S1-C2-C3	153. 3	154.8
C7-C8-N5-C6	003. 1	000.9
C8-N5-C6-S1	115. 5	118.7
C8-N5-C6-C7	003.1	000.9
C8-N5-C4-C3	138.9	143.3

* HF/6.31G**par Hyperchem8.03, *DFT, B3LYP/6.31G (d .p) parGaussian09

D'après les résultats obtenus, on peut noter une bonne corrélation entre les valeurs calculées par la méthode PM3 et les autres méthodes quantiques pour toutes les longueurs de la liaison à l'exception de S1-C2, C8- N5 avec un écart acceptable : 1.779 Å (PM3), 1.853 Å (DFT) et 1.313 Å (PM3), 1.398 Å (DFT) respectivement. La géométrie de noyau de base de céphalosporine est pseudo plane; dont les angles dièdres du cycle varient entre 0,868 et 157,87 degré (Tableau III -3).

Les écarts entre les angles de dièdres enregistrés par rapport aux valeurs normales ont été principalement imposés par la chaîne cyclique [33].

On remarque aussi, que la valeur la plus élevée de la charge nette positive des atomes par la méthode ab initio/HF est celle de carbone n° 8 (0.757) et la valeur la plus négative est celle de l'atome d'azote du carbonyle (N5) (-0.688) voir (tableau III -2); ceci s'explique par l'existence d'un dipôle très important dans la structure de la céphalosporine.

III.4 Etude de l'effet de la substitution sur le noyau de base de la céphalosporine

Pour voir l'effet de la substitution sur les paramètres électroniques et énergétiques et leur incidence sur la stabilité et la réactivité chimique de la molécule étudiée, deux séries de molécules substituées par des substituants électrodonneurs (méthyles) ont été étudiées (figure III.2).

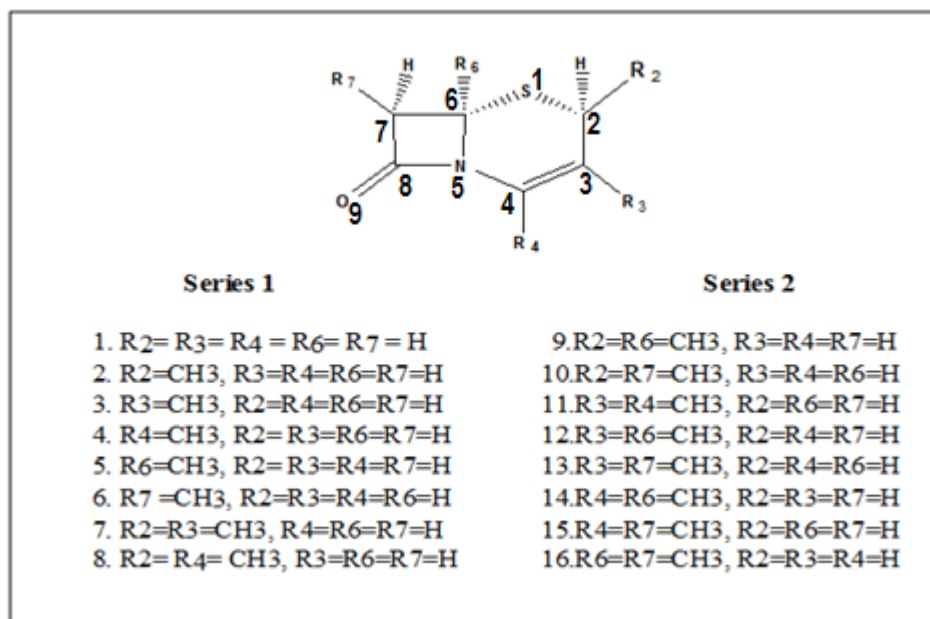


Figure III -2 : deux séries de céphalosporines substituées.

Le tableau III -4 présente les valeurs calculées de différents paramètres énergétiques tels que la chaleur de formation H_f , le moment dipolaire μ , HOMO (l'orbitale moléculaire la plus haute occupée), LUMO (l'orbitale moléculaire la plus basse inoccupée) et la différence ΔE entre les énergies des orbitales HOMO et LUMO. Les tableaux (III - 5, III -6), présentent également les valeurs calculées de la charge nette.

Les paramètres HOMO, LUMO, ΔE et μ ont été calculés par la méthode DFT (B3LYP/6.31G(d,p) en utilisant logiciel Gaussian 09, par contre la chaleur de formation a été calculée par la méthode semi-empirique PM3 avec l'utilisation de logiciel HyperChem 8.03

CHAPITRE III : Etude des propriétés structurales, électroniques et de la relation structure-propriétés dans la molécule du céphalosporine et ses dérivés

Tableau III -4 : Paramètres énergétiques et moments dipolaires des dérivés de céphalosporine

Composé	Systeme	Energie de formation (kcal/mol)	-HOMO (a. u.)	-LUMO (a. u.)	ΔE (a. u.)	μ (D)
1	céphalosporine	03.4	0.2367	0.02562	0.2110	3.0
2	2endo- méthyl- céphalosporine	-0.0	0.2371	0.02423	0.2146	3.1
3	3-méthyl- céphalosporine	-05.8	0.2202	0.01206	0.2081	3.2
4	4- méthyl- céphalosporine	-04.9	0.2311	0.02016	0.2109	2.7
5	6-méthyl-céphalosporine	-02.0	0.2337	0.02227	0.2114	3.2
6	7endo-méthyl- céphalosporine	-02.9	0.2346	0.02365	0.2109	2.8
7	2endo, 3-diméthyl- céphalosporine	-09.2	0.2280	0.02010	0.2079	3.3
8	2endo, 4- diméthyl-céphalosporine	-08.4	0.2317	0.01917	0.2125	2.9
9	2endo, 6- diméthyl- céphalosporine	-05.1	0.2332	0.02113	0.2120	3.3
10	2endo, 7exo-diméthyl-céphalosporine	-04.2	0.2350	0.02463	0.2103	2.9
11	3,4- diméthyl-céphalosporine	-13.2	0.2226	0.01620	0.2064	3.0
12	3,6- diméthyl- céphalosporine	-11.3	0.2268	0.01764	0.2091	3.4
13	3,7endo- diméthyl-céphalosporine	-12.2	0.2263	0.01822	0.2080	3.0
14	4,6- diméthyl-céphalosporine	-10.4	0.2288	0.01693	0.2119	3.0
15	4,7endo- diméthyl- céphalosporine	-11.3	0.2291	0.01813	0.2110	2.6
16	6,7endo- diméthyl-céphalosporine	-06.9	0.2314	0.02045	0.2110	3.0

III.4.1. Effet d'un substituant électrodonneur (méthyle)

Dans les céphalosporines mono -substitués, le composé (3), méthyl-3 céphalosporine présente une charge atomique négative maximale sur le carbone C2 (-0.399), cet atome est privilégié pour subir une attaque électrophile (tableau III 5).

Ce résultat est conforté par le gap énergétique HOMO-LUMO le plus bas (0.2081) (tableau III 4) se qui montre la réactivité chimique du composé (3).

CHAPITRE III : Etude des propriétés structurales, électroniques et de la relation structure-propriétés dans la molécule du céphalosporine et ses dérivés

Tableau III -5: Charges atomiques nettes pour les céphalosporines substituées (1-8)

Composé	1	2	3	4	5	6	7	8
Soufre-1	0.111	0.108	0.101	0.110	0.114	0.112	0.110	0.107
Carbone-2	-0.364	-0.379	-0.399	-0.356	-0.357	-0.365	-0.398	-0.371
Carbone-3	-0.183	-0.144	0.095	-0.159	-0.174	-0.184	-0.125	-0.121
Carbone-4	0.114	0.114	0.074	0.147	0.102	0.116	-0.144	-0.148
Azote-5	-0.337	-0.339	-0.443	-0.383	-0.301	-0.337	-0.340	-0.386
Carbone-6	-0.158	-0.143	-0.067	-0.159	-0.268	-0.129	-0.141	-0.144
Carbone-7	-0.287	-0.286	-0.314	-0.276	-0.240	-0.302	-0.283	-0.276
Carbone-8	0.357	0.356	0.564	0.356	0.354	0.392	0.352	0.357
Oxygène-9	-0.308	-0.308	-0.458	-0.319	-0.310	-0.314	-0.312	-0.318
Méthyl-2	-	-0.217	-	-	-	-	-0.208	-0.213
Méthyl-3	-	-	-0.364	-	-	-	-0.247	-
Méthyl-4	-	-	-	-0.238	-	-	-	-0.237
Méthyl-6	-	-	-	-	-0.151	-	-	-
Méthyl-7	-	-	-	-	-	-0.251	-	-

Charge nette calculée par la méthode DFT (gaussian09)

Tableau III -6: Charges atomiques nettes pour les céphalosporines substituées (9-16)

Composé	9	10	11	12	13	14	15	16
Soufre-1	0.107	-0.097	0.113	0.117	0.114	0.113	0.111	0.112
Carbone-2	-0.359	-0.379	-0.357	-0.358	-0.367	-0.349	-0.356	-0.358
Carbone-3	-0.138	-0.145	-0.177	-0.159	-0.174	-0.150	-0.163	-0.174
Carbone-4	0.099	0.116	0.204	0.147	0.159	0.138	-0.152	-0.103
Azote-5	-0.306	-0.346	-0.395	-0.304	-0.341	-0.348	-0.383	-0.308
Carbone-6	-0.248	-0.108	-0.151	-0.159	-0.125	-0.267	-0.131	-0.237
Carbone-7	-0.239	-0.298	-0.275	-0.276	-0.300	-0.229	-0.292	-0.264
Carbone-8	0.353	0.532	0.360	0.356	0.389	0.354	0.392	0.395
Oxygène-9	-0.310	-0.431	-0.325	-0.314	-0.319	-0.320	-0.326	-0.316
Méthyl-2	-0.220	-0.226	-	-	-	-	-	-0.213
Méthyl-3	-	-	-0.268	-0.257	-0.259	-	-	-
Méthyl-4	-	-	-0.245	-	-	-0.240	-0.237	-
Méthyl-6	-0.152	-	-	-0.150	-	-0.153	-	-0.148
Méthyl-7	-	-0.269	-	-	-0.251	-	-0.251	-0.252

Charge nette calculée par la méthode DFT (gaussian09)

CHAPITRE III : Etude des propriétés structurales, électroniques et de la relation structure-propriétés dans la molécule du céphalosporine et ses dérivés

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 (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. [34- 35].

Le Composé 3 montre aussi la valeur maximale de moment dipolaire. Ces résultats sont en accord avec l'expérience [36].

Dans le cas des céphalosporines disubstitués, le composé (11), diméthyl-3, 4 céphalosporine présente une charge négative maximale (-0.151) sur le carbone C-6 et un petit écart énergétique HOMO-LUMO (0,2064) (tableaux III.4 et III.6). Le carbone C3 est un site préférentiel pour l'attaque électrophile.

À la recherche de la basicité, l'atome d' N est prévu pour être le centre de base principal des systèmes de la céphalosporine, ceci est en accord avec la densités d'électrons (tableau III -5). Fig. III - 3.

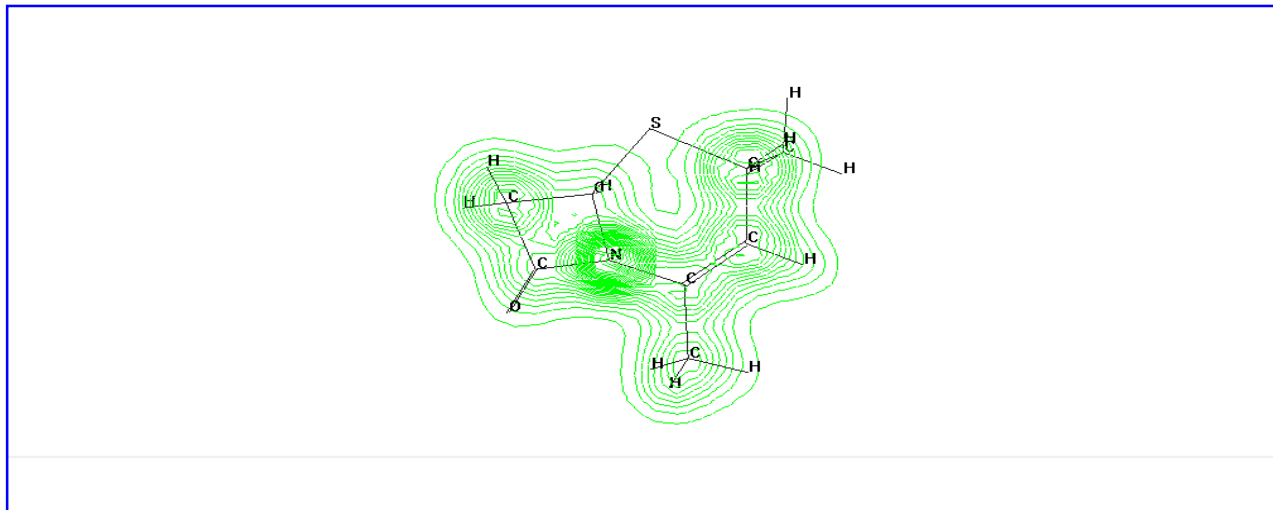


Fig. III - 3. Représentation de la densité de charge totale de 2endo, 4-diméthyl-céphalosporine (HF / 6.31G /Hyperchem8.03)

III -5 Etude de la relation structure-propriétés d'une série des molécules bioactives de dérivés de céphalosporine.

III.5.1 Sélection d'une série bioactives de céphalosporine

Plusieurs dérivés de céphalosporine présentent des propriétés pharmacologiques importantes. Ils sont utilisés dans le traitement et la prévention d'un grand nombre de maladies. Dans le but est d'étudier de l'effet de la substitution sur les propriétés physicochimiques des céphalosporines, nous avons sélectionné une série bioactives de dérivés de céphalosporine [37-40]. Ces molécules bioactives sont représentées dans la figure III.4.

Tout d'abord, les dix dérivés sélectionnés de céphalosporine ont été optimisés par la méthode de mécanique moléculaire (champ de force MM+) en utilisant un logiciel HyperChem 8.03.

Après cela, le module propriétés QSAR de l'HyperChem 8.03 a été utilisé pour calculer les paramètres suivants: la polarisabilité (Pol), le coefficient de partage octanol/eau (log P), l'énergie d'hydratation (HE), le volume molaire (MV), la surface moléculaire (SAG) et le poids moléculaire (MW).

Les résultats de calculs des paramètres physicochimiques de la série sélectionnée sont représentés dans le tableau III.7.

CHAPITRE III : Etude des propriétés structurales, électroniques et de la relation structure-propriétés dans la molécule du céphalosporine et ses dérivés

composé			
	R ₁		R ₂
céfadroxile	3—CH ₃	4 COOH	
céphalexine	3—CH ₃	4 COOH	
céphalothine		4 COOH	
céphapirine		4 COOH	
céfazoline		4 COOH	
céfuroxime		4 COOH	
céfamandole		4 COOH	
céfoxitine		4 COOH	
céfotaxime		4 COOH	
céftriaxone		4 COOH	

Figure III.4 : Structure chimique des dérivés de céphalosporine

CHAPITRE III : Etude des propriétés structurales, électroniques et de la relation structure-propriétés dans la molécule du céphalosporine et ses dérivés

Tableau III -7: Propriétés physicochimiques des dérivés de céphalosporine

composé	Volume Moléculaire (Å ³)	Surface Moléculaire (Å ²)	Masse Moléculaire (uma)	Coefficient de Partition (Log P)	Energie d'Hydratation (Kcal/mol)	Polarisabilité (Å ³)
céfadroxile	0944.29	565.55	363.39	-2.33	-16.82	35.63
céphalexine	0913.85	539.14	347.39	-1.31	-11.89	34.99
céphalothine	0992.99	593.04	396.43	-2.79	-08.37	37.56
céphapirine	1065.69	634.84	105.83	-3.30	-11.32	40.33
céfazoline	1088.06	642.42	454.50	0.26	-27.91	41.99
céfuroxime	1058.68	640.44	424.38	-2.18	-16.40	38.12
céfamandole	1147.02	666.31	462.50	0.45	-24.92	44.52
céfoxitine	985.39	593.38	397.42	-3.06	-14.27	37.05
céfotaxime	1146.00	691.29	107.55	-2.03	-16.81	41.60
céftriaxone	1306.06	760.22	554.57	-1.82	-20.10	50.59

III.5.2 Paramètres caractérisant la structure moléculaire

III.5.2.1 Volume et surface moléculaire

Le volume moléculaire est souvent calculé par la méthode des grilles [41]. Le volume d'un atome est déterminé à partir de rayon de van der Waals R donné par : $\frac{4}{3}\pi R^3$.

La figure III.5 donne une représentation d'un atome dont le rayon de van der Waals est R , entouré d'une grille tridimensionnelle avec même distance entre les points. Le centre de cette grille est le centre de l'atome et les bords de la grille correspondent au rayon de van der Waals.

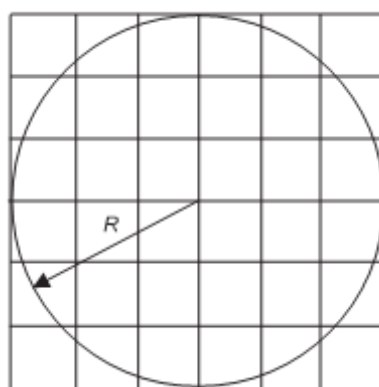


Figure III.5: Atome entouré par une grille.

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

$$\frac{V}{8R^3} = \frac{n_a}{n}$$

Pour un système polyatomique, nous devons donner une attention particulière aux points de la grille qui se trouvent dans la zone de recouvrement. la Figure III.6 montre deux atomes A et B, avec des rayons R_A et R_B . La zone de recouvrement est marquée par X.

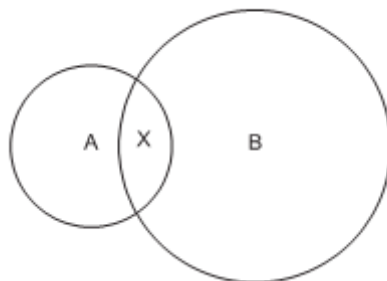


Figure III.6: Atomes A, B et la zone de recouvrement X.

Nous savons que le volume de l'atome A est donné par $\frac{4}{3}\pi R^3$. Nous entourons maintenant l'atome B par une grille comme décrit ci-dessus, et nous testons chaque point de la grille à son tour. Si le point de la grille se trouve dans la sphère B, nous testons pour voir s'il se trouve dans la région X et donc déjà a été considéré comme faisant partie du volume de l'atome A. L'algorithme se poursuit jusqu'à ce que tous les atomes aient été testés. Le volume moléculaire est obtenu en additionnant toutes les contributions atomiques.

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

III-5-2-2. Polarisabilité et réfractivité molaire

La polarisabilité d'une molécule est définie par la capacité de son système électronique de se déformer par un champ électrique externe, il joue un rôle important dans la modélisation de nombreuses propriétés moléculaires et des activités biologiques [42].

Une molécule très polarisable peut donner des attractions fortes avec d'autres molécules. La polarisabilité d'une molécule peut également améliorer sa solubilité aqueuse [43].

La réfractivité molaire (MR) est un critère important dans la mesure des facteurs stériques. Elle est généralement désignée comme une simple mesure du volume occupé soit par un atome individuel ou par un groupe d'atomes [44]. La réfractivité molaire est particulièrement importante dans une situation où le substituant possède les électrons π ou les doublets électroniques libres.

La réfractivité molaire est donnée par la relation suivante :

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

où

n : indice de réfraction.

MW : masse moléculaire.

d: densité.

MW/d : volume.

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

La détermination expérimentale de la polarisabilité basée sur l'équation de Lorentz-Lorentz [44]. Cette équation établit une relation entre l'indice de réfraction d'une molécule et sa polarisabilité (α). La forme générale de cette équation est donnée par :

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

III-5-2-3. Energie d'hydratation

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

La liaison hydrogène joue un rôle primordial dans solubilité des molécules médicamenteuse et leurs interactions avec les récepteurs biologiques [45].

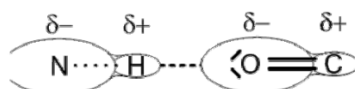


Figure III.7 : La liaison hydrogène.

Dans le figure III.7, l'oxygène (O) est appelé l'accepteur (accepteur de proton H+) et l'azote (N) est appelé le donneur (donneur de proton H+).

Les liaisons hydrogènes sont à la fois plus longues et plus faibles que les liaisons covalentes établies entre les mêmes atomes. La solubilité des substances dans un milieu aqueux dépend fortement de leur capacité de former des liaisons hydrogènes avec l'eau.

Hine et Mookerjee ont proposé un modèle qui considère que l'énergie libre des interactions entre les petites molécules et l'eau peut être estimée par une fonction additive de leurs groupes constitutifs [46].

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

$$\Delta G_{Hyd} = \sum_{i=1}^N \Delta G_{fr_i}$$

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

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

$$\Delta G_{\text{Hyd}_{\text{aro}}} = n \times \Delta G_{\text{C}=\text{C}} - m \times 1.8$$

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

Dans le benzène n = 3 et m = 1.

Dans le naphthalène n = 5 et m = 2.

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

III-5-2-4. Coefficient de partition (Log P)

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

Depuis les travaux de Collander à la fin des années 1950, puis ceux du groupe de Hansch quelques années plus tard, le coefficient de partage P d'une molécule dans un système biphasique constitué de deux solvants non-miscibles (le plus souvent le système n-octanol/eau), est reconnu pour sa faculté à mimer le passage de cette molécule à travers les membranes biologiques. Pour des solutions diluées, ce coefficient de partage n-octanol/eau est le rapport de la concentration d'une molécule de soluté dans le n-octanol sur sa concentration dans l'eau lorsque le système biphasique est en équilibre [47].

Log P, est l'un des paramètres largement utilisés dans des études de relations structure-activité quantitatives (QSAR) 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 III.8). 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.

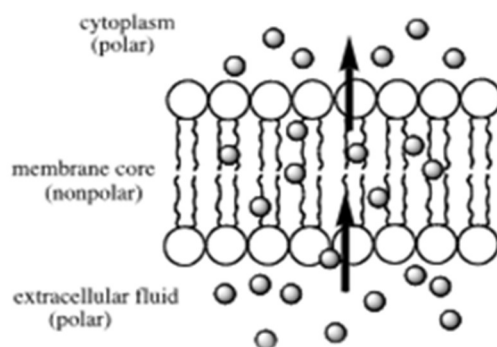


Figure III.8 : Polarité des différents milieux cellulaires.

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:

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

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 [48]. 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 [48].

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

CHAPITRE III : Etude des propriétés structurales, électroniques et de la relation structure-propriétés dans la molécule du céphalosporine et ses dérivés

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:

$$\Pi_x = \log P_x - \log P_H$$

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

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

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

La formule générale de Rekker est donnée par:

$$\log P = \sum f + k.CM$$

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

III.5.3 Résultats et discussions

La polarisabilité augmente relativement avec la taille et le poids moléculaire des dérivés de céphalosporine étudiés (Tableau III.7). Ce résultat est en accord avec la formule de Lorentz-Lorenz qui donne une relation entre polarisabilité, la réfractivité molaire et le volume [44].

Cette relation montre que la réfraction molaire et la polarisabilité sont proportionnelles avec le volume et la masse moléculaire. Par exemple, le céftriaxone et céfamandole sont des céphalosporines substituées par des radicaux volumineux, ces deux composés possèdent des grandes valeurs de polarisabilité (50.59, 44.52) (Tableau III.7).

Le céphalexine c'est le petit dérivé dans la série étudiée des céphalosporines, il possède une petite valeur de la polarisabilité (34.99).

La présence des groupes hydrophobes dans la structure des dérivés de céphalosporine provoque la diminution de l'énergie d'hydratation; ainsi que, la présence des groupes hydrophiles augmentent l'énergie d'hydratation (figure III.4 et tableau III.7).

L'énergie d'hydratation en valeur absolue, la plus importante (27.91kcal/mol) a été observée pour la céfazoline. La plus faible valeur d'énergie d'hydratation (8.37kcal/mole) a été observée pour le céphalothine. 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

CHAPITRE III : Etude des propriétés structurales, électroniques et de la relation structure-propriétés dans la molécule du céphalosporine et ses dérivés

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 [49].

Le composé Céfazoline possède deux sites donneurs de protons (1 NH et OH sur le groupe alkyle) et quatorze sites accepteurs de proton (7 N, 2 C = O, 2 S sur les groupements alkyles et 1N, 1 S, 1C = O sur le cycle principal). Par contre, la céphalothine ne possède que deux sites donneurs (1 NH et OH sur le groupe alkyle), et huit sites accepteurs de proton (3 C = O, 1 s, 1O des groupes alkyles, 1N, 1 s, 1C = O sur le cycle principal.). La différence essentielle entre la première molécule et la dernière molécule qui a la valeur d'énergie d'hydratation la plus faible est la diminution des sites accepteurs de protons. Cette propriété favorise le premier antibiotique, non seulement par la fixation sur le récepteur, mais en plus l'active, c'est-à-dire déclenche une série de réactions enzymatiques. Il s'agit donc d'un antagoniste par rapport au récepteur.

La lipophile est un facteur important dans les processus de solubilité, d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion, ainsi que l'activité pharmacologique. Hansch et Leo ont démontré que les molécules très lipophiles se réparties et conservées à l'intérieur des couches lipidiques des membranes cellulaires [51].

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

Pour le 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 pénétrer dans les bicouches lipidiques des membranes cellulaires [50].

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

La céfazoline et la céfamandole possèdent des valeurs élevées de log P (0,26 et 0,45 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 le rein, en raison de leur polarité.

La céphapirine et la céfoxitine présentent des faibles coefficients de partition -3.30 et -3.06, respectivement. Ces composés donnent une bonne solubilité, mais une faible absorption et pénétration, en raison de leur mauvaise perméabilité. Ces composés ont une tendance élevée d'élimination par les reins [51].

III-6. Conclusion

Les résultats obtenus par les méthodes de calcul PM3, ab initio et DFT ont permis de déterminer plusieurs propriétés moléculaires de la céphalosporine.

La comparaison structurale et électronique de noyau de base de céphalosporine présente des résultats similaires entre les résultats obtenus par (PM3, ab initio) qui sont calculés par le logiciel HyperChem 8.03 et les résultats obtenus par la méthode DFT qui sont calculés par le logiciel Gaussian 09.

Les méthodes PM3, ab initio (HF/6-31G** et DFT (B3LYP/6-31G** (d, p) peuvent être utilisées pour prédire la réactivité chimique des molécules étudiées et pour déterminer l'effet de la substitution par des donneurs sur les propriétés énergétiques et électroniques des molécules substituées. L'étude de la substitution sur le noyau de base de céphalosporine montre une influence de cette dernière sur les propriétés énergétiques et électroniques du noyau de base.

La céphalosporine présente le plus faible coefficient de partage (Log P). Ce composé a une bonne solubilité, mais une faible absorption et une faible pénétration, en raison de leur mauvaise perméabilité, la Céfazoline a une énergie d'hydratation la plus importante. Il a par conséquent une meilleure distribution dans les tissus.

III-7. Références bibliographiques

- [1] S.M. AL-Ghannam , *Journal of Food and Drug Analysis*, 16, 19,2008.
- [2] P .B. Issopoulos, *Analyst*, 113, 1083, 1988.
- [3] A. G. Gilman, L. S. Goodman, A. Gilman, *The Pharmacological Basis Of Therapeutics*, sixthed, *Macmillan*, NewYork, 1980.
- [4] P. B. Issopoulos, *Analyst*, 114, 237, 1989.
- [5] G. A. Saleh, H. F. Askal, L. A. Darwish, A. N. AEI-Shorbagi, *Anal. Sci.* 19, 281, 2003.
- [6] H. Salem, H. Askal, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 29, 347, 2002.
- [7] J. A. Murillo, J. A. Lemus, L. F. Garcia, *Talanta*, 41, 557, 1994.
- [8] M. Hefnawy, Y. El-Shabrawy, F. Belal, *J. Pharm. Biomed. Anal.* , 21,703, 1999.
- [9] A. Ivaska, F. Nordstrom, *Anal. Chim. Acta*, 146, 87, 1983.
- [10] S. Ting, J. Assoc., *Off. Anal. Chem.* , 71, 1123, 1988.
- [11] S. A. Farag, J. Assoc., *Off. Anal. Chem.*, 81, 381, 1998.
- [12] C. Hendrix, Y. X.Zhu, C. Wrijzen, E. Roets, J. Hoogmartens, *J. Chro-matogr.*, 634, 257, 1993.
- [13] E. K. Yun, A. J. Prince, J. E. McMillin, L. E. Welch, *J. Chromatogr. B*, 712, 145, 1998.
- [14] V. F. Samanidou, E. A. Hapeshi, I. N. Papadoyannis, *J. Chromatogr. B*, 788, 147, 2003.
- [15] Y.Mrestani, R.Neubert, J.Schiewe, A.Hartl, *J.Chromatogr.B*, 690, 321, 1997.
- [16] A. Gaspar, M. Andrasi, S. Kardos, *J. Chromatogr. B*, 775, 239, 2002.
- [17] F. A. Aly, N. A. Alarfaffj, A. A. Alwanrthan, *Talanta*, 47, 471, 1998.
- [18] S. G. Schulman, J. H. Perrin, G. F Yan, S. Chen, *Anal. Chim. Acta.*, 255, 383, 1991.
- [19] H. Kubo, M. Saitoh, S. Murase, T. Inomata, Y. Yoshimura, H. Nakazawa, *Anal. Chim. Acta.*, 389, 89 , 1999.
- [20] H. Yao, Y. Tang, Y. Li, Y. Sun, *Anal. Lett.*, 36, 2975, 2003.
- [21] Y. Sun, Y. Tang, H. Yao, X. Zheng, *Talanta*, 64, 156, 2004.
- [22] M. Kai, H. Kinoshita, K. Ohta, S. Hara, M. K. Lee, J. Lu, *J. Pharm. Biomed .Anal.*, 30, 1765, 2003.
- [23] Y. Sun, Y. Tang, H. Yao, X. Zheng, *Talanta*, 64, 156, 2004.
- [24] C. E. Lenehan, N. W. Barnett, S. W. Lewis, K. M. Essery, *Aust. J. Chem.*, 57, 1001, 2004.
- [25] W.J. Hehre, *Inc, Irvine*, California, 1995.
- [26] E. R. Davidson, *Chemical Reviews*, 91, 649, 1991.
- [27] Chia M. Chang, Hsiao L. Tseng, Abraham F. Jalbout, and Aned de Leon, *J. Comput. Theor. Nanosci.*, 10, 527, 2013.
- [28] T. L. Jensen, J. Moxnes, and E. Unneberg, *J. Comput. Theor. Nanosci.*, 10, 464 , 2013.
- [29] M. Narayanan and A. John Peter, *Quantum Matter*, 1, 53, 2012

**CHAPITRE III : Etude des propriétés structurales, électroniques et de la relation
structure-propriétés dans la molécule du céphalosporine et ses dérivés**

- [30] H. Langueur, K. Kassali, and N. Lebgaa, *J. Comput. Theor. Nanosci.*, 10, 86, 2013
- [31] N. Melkemi and S. Belaidi, *J. Comput. Theor. Nanosci.*, 11, 801, 2014
- [32] Y. C. Martin, *Quantitative Drug Design: A Critical Introduction (Medicinal Research Series)*, Marcel Dekker, New York, USA, 1978.
- [33] G. L. Miessler and D. A. Tarr, *Inorganic Chemistry*, 2nd ed. Prentice-Hall, New Jersey, 1999.
- [34] M. Ciobanu, L. Preda, D. Savastru, R. Savastru, and E. M. Carstea, *Quantum Matter*, 2, 60, 2013.
- [35] A. Weissberger, *the Chemistry of Heterocyclic Compounds*, John Wiley & Sons, New York, 1993.
- [36] L. B. Kier, *In Reviews in Computational Chemistry*, Academic Press, New York, 1971.
- [37] P. Luckner, M. Brandsch, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 59, 17, 2005.
- [38] Y. Mrestani, M. Janich, H. H. Ruttinger, *R. dH. H. Neubert Journal of Chromatography A.*, 873, 237, 2000.
- [39] Tung-HuTsai, Tong-RongTsai, Yen-FeiChena, Chieh-FuChen, *Analytica Chimica Acta*, 412, 13, 2000.
- [40] S. Belaidi, A. Dibi, and M. Omari, *Turkish Journal of Chemistry*, 26, 491, 2002.
- [41] A. Hinchliffe, *Molecular Modeling for Beginners*, JohnWiley & Sons Ltd, *United Kingdom*, 2008.
- [42] J. Wang, X.Q. Xie, T. Hou, X. Xu, *J. Phys. Chem.*, 111, 4443 ,2007.
- [43] S. Qaneinasab, Z. Bayat, *J. Chem. Pharm. Res.*, 3, 561 ,2011.
- [44] G.L. Patrick, H.D. Winter, W. Langenaeker, J.P. Tollenaere, *Computational Medicinal Chemistry for Drug Discovery*, Marcel Dekker, New York, 1995.
- [45] M. Autin Ludovic, Thèse de Doctorat, Université Paris 5, 2005.
- [46] G. Pépe, G. Guiliani, S. Loustalet, P. Halfon, *Eur. J. Med. Chem.*, 37, 865 ,2002.
- [47] A. Carpy, *Analisis*, 27 , 3, 1999.
- [48] R. Mannhold, H. Kubinyi, H. Timmerman, *Methods and Principles in Medicinal Chemistry*, VCH Publishers, New York, 1996.
- [49] Kier L.B. (1981) *Molecular Orbital Theory in Drug Research*, Academic Press, New York, NY, USA.
- [50] H. Pajouhesh, G.R. Lenz., *J. Am. Soc. Exp. NeuroTherap.*, 2, 541, 2005.
- [51] E. H Kerns. and L. Di, *Drug-like Properties: Concepts, Structure Design and Methods*, Academic Press, USA, 43, 2008.

CHAPITRE I V:

Étude des propriétés structurales, électroniques et de la relation structure-propriétés d'oxazole et ses dérivés

I V -I. INTRODUCTION :

L'émergence de la résistance aux médicaments antimicrobiens exige la synthèse et la découverte de nouvelles molécules pour lutter contre les infections microbiennes, qui soient efficaces contre les organismes résistants aux médicaments actuellement disponibles [1].

Oxazoles et isoxazoles jouent un rôle important dans la synthèse des médicaments potentiels comprenant des agents anti tumoraux, antimicrobiens, anti-infectieux, cardio-vasculaires, et de système nerveux [2].

Il y a diverses méthodes expérimentales qui ont été développées pour la synthèse des dérivés d'oxazole et d'isoxazole [3, 4]; mais il existe relativement moins de travaux théoriques sur les oxazoles et les isoxazoles [5-7].

Les méthodes de chimie quantique jouent un rôle important dans l'obtention des géométries moléculaires et la prédiction des diverses propriétés. La méthode Ab initio /HF est la plus adaptée pour obtenir des géométries et des propriétés physicochimiques de façon précises pour des molécules qui sont construites à partir des éléments électronégatifs [8].

Les méthodes de la théorie de la fonctionnelle de densité offrent une utilisation alternative avec des méthodes informatiques peu coûteuses qui pourraient traiter les molécules relativement grandes [9].

Les relations quantitatives Structure-Activité (QSAR) sont des méthodes pour établir une corrélation entre la structure moléculaire, ou des propriétés dérivées de la structure moléculaire, avec un type particulier d'activité chimique ou biochimique. Les méthodes QSAR sont largement utilisées, en chimie pharmaceutique, environnementale et agricole dans la recherche des propriétés particulières. Les propriétés moléculaires utilisées dans les corrélations se rapportent aussi directement aux processus physiques ou chimiques principaux ayant lieu dans l'activité de cible [10].

Dans ce travail, nous avons étudié la structure de l'oxazole et certains dérivés d'oxazole, à l'aide de la méthode ab initio. Pour une étude complète et comparative, nous avons également employé la méthode DFT.

IV -2. Méthodes de calculs utilisées

Les molécules ont été optimisées initialement par logiciel HyperChem 8.03. Les géométries de la structure de base des oxazoles et ses dérivées; d'abord, les structures ont été optimisées par la mécanique moléculaire, champ de force MM + (rms =0,001Kcal /(mol Å).

Nous avons également utilisé la dynamique moléculaire pour la recherche conformationnelle, avec les options suivantes : 1000 K, in vacuo, steep size: 0.001 ps, relaxation time: 0.1 ps. Les structures obtenues ont été ré-optimisés en utilisant la méthode PM3. Dans l'étape suivante, une étude parallèle a été fait en utilisant la méthode de calcul suivantes : Ab initio/HF (6-31 G **) et DFT/ B3LYP/6-31 G **.

Le calcul des propriétés QSAR a été effectué par le module "propriétés QSAR" de logiciel HyperChem 8.03. Ces propriétés sont basées sur des calculs empiriques.

IV -3. Étude des propriétés structurales et électroniques d'Oxazole

Les paramètres géométriques du noyau d'oxazole ont été optimisés par les méthodes de calcul: PM3, ab initio et la méthode DFT, les résultats de calcul sont donnés dans les tableaux I V.1- I V 2.

La structure de la molécule est présentée dans la figure I V.1.

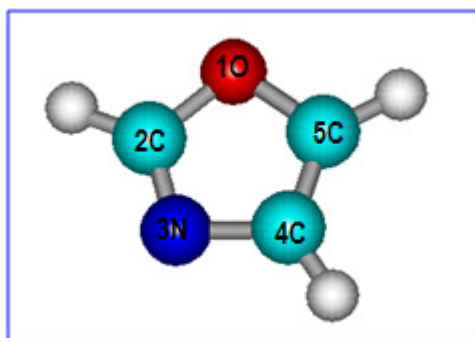


Figure I V -1 : conformation 3D du noyau de base des oxazoles (HyperChem 8.03)

CHAPITRE IV : Etude des propriétés structurales, électroniques et de la relation structure-propriétés d'oxazole et ses dérivés

L'efficacité de la méthode PM3 utilisée dans les calculs peut être évaluée par comparaison des résultats obtenus avec des résultats calculés par des méthodes de calcul plus élaborés tels que Ab initio/HF et DFT/B3LYP. Les calculs visent les longueurs des liaisons pour le noyau de base d'oxazole (tableau I V -1) ; les angles (tableau I V.2) et les charges nettes (tableau I V.3).

Tableau I V -1: Longueurs des liaisons (angström) du noyau de base des oxazoles

distance	MM	PM3	Ab initio/HF (6-31G**)	DFT/B3LYP (6-31G**)
O-C2	1.358	1.371	1.329	1.391
C2-N	1.352	1.325	1.268	1.301
N-C4	1.353	1.415	1.388	1.417
C4-C5	1.336	1.368	1.333	1.353
C5-O	1.351	1.380	1.355	1.404

Tableau I V -2: Angles de torsion du noyau de base des oxazoles

Angles dièdres	MM	PM3	Ab initio
O1-C2-N3-C4	8.9	0.0	8.4
C2-N3-C4-C5	6.3	0.0	0.0
N3-C4-C5-O1	0.0	0.0	0.0
C4-C5-O1-C2	0.0	0.0	5.0
C5-O1-C2-N3	0.0	0.0	2.4

Tableau I V -3 : Charges nettes du noyau de base des oxazoles

oxazole	PM3	Ab initio/HF (6-31G**)	DFT/B3LYP (6-31G**)
O	-0.094	-0.527	-0.439
N	-0.018	-0.387	- 0.317
C2	- 0.129	0.519	0.429
C4	-0.152	-0.022	-0.017
C5	- 0.089	0.107	0.124

D'après les résultats obtenus, on peut noter une bonne corrélation entre les valeurs calculées par la méthode PM3 et par les autres méthodes quantiques pour toutes les longueurs de la liaison à l'exception de C2-N avec un écart notable ; 1.325 Å (PM3) et 1.268 Å (Ab initio). La géométrie de noyau de base est presque planaire; dont les angles dièdres de cycle varient entre 0,001 et 8,945 degré (Tableau I V -2).

Les écarts faibles d'angle dièdres enregistrés par rapport aux valeurs normales ont été principalement imposés par une chaîne cyclique [11].

IV-4. Étude de l'effet de la substitution sur le noyau de base d'oxazole

Pour voir l'effet de la substitution sur les paramètres électroniques et énergétiques et leur incidence sur la stabilité et la réactivité chimique de la molécule étudiée, deux séries de molécules substituées ont été étudiées (figure IV.3). La première série comporte des molécules substituées par des substituants électrodonneurs (méthyles) et la deuxième série comporte des molécules substituées par des substituants électroattracteurs (cyanure).

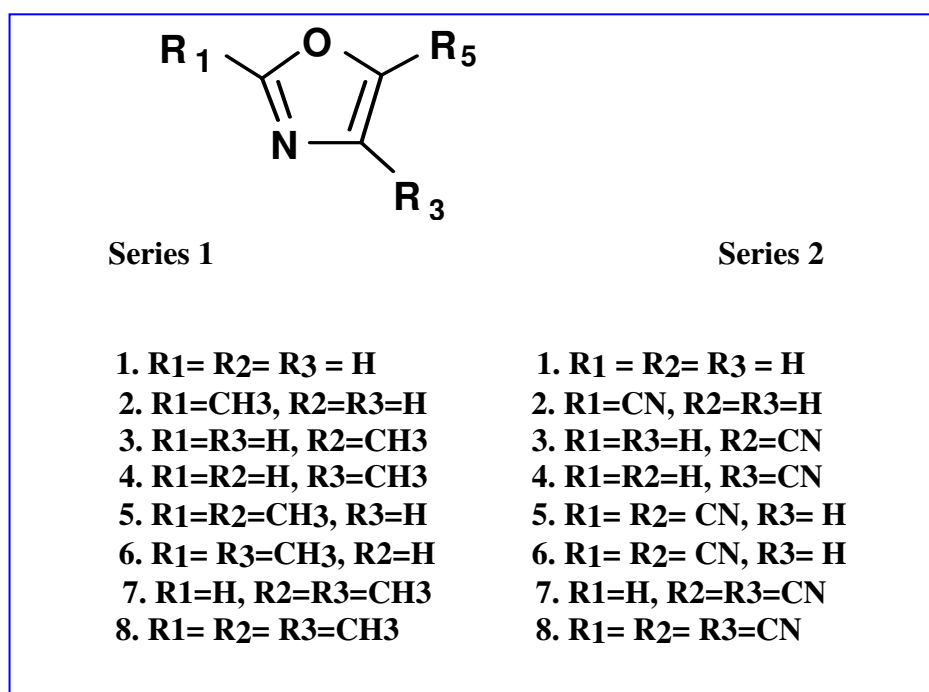


Figure IV -2: deux séries des oxazoles substituées.

Les tableaux IV -4 et IV -5 présentent les valeurs calculées de différents paramètres énergétiques tels que la chaleur de formation H_f , le moment dipolaire μ , HOMO (orbitale moléculaire la plus haute occupée), LUMO (orbitale moléculaire la plus basse inoccupée) et la différence ΔE entre les

CHAPITRE IV : Etude des propriétés structurales, électroniques et de la relation structure-propriétés d'oxazole et ses dérivés

Énergies des orbitales HOMO et LUMO. Les tableaux (I V- 6, I V-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 I V -4 : Paramètres énergétiques et moments dipolaires des dérivés d'oxazole (série 1)

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-Méthyle oxazole	-10.57	9.180	4.629	13.811	1.38
3	4-Méthyle oxazole	-11.22	9.222	4.678	13.900	1.35
4	5-Méthyle oxazole	-10.40	9.064	4.691	13.755	2.16
5	2,4-Diméthyle oxazole	-20.19	8.908	4.804	13.709	1.06
6	2,5-Diméthyle oxazole	-19.32	8.747	4.801	13.578	1.88
7	4,5-Diméthyle oxazole	-19.95	8.780	4.854	13.634	1.89
8	2, 4,5-Tri méthyle oxazole	-28.86	8.497	4.956	13.454	1.57

Tableau I V -5 : Paramètres énergétiques et des moments dipolaires des dérivés d'oxazole (série 2)

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-cyano oxazole	40.23	10.222	2.413	12.635	4.96
3	4-cyano oxazole	35.55	10.287	2.961	13.248	4.91
4	5-cyano oxazole	38.34	10.234	2.488	12.722	2.91
5	2,4-dicyano oxazole	78.73	10.860	1.660	13.478	3.94
6	2,5-dicyano oxazole	68.27	10.814	1.151	11.965	2.41
7	4,5-dicyano oxazole	77.73	10.837	1.194	12.031	5.20
8	2,4,5-tricyano oxazole	122.16	11.327	0.313	11.64	1.49

IV-4.1 Effet d'un substituant électrodonneur (méthyle)

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 augmentée à l'exception des composés 4 (Tableau I V - 6).

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

Moléculaires HOMO de type π sont localisées sur les quatre carbones C2, C3, C4 et C5 (Figure I V - 3); 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 I V -4) ce qui montre la réactivité chimique du composé (4) .

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 (principe: 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 [12].

Composé 4 montre aussi la valeur maximale de moment dipolaire. Ces résultats sont en accord avec l'expérience [13].

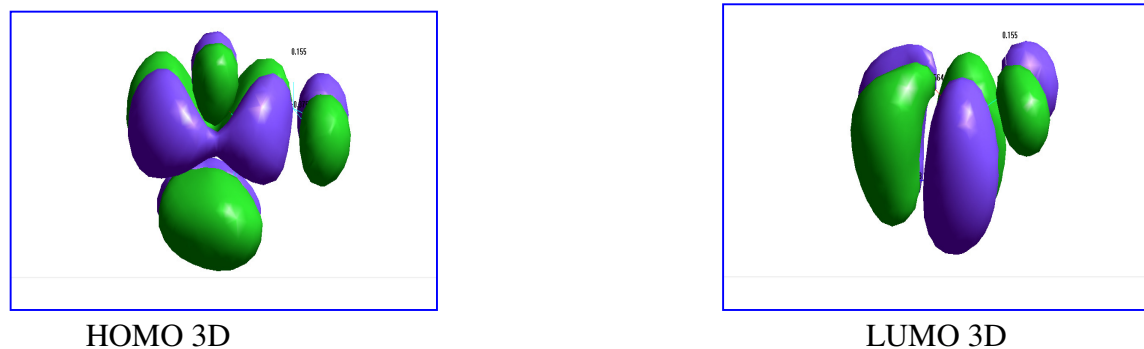
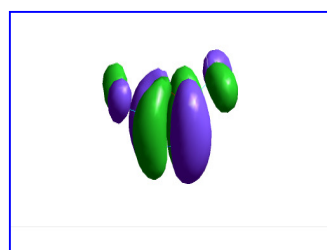


Figure I V -3 : Les orbitales moléculaires HOMO et LUMO du composé (4) par la méthode (ab initio)

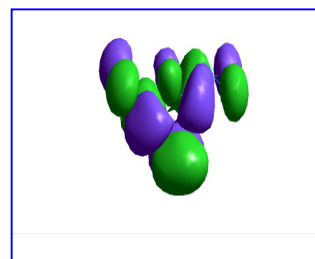
Tableau I V -6: Valeurs des charges nettes atomiques pour les dérivés méthyléniques d'oxazole

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-méthyl 2	-	-0.3949	-	-	-0.3768	-0.3769	-	-0.3759
C-méthyl 4	-	-	-0.3437	-	-0.3436	-	-0.3413	-0.3410
C-méthyl 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 I V - 4 et I V -6) qui implique que ce site est préférentiel à l'attaque nucléophile. Les orbitales moléculaires HOMO de type π sont localisés sur les quatre carbones C2, C3, C4 et C5 (Figure I V -4)



HOMO 3D



LUMO 3D

Figure I V -4 : Les orbitales moléculaires HOMO et LUMO du composé (6) par (ab initio).

Le 2, 4, 5-triméthyl oxazole (composé 8) est prévu pour être le plus réactif avec un écart restreint d'énergie HOMO-LUMO de tous les systèmes d'Oxazole et C2, C5, C4 sont respectivement les sites plus préférentiels pour une attaque nucléophile (tableau- I V -6). Ces résultats sont en accord avec l'expérience [13] et nous avons trouvé dans notre littérature que la majorité des tri-substitué oxazoles possèdent une activité biologique [3, 4, 10 et 13].

CHAPITRE IV : Etude des propriétés structurales, électroniques et de la relation structure-propriétés d'oxazole et ses dérivés

Nous notons également que les substituants 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 de la LUMO (tableau I V -4).

IV-4.2 Effet d'un substituant électroattracteur (cyanure)

Dans ce travail, nous avons également étudié l'effet de substitution des substituants électroattracteurs (cyanure) sur la stabilité et la réactivité chimique des oxazoles.

La chaleur de formation augmentée approximativement de 36 Kcal/mol pour chaque addition d'un groupement cyanure.

Dans les dérivés monosubstitués du cyanure, le-2cyano oxazole (composé 2) est prévu pour être plus réactif chimiquement, ce composé présente un faible gap énergétique HOMO-LUMO (12.635) (tableau I V.5).

Tableau I V -7: Valeurs des charges nettes atomiques d'oxazole et ses dérivés de cyanure (série2)

Composé	1	2	3	4	5	6	7	8
Oxygène	-0.5273	-0.5306	-0.5168	-0.5261	-0.5247	-0.5330	-0.5228	-0.5338
C-2	0.3869	0.6101	-0.4057	0.4188	0.6279	0.6399	0.4211	0.6495
Nitrogène	-0.5190	-0.4837	-0.4893	-0.5110	-0.4646	-0.4895	-0.4902	-0.4711
C-4	-0.0217	-0.0128	0.1180	0.0640	0.1242	0.0640	0.1924	0.1996
C-5	0.1069	0.1244	0.1852	0.2827	0.2027	0.3118	0.3767	0.3989
C-cyano- 2	-	0.3132	-	-	0.3186	0.3146	-	0.3989
C-cyano- 4	-	-	0.3000	-	0.2972	-	0.3102	0.3100
C-cyano- 5	-	-	-	0.2934	-	0.2904	0.3076	0.3082

Le carbone C-2 dans le 2-cyano-oxazole présente une charge positive maximale (0.6101), ce composé est privilégié pour subir une attaque nucléophile (Tableau- I V -7).

CHAPITRE IV : Etude des propriétés structurales, électroniques et de la relation structure-propriétés d'oxazole et ses dérivés

Dans les dérivés de cyanure disubstitués, le dicyano-2,5-oxazole (composé 6) est plus réactif que les deux autres composé 7 et 5, cela s'explique par le plus faible gap énergétique HOMO-LUMO (11.97) (Tableau I V.5).

Le composé 8 est prévu pour être le plus réactif avec moins écart d'énergie HOMO-LUMO de tous les systèmes oxazole.

La présence des groupes électroattracteurs dans la structure des oxazoles provoque la diminution des énergies des orbitales HOMO et LUMO. Mais son influence sur l'énergie de la LUMO est plus importante (tableau I V -5).

I V -5. Étude de la relation structure-propriétés d'une série des molécules bioactives Des dérivés d'oxazole

I V.5.1 Sélection d'une série bioactives des oxazoles

Basé sur nos conclusions sur l'effet de la substitution sur les propriétés physicochimiques des oxazoles. Nous avons choisi une série de dérivés d'oxazole, certains ont une activité biologique. Cette série de dérivés d'oxazole qui ont été synthétisés et caractérisés par Drach et al. [4, 14]. Et Schoenleber et al. [15]. Ces molécules bioactives sont représentées dans le tableau I V -8 Les structures correspondant à ces molécules sont représentées dans la figure I V -5.

Tout d'abord, les dix dérivés sélectionnés d'Oxazole ont été optimisés par la méthode de mécanique moléculaire (champ de force MM+) en utilisant un logiciel HyperChem 8.03.

Après cela, le module (propriétés QSAR) de l'HyperChem 8.03 a été utilisé pour calculer les paramètres suivants: la polarisabilité (Pol), le coefficient de partage octanol/eau (log P), l'énergie d'hydratation (HE), le volume molaire (MV), la surface moléculaire (SAG) et le poids moléculaire (MW). Les résultats de calculs des paramètres physicochimiques de la série sélectionnée sont représentés dans le tableau I V -8.

CHAPITRE IV : Etude des propriétés structurales, électroniques et de la relation structure-propriétés d'oxazole et ses dérivés

composés			
	R ₁	R ₂	R ₃
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			

Figure IV -5 : Structure chimique des dérivés d'oxazole

CHAPITRE IV : Etude des propriétés structurales, électroniques et de la relation structure-propriétés d'oxazole et ses dérivés

- 1: Méthyl-5-amino-2-phényl-1,3-oxazole-4-carboxylate
- 2: 5-amino-4(benzothiazol-2-yl)-2-phényl-1,3-oxazole
- 3: 4-(4-aryl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(3,5-diméthyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-phényl-1,3-oxazole
- 4: 5-(3,5-diméthyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-phényl-1,3-oxazole-4-carbonitrile
- 5: 5-(3,5-diméthyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-phényl-1,3-oxazole-4-carbothioamide
- 6: 5-[5-(3,5-diméthyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-phényl-1,3-oxazol-4-yl]-1H-tétrazole.
- 7: 5-(3,5-diméthyl-1H-pyrazol-1-yl)-N-hydroxy-2-phényl-1,3-oxazole-4-carboximidamide.
- 8: 3-[5-(3,5-diméthyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-phényl-1,3-oxazol-4-yl]-5-méthyl-1,2,4-oxazolidiazole.
- 9: 1-piperidyl-4-[5-(4-nitrophényl)-oxazol-2-yl]-buta-1,3-diene

Tableau I V -8: Propriétés physicochimiques des dérivés d'oxazoles

les dérivés d'oxazoles	Volume Moléculaire (Å ³)	Surface Moléculaire (Å ²)	Masse Moléculaire (uma)	coefficient de Partition (Log P)	énergie d'Hydratation (Kcal/mol)	Polarisabilité (Å ³)
1	635.96	408.51	218.21	0.04	-09.57	22.29
2	820.13	505.55	293.34	0.19	-10.81	32.55
3	1080.09	628.77	398.48	1.69	-05.65	45.17
4	779.16	477.05	264.29	1.41	-06.60	28.89
5	838.19	514.71	298.36	1.02	-07.14	33.47
6	842.66	503.32	307.31	2.51	-17.71	32.44
7	840.60	509.19	297.32	1.03	-14.80	31.79
8	906.05	547.44	321.34	1.85	-05.80	34.27
9	880.91	506.41	325.37	-3.41	-07.23	35.09
10	960.21	553.23	339.39	-3.01	-07.91	36.93

IV -5.2 Résultats et discussion

La polarisabilité augmente relativement avec la taille et le poids moléculaire des oxazoles étudiés (Tableau I V.8). Ce résultat est en accord avec la formule de Lorentz-Lorenz qui donne une relation entre polarisabilité, la réfractivité molaire et le volume [16].

Cette relation montre que la polarisabilité est proportionnelle avec le volume et la masse moléculaire. Par exemple, le composé 9 et le composé 10 sont des oxazoles substitués par des radicaux

CHAPITRE IV : Etude des propriétés structurales, électroniques et de la relation structure-propriétés d'oxazole et ses dérivés

volumineux, ces deux composés possèdent des grandes valeurs de polarisabilité (35.09, 36.93) (Tableau I V.8).

Le composé 1 possède une petite valeur de la polarisabilité (22.29). La présence des groupes hydrophobes dans la structure des oxazoles provoquent la diminution de l'énergie d'hydratation; ainsi que, la présence des groupes hydrophiles augmentent l'énergie d'hydratation (Figure I V -5 et tableau I V.8).

L'énergie d'hydratation en valeur absolue, la plus importante (17,7 kcal/mol) a été observée pour le composé 6. La plus faible valeur d'énergie d'hydratation (5,6 kcal/mole) a été observée pour le composé 3. 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 [17].

Le composé 6 possède un site donneur de protons (1 NH sur la /R2 du groupe alkyle) et sept sites accepteurs de proton (5 N sur le groupement alkyl et 1N, 1O sur le cycle principal).

D'autre part, le composé 3 ne possède aucun site donneur, mais il possède six sites accepteurs de proton (3 N et 1S sur le groupement alkyl, 1N et 1O sur le cycle principal).

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 réparties et conservées à l'intérieur des couches lipidiques des membranes cellulaires [18].

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 [19].

CHAPITRE IV : Etude des propriétés structurales, électroniques et de la relation structure-propriétés d'oxazole et ses dérivés

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

Les composés 6 et 8 possèdent des valeurs élevées de log P (2.51, 1.85 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.

Les composés 9 et 10 présentent des faibles coefficients de partition -3.41 et -3.01, 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 à être éliminés par les reins [19].

IV -6. Conclusion

Les résultats obtenus par les méthodes ab initio et la DFT nous permet de déterminer plusieurs propriétés moléculaires d'oxazole et ses dérivés.

La comparaison structurale et électronique de noyau de base de d'oxazole présente des résultats similaires entre les résultats obtenus par PM3, ab initio et les résultats obtenus par la méthode DFT.

Les méthodes PM3, ab initio (HF/6-31G** (d, p)) et DFT (B3LYP/6-31G** (d, p)) peuvent être utilisés pour prédire la réactivité chimique des molécules étudiées et pour déterminer l'effet de la substitution sur les propriétés énergétiques et électroniques des molécules substituées. L'étude de la substitution sur le noyau de base d'oxazole montre une influence importante de la nature des groupes substitués, donneurs (méthyl) et accepteurs (cyanure) sur les propriétés énergétiques et électroniques de noyau de base.

Le triméthyl-2,4,5 oxazole est prévu d'être le plus réactif avec un faible gap énergétique HOMO-LUMO par rapport aux autres dérivés d'oxazole substitués.

Les composés 6 et 8 se caractérisent par une balance correcte entre le caractère lipophile et hydrophile; par conséquent, ces composés 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 -7. Références bibliographiques

- [1] A. Dina, Bakhotmah, M. Reda Abdul-Rahman, S. Mohammad Makki, A. Mohamed El-Zahabi, and S. Mansor, *ISRN Organic Chemistry*, vol. 2011, Article ID 184754, 11 pages, 2011.
doi:10.5402/2011/184754
- [2] G. Evan Robertson, *Journal of Molecular Spectroscopy*, 231, 56, 2005.
- [3] H. Agirbas, S. Guner, F. Budak, S. Keceli, F. Kandemirli, N. Shvets, V. Kovalishynd and A. Dimogloc, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 15, 2333, 2007.
- [4] O. V. Shablykin, V. S. Brovarets, and B. S. Drach, *Russian Journal of General Chemistry*, 77, 1309, 2007.
- [5] M. H. Palmer, R. W. Larsen, F. Hegelund, *Journal of Molecular Spectroscopy*, 252, 71, 2008.
- [6] S. Belaidi, M. Mellaoui, M. Lemchouchi and O. Youcef, "Ab-initio/HF investigation on the effect of méthyle group perturbations in isoxazoles and isothiazoles", *8th Congress of the Algerian Society of Chemistry*, May 26-28, 2009, Bejaia, Algeria,
- [7] O. Abdelmalek, S. Belaidi, M. Mellaoui and R. Mazri, *Asian Journal of Chemistry*, 23, 1185, 2011.
- [8] W.J. Hehre, *Practical Strategies for Electronic Structure Calculations*, Wave functions", Inc., Irvine, California, 1995.
- [9] E. R. Davidson, *Chemical Reviews*, 91, 649, 1991.
- [10] Y. C. Martin, *Quantitative Drug Design*, Marcel Dekker, New York, NY, USA, 1978.
- [11] TAMMO (*Theoretical Analysis of Molecular Membrane Organization*) Editions CRC Press: Boca Raton, Florida, USA, 1995.
- [12] G.L. Miessler and D. A. Tarr, *Inorganic Chemistry*, 2nd ed. Prentice-Hall, 185, 1999
- [13] A. Weissberger, *the Chemistry of Heterocyclic Compounds*, John Wiley & Sons, New York, 1993.
- [14] O. V. Shablykin, V. S. Brovarets, and B. S. Drach, *Russian Journal of General Chemistry*, 77, 939, 2007.
- [15] V. B. Rybakov, E. V. Babaev, A. A. Tsisevich, A. V. Arakcheeva, and A. Schoenleber, *Crystallography Reports*, 47, 978, 2002.
- [16] G.L. Patrick, H.D. Winter, W. Langenaeker, J.P. Tollenaere, *Computational Medicinal Chemistry for Drug Discovery*, Marcel Dekker, New York, 1995.
- [17] L.B. Kier, *Molecular Orbital Theory in Drug Research*, Academic Press, New York, NY, USA, 1981.
- [18] H. Pajouhesh, G.R. Lenz., *J. Am. Soc. Exp. NeuroTherap.*, 2, 541, 2005.
- [19] E.H. Kerns, L. Di, *Drug-like Properties: Concepts, Structure Design and Methods: from ADME to Toxicity Optimization*, Academic Press, USA, 2008.

CONCLUSION GENERALE

Dans ce travail, nous avons appliqué les méthodes de la chimie informatique sur deux types des molécules et ses dérivés : les céphalosporines et les oxazoles.

Cette étude a visée :

- une analyse conformationnelle pour les deux types de noyaux.
- une étude qualitative de la relation structure-propriétés aussi pour les deux types.

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

La mécanique moléculaire a été utilisée dans l'étude des conformations les plus stables pour les deux types.

Les méthodes de mécanique quantique ont été utilisées dans l'étude de la réactivité chimique de deux types et ses dérivés, avec les méthodes : PM3, ab initio (HF/ 6-31** G (d, p)) et DFT (B3LYP/6-31** G (d,p), dont le but est de déterminer les paramètres structuraux, électroniques et énergétiques associés aux molécules étudiées.

L'efficacité de ces méthodes utilisées a été confirmée par la comparaison des paramètres structuraux entre les résultats obtenus par les trois méthodes ab initio, DFT et PM3, entre elles et avec les données expérimentales. La nature du substituant (donneur, accepteur) influe sur les paramètres électroniques et énergétiques des noyaux de base (céphalosporine, oxazole).

En effet, ces études nous permettent de prédire la réactivité chimique des dérivés de ces deux noyaux de base.

L'étude qualitative de la relation structure-propriétés a été réalisée sur les deux types. Les molécules considérées 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 la céphalosporine indique que la substitution par des substituants électrodonneurs (méthyle) n'affecte pas la chaleur de formation mais les paramètres électroniques dus à la perturbation de charge dans l'anneau. Les composés méthyl-3 céphalosporine et diméthyl 3-4 - céphalosporine sont trouvés à être plus réactif. Les méthodes PM3, ab initio/HF et DFT/B3LYP peuvent être utilisées de manière tout à fait satisfaisante pour prédire la réactivité chimique des molécules et l'effet de substitution de

chaque électrodonneur. La céphapirine dans la série des dérivés de céphalosporine, présente le plus faible coefficient de partage (Log P). Cette molécule est le produit plus absorbant, la Céfazoline a une énergie d'hydratation importante. Il a par conséquent une meilleure distribution dans les tissus.

Le travail actuel sur les oxazoles indique que la substitution par des substituants électrodonneurs (méthyles) et par substituants électroattracteurs (cyanure) n'affecte pas la chaleur de formation mais les paramètres électroniques dus à la perturbation de charge dans l'anneau, Le composé triméthyl-2, 4,5 oxazole est le plus actif chimiquement dans tous les systèmes Oxazole cela expliquer par le plus faible gap énergétique HOMO-LUMO. Les méthodes Ab initio et DFT permettent de prédire la réactivité chimique des molécules et l'effet de substitution des substituants électroattracteur (cyanure) ou électrodonneurs (méthyles). Le composé 9 dans la série des dérivés oxazoles, présente le plus faible coefficient de partage (Log P). Cette molécule est le produit plus absorbant. Le Composé 6 a une énergie d'hydratation importante. Il a par conséquent une meilleure distribution dans les tissus.

Tableau A1 : charge, coordonnées et la masse de chaque atomes par la méthode : PM3
(Hyperchem8.3) de la céphalosporine

N°	Type d'atome	charge	Coordonnées cartésiennes			masse
			X	Y	Z	
1	16	-0.022607	-1.82392	-1.43242	0.38626	32.06400
2	6	-0.109926	-0.58521	-1.76723	1.68460	12.01100
3	6	-0.205812	0.70736	-1.06158	1.53441	12.01100
4	6	-0.089498	0.90098	0.09324	0.88252	12.01100
5	7	-0.038341	-0.13670	0.86508	0.29503	14.00700
6	6	-0.150057	-1.56358	0.35780	0.16680	12.01100
7	6	-0.136919	-1.58324	0.87749	-1.29118	12.01100
8	6	0.286035	-0.12893	1.31221	-1.11491	12.01100
9	8	-0.274429	0.74025	1.82738	-1.76138	15.99900
10	1	0.095889	-0.42483	-2.86260	1.66161	1.00800
11	1	0.087115	-1.00996	-1.53507	2.67989	1.00800
12	1	0.118847	1.56650	-1.54957	2.01074	1.00800
13	1	0.130245	1.89119	0.55706	0.78345	1.00800
14	1	0.113153	-2.23085	0.91589	0.85766	1.00800
15	1	0.092103	-2.29946	1.69067	-1.48922	1.00800
16	1	0.104201	-1.73887	0.10593	-2.06460	1.00800

Tableau A2 : charge, coordonnées et la masse de chaque atomes par la méthode : AB initio
(Hyperchem8.3) de la céphalosporine

N°	Type d'atome	charge	Coordonnées cartésiennes			masse
			X	Y	Z	
1	16	0.147156	-1.70335068	-1.57909193	0.19496124	32.06400
2	6	-0.412518	-0.61992221	-1.81259124	1.64702941	12.01100
3	6	-0.190220	0.68405550	-1.05793935	1.56705886	12.01100
4	6	0.156425	0.89080832	0.02609417	0.84033859	12.01100
5	7	-0.688620	-0.13108365	0.62658304	0.10900735	14.00700
6	6	-0.054598	-1.52246206	0.22226758	0.10767663	12.01100
7	6	-0.367664	-1.65821125	0.88120222	-1.2843848	12.01100
8	6	0.757141	-0.16143511	1.16560840	-1.15722302	12.01100
9	8	-0.550800	0.68504113	1.63019659	-1.83933504	15.99900
10	1	0.167533	-0.42254989	-2.87721599	1.68558297	1.00800
11	1	0.165205	-1.16786642	-1.55779980	2.54842001	1.00800
12	1	0.154133	1.50174405	-1.45065965	2.14479963	1.00800
13	1	0.184661	1.84752862	0.50670934	0.76926096	1.00800
14	1	0.173221	-2.09177164	0.68801469	0.90090496	1.00800
15	1	0.174413	-2.29220287	1.75669722	-1.32739303	1.00800
16	1	0.184535	-1.89500170	0.20845235	-2.09784973	1.00800

Tableau A3 : charge, coordonnées et la masse de chaque atomes par la méthode : DFT
(gaussien 09) de la céphalosporine

N°	Type d'atome	Charge de milikan	Coordonnées cartésiennes			masse
			x	y	z	
1	16	0.111221	-1.661100	-1.517500	0.204000	32.06400
2	6	-0.364733	-0.593000	-1.774800	1.653500	12.01100
3	6	-0.183329	0.708300	-1.025000	1.50485444	12.01100
4	6	0.114331	0.851100	0.121200	0.847800	12.01100
5	7	-0.337752	-0.177500	0.711300	0.215000	14.00700
6	6	-0.158165	-1.568200	0.292700	0.196600	12.01100
7	6	-0.287057	-1.612500	0.870800	-1.282600	12.01100
8	6	0.357135	-0.111200	1.103900	-1.095800	12.01100
9	8	-0.308217	0.800000	1.393300	-1.825900	15.99900
10	1	0.159701	-0.375300	-2.863800	1.739100	1.008000
11	1	0.166290	-1.095800	-1.457300	2.595300	1.008000
12	1	0.118366	1.583600	-1.436000	2.058400	1.008000
13	1	0.127090	1.800300	0.679600	0.781300	1.008000
14	1	0.171822	-2.188800	0.847000	0.939100	1.008000
15	1	0.150532	-2.162400	1.837900	-1.361600	1.008000
16	1	0.162765	-1.835400	0.142400	-2.096400	1.008000

Tableau A4: charge, coordonnées et la masse de chaque atomes par la méthode : PM3
(Hyperchem8.3) de l'oxazole

N°	Type d'atome	charge	Coordonnées cartésiennes			masse
			x	y	z	
1	8	-0.094	1.44499	-2.75106	0.08170	15.99900
2	6	- 0.129	2.76851	-3.11120	0.08166	12.01100
3	7	-0.018	3.53363	-2.02810	0.08167	14.00700
4	6	-0.152	2.68405	-0.89477	0.08172	12.01100
5	6	- 0.089	1.40123	-1.37119	0.08166	12.01100
6	1	0.171	3.02554	-4.17042	0.08162	1.008000
7	1	0.152	3.07792	0.11941	0.08172	1.008000
8	1	0.158	0.40913	-0.93038	0.08162	1.008000

Tableau A5: charge, coordonnées et la masse de chaque atomes par la méthode : AB initio
(Hyperchem8.3) de l'oxazole

N°	Type d'atome	charge	Coordonnées cartésiennes			masse
			x	y	z	
1	8	-0.527	1.44149233	-2.75746781	0.08163182	15.99900
2	6	0.519	2.77710234	-3.07884299	0.08164198	12.01100
3	7	-0.387	3.53497487	-2.05199219	0.08166724	14.00700
4	6	-0.022	2.66562598	-0.93096082	0.08168027	12.01100
5	6	0.107	1.40504706	-1.36821169	0.08165367	12.01100
6	1	0.294947	3.03174955	-4.10790419	0.08162200	1.008000
7	1	0.270751	3.03850287	0.06202554	0.08170054	1.008000
8	1	0.288570	0.45180438	-0.90462185	0.08164696	1.008000

Tableau A6 : charge, coordonnées et la masse de chaque atomes par la méthode : DFT

(Hyperchem8.3) d'oxazole

N°	Type d'atome	charge	Coordonnées cartésiennes			masse
			X	Y	Z	
1	8	-0.439	1.45817393	-2.74630880	0.08214737	15.99900
2	6	0.429225	2.75298330	-3.04664850	0.08214393	12.01100
3	7	-0.317415	3.53435543	-2.04689779	0.08214104	14.00700
4	6	-0.017164	2.67985304	-0.95319490	0.08214323	12.01100
5	6	0.124261	1.42119215	-1.39208531	0.08214651	12.01100
6	1	0.180184	3.01495492	-4.08341413	0.08214596	1.00800
7	1	0.166925	3.04367617	0.05157592	0.08214396	1.00800
8	1	0.182881	0.46247472	-0.92457817	0.08215178	1.00800

Tableau B1 : Population électronique de chaque orbitale atomique par la méthode : PM3
(Hyperchem8.3) de la céphalosporine

S 1 S 1.910524	1 Px S 1.516337	1 Py S 1.064381	1 Pz S 1.531365	2 S C 1.153997
2 Px C 0.944026	2 Py C 1.030288	2 Pz C 0.981614	3 S C 1.189878	3 Px C 0.982468
3 Py C 0.975181	3 Pz C 1.058286	4 S C 1.197112	4 Px C 0.963001	4 Py C 0.939868
4 Pz C 0.989517	5 S N 1.484369	5 Px N 0.959422	5 Py N 1.392901	5 Pz N 1.201650
6 S C 1.222548	6 Px C 0.966677	6 Py C 0.958911	6 Pz C 1.001921	7 S C 1.183508
7 Px C 0.968378	7 Py C 1.028187	7 Pz C 0.956846	8 S C 1.233730	8 Px C 0.879686
8 Py C 0.764862	8 Pz C 0.835687	9 S O 1.856370	9 Px O 1.471968	9 Py O 1.338981
9 Pz O 1.607110	10 S H 0.904111	11 S H 0.912885	12 S H 0.881153	13 S H 0.869755
14 S H 0.886847	15 S H 0.907897	16 S H 0.895799		

Tableau B2 : Populations électroniques de chaque orbitale atomique par la méthode :
 ABinitio
 (Hyperchem8.0) de la céphalosporine

S 1 S	S 1 S	S 1 Px	S 1 Py	S 1 Pz
1.998889	1.998499	1.993617	1.991009	1.992476
S 1 S	S 1 Px	S 1 Py	S 1 Pz	S 1 S
1.254297	1.123386	0.841175	0.997034	0.556490
S 1 Px	S 1 Py	S 1 Pz	S 1 Dx2	S 1 Dy2
0.506248	0.145482	0.348215	0.011235	0.042413
S 1 Dz2	C 2 S	S 1 Dxy	S 1 Dxz	S 1 Dyz
0.021330	0.005565	0.019157	0.006330	1.996893
C 2 S	C 2 Px	C 2 Py	C 2 Pz	C 2 S
0.629567	0.660594	0.705594	0.635281	0.678193
C 2 Px	C 2 Py	C 2 Pz	C 2 Dx2	C 2 Dy2
0.300139	0.382422	0.366606	0.010904	0.011245
C 2 Dz2	C 2 Dxy	C 2 Dxz	C 2 Dyz	C 3 S
0.010188	0.007964	0.014116	0.002814	1.996595
C 3 S	C 3 Px	C 3 Py	C 3 Pz	C 3 S
0.655359	0.679660	0.676262	0.643952	0.512361
C 3 Px	C 3 Py	C 3 Pz	C 3 Dx2	C 3 Dy2
0.283419	0.279125	0.417854	0.013440	0.010824
C 3 Dz2	C 3 Dxy	C 3 Dxz	C 3 Dyz	C 4 S

ANNEXE B

-0.003138	0.010045	0.007732	0.006731	1.996576
C 4 S	C 4 Px	C 4 Py	C 4 Pz	C 4 S
0.676827	0.678802	0.682512	0.606729	0.389538
C 4 Px	C 4 Py	C 4 Pz	C 4 Dx2	C 4 Dy2
0.226117	0.230209	0.294353	0.013410	0.011269
C 4 Dz2	C 4 Dxy	C 4 Dxz	C 4 Dyz	N 5 S
-0.000706	0.018041	0.012004	0.007894	1.995700
N 5 S	N 5 Px	N 5 Py	N 5 Pz	N 5 S
0.748223	0.761806	0.904191	0.84846	0.848345
N 5 Px	N 5 Py	N 5 Pz	N 5 Dx2	N 5 Dy2
0.413932	0.665420	0.453570	0.020112	-0.004585
N 5 Dz2	N 5 Dxy	N 5 Dxz	N 5 Dyz	C 6 S
0.013481	0.009882	0.010765	0.005934	1.997019
C 6 S	C 6 Px	C 6 Py	C 6 Pz	C 6 S
0.638198	0.571705	0.61122	0.626722	0.715274
C 6 Px	C 6 Py	C 6 Pz	C 6 Dx2	C 6 Dy2
0.168500	0.309551	0.329012	0.017849	0.017942
C 6 Dz2	C 6 Dxy	C 6 Dxz	C 6 Dyz	C 7 S
0.014582	0.014065	0.011953	0.011003	1.997007
C 7 S	C 7 Px	C 7 Py	C 7 Pz	C 7 S
0.639739	0.687329	0.691486	0.669698	0.643741
C 7 Px	C 7 Py	C 7 Pz	C 7 Dx2	C 7 Dy2
0.299989	0.391090	0.294312	0.013335	0.005051
C 7 Dz2	C 7 Dxy	C 7 Dxz	C 7 Dyz	C 8 S
0.011603	0.008690	0.003223	0.011372	1.997030
C 8 S	C 8 Px	C 8 Py	C 8 Pz	C 8 S
0.696845	0.726830	0.484634	0.626280	0.265629
C 8 Px	C 8 Py	C 8 Pz	C 8 Dx2	C 8 Dy2
0.292336	0.003681	0.002196	0.006982	0.531517

ANNEXE B

C 8 Dz2	C 8 Dxy	C 8 Dxz	C 8 Dyz	O 9 S
0.032405	0.017519	0.025127	0.026081	1.995536
O 9 S	O 9 Px	O 9 Py	O 9 Pz	O 9 S
0.903163	0.999283	0.861034	0.997518	0.958253
O 9 Px	O 9 Py	O 9 Pz	O 9 Dx2	O 9 Dy2
0.574267	0.602037	0.619249	0.008331	0.003989
O 9 Dz2	O 9 Dxy	O 9 Dxz	O 9 Dyz	H 10 S
0.006418	0.007716	0.009049	0.004956	0.528517
H 10 S	H 10 Px	H 10 Py	H 10 Pz	H 11 S
0.290805	0.002084	0.009205	0.001856	0.529600
H 11 S	H 11 Px	H 11 Py	H 11 Pz	H 12 S
0.080407	0.181515	0.046538	0.044321	-0.008303
H 12 S	H 12 Px	H 12 Py	H 12 Pz	H 13 S
0.300281	0.006432	0.002985	0.004653	0.533243
H 13 S	H 13 Px	H 13 Py	H 13 Pz	H 14 S
0.268068	0.008640	0.003402	0.001986	0.538036
H 14 S	H 14 Px	H 14 Py	H 14 Pz	H 15 S
0.276247	0.526331	0.003486	0.003070	0.005940
H 15 S	H 15 Px	H 15 Py	H 15 Pz	H 16 S
0.286091	0.004393	0.007091	0.001680	0.524169
H 16 S	H 16 Px	H 16 Py	H 16 Pz	
0.278033	0.002157	0.004907	0.006199	

tableau B3 : Population électronique de chaque orbitale atomique par la méthode : PM3
(Hyperchem8.3) de l'oxazole

1 S O 1.832729	1 Px O 1.294049	1 Py O 1.224713	1 Pz O 1.743380	2 S C 1.238602
2 Px C 0.807036	2 Py C 0.987584	2 Pz C 0.984424	3 S N 1.650156	3 Px N 1.364085
3 Py N 0.957489	3 Pz N 1.157028	4 S C 1.215380	4 Px C 0.904285	4 Py C 0.982924
4 Pz C 1.049771	5 S C 1.210683	5 Px C 0.986603	5 Py C 0.825828	5 Pz C 1.065392
6 S H 0.828443	7 S H 0.847716	8 S H 0.841696		

Tableau B4 : Population électronique de chaque orbitale atomique par la méthode : DFT
(Hyperchem8.3) de l'oxazole

O 1 S	O 1 S	O 1 Px	O 1 Py	O 1 Pz
1.995383	0.907655	0.960363	0.913877	1.027292
O 1 S	O 1 Px	O 1 Py	O 1 Pz	O 1 Dx2
0.896929	0.534476	0.521364	0.708816	0.021856
O 1 Dy2	O 1 Dz2	O 1 Dxy	O 1 Dxz	O 1 Dyz
0.024783	0.002249	0.005728	0.006775	0.006950
C 2 S	C 2 S	C 2 Px	C 2 Py	C 2 Pz
1.996567	0.690016	0.604611	0.778177	0.536049
C 2 S	C 2 Px	C 2 Py	C 2 Pz	C 2 Dx2
0.330467	0.046957	0.164096	0.347791	0.033206
C 2 Dy2	C 2 Dz2	C 2 Dxy	C 2 Dxz	C 2 Dyz
0.037023	-0.022611	0.027798	0.018357	0.008670
N 3 S	N 3 S	N 3 Px	N 3 Py	N 3 Pz
1.996134	0.790883	0.963095	0.750079	0.656809
N 3 S	N 3 Px	N 3 Py	N 3 Pz	N 3 Dx2
0.919948	0.576477	0.275058	0.542917	-0.002448
N 3 Dy2	N 3 Dz2	N 3 Dxy	N 3 Dxz	N 3 Dyz
0.012501	-0.010418	0.022203	0.010242	0.007935
C 4 S	C 4 S	C 4 Px	C 4 Py	C 4 Pz
1.996534	0.669509	0.716414	0.714816	0.566219
C 4 S	C 4 Px	C 4 Py	C 4 Pz	C 4 Dx2
0.438989	0.130579	0.252640	0.460698	0.018556
C 4 Dy2	C 4 Dz2	C 4 Dxy	C 4 Dxz	C 4 Dyz
0.029122	-0.019499	0.020029	0.010855	0.005702
C 5 S	C 5 S	C 5 Px	C 5 Py	C 5 Pz
1.996605	0.671565	0.793829	0.564705	0.593589
C 5 S	C 5 Px	C 5 Py	C 5 Pz	C 5 Dx2
0.411335	0.238850	0.075729	0.457162	0.028778
C 5 Dy2	C 5 Dz2	C 5 Dxy	C 5 Dxz	C 5 Dyz

ANNEXE B

0.025424	-0.019245	0.018115	0.007645	0.011654
H 6 S	H 6 S	H 6 Px	H 6 Py	H 6 Pz
0.537068	0.268591	0.001596	0.010274	0.002287
H 7 S	H 7 S	H 7 Px	H 7 Py	H 7 Pz
0.534929	0.283730	0.002410	0.009392	0.002614
H 8 S	H 8 S	H 8 Px	H 8 Py	H 8 Pz
0.532583	0.269721	0.008755	0.003088	0.002973

Tableau C1 : Les charges nettes des différentes céphalosporines mono substituées (C2, C3, C4, C6, C7)
Par DFT

Composé 1 /C2		Composé 2/ C3		Composé 3 /C4		Composé 4/ C6		Composé 5/ C7	
Atom Z	Charge	Atom Z	Charge	Atom Z	Charge	Atom Z	Charge	Atom Z	Charge
1 S	-0.009150	1 S	0.000057	1 S	0.110867	1 S	0.114857	1 S	0.112604
2 C	-0.039293	2 C	-0.000342	2 C	-0.356407	2 C	-0.357581	2 C	-0.365291
3 C	-0.001396	3 C	-0.037534	3 C	-0.159997	3 C	-0.174128	3 C	-0.184534
4 C	0.002480	4 C	-0.001413	4 C	0.147504	4 C	0.102642	4 C	0.116445
5 N	-0.000186	5 N	-0.000092	5 N	-0.383464	5 N	-0.301227	5 N	-0.337665
6 C	0.002284	6 C	-0.000024	6 C	-0.159809	6 C	-0.268453	6 C	-0.129685
7 C	0.000027	7 C	0.000000	7 C	-0.276943	7 C	-0.240368	7 C	-0.302288
8 C	0.000042	8 C	0.000000	8 C	0.356381	8 C	0.354499	8 C	0.392801
9 O	0.000000	9 O	0.000000	9 O	-0.319146	9 O	-0.310235	9 O	-0.314787
10 H	0.007651	10 H	-0.000805	10 H	0.157715	10 H	0.160588	10 H	0.158743
11 C	0.409014	11 H	0.002413	11 H	0.163223	11 H	0.162578	11 H	0.165692
12 H	-0.000576	12 C	0.378060	12 H	0.104691	12 H	0.116685	12 H	0.117697
13 H	-0.000021	13 H	-0.000068	13 C	-0.238145	13 H	0.126115	13 H	0.125909
14 H	0.003250	14 H	-0.000009	14 H	0.169840	14 C	-0.151492	14 H	0.168329
15 H	0.000027	15 H	0.000000	15 H	0.149696	15 H	0.144279	15 C	-0.251659
16 H	-0.000013	16 H	0.000000	16 H	0.161267	16 H	0.161577	16 H	0.163983
17 H	-0.024201	17 H	-0.040101	17 H	0.141438	17 H	0.110721	17 H	0.110620
18 H	-0.031210	18 H	-0.029392	18 H	0.124923	18 H	0.131175	18 H	0.131262
19 H	0.571873	19 H	0.612540	19 H	0.106364	19 H	0.117767	19 H	0.121824

Tableau C2 : Les charges nettes des différentes céphalosporines disubstituées
(C2,C3 ;C2 ,C4 ;C2,C6 ;C2,C7 ;C3,C4),par DFT

Composé 6/ C2,C3		Composé 7 /C2 ,C4		Composé 8 /C2,C6		Composé 9 /C2,C7		Composé 10/ C3,C4	
Atom Z	Charge	Atom Z	Charge	Atom Z	Charge	Atom Z	Charge	Atom Z	Charge
1 S	0.110633	1 S	0.107799	1 S	0.122100	1 S	0.109731	1 S	0.145508
2 C	-0.398669	2 C	-0.371938	2 C	-0.307307	2 C	-0.379195	2 C	-0.356236
3 C	-0.125102	3 C	-0.121554	3 C	-0.161625	3 C	-0.145276	3 C	-0.176943
4 C	0.144934	4 C	0.148699	4 C	0.141632	4 C	0.116213	4 C	0.217361
5 N	-0.340973	5 N	-0.386148	5 N	-0.442496	5 N	-0.346332	5 N	-0.360110
6 C	-0.141276	6 C	-0.144439	6 C	-0.246832	6 C	-0.108024	6 C	-0.169271
7 C	-0.283924	7 C	-0.276704	7 C	-0.243836	7 C	-0.298096	7 C	-0.277030
8 C	0.352845	8 C	0.355727	8 C	0.532423	8 C	0.399262	8 C	0.350002
9 O	-0.312544	9 O	-0.318777	9 O	-0.431212	9 O	-0.315716	9 O	-0.329564
10 H	0.164454	10 H	0.168556	10 C	-0.226887	10 H	0.168617	10 H	0.152559
11 C	-0.208442	11 C	-0.215541	11 H	0.115560	11 C	-0.217010	11 H	0.158545
12 C	-0.247808	12 H	0.101294	12 H	0.132275	12 H	0.113695	12 C	-0.272325
13 H	0.116569	13 C	-0.237846	13 C	-0.078956	13 H	0.124919	13 C	-0.280845
14 H	0.170261	14 H	0.170025	14 H	0.143924	14 H	0.168630	14 H	0.156914
15 H	0.147809	15 H	0.148403	15 H	0.159446	15 C	-0.269098	15 H	0.146816
16 H	0.161211	16 H	0.161357	16 H	0.093197	16 H	0.125369	16 H	0.159820
17 H	0.119820	17 H	0.124440	17 H	0.112953	17 H	0.108161	17 H	0.119277
18 H	0.111564	18 H	0.107035	18 H	0.101238	18 H	0.109004	18 H	0.114033
19 H	0.113760	19 H	0.107439	19 H	0.155403	19 H	0.122100	19 H	0.112803
20 H	0.128027	20 H	0.141477	20 H	0.118979	20 H	0.128150	20 H	0.136264
21 H	0.108416	21 H	0.124610	21 H	0.098610	21 H	0.135372	21 H	0.129660
22 H	0.108433	22 H	0.106082	22 H	0.111412	22 H	0.149522	22 H	0.122762

Tableau C3 : Les charges nettes des différentes céphalosporines disubstituées (C3, C7 ; C3, C6 ; C4,C6 ;C4-C7 C6, C7.) par DFT

Composé 11/C3, C7		Composé 12 /C3, C6		Composé 13 /C4, C6		Composé 14 /C4, C7		Composé 15/ C6, C7	
Atom Z	Charge	Atom Z	Charge	Atom Z	Charge	Atom Z	Charge	Atom Z	Charge
1 S	0.113518	1 S	0.111869	1 S	0.117183	1 S	0.114718	1 S	0.112719
2 C	-0.349417	2 C	-0.356392	2 C	-0.358189	2 C	-0.367027	2 C	-0.358348
3 C	-0.150049	3 C	-0.163006	3 C	-0.162204	3 C	-0.174785	3 C	-0.174792
4 C	0.138145	4 C	0.152273	4 C	0.140973	4 C	0.159238	4 C	0.103001
5 N	-0.348739	5 N	-0.383201	5 N	-0.304896	5 N	-0.341559	5 N	-0.308026
6 C	-0.267883	6 C	-0.131779	6 C	-0.264587	6 C	-0.125037	6 C	-0.237008
7 C	-0.229235	7 C	-0.292491	7 C	-0.239255	7 C	-0.300362	7 C	-0.264060
8 C	0.354753	8 C	0.392538	8 C	0.352413	8 C	0.389922	8 C	0.395439
9 O	-0.320593	9 O	-0.326138	9 O	-0.314685	9 O	-0.319678	9 O	-0.316928
10 H	0.158888	10 H	0.156821	10 H	0.156745	10 H	0.155089	10 H	0.159964
11 H	0.159715	11 H	0.162614	11 H	0.162039	11 H	0.166056	11 H	0.161573
12 H	0.102899	12 H	0.104113	12 C	-0.257729	12 C	-0.259039	12 H	0.115943
13 C	-0.240891	13 C	-0.237601	13 H	0.115250	13 H	0.115762	13 H	0.125085
14 C	-0.153605	14 H	0.166313	14 C	-0.150623	14 H	0.166035	14 C	-0.148174
15 H	0.143549	15 H	0.140501	15 H	0.142819	15 C	-0.251741	15 C	-0.252470
16 H	0.160131	16 H	0.124729	16 H	0.159928	16 H	0.162180	16 H	0.110564
17 H	0.142617	17 H	0.105969	17 H	0.120443	17 H	0.120826	17 H	0.129373
18 H	0.122615	18 H	0.162505	18 H	0.111435	18 H	0.111019	18 H	0.118861
19 H	0.105320	19 C	-0.251590	19 H	0.116065	19 H	0.116791	19 H	0.165937
20 H	0.109212	20 H	0.109705	20 H	0.110621	20 H	0.110027	20 H	0.109683
21 H	0.130783	21 H	0.130662	21 H	0.130324	21 H	0.130753	21 H	0.132411
22 H	0.118266	22 H	0.121589	22 H	0.115931	22 H	0.120810	22 H	0.119253

Tableau C4 : Les charges nettes des différentes oxazole mono substituées (substituant électrodonneur ;méthyle) (C2, C4 ,C5) par AB initio

Composé 1/ C2			Composé 2 /C4			Composé 3 /C5		
Atome	Z	Charge	Atome	Z	Charge	Atome	Z	Charge
1	8	-0.564578	1	8	-0.540251	1	8	-0.564450
2	6	0.574728	2	6	0.407600	2	6	0.393096
3	7	-0.544696	3	7	-0.530358	3	7	-0.508276
4	6	-0.007903	4	6	0.137466	4	6	-0.030537
5	6	0.119960	5	6	0.106709	5	6	0.297542
6	6	-0.379688	7	6	-0.344615	7	6	-0.374760
7	1	0.162750	6	1	0.178553	6	1	0.160762
8	1	0.177876	8	1	0.178299	8	1	0.175692
9	1	0.148853	9	1	0.142784	9	1	0.147769
10	1	0.163842	10	1	0.121029	10	1	0.155391
11	1	0.148856	11	1	0.142784	11	1	0.147770

Tableau C5: Les charges nettes des différentes oxazole disubstituées(substituant électrodonneur; méthyle) (C2,C4 ;C2 ,C5 ;C4,C5 ;C4,C5 ;C3) par Ab initio

Composé 4/ C2, C4			Composé5 /C2, C5			Composé6/C4, C5			Composé7/C2, C3, C4		
Atom	Z	Charge	Atom	Z	Charge	Atom	Z	Charge	Atom	Z	Charge
1	8	-0.571113	1	8	-0.594786	1	8	-0.570552	1	8	-0.601602
2	6	0.579405	2	6	0.567850	2	6	0.397794	2	6	0.572052
3	7	-0.562882	3	7	-0.541949	3	7	-0.527531	3	7	-0.560068
4	6	0.142172	4	6	-0.027379	4	6	0.120629	4	6	0.125468
5	6	0.102238	5	6	0.295344	5	6	0.279459	5	6	0.276444
6	6	-0.378677	6	6	-0.378896	7	6	-0.368614	6	6	-0.377973
8	6	-0.344341	7	6	-0.374665	8	6	-0.341994	7	6	-0.368598
7	1	0.173524	8	1	0.156906	6	1	0.174528	8	6	-0.341710
9	1	0.148469	9	1	0.145624	9	1	0.142962	9	1	0.145450
10	1	0.162198	10	1	0.162367	10	1	0.153738	10	1	0.160971
11	1	0.148468	11	1	0.145622	11	1	0.142958	11	1	0.145450
12	1	0.140550	12	1	0.145462	12	1	0.140107	12	1	0.140806
13	1	0.119440	13	1	0.153040	13	1	0.116413	13	1	0.151428
14	1	0.140550	14	1	0.145458	14	1	0.140105	14	1	0.140806
									15	1	0.138037
									16	1	0.115002
									17	1	0.138036

Tableau C4 : Les charges nettes des différentes oxazole mono substituées (C2, C4 ,C5)
(substituant électroattracteur ; CN) par AB initio

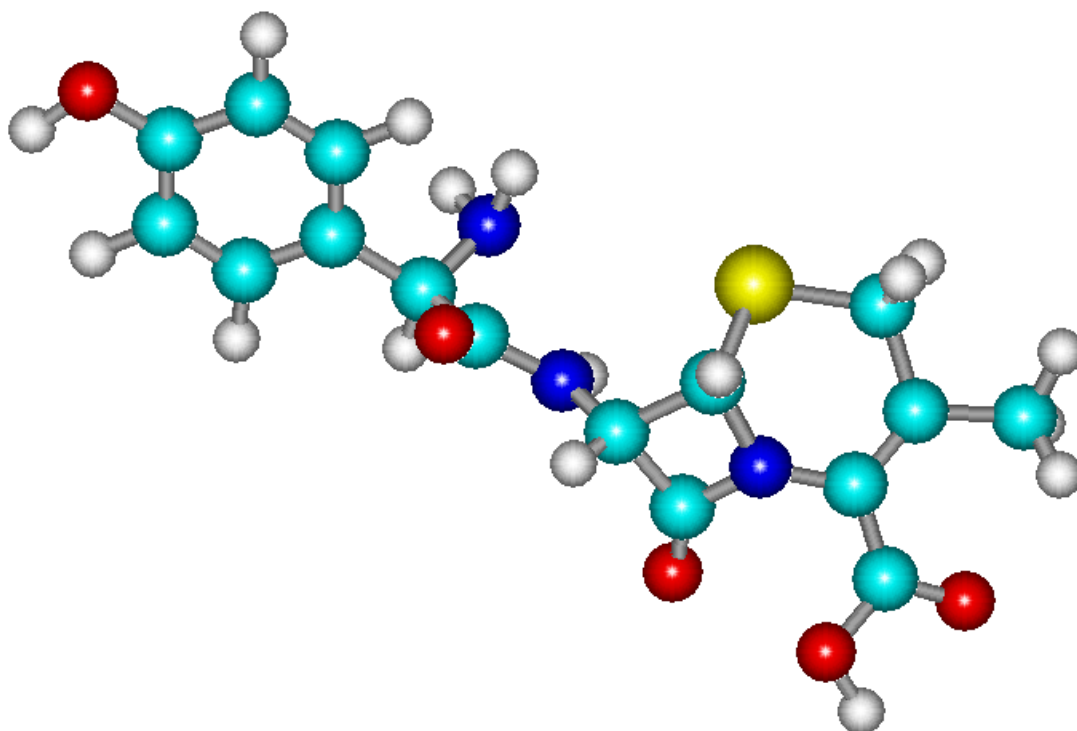
Composé 1/ C2			Composé 2 /C4			Composé 3 /C5		
Atome	Z	Charge	Atome	Z	Charge	Atome	Z	Charge
1	8	-0.566482	1	8	-0.555034	1	8	-0.568752
2	6	0.418359	2	6	0.422118	2	6	0.434073
3	7	-0.510638	3	7	-0.486692	3	7	-0.506771
4	6	-0.012168	4	6	0.112038	4	6	0.065518
5	6	0.139751	5	6	0.220333	5	6	0.307230
6	1	0.180912	8	6	0.230555	8	6	0.219503
7	1	0.166660	9	7	-0.369347	9	7	-0.359565
8	1	0.183607	6	1	0.204558	6	1	0.204065
			7	1	0.221470	7	1	0.204699

TableauC5: Les charges nettes des différentes oxazole disubstituées
(C2,C4 ;C2 ,C5 ;C4,C5 ;C4,C5 ;C3) (substituant électroattracteur ; CN) par Ab initio

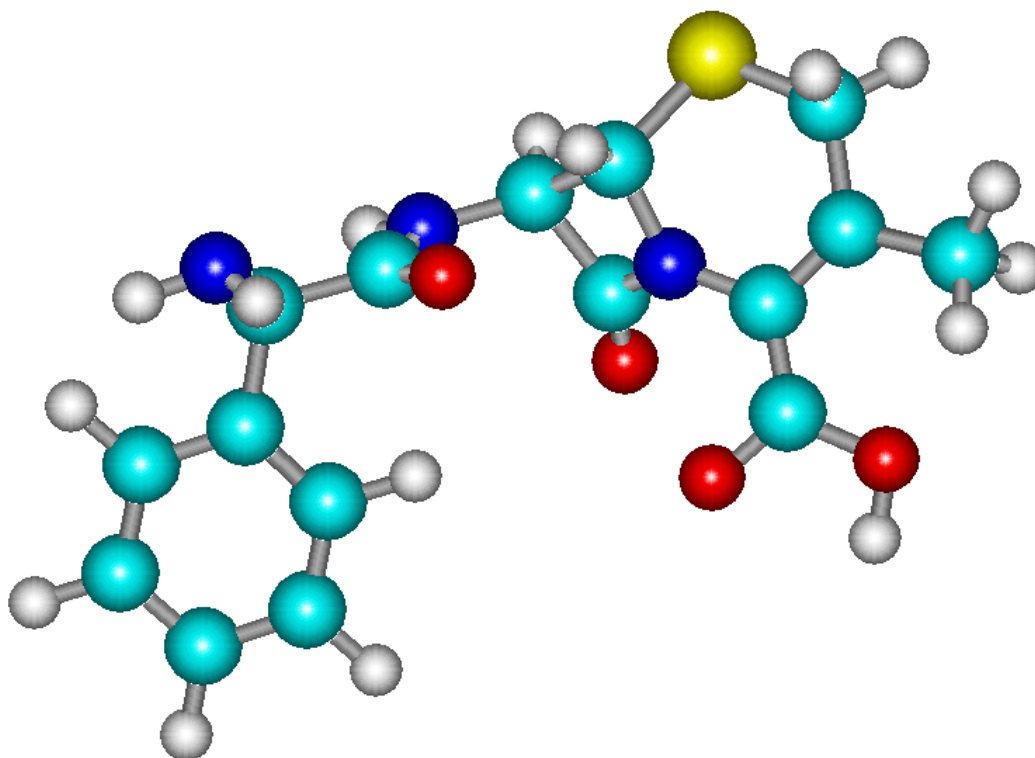
Composé 4/ C2, C4			Composé5 /C2, C5			Composé6/C4, C5			Composé7/C2, C3, C4		
Atom	Z	Charge	Atom	Z	Charge	Atom	Z	Charge	Atom	Z	Charge
1	8	-0.565556	1	8	-0.577121	1	8	-0.563691	1	8	-0.073789
2	6	0.638981	2	6	0.651073	2	6	0.435103	2	6	0.202876
3	7	-0.453913	3	7	-0.477270	3	7	-0.484934	3	7	-0.214825
4	6	0.115613	4	6	0.065182	4	6	0.187169	4	6	0.070454
5	6	0.236668	5	6	0.333193	5	6	0.399763	5	6	0.041846
7	6	0.247075	7	6	0.241132	7	6	0.240458	6	6	0.097261
8	6	0.225625	8	7	-0.330197	8	6	0.232766	7	6	0.101389
9	7	-0.331604	9	6	0.213880	9	7	-0.329480	8	6	0.094090
10	7	-0.351541	10	7	-0.340191	10	7	-0.339570	9	7	-0.092650
6	1	0.238651	6	1	0.220320	6	1	0.222415	10	7	-0.122090
									11	7	-0.104564

Les céphalosporines

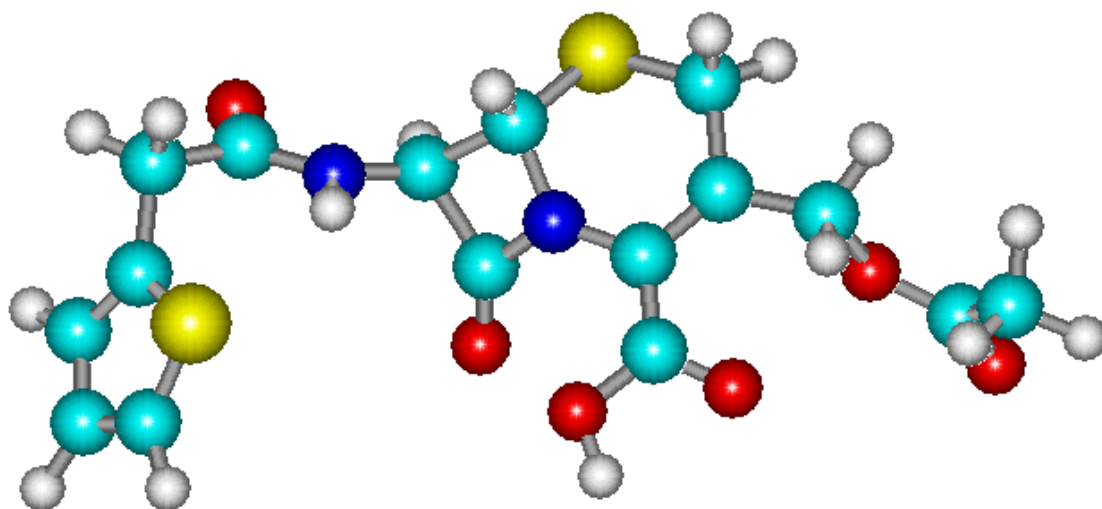
Céfadroxile



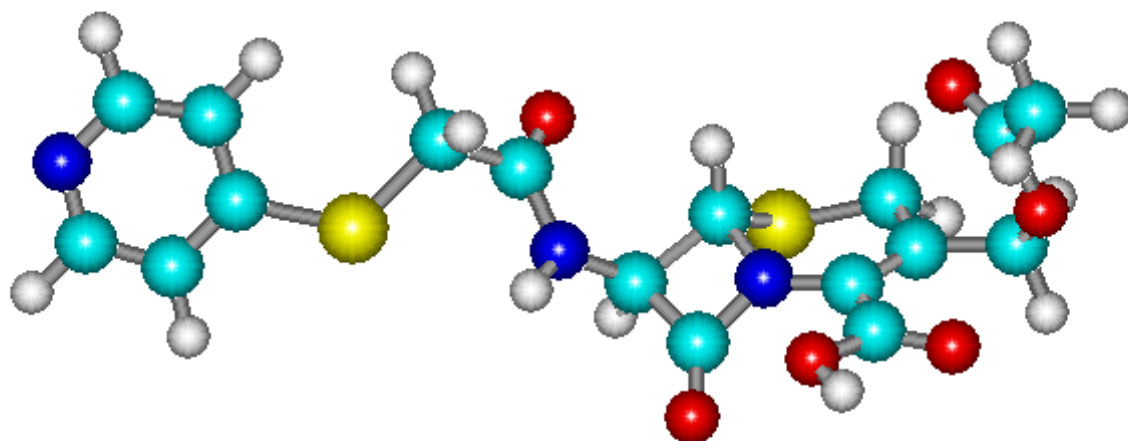
Céfalexine



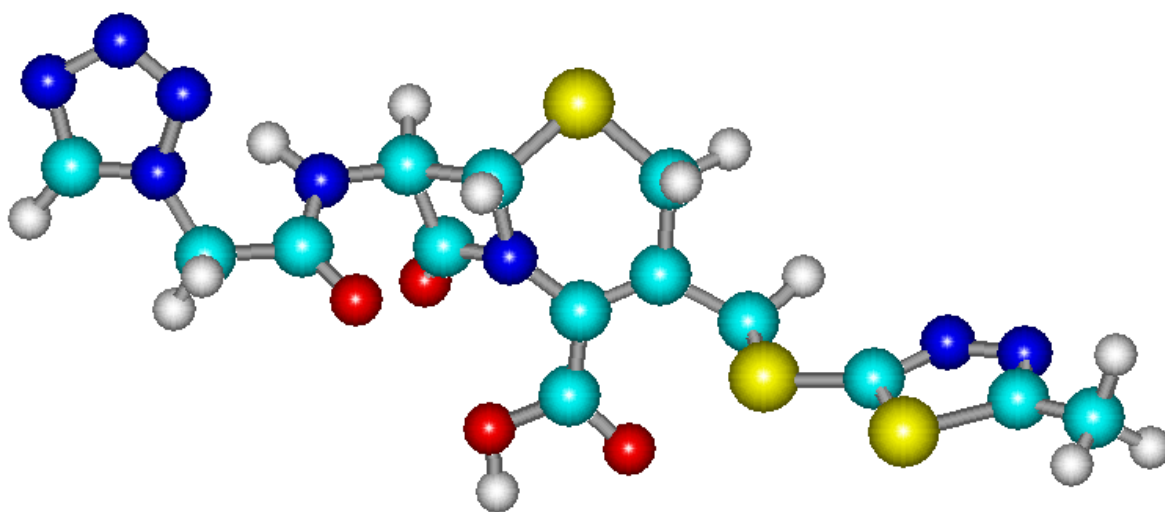
Céfalotine



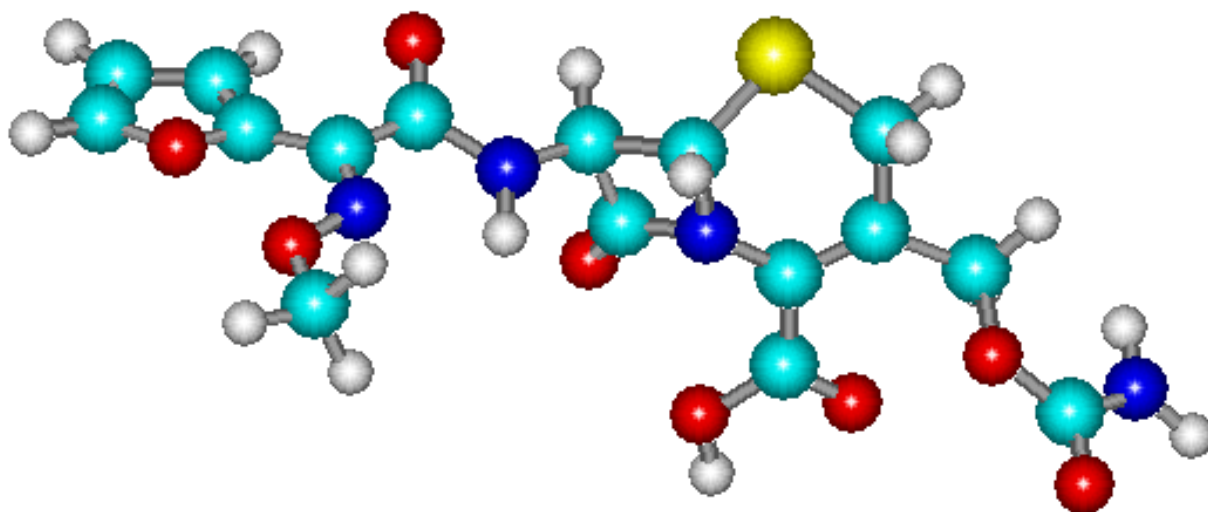
Céfapirine



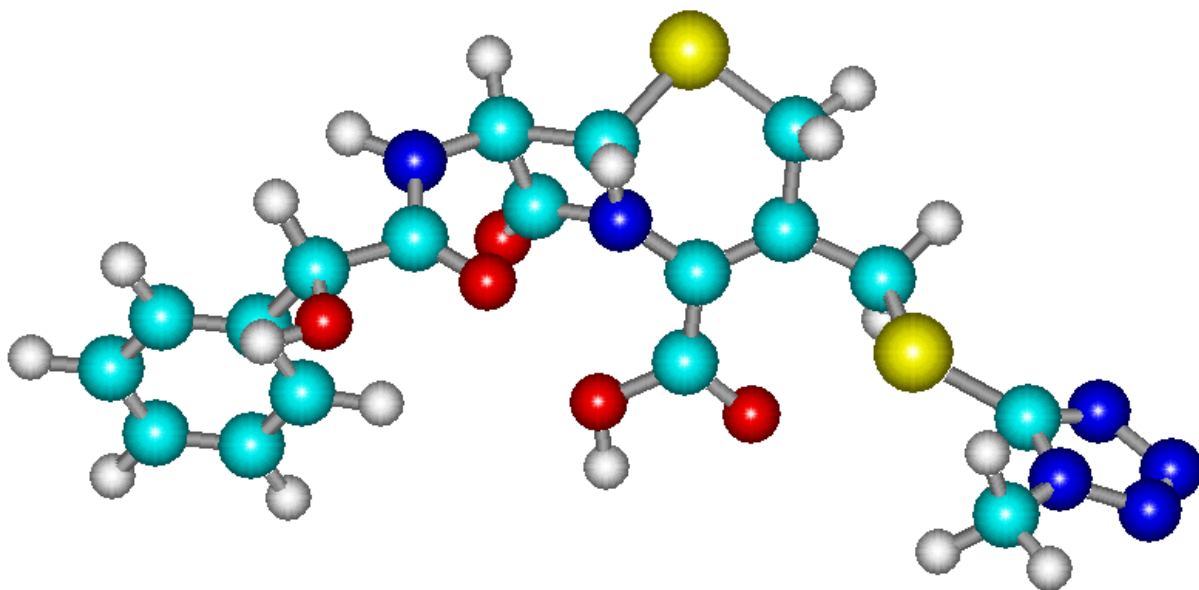
Céfazoline



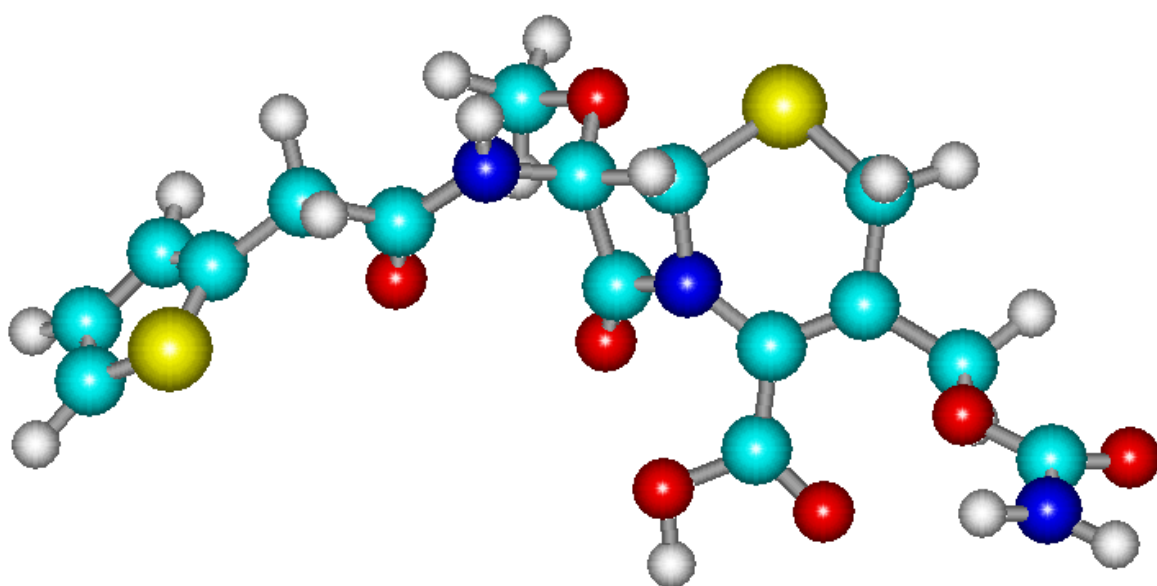
Céfuroxime



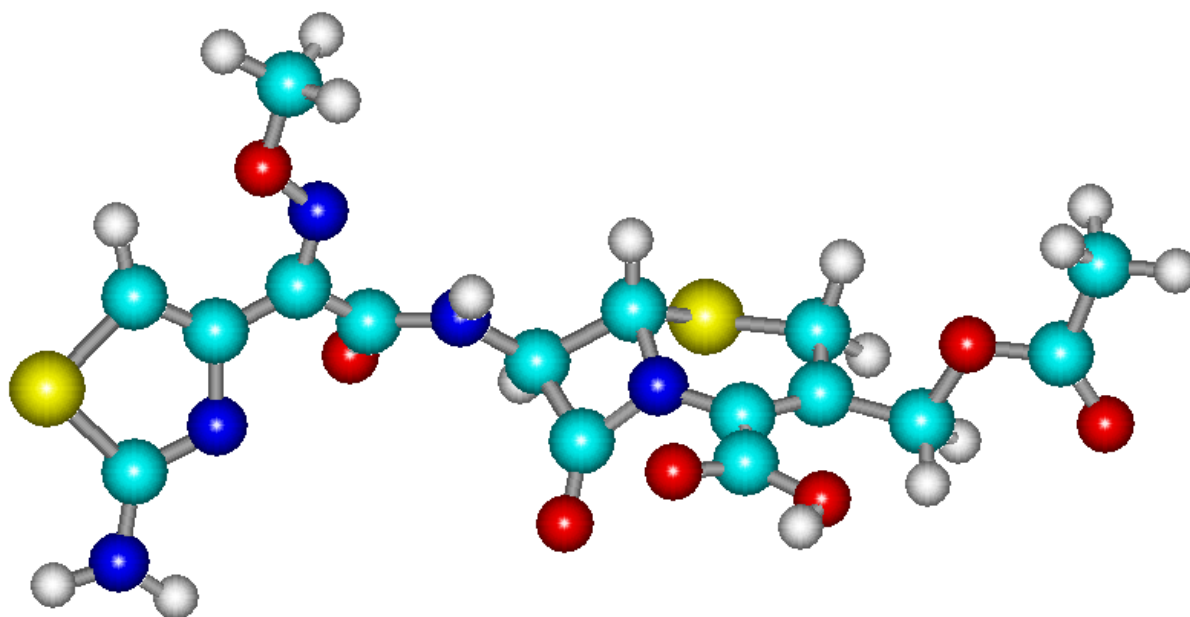
Céfamandole



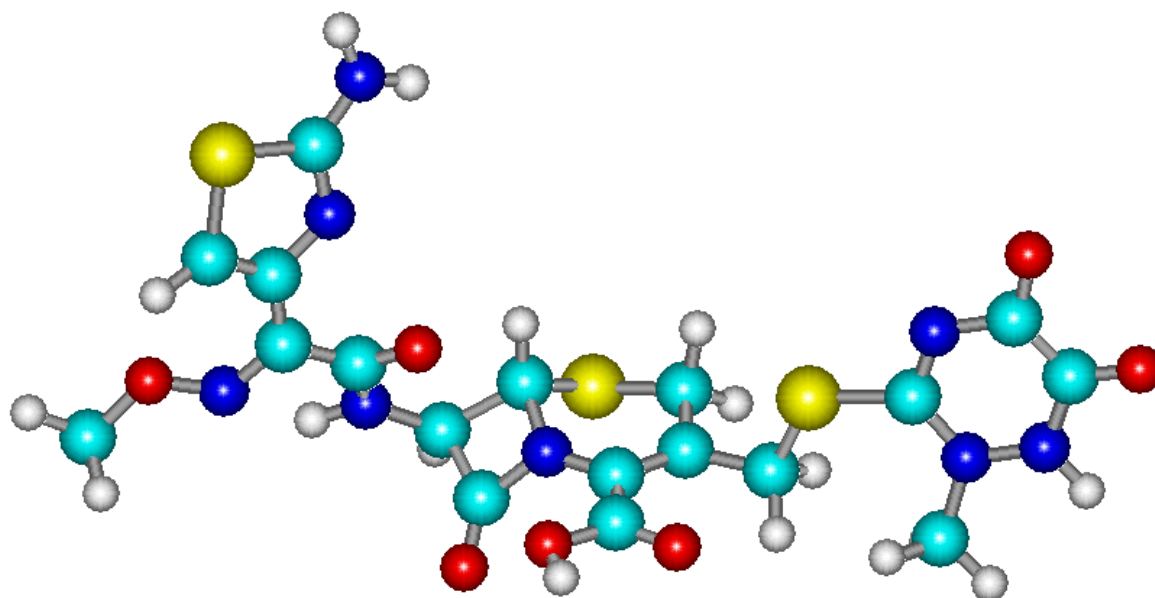
Céfoxitine



Céfotaxime

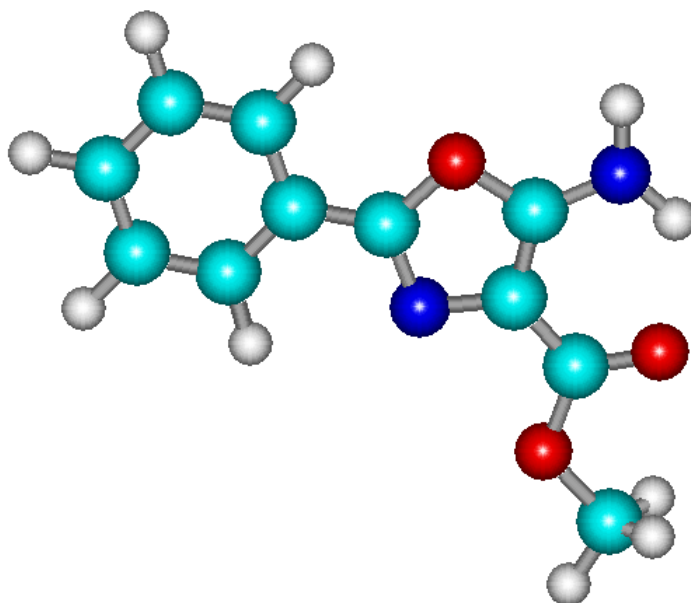


Céftriaxone

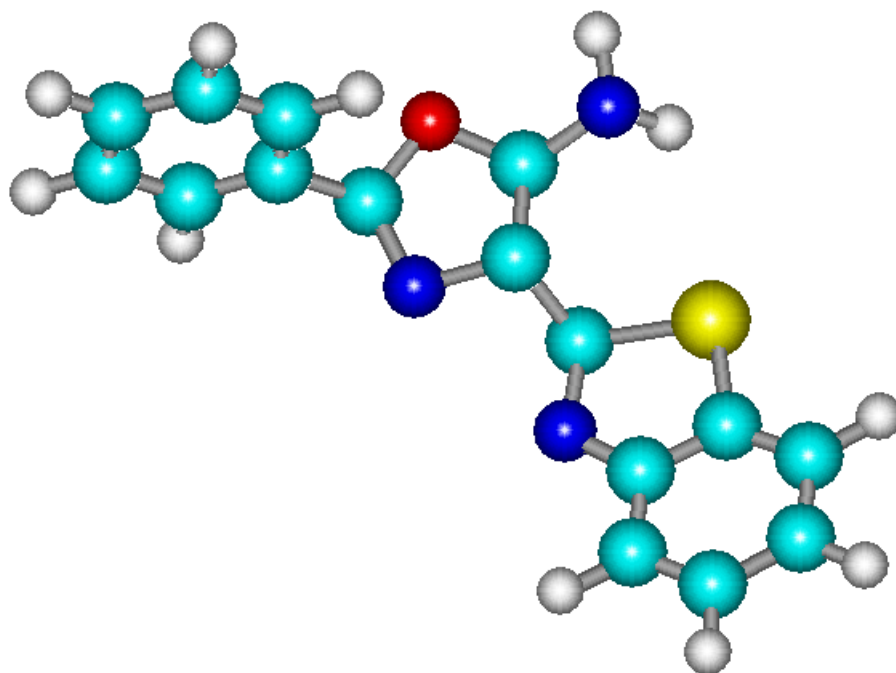


Lés oxazoles

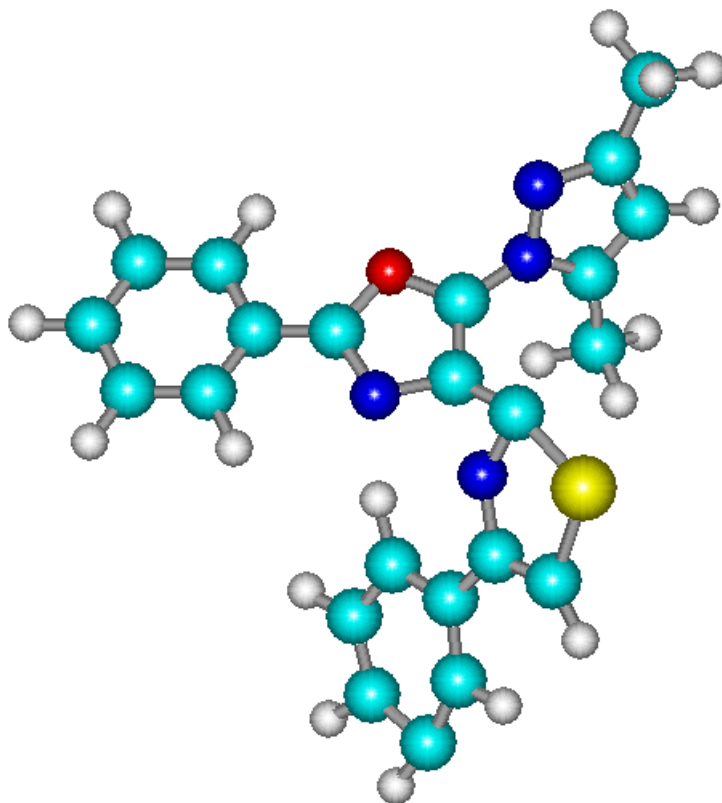
Méthyl-5-amino 2 phenyl-1,3-oxazole-4-carboxilate.



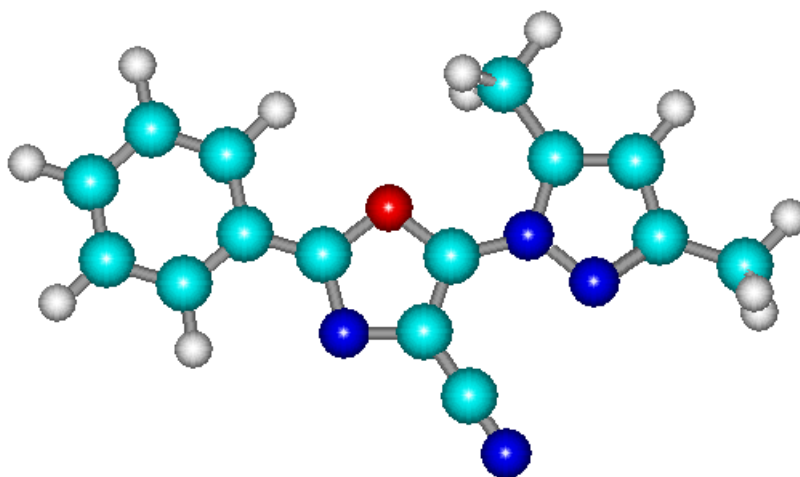
5-amino-4(benzothiazol-2-yl)-2-phenyl-1,3-oxazole.



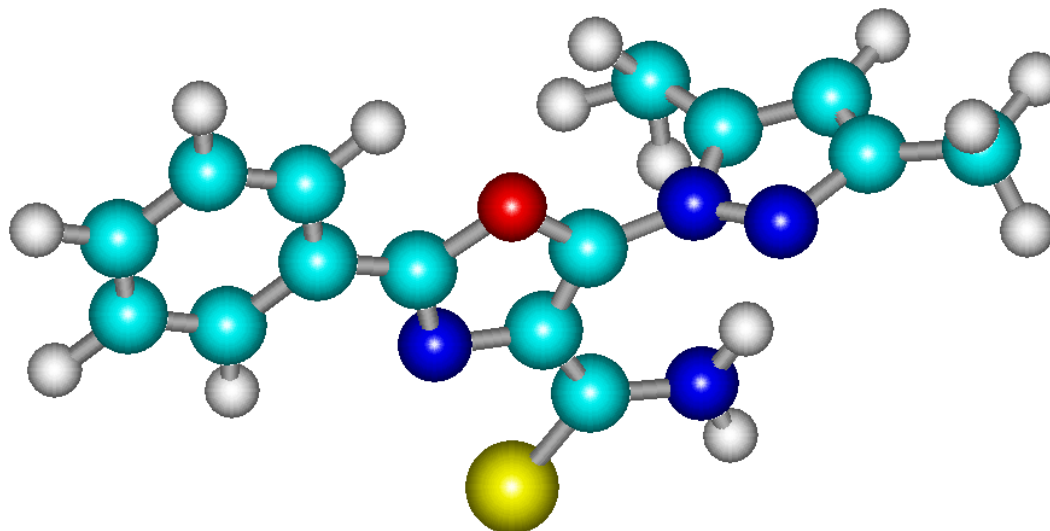
4-(4-aryl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-phenyl-1,3-oxazole



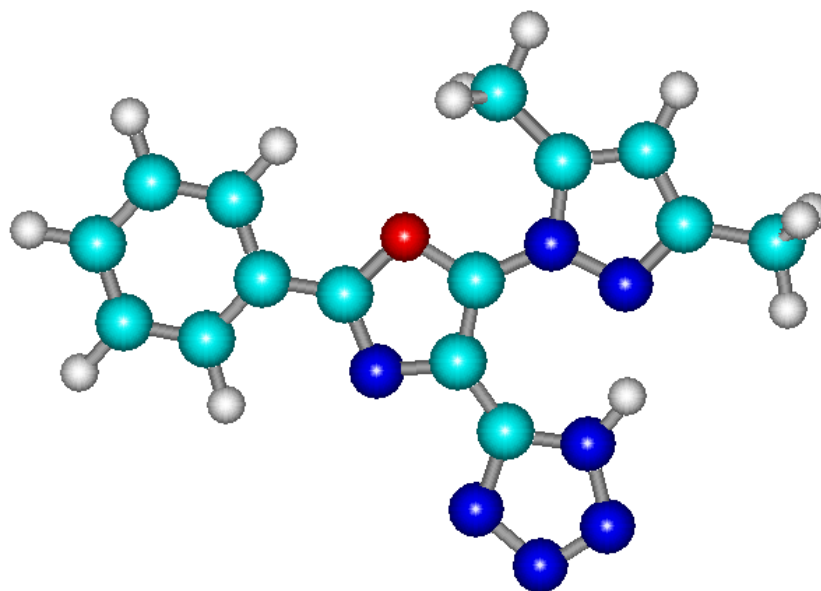
5-(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)-2phenyl-1,3oxazole-4-carbonitrile



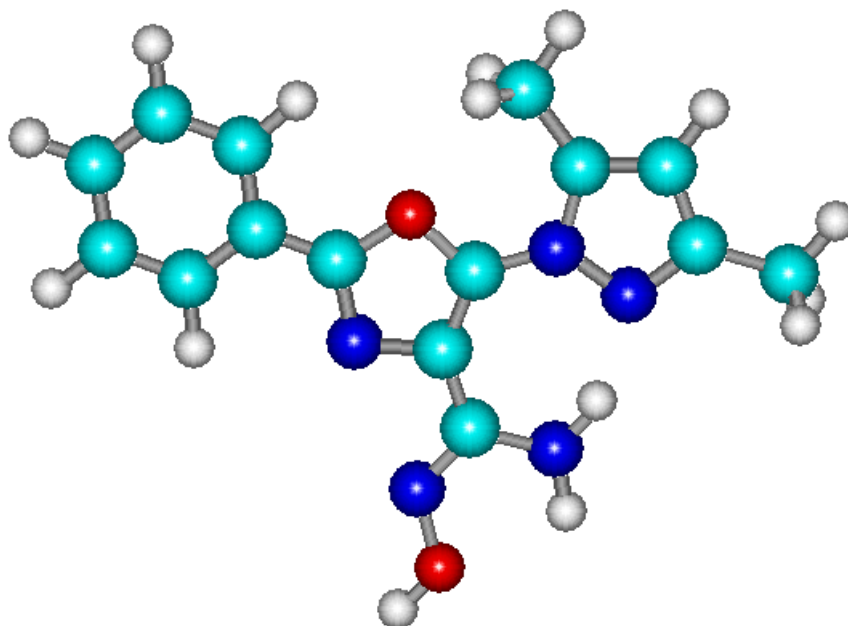
5-(3,5dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)-2phenyl-1,3oxazole-4carbothioamide



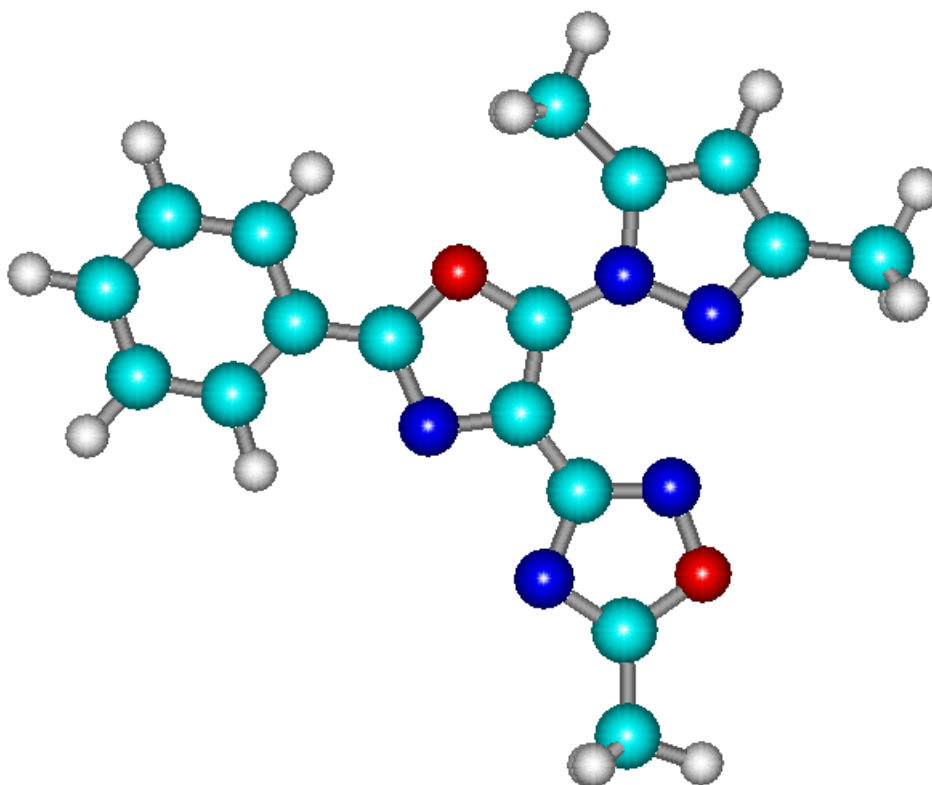
5-[5-(3,5-dimethyl-1Hpyrazol-1-yl)-2-phenyl1, 3oxazol4-yl]-1H-tetrazole.



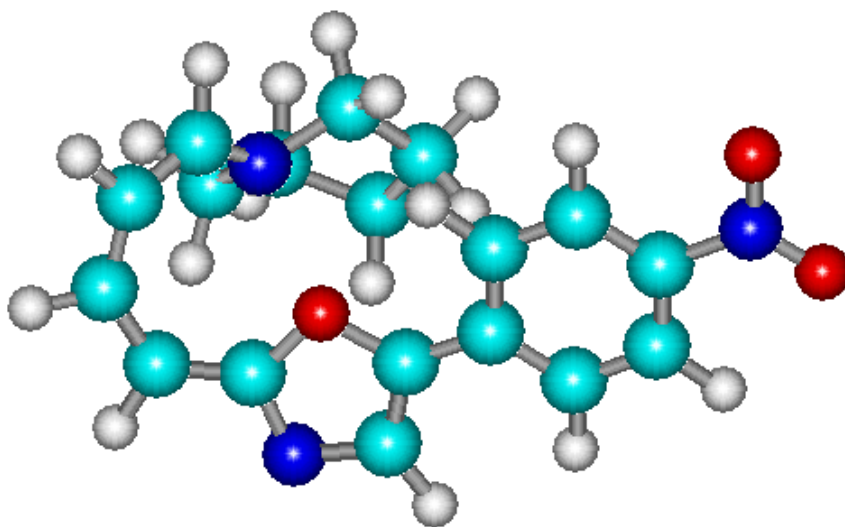
5(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)-N-hydroxy-2-phenyl-1,3-oxazole-4-carboximidamide.



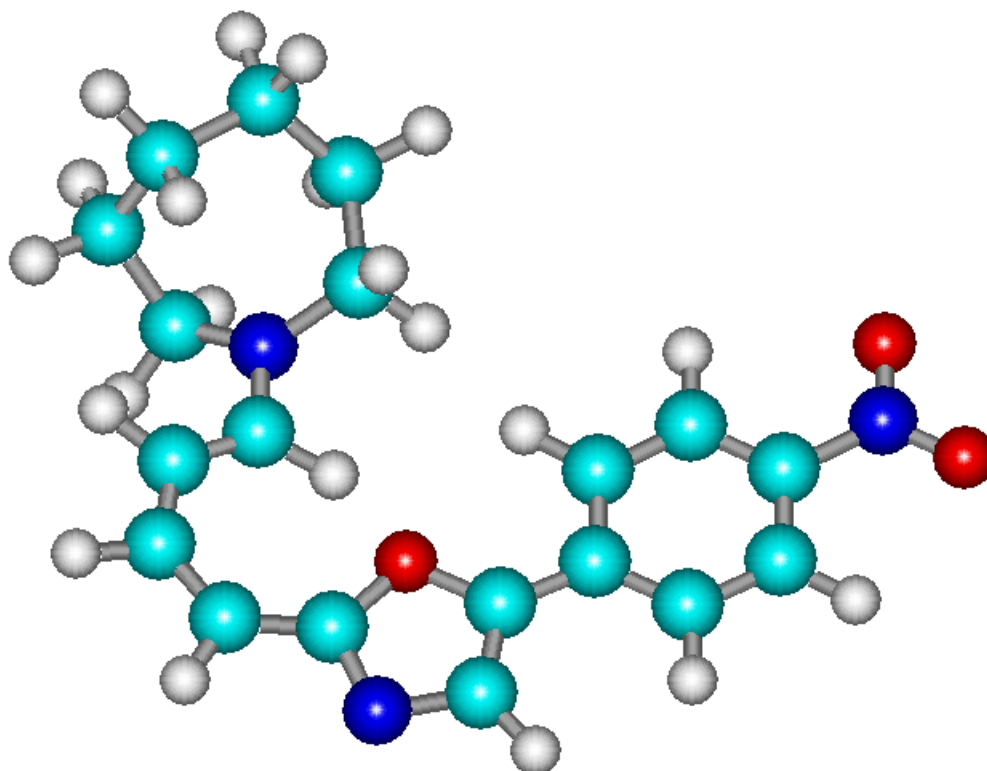
3[5-(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-phenyl-1,3-oxazol-4-yl]-5methyl-1,2,4oxazolidiazole



1-piperidyl-4-[5-(4-nitrophenyl)-oxazol-2-yl]-buta-1,3-diene



1-hexamethyleneimine-4[5-(4-nitrophenyl)-oxazol-2-yl]buta-1,3diene



Résumé

Le présent travail comporte une recherche fondamentale et originale sur deux classes de composés, les céphalosporines et les oxazoles, 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 (d,p) et DFT /B3LYP/6-31** G(d,p)). 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. Une étude qualitative de la relation structure -propriétés a été effectuée également pour deux séries bioactives de dérivés de la céphalosporine et d'oxazole. Les molécules utilisées dans cette étude possèdent des activités pharmacologiques. La nature des groupements sur le noyau hétérocyclique 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, céphalosporins and oxazoles, 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 (d, p)) and DFT /B3LYP/6-31** G (d, p)). 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. A study of the structure-properties has been carried out for a two series of bioactive derivatives of cephalosporin and oxazole. The molecules used in this study have pharmacological activities. The nature of the groups on heterocyclic ring of the studied molecules affects on their physico-chemical properties and by consequence on their pharmacological properties.

ملخص

العمل الحالي يحتوي على بحث اساسي وأصلي على فئتين من المركبات، السيفالوسبورينات، و الأكسازولولات بهدف التنبؤ بالتفاعل الكيميائي والنشاط البيولوجي في الجزيئات الجديدة النشطة بيولوجيا.

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

هذه الدراسة بينت نتائج مماثلة بين هذه الأساليب المختلفة للحساب، وطبيعة نوع مستبدل (المانح،المستقبل) الذي يؤثر على العوامل الإلكترونية والطاقية للنواة الأساسية للفئتين من المركبات. دراسة نوعية للعلاقة هيكل – خاصيات قدمت أيضا لسلسلتين من مشتقات السيفالوسبورين و الأكسازول النشطة بيولوجيا. الجزيئات المستخدمة في هذه الدراسة لها نشاط صيدلاني و طبيعة المجموعات على الهيكل الحلقي الجزيئات المدروسة تؤثر على خصائصها الفيزيائية، وبالتالي على خصائصها الصيدلانية.