



République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Med Khider Biskra

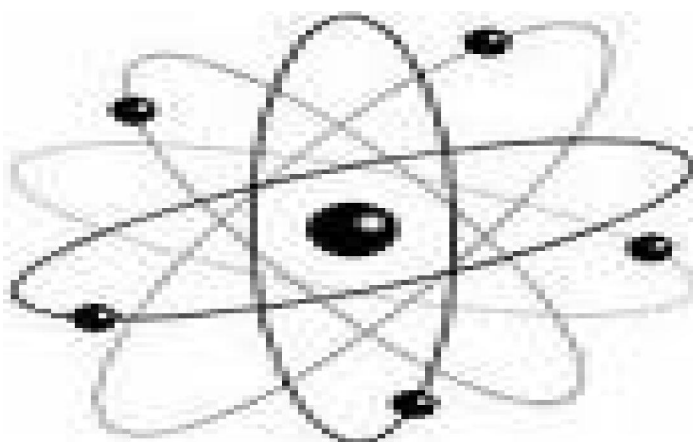
Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie



Département des Sciences de la Matière

Domaine des Sciences de la Matière

Filière Chimie



Mémoire de Master en Chimie Pharmaceutique
Intitulé :

*Application de la méthode DFT dans l'étude
quantitative des relations structure-activité des
propriétés chimio-préventives de certains dérivés de
1,2-dithiole-3-thione*

Présenté par :

Djani Rayhana

Devant le Jury Composé par :

Boumedjane youcef *Université de Biskra*

Melekmi Nadjib *Université de Biskra*

Daoud Ismail *Université de Biskra*

Président

Rapporteur

Examineur

REMERCIEMENT

Louange à Dieu, celui qui m'a prêté la force, le courage et la volonté dans l'élaboration de ce projet de fin d'étude.

En premier lieu, je remercie évidemment Monsieur MELKEMI Nadjib à qui je dois tant. pour son encadrement rigoureux, mais surtout pour son humanité et sa confiance. je pourrais remplir le reste de ce document en louanges à son égard. En un mot comme en cent MERCI .mes remerciements vont également à l'ensemble du personnel de laboratoire LMCE.

Je remercie également les membres de jury pour l'honneur qu'ils m'ont fait en acceptant de juger notre travail.

Enfin, à ceux de près ou de loin qui m'ont aidé et encouragé dans la concrétisation de ce projet, trouvent ma gratitude et mes sincères remerciements.

Dédicaces

Pour chaque début il y a une fin, et ce que beau dans toute fin c'est la réussite et l'atteinte du but. Le soleil que a éclairé ma vie et, qui m'entouré par ses belles sentiments (ma chère maman)

Je dédie ce modeste travail pour le secret de ma fierté, le bouquet que se brule pour notre éclaircissement (mon chère papa)

*Pour mes chers frères Soulayman, Abdeldjavadé , Abdelkadoùs et Abdelmounaame
Pour mes chères sœurs :Aya et Bessmalah.*

Pour ma famille

Pour mes copains de chemin et le gardien de mes secrets Samiha, Halima, Asma, Fasmina , Tbetissam et Randa.

Pour tout mes collègues de département SM : Rym, Imen, Belkis, Sana, Rima, Sara , Hadjer, Aicha, Imen, Wafa, Salma, Toufik et la liste reste ouverte

Aux personnes que je n'oublierais jamais mes amis : Assia, Loubna, Mousfida, Hadda , Hamida, Sara , Djemaâ, Hayte, Zineb, radja

A tous les proches que j'ai mention et les autres que j'ai oubliés veuillez m'excuser.

Je vous



remercie tous

Sommaire

Introduction générale	1
Références bibliographiques	3
<i>CHAPITRE I: Généralités sur les 1,2-dithiole-3-thione et les mécanismes enzymatiques de QR et GST</i>	
I. Généralités sur les 1,2-Dithiole-3-thiones	4
I.1. Introduction	4
I.2. Propriétés physico-chimiques	5
I.3. Les propriétés thérapeutiques des 1,2-dithiole-3-thiones	6
I.4. Préparation des dithiolethiones	8
I.4.1. La méthode générale de la préparation des dithiolethiones	8
I.4.2. Préparation des dithiolethiones à partir de cyclanone	8
I.4.3. Méthodes spécifiques pour préparer les 1,2-dithiole-3-thiones	9
I.4.3.1. Préparation du 1,2-dithiole-3-thione à partir de l'acétophénone	9
I.4.3.2. Préparation du fluorure de 1,2-dithiole-3-thione	9
II. La chimio-prévention et les mécanismes enzymatiques de QR et GST	11
II.1. Introduction	11
II.2. Mécanisme enzymatique	11
II.2.1. Le système du glutathion (GSH)	12
II.2.1.1. La glutathion S-transférase	12
II.2.2. Quinone réductase (QR)	14
II.2.3. Historique	15
II.2.4. Bio activation par NQO1	15
II.2.4.1. Réactions de Bio-activation	15
II.2.4.2. Agents anti tumoraux dirigés par enzyme	16
II.2.5. Mode d'action	16

Références bibliographiques	19
-----------------------------	----

CHAPITRE II : Mécanique quantique et QSAR

I. METHODES QUANTIQUES	24
I.1. Introduction	24
I.2. Méthodes ab-initio (Hartree- Fock- Roothann)	25
I.3. Méthodes semi-empiriques	26
I.4. Théorie de la Fonctionnelle de la Densité	27
I.4.1. Fondements de la théorie	27
I.4.1.1. Théorèmes de Hohenberg-Kohn	28
I.4.2. Fonctionnelle hybride B3LYP	29
I.4.3. Descripteurs moléculaires	29
I.4.3.1. Descripteurs quantiques	29
I.5. Principe HSAB (Hard and Soft Acids and Bases) global	31
I.5.1 Considérations expérimentales	31
I.5.2. Formulation du principe HSAB	34
I.5.3. Concepts chimiques de réactivité résultant du principe HSAB	34
I.5.3.1 Potentiel chimique électronique μ	34
I.5.3.2 Dureté (Hardness) absolue	36
I.5.3.3. Mollesse (softness) absolue	37
II. Relations Structure-Activité Quantitatives (QSAR)	40
II.1. Introduction	40
II.2. Outils et techniques de QSAR	41
II.2.1. Paramètres biologiques	41
II.3. Propriétés moléculaires et leurs paramètres	42
II.4. Descripteurs moléculaires	42
II.5. Les techniques de QSAR	43
II.6. Relation structure activité quantitative	44
II.7. Les applications de l'étude QSAR	44

II.8. Généralités sur la chimiométrie et la méthode RML	45
II.8.1. Méthodes chimio-métriques	45
II.8.2. La régression multilinéaire RML	46
II.8.3. Formulation matricielle de la régression linéaire	47
II.8.4. La signification du modèle	48
II.8.5. Le choix du meilleur modèle	48
II.8.6. Validation du modèle	49
Références bibliographiques	50
<i>CHAPITRE III : Résultats et discussion</i>	
I.1. Introduction	53
I.2. Étude des relations structure-activité quantitative (QSAR) des propriétés chimio-préventives de certains dérivés de 1,2-dithiole-3-thione	54
I.2.1. Données expérimentales	54
I.2.2. Résultats et discussion	58
I.2.3. Validation des modèles	60
I.2.4. Quantification des descripteurs	61
I.2.5. Prédiction de l'activité	62
Références bibliographiques	68
Conclusion générale	70

LISTE DES ABBREVIATION

AND:	<i>Acide Désoxyribo-Nucléique.</i>
ADT:	<i>Anethole Dithiole Thione.</i>
AMI:	<i>Austin Model 1.</i>
B3LYP:	<i>Becke 3-paramètres Lee-Yang-Parr.</i>
CNDO:	<i>Complete Neglect of Differential Overlap.</i>
CV:	<i>Cross-Validation.</i>
D3T :	<i>3H-1, 2-dithiole-3-thione.</i>
DFT :	<i>Density Functional Theory.</i>
DNP :	<i>Di-Nitro-Pyrene.</i>
ES :	<i>Erreur Standard.</i>
Exp :	<i>Experimental.</i>
GSH:	<i>Glutathion.</i>
GST:	<i>Glutathion-S-Transférase.</i>
GTO:	<i>Gaussian Type Orbita.</i>
HF:	<i>Hartree-Fock.</i>
HOMO:	<i>Highest Occupied Molecular Orbital.</i>
HSAB:	<i>Hard and Soft Acids and Bases.</i>
LOO:	<i>Leave-One-Out.</i>
LUMO:	<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital.</i>

MD:	<i>Le Moment Dipolaire.</i>
MM:	<i>Mécanique Moléculaire.</i>
NAD(H):	<i>Nicotinamide Adénine Dinucléotide.</i>
NADP(H):	<i>Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate.</i>
NDDO:	<i>Neglect of Diatomiques Differential Overlap.</i>
OPZ:	<i>Oltipraz.</i>
pC:	<i>-log (1/concentration).</i>
PE:	<i>Prediction Error.</i>
Pred:	<i>Predicted</i>
PRESS:	<i>Predicted Residual Error Some Square.</i>
QR:	<i>Quinone Réductase.</i>
QSAR:	<i>Quantitative Structure–Activity Relationships.</i>
Resid:	<i>Résiduel.</i>
RML:	<i>Régression Multilinéaire.</i>
RMN:	<i>Résonance Magnétique Nucléaire.</i>
ROS:	<i>Reactive Oxygen Species.</i>
STO:	<i>Slater Type Orbital.</i>
TPA :	<i>Tri-Phosphate-Adenosine.</i>

Liste des figures

Chapitre I :

Figure I.1: La forme générale de 1,2-dithiole-3-thione.....	4
Figure I.2: Les formes les plus célèbres de 1,2-dithiole-3-thione.....	5
Figure I.3: La forme de 4,5-diméthyl-3H-1,2-dithiole-3-thione.....	5
Figure I.4: Forme générale des sels de 1,2-dithiole-3-thione.....	6
Figure I.5: La méthode générale de la préparation des dithiolethiones	8
Figure I.6: Préparation des dithiolethiones à partir de cyclanone	9
Figure I.7: Préparation du 1,2-dithiole-3-thione à partir de l'acétophénone	9
Figure I.8: Préparation du fluorure de 1,2-dithiole-3-thione.....	10
Figure I.9: La structure cristalline de GST	13
Figure I.10: La structure cristalline de quinone réductase (QR).....	14
Figure I.11: Mécanisme enzymatique de l'induction des enzymes de phase II par les dithiolethiones.....	19

Chapitre II :

Figure II.1: Code de dénomination des bases d'orbitales dite Pople.....	26
Figure II.2: Dérivées de l'énergie aux 1 ^{er} et 2 nd ordre	31
Figure II.3: Variation de l'énergie(E) du système en fonction du nombre total d'électrons (N).....	35
Figure II.4: Variation des potentiels chimiques des deux espèces A et B lors d'une réaction	36
Figure II.5: représenté les interactions favorisées et défavorisées.....	38
Figure II.6: Modèle d'étude quantitative des relations structure-activité (QSAR).....	40
Figure II.7: L'analyse de données multi-variables	41

Chapitre III :

Figure III.1: Les courbes de la régression linéaire des valeurs prédites en fonction des valeurs expérimentales de pCQR et pCGST.....	55
Figure III.2: Représentation graphique des valeurs résiduelles en fonction des valeurs expérimentales de pCQR et pCGST.....	67

Liste des tableaux

Chapitre I:

Tableau I.1 : <i>Les propriétés thérapeutiques de quelques 1,2-dithiole-3-thione.....</i>	7
--	---

Chapitre II:

Tableau II.1 : <i>Energies de cohésions de quelques oxydes et sulfures métalliques binaires..</i>	32
--	----

Tableau II.2 : <i>Types de données biologiques utilisées dans l'analyse QSAR.....</i>	41
--	----

Tableau II.3 : <i>Paramètres physico-chimiques et intrinsèques</i>	42
---	----

Chapitre III:

Tableau III.1: <i>Structures chimiques des dérivés de 1,2-dithiole-3-thione.....</i>	55
---	----

Tableau III.2: <i>L'activité biologique des dérivés de 1-2, dithiole-3-thione.....</i>	56
---	----

Tableau III.3: <i>Valeurs des charges atomiques nettes et moment dipolaire utilisées dans notre étude</i>	57
--	----

Tableau III.4: <i>Valeurs des descripteurs quantiques utilisés dans l'étude QSAR.....</i>	58
--	----

Tableau III.5: <i>les paramètres de validation (QR) et (GST).....</i>	60
--	----

Tableau III.6: <i>L'activité de détoxification expérimentales, prédite et résiduelle de QR et GST.</i>	63
--	----

Tableau III.7: <i>La matrice de corrélation du modèle QSAR pour QR.....</i>	64
--	----

Tableau III.8: <i>La matrice de corrélation du modèle QSAR pour GST.....</i>	65
---	----



Introduction
Générale

La chimio-prévention du cancer consiste à utiliser des agents chimiques pour prévenir ou inhiber le développement du processus de carcinogenèse [1]. La chimio-prévention de cancer est une nouvelle stratégie prometteuse pour la prévention du cancer. Il signifie l'utilisation des agents pharmacologiques ou naturels qui empêchent le développement du cancer envahissant en bloquant les dommages d'ADN ou en arrêtant ou en renversant la progression des cellules premalignant en lesquelles un tel dommage se sont déjà produits. Les agents de Chimio-préventive peuvent fonctionner par une série de mécanismes, et induction des enzymes de désintoxication de la phase II, telles que la S-transférase de glutathion (GST) et le NAD(P) H : l'oxydoréductase de quinone [la quinone réductase (QR)], est une du mécanisme principal de la protection contre le déclenchement de la carcinogenèse chimiquement induite.

Plusieurs de ces composés ont la capacité d'induire des enzymes de désintoxication de la phase II, GST chez les animaux ou QR dans la variété de cellule murine de tumeur hépatique, et certains de ces composés ont été identifiés seulement sur la base de leur capacité d'induire les enzymes de la phase II, particulièrement QR [2].

Parmi les agents chimiques sont utilisés dans la chimio-prévention on trouve les 1,2-dithiole-3-thione (D3T), Les 1,2-dithiole-3-thiones sont des hétérocycles sulfurés. Plusieurs dérivés de 1,2-dithiole-3-thione sont utilisés dans le domaine pharmaceutique. Le 1,2-dithiole-3-thione (D3T) est connu pour renforcer la détoxification des carcinogènes environnementaux et susciter d'autres effets protecteurs en induisant les enzymes anti-oxydantes de la phase II [3].

La chimie-informatique, également dénommée chemoinformatique ou chimio-informatique, est le domaine de la science qui consiste en l'application de l'informatique aux problèmes relatifs à la chimie. Elle a pour objectif de fournir des outils et des méthodes pour l'analyse et le traitement des données issues des différents domaines de la chimie [4,5].

Le développement important des moyens informatiques a permis à la chimie de s'enrichir d'outils informatiques spécialement dédiés à la représentation des molécules et de mieux appréhender les problèmes liés au domaine moléculaire : la modélisation moléculaire [6,7].

La théorie de la fonctionnelle du densité propose quant à elle une approche totalement différente du traitement de la corrélation électronique. Les méthodes de DFT ont acquis une popularité grandissant dans les dernières années. Les théorèmes de Hohenberg et Kohn sont à la base des méthodes de DFT [8].

La relation quantitative structure-activité (QSAR) est l'un des outils les plus pratiques en physico-chimie computationnelle. L'idée fondamentale de QSAR consiste en la possibilité d'une relation entre un ensemble de descripteurs, et une réponse moléculaire. QSAR peut être considérée comme une règle calculée par ordinateur qui décrit quantitativement l'activité biologique en termes de descripteurs chimiques, il a été fréquemment utilisé pour prédire les activités biologiques des nouveaux composés [9].

La prédiction de l'activité biologique est basée sur des calculs mathématiques et statistiques, c'est pour cette raison on met le choix d'une méthode statistique, appelée la régression multilinéaire (RML) [10].

Le but de ce travail est la prédiction de l'effet d'induction des dérivés dithiolethione sur les enzymes QR et GST.

Le principal objectif de ce travail est l'application de la méthode DFT dans le développement des méthodes QSAR des propriétés chimio-préventives pour prédire l'activité biologique attendue dans des nouvelles molécules bioactives pour de certains dérivés de 1,2-dithiole-3-thione.

En plus d'une introduction et d'une conclusion générales, notre travail comporte est trois chapitres, dans le premier chapitre nous présenterons une étude bibliographique, qui s'articule sur deux points. Le premier consiste des généralités sur 1,2-dithiole-3-thione. Le deuxième point nous présenterons la notion de chimio-prévention et mécanisme enzymatique de QR et GST.

Dans le deuxième chapitre nous présenterons des généralités sur les méthodes quantiques, DFT, HSAB et QSAR.

Le troisième chapitre de ce travail, présente les résultats obtenus par l'étude QSAR de l'activité anticancéreuse des dérivés de 1,2-dithiole-3-thione et leurs discussions.

Références bibliographiques

- [1] Janne, PA, Mayer RJ. Chemoprevention of colorectal cancer. *N Engl J Med*, pp. 342, (2000).
- [2] Hong WK, Sporn MB, Recent advances in chemoprevention of cancer. *Science (Washington DC)*, pp. 278, 1073. (1997).
- [3] Talalay P, Fahey JW, Holtzclaw WD, Prester T, Zhang Y, Chemoprotection against cancer by phase 2 enzyme induction. *Toxicology Letters (Amsterdam)*, pp. 82-83, (1995).
- [4] A. R. Karuri, Y. Huang, S. Bodreddigari, C. H. Sutter, B. D. Roebuck, Kensler, T. W. Sutter, T.R., *J. Pharm. Exp. Therap.*, pp. 317, 61, (2006).
- [5] Modilisation moléculaire chapitre 3.
- [6] T. Clark, (hand book of computational chemistry), Edition, wiley, london, (1985).
- [7] S. Belaidi, M. Omari, T. Lanez et A. Dibi, *J. Soc. Alger. Chim.*, pp.14, 27, (2004).
- [8] E. Derety, *J. Mol. Structr. (Theochem)*, pp. 459, 273, (1999).
- [9] Hohenberg, P.; Kohn, W. *Phys. Rev. B*, pp.136, 864, (1964).
- [10] Camille Georges Wermuth, *The Practice of Medicinal Chemistry* 3rd edition, Elsevier Lid, (2008).
- [11] Nasser Goudarzi, Mohammad Goodarzi, QSAR prediction of HIV inhibition activity of styrylquinoline derivatives by genetic algorithm coupled with multiple linear regressions, *medicinal chemistry research* vol 21, pp. 437-443, (2012).



Chapitre I

A magnifying glass with a black handle and frame is positioned over a small pile of colorful pills. The pills are in various colors including blue, yellow, orange, pink, and green. The magnifying glass is tilted, and the text "Chapitre I" is written in a black, cursive font across the center of the image, partially overlapping the magnifying glass and the pills.

I. Généralités sur les 1,2-Dithiole-3-thiones

I.1. Introduction :

Le soufre est un élément chimique non métallique, solide, inodore, de couleur jaune citron, de symbole S et de numéro atomique 16. Il appartient au groupe VI A (colonne 16) de la classification périodique et il est situé dans la troisième période. Sa masse atomique est égale à 32,065, il existe dans la nature sous quatre isotopes ^{32}S , ^{33}S , ^{34}S , ^{36}S avec une abondance respectivement 94.93, 0.76, 4.29, 0.02 %. Le soufre est moins électronégatif que l'oxygène. Il a des valences de deux, quatre et six, mises en évidence par les composés respectifs suivants : le sulfite ferreux FeS , le dioxyde de soufre SO_2 et le sulfate de baryum BaSO_4 . Il forme des sulfures avec tous les éléments métalliques sauf l'or ; avec l'hydrogène, il se combine pour donner l'acide sulfhydrique (H_2S) qui a une odeur caractéristique. Dans les dérivés oxygénés (alcools, éthers, composés carbonylés), l'oxygène modifie le comportement chimique du carbone auquel il est lié. Dans le cas du soufre, il est observé des effets analogues mais la grande majorité des réactions se fait sur l'atome de soufre lui-même

Atome	Rayon de valence	Electronégativité
O	0,74	3,50
S	1,03	2,44
Se	1,17	2,48

Le soufre est moins électronégatif que l'oxygène. Il possède des électrons sur la 3ème couche dont des électrons d, de ce fait, le soufre est plus volumineux que l'oxygène (polarisabilité plus importante)[1]. Les ligands soufrés sont très célèbres dans la chimie de coordination, parmi eux on trouve les 1,2-dithiole-3-thiones. Ce sont des composés hétérocycliques flexibles contenant trois atomes de soufre dont l'une est une fonction thione.

Selon le radical R_1 et R_2 on peut distinguer plusieurs dérivés de cette classe des dithiole- thiones dont la formule générale est la suivante :

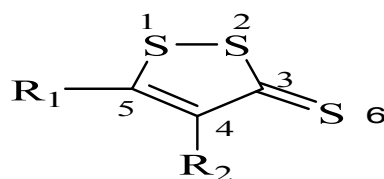


Figure I.1 : La forme générale de 1,2-dithiole-3-thione.

Selon les radicaux R1 et R2 on distingue plusieurs composés des dithiole-thiones. Il y a principalement deux types des 1,2-dithiole-3-thiones (figure I.2) : [2]



Figure I.2 : Les formes les plus célèbres de 1,2-dithiole-3-thione.

La première synthèse de cette famille de composé a été réalisée en 1984 par A.G. Barbaglia, chimiste italien. Il a isolé et purifié une substance de formule $C_5H_6S_3$ obtenue par une réaction entre le soufre et isovaléraldéhyde (3-méthylbutanal) [3]. Barbaglia n'a pas déterminé sa structure, mais il a mesuré son point de fusion et a donné la méthode de synthèse, il a stipulé que cette substance serait le 4,5-diméthyl-3H-1,2-dithiole-3-thione.

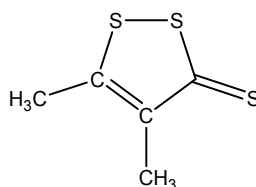


Figure I.3 : La forme de 4,5-diméthyl-3H-1,2-dithiole-3-thione.

Le plus important des composés de cette famille est le 3H-1,2-dithiole-3-thiones (D3T, $R_1=R_2=H$) a été synthétisé en 1948 [4]. Nombreux dérivés ont été préparés entre les années 1940 et 1950, notamment en France, dont les utilisations potentielles de ces composés seraient dans les domaines industriels et pharmaceutiques [5].

I.2. Propriétés physico-chimiques :

Les 1,2-dithiole-3-thiones sont généralement inodores et possèdent un goût amer. Les petits dérivés alkyles de 1,2-dithiole-3-thiones ont une odeur caractéristique.

La configuration électronique des 1,2-dithiole-3-thiones inhabituelle se traduit par un nombre de ces propriétés physiques. Par conséquent, ils sont tous de couleur, variant généralement du jaune au rouge. Les 1,2-dithiole-3-thiones absorbent dans les domaines UV et visible. Les spectres UV de plusieurs dérivés de 1,2-thiole-3-thione ont été rapportés.

CHAPITRE I : GÉNÉRALITÉS SUR LES 1,2-DITHIOLE-3-THIONES, LA CHIMIO-PRÉVENTION ET LES MÉCANISMES ENZYMATIQUES DE QR ET GST

Challenger et son équipe rapporte les valeurs de λ_{\max} de 1,2-dithiole-3-thione dans le cyclohexane vers 230, 254, 336 et 415 nm [6].

Spindt, Steevens, Baldwin, Landis et Hamilton ont montré que les substituants alkyles provoquent un faible déplacement des bandes d'absorption, tandis que, Luttringhaus et Cleve montrent des déplacements importants avec les substituants aryles [6].

Les spectres RMN ^{13}C des 1,2-dithiole-3-thiones présentent des déplacements chimiques vers 216.7, 140.2 et 155.1 ppm pour les carbones C3 et C4 et C5 respectivement [7].

Mecke et Luttringhaus déterminent les spectres infrarouges d'un certain nombre de dithiolethiones. Les spectres IR présentent le caractère aromatique du cycle de ces molécules [6].

Les 1,2-dithiole-3-thiones possèdent des points de fusion souvent élevés. Ces composés sont insolubles dans l'eau et solubles dans certains solvants organiques usuels comme le chloroforme. Tandis que, les 1,2-dithiole-3-thiones sont solubles dans les acides minéraux, dans ces conditions, ces composés présentent une grande stabilité résulte de la formation des sels stables dont la charge positive se répartie dans le cycle (figure I.4).

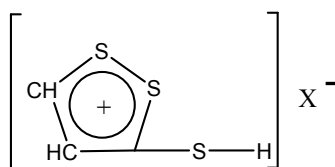


Figure I.4 : Forme générale des sels de 1,2-dithiole-3-thione.

Les 1,2-dithiole-3-thiones forment des complexes instables avec les halogènes; lorsqu'ils sont mélangés avec les halogènes dans le benzène. Challenger et son équipe ont prouvé que l'halogène ne s'additionne pas sur la double liaison carbone-carbone. Le traitement du produit obtenu par l'addition du brome sur 1,2-thiole-3-thiones avec de l'eau régénère le composé original [6].

I.3. Les propriétés thérapeutiques des 1,2-dithiole-3-thiones :

Les dithiolethiones jouent un rôle très important dans plusieurs domaines. Ils sont utilisés comme des promoteurs dans le champ de la pharmacologie où la sulfarlem (ADT) a été utilisée pendant longtemps comme médicament thérapeutique, ainsi que l'oltipraz (OPZ) qui possède la propriété d'un inhibiteur efficace au HIV-1. Aussi, le composé diclofenac a été

CHAPITRE I : GÉNÉRALITÉS SUR LES 1,2-DITHIOLE-3-THIONES, LA CHIMIO-PRÉVENTION ET LES MÉCANISMES ENZYMATIQUES DE QR ET GST

utilisé pendant longtemps comme anti-inflammatoire et dans le traitement des maladies du rhumatisme surtout chez les personnes âgées. Un grand nombre des dithiolethiones sont connus comme des agents chimio protecteurs, et peuvent être accomplis par l'usage de produits chimiques naturels et synthétiques pour retarder, bloquer ou renverser le processus cancérogène. Nous citons quelques dithiolethiones qui sont utilisées actuellement comme des médicaments efficaces pour un grand nombre de maladies (tableau I.1) [8].

Tableau I.1 : Les propriétés thérapeutiques de quelques 1,2-dithiole-3-thiones.

<i>Composés</i>	<i>Utilisation Thérapeutique</i>
Oltipraz	<ul style="list-style-type: none"> -Traitement de sida : Inhibiteur efficace de la reproduction du HIV-1 par inactivation de la transcriptase inverse. -Contre la fibrose du foie. -Agents chimio-protecteurs, utilisés pour traiter une grande gamme de cancer, peau touchante, foie, poitrine, poumon.... -Susceptible de contrer la résistance à l'insuline dans les cas de maladies du foie. -Traitement de Schistosome ou bilharzia : (parasite chronique qui provoque les cancers Vésicaux). -Antioxydant (substance capable de neutraliser ou de réduire les dommages causés par les radicaux libres dans l'organisme).
Sulfarlem Anetholedithione ADT	<ul style="list-style-type: none"> -Comme cholérétique : toute substance qui augmente le débit de la sécrétion biliaire (active la sécrétion de la bile) utilisé depuis longtemps. - Agents chimio-protecteurs.
S-diclofenac	<ul style="list-style-type: none"> -Anti-inflammatoire.
D3T	<ul style="list-style-type: none"> -Agents chimio-protecteurs. -Antioxydant. -Possibilité de protéger les cellules nerveuses.

I.4. Préparation des dithiolethiones :

Vu l'importance accordée aux dithiolethiones et ses dérivés, plusieurs méthodes sont citées pour la préparation des dithiolethiones. Nous décrivons quelques méthodes ci dessous :

I.4.1. La méthode générale de la préparation des dithiolethiones :

Les dithiolethiones et ses dérivés ont attiré l'attention depuis plusieurs années de leurs activités biologiques considérables. Cette importance nécessite des méthodes de préparation efficace.

Les procédures habituelles pour la synthèse des dithiolethiones sont l'utilisation de la réaction d'un 3-oxoester avec P_4S_{10} et le soufre, dans le toluène bouillant ou xylène [9].

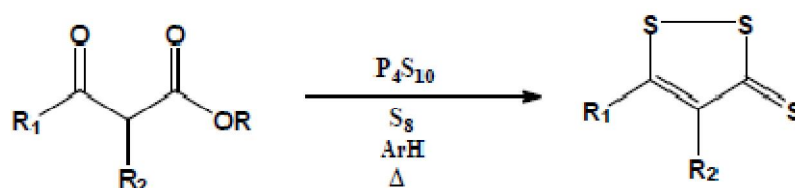


Figure I.5: La méthode générale de la préparation des dithiolethiones.

I.4.2. Préparation des dithiolethiones à partir de cyclanone :

A.THUILLIER et J.VIALLE ont montré qu'il était possible de condenser une molécule de sulfure de carbone, avec une cyclanone (1) et d'obtenir après méthylation le composé α [bis(methylthio)-méthylène]-cyclanone (2). Par action du pentasulfure de phosphore sur la cétone précédente (2), ils obtiennent les 1,2- dithiole-3-thione (3) [10].

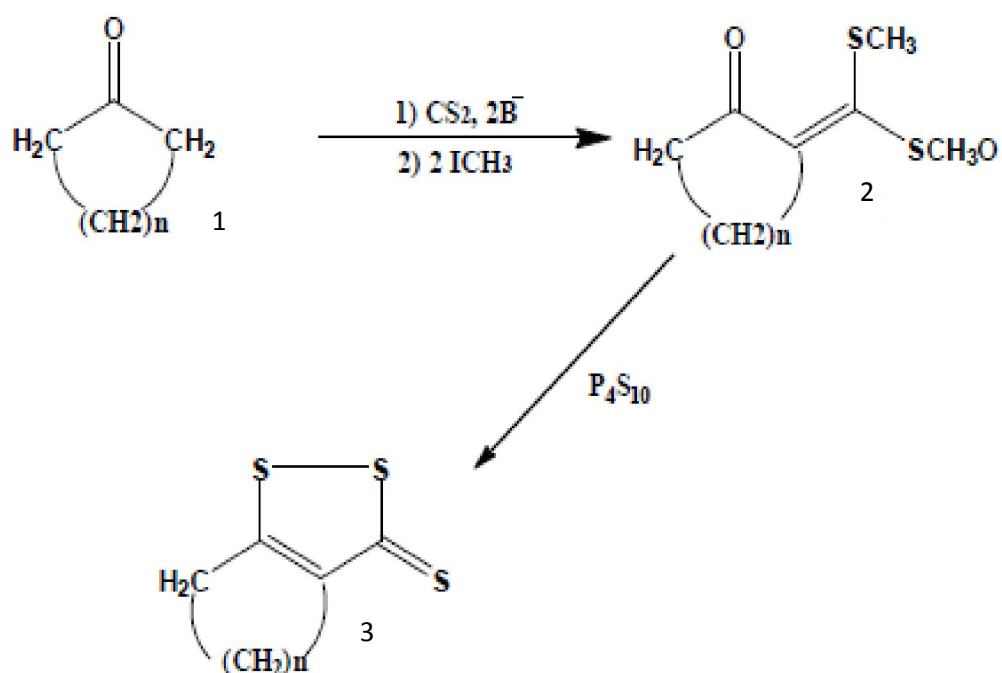


Figure I.6 : Préparation des dithiolethiones à partir de cyclanone.

I.4.3. Méthodes spécifiques pour préparer les 1,2-dithiole-3-thiones :

I.4.3.1. Préparation du 1,2-dithiole-3-thione à partir de l'acétophénone :

La réaction d'acétophénone avec CS_2 en présence de 2 équivalents de KH dans une solution de THF/DMPU (N, Nj-diméthylpropylèneurea) puis par le HMDT (hexaméthyldisilathiane) et C_2Cl_6 , donne des dithiolethiones avec un bon rendement [11].

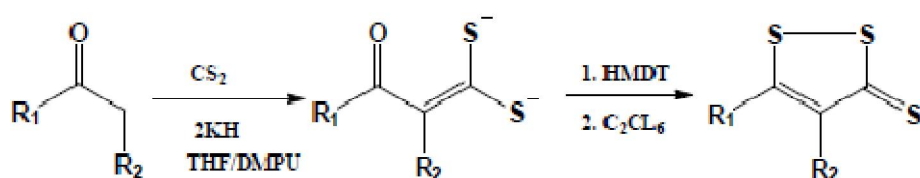


Figure I.7 : Préparation du 1,2-dithiole-3-thione à partir de l'acétophénone.

I.4.3.2. Préparation du fluorure de 1,2-dithiole-3-thione :

Dans cette méthode de préparation on utilise les perfluoroketenes diethylthioacetal (1) de manganèse suivie d'une sulfuration à 210°C , le rendement arrive jusqu'à 99% [12].

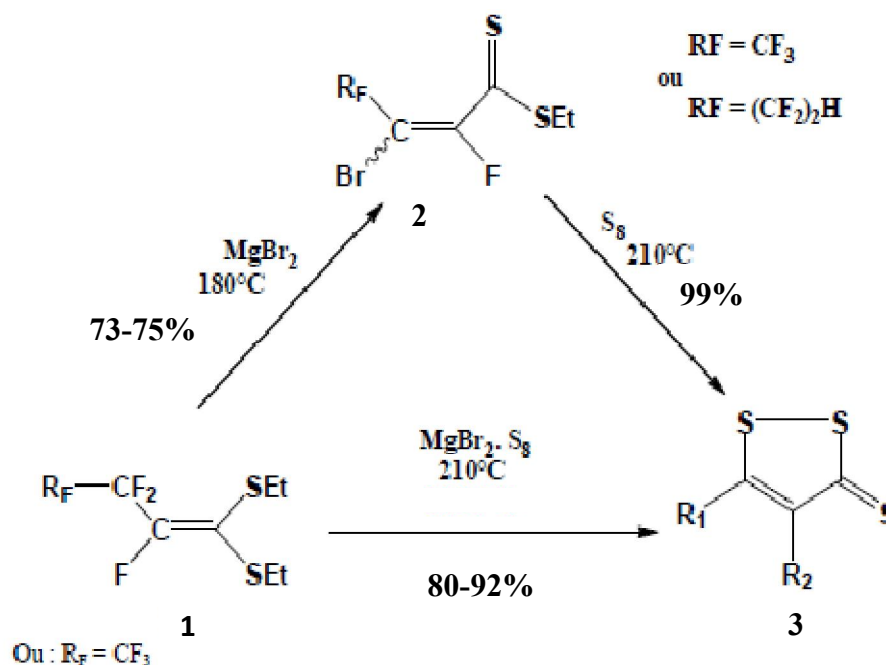


Figure I.8 : Préparation du fluorure de 1,2-dithiole-3-thione.

Le chauffage de perfluoroketene diethylthioacetal (1) avec MgBr₂ + S₈ à 210°C pour une durée supérieure à 5 min donne un produit insoluble, c'est le 4-fluoro-5-trifluorométhyl-1,2-dithiole-3-thione (3). Cette réaction passe par un intermédiaire de k-bromo-k-dithiocrotonic du trifluorométhyl (2), qui devient après 5 minutes de réaction le 4-fluoro-5-trifluorométhyl-1,2-dithiole-3-thione.

Le composé (2) peut être obtenu avec un bon rendement en chauffant le mélange à 180°.

Dans les années 1980, l'intérêt de cette classe de composés a été fortement stimulé par les travaux du groupe de Bueding, qui a indiqué que l'oltipraz et ADT, lorsqu'ils sont administrés à des souris, les niveaux hépatiques augmentent significativement en glutathion et glutathion-S-transférase (GST) et neutralisent les effets toxiques de paracétamol et du tétrachlorure de carbone [13].

De nombreuses études sur les dithiolethiones ont été réalisées depuis lors. Les deux composés, oltipraz et ADT ont fait l'objet de plusieurs essais de chimio prévention chez l'homme, de nombreux nouveaux analogues ont été synthétisés et évalués, et de nouveaux mécanismes de chimio prévention de dithiolethiones ont été identifiés.

II. La chimio-prévention et les mécanismes enzymatiques de QR et GST

II.1. Introduction :

La chimio prévention du cancer consiste à utiliser des agents chimiques pour prévenir ou inhiber le développement du processus de carcinogenèse. Cette intervention peut être envisagée à tous les stades de la carcinogenèse depuis l'apparition des premières anomalies moléculaires dans des cellules encore morphologiquement normales jusqu'au stade de tumeur invasive. La chimio prévention peut aussi être utilisée pour tenter de diminuer l'apparition de récurrences tumorales ou de nouvelles tumeurs chez des patients déjà traités pour un cancer.

Les composés administrés à des populations à risque, voire à toute la population doivent être efficaces tout en présentant une toxicité minimale pour pouvoir être largement utilisés. Au sens large, la prévention nutritionnelle fait aussi partie de ce concept, mais elle n'est pas considérée comme une chimio prévention au sens strict sauf lorsqu'elle est appliquée via des éléments isolés (vitamines, calcium, composés spécifiques...) [14].

Le développement de ces agents repose sur des bases classiques:

- ❖ Phase I appréciant la toxicité et la pharmacodynamie avec des études en dose unique puis en doses répétées sur des périodes pouvant aller de quelques jours à un an.
- ❖ Phase II avec études randomisées en double aveugle évaluant l'efficacité du produit sur des marqueurs intermédiaires corrélés à l'apparition des tumeurs comme par exemple l'étude de la prolifération cellulaire colique.
- ❖ Puis phase III avec des études randomisées en double aveugle évaluant l'efficacité réelle du produit sur l'apparition ou la récurrence des tumeurs [15].

II.2. Mécanisme enzymatique :

Une fois entrés dans l'organisme, les xéno-biotiques sont susceptibles d'interagir avec toutes les molécules qu'ils rencontrent. La toxicité de la plupart des contaminants est relativement peu élevée dans leur état natif mais les interactions chimiques avec les biomolécules entraînent généralement la formation de composés plus réactifs et nocifs pour l'organisme ; c'est le phénomène de bio-activation. Les propriétés des xéno-biotiques bioactifs et donc les réactions spécifiques qu'ils peuvent avoir avec différents composés cellulaires font que les dommages exercés par un contaminant auront lieu préférentiellement sur certains types de biomolécules, appelées molécules-cibles. Cela dépend de l'accessibilité de la biomolécule, de sa réactivité mais également de son rôle dans la cellule, dont l'altération sera fortement dommageable s'il est critique pour le fonctionnement.

Le mécanisme de bio-activation aux effets les plus délétères est la production de radicaux libres, c'est-à-dire de molécules possédant des électrons non appariés et présentant un fort potentiel oxydant. En effet, ces espèces réactives peuvent oxyder et modifier de façon covalente les composants cellulaires, avec des conséquences potentiellement dramatiques dans le cas des macromolécules comme les protéines et l'ADN, mais aussi des lipides membranaires. Comme déjà évoqué, les processus de métabolisation des xéno-biotiques sont une source importante de radicaux libres ; certains composés peuvent générer des espèces réactives en découplant le transfert d'électron du NAD(P) H vers l'oxygène au niveau des microsomes [16].

II.2.1. Le système du glutathion (GSH) :

Le glutathion (GSH) est un tri-peptide ubiquitaire, qui constitue le thiol le plus abondant dans les cellules. Il a pu être montré qu'il joue un rôle central dans la défense cellulaire contre le stress oxydant et les xéno-biotiques [17]. Le maintien d'un taux de GSH normal pourrait donc être impliqué dans la résistance à la toxicité de divers oxydants, dont les effets peuvent entraîner une mortalité cellulaire rapide ou une modification des cascades de transduction du signal.

Les défenses cellulaires contre les espèces réactives de l'oxygène mettent en jeu des enzymes anti-oxydantes: le super-oxyde dismutase et la catalase convertissent respectivement O_2^- en H_2O_2 et H_2O_2 en H_2O , par exemple. Mais le cycle redox du GSH est également très important puisqu'il permet de diminuer les taux des espèces réactives de l'oxygène, ou des produits de la peroxydation lipidique en les transformant en alcools lipidiques non toxiques [18].

II.2.1.1. La glutathion S-transférase :

Est une protéine dimérique (homo- ou hétéro-dimérique avec des sous-unités de 23 à 28 kDa) appartenant à une grande famille d'iso-enzymes multifonctionnelles, les GST, qui font partie de la classe II des enzymes de détoxification. La réactivité du groupe nucléophile thiol du GSH est une voie importante du métabolisme de nombreux xéno-biotiques lipophiles et de composés endogènes possédant un centre électrophile. La conjugaison peut, suivant la nature du substrat électrophile, être non enzymatique ou être catalysée par les GST.

Ces enzymes, en conjuguant de nombreux xéno-biotiques au glutathion, rendent ces composés hydrosolubles, et permettent leur détoxification. Mais les GST séquestrent également des toxines par une liaison de forte affinité [19]. Le rôle des GST est donc

CHAPITRE I : GÉNÉRALITÉS SUR LES 1,2-DITHIOLE-3-THIONES, LA CHIMIO-PRÉVENTION ET LES MÉCANISMES ENZYMATIQUES DE QR ET GST

clairement celui de protéger les cellules contre la cyto-toxicité de divers composés. Cette superfamille comprend quatre classes d'enzymes cytosoliques (A, M, P et T) et une classe d'enzymes microsomiales. La distribution des iso-enzymes de la GST est tissu-spécifique.

- ❖ Les GSTA : sont le produit de deux gènes, *GSTA 1* et *GSTA2*, qui sont surtout exprimés dans le foie, le rein ou l'intestin grêle,
- ❖ La GSTTI : est abondante dans les érythrocytes. Récemment un polymorphisme de délétion a été retrouvé pour la OST TI-1 leucocytaire qui explique que l'enzyme soit absente chez 25 à 40 % de la population [20]. L'absence de la OST TI-1 pourrait être associée à l'augmentation de la génotoxicité de certains composés (oxyde d'éthylène, dichlorométhane ...) dans les lymphocytes [21].
- ❖ La GSTMI-1 : est exprimée de façon variable dans les différents tissus humains mais on estime que 40 à 50% de la population a un phénotype nul pour cette isoenzyme à cause d'un polymorphisme de délétion, et n'exprime donc pas la OSTMI-1[22].
- ❖ La GSTPI-1 : produit du gène *GSTP 1*, est exprimée comme la OST majoritaire dans le poumon, le sein, le gros intestin ou la vessie [23]. Elle présente des polymorphismes de la région codante au niveau des codons 105 et 114, qui lui confèrent des activités catalytiques différentes [24].

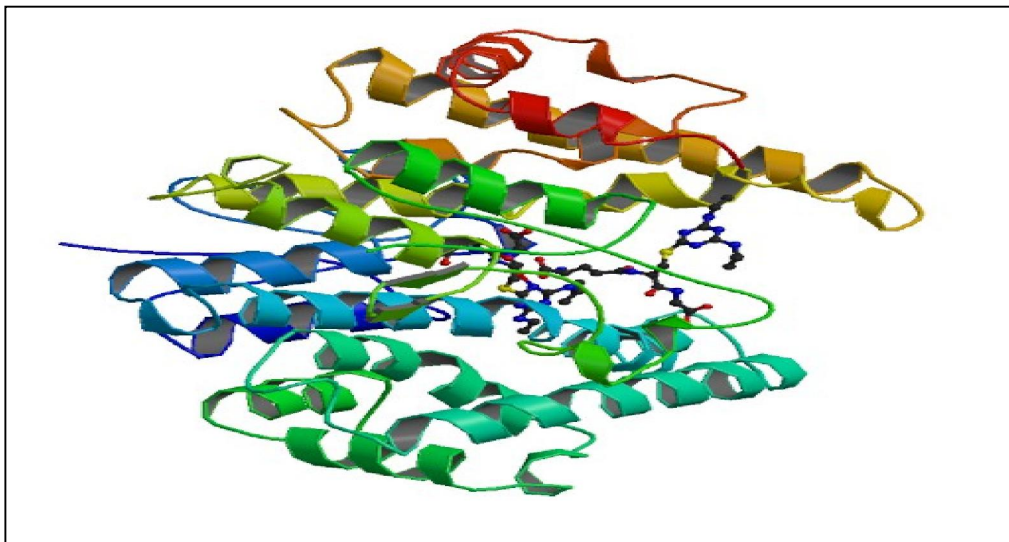


Figure I.9: *La structure cristalline de GST* [25].

II.2.2. Quinone réductase (QR):

La quinone réductase (QR), une des enzymes représentatives de la phase II, est un flavo-protéine qui catalyse la réduction et la désintoxication des quinones et des dérivés électrophiles de quinone. QR a été montré pour protéger les cellules mammifères contre le recyclage redox, l'effort oxydant, et la néoplasie en convertissant les quinones toxiques en hydroquinones et en induisant l'autre enzyme de détoxification telle que le glutathion, le glucuronidyl-, et les enzymes de sulfo-transférase en réponse aux xéno-biotiques, antioxydants, oxydants, métaux lourds, et aux rayonnements [26]. Par conséquent, une régulation de QR est vraisemblablement un bio-marqueur utile d'activité métabolique de la phase II et d'élimination cancérigène [27]. La mesure de l'activité d'induction de QR en cellules Hepa1c1c7 cultivées est une méthode de dépistage simple pour détecter la capacité des composés d'agir en tant que chimio-préventeurs potentiels [28].

Les quinones comportent une grande classe des composés aromatiques, trouvée largement aux usines, sous la forme générale (de benzoyle) de $C_6H_4O_2$, mais ont également trouvé dans toutes les organisations comme flavonoïdes, coenzymes d'électron-transport et produits finaux métaboliques d'oxydation [29,30].

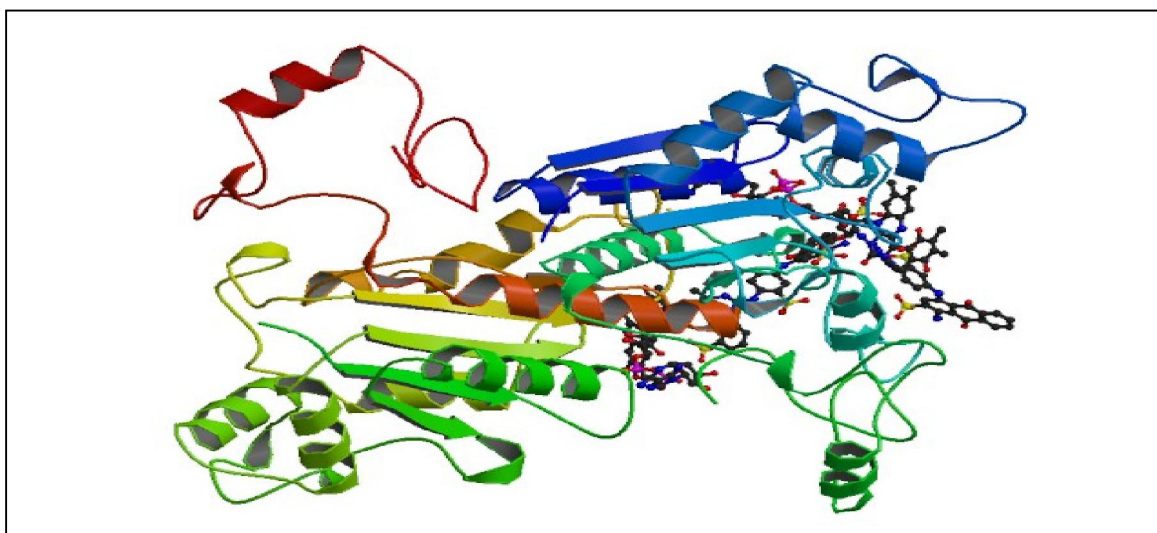


Figure I.10 : La structure cristalline de quinone réductase (QR) [31].

II.2.3. Historique :

Le NAD (P) H : on pense que donc la famille de gènes de l'oxydoréductase d'accepteur de quinone (NQO) est antique - probablement entre 2 et plus de 3 milliards d'années. Les flavo-enzymes cytosoliques de NQO catalysent la réduction salutaire de deux-électrons de quinones aux hydroquinones. La réaction de deux-électron empêche la réduction de quinones par les réductases d'un-électron, qui auraient comme conséquence la formation des espèces réactives de l'oxygène (ROS) produites par le recyclage redox des semi-quinones en présence d'oxygène moléculaire [29,30].

Chez les animaux, en plus du rôle probable dans la détoxification de beaucoup de quinones diététiques dérivées des usines, des enzymes de NQO ont été montrées pour catalyser l'activation réductrice des quinones chimio thérapeutiques telles que des mitomycins et des aziridinybenzoquinones [32,33]. Les hydroquinones dérivées de ces agents semblent être chimiquement plus réactifs, en raison de l'auto-oxydation ou de la remise en ordre rapide qui, dans l'un ou l'autre cas, produiront des espèces réactives qui peuvent tuer cellules malines [34,35].

II.2.4. Bio activation par NQO1 :

II.2.4.1. Réactions de Bio-activation :

Les propriétés chimiques de l'hydroquinone formée après que la réduction négociée par NQO1 d'une quinone détermine si NQO1 catalyse l'activation ou la désactivation. Non, toutes les hydroquinones sont chimiquement écurie et dans certains cas le métabolisme par NQO1 rapporte un produit plus actif qui peut s'auto oxyder pour produire les espèces réactives de l'oxygène ou subir la remise en ordre pour produire des espèces de alkylation. A titre d'exemple : la réduction et l'activation des dérivés nitrés ont trouvé en nourritures cuites telles que 4 nitroquinoline-1-oxide (4NQO). Sugimura et collègues ont rapporté l'activation de 4NQO à 4 hydroxy-aminoquinoline-1-oxide par une enzyme de foie de rat [36].

L'enzyme prédominante responsable de ceci était NQO1 [37]. Comme avec la plupart des substrats, qui, bio-activés par NQO1, les naphtho-quinones (NQ) et les dinitropyrenes (DNP) peuvent être activés ou désactivés par NQO1 selon des groupes de substituant et leur endroit. Induction de NQO1 avec de l'hydroxy-anisole butylé, rats protégés des effets toxiques de 2 methyl-1,4-NQ mais renforcés la toxicité de 2 hydroxy-1,4-NQ [38].

Pour DNPs qui sont trouvés en échappement diesel, le positionnement des groupes nitro influence considérablement le clasto-génique potentiel des composés activés. En outre NQO1 augmente la muta-génicité de 1.6 - mais non de 1.3 - ou de 1,8-DNP dans l'analyse de salmonella typhimurium d'Ames [39].

II.2.4.2. Agents anti tumoraux dirigés par enzyme :

Les médicaments qui peuvent produire les métabolites d'alkylation après la réduction, sont nommés les agents d'alkylation bio réactive [40]. Le résultat du bio-réduction est la production des espèces d'alkylation ou des espèces actives de l'oxygène selon les propriétés chimiques des composés subissant la réduction enzymatique. La toxicité sélective des agents d'alkylation bio-réductrice aux tumeurs a été basée sur les lieux, que les cellules hypoxiques près des noyaux nécrotiques des tumeurs auraient une plus grande propension pour le métabolisme réducteur [40]. Le développement anti tumoral enzyme-dirigé de drogue, exploite les enzymes bioactives qui sont exprimées aux niveaux élevés en à tissu impliqué relatif aux tumeurs [41,42].

NQO1 est exprimé à un niveau élevés dans beaucoup de tumeurs pleines, et est un candidat possible pour une approche enzyme-dirigée. Un examen détaillé de découverte enzyme-dirigée de drogue s'est concentré sur des quinones a été récemment édité [43]. Puisque NQO1 est présent dans les tissus impliqués aussi bien que la tumeur du tissu humain, il est possible que le tissu normal de toxicité puisse être une issue dans la thérapie avec des quinones anti tumorales de NQO1-dirigées. L'ADN est vraisemblablement la cible des agents d'alkylation enzyme-dirigés, ainsi la fraction de croissance plus élevée des tumeurs peut encore procurer l'occasion à la toxicité sélective [44].

II.2.5. Mode d'action : [45]

La recherche sur l'activité Chimio-préventive de cancer de l'oltipraz a été lancée au commencement sur la base de sa capacité d'induire les enzymes cytoprotective et d'élever le glutathion, comme mentionné ci-dessus. Les études suivantes se sont concentrées presque exclusivement sur l'ampleur de la modulation du cytoprotection par l'oltipraz, le mécanisme fondamental et le point auxquels la modulation du cytoprotection explique l'activité Chemopreventive de cancer de l'oltipraz.

Oltipraz a été montré pour induire des enzymes de la phase II importante pour la désintoxication des carcinogènes et des oxydants, comme NQO1, sous-unités multiples de

CHAPITRE I : GÉNÉRALITÉS SUR LES 1,2-DITHIOLE-3-THIONES, LA CHIMIO-PRÉVENTION ET LES MÉCANISMES ENZYMATIQUES DE QR ET GST

GST, synthétase de cystéine de glutamate, hydrolase d'époxyde, et UDP-glucuronosyl-transférase. Un mécanisme important par lequel l'oltipraz induit des enzymes de la phase II est l'activation du facteur de la transcription Nrf2. Nrf2 est normalement lié par son répresseur Keap1 et visé pour la dégradation par le système ubiquitin-proteosome.

Les inducteurs des enzymes de la phase II, y compris l'oltipraz perturbent le Nrf2-Keap1 complexe et font transférer Nrf2 au noyau où il dimérise avec ses associés tels que Maf, lié à l'élément antioxydant de réponse (ordre de noyau : 5'-le⁻-le⁻TGACnnnGC-3') dans la région d'instigateur des gènes de la phase II, et stimule la transcription de gène. Le coup de grâce de Nrf2 a rendu des enzymes de la phase II non sensibles à l'oltipraz et a causé la perte de son efficacité chimio-préventive de cancer chez les modèles animaux du cancer de réservoir souple et de cancer de l'estomac. L'activation de la signalisation Nrf2 est donc critique pour l'inhibition du développement de cancer.

Cependant, il n'est pas clair dans quelle mesure le rôle préventif de cancer de Nrf2 dépend de l'induction des enzymes de la phase II ou si l'enzyme spécifique de la phase II est d'importance primordiale, parce que Nrf2 règle également beaucoup les gènes de la non-phase II, et la réponse de ces gènes à l'oltipraz sous le coup de grâce Nrf2 est aussi bien bloquée probablement. La modification des résidus critiques de cystéine de Keap1 par des inducteurs et des facteurs de force, qui libère Nrf2 de Keap1, a été identifiée comme mécanisme principal de l'activation Nrf2. Bien que la réaction directe de l'oltipraz avec des thiols de la cystéine Keap1 n'ait pas été encore montrée, les dithiolethiones sont réactifs avec des thiols. D'ailleurs, l'oltipraz et les D3T ont été montrés pour produire des espèces réactives de l'oxygène en cellules qui peuvent plus loin contribuer à l'activation Nrf2, pendant que les espèces réactives de l'oxygène peuvent oxyder les thiols de cystéine de Keap1 et/ou activer d'autres protéines impliquées dans l'activation Nrf2 telle que la protéine kinase C.

Des mécanismes additionnels peuvent être impliqués dans le règlement de certaines enzymes de la phase II par l'oltipraz. L'instigateur NQO1 humain est connu pour contenir un accepteur d'AP-1- [élément de réponse de TPA (d'ordre 5 de noyau - 'TGACTCA-3) ; réf. 36]. En cellules humaines d'adénocarcinome des deux points HT-29, l'oltipraz a élevé de manière significative l'ADN messagère les niveaux d'AP-1 factorise aussi bien que celui du redox factor-1, qui augmente l'attache AP-1, et du déplacement de l'emplacement AP-1 dans l'instigateur NQO1 dans une construction de journaliste a eu comme conséquence la perte de 65% de l'induction par l'oltipraz. UDP-glucuronosyl -transférase 1A6 de rat porte un élément

CHAPITRE I : GÉNÉRALITÉS SUR LES 1,2-DITHIOLE-3-THIONES, LA CHIMIO-PRÉVENTION ET LES MÉCANISMES ENZYMATIQUES DE QR ET GST

xéno-biotique de réponse (d'ordre 5 de noyau - `TGCGTG-3), qui a été montré pour négocier au moins en partie l'induction de cette protéine par l'oltipraz dans les hepatocytes primaires de rat. L'élément xéno-biotique de réponse est identifié par un complexe hétéro-dimerique d'hydrocarbure arylique translocator nucléaire de récepteur et de récepteur d'hydrocarbure d'aryle.

Le traitement des cellules humaines de la tumeur hépatique HepG2 avec l'oltipraz a mené à la plus grande attache du récepteur arylique d'hydrocarbure et à la translocation nucléaire de récepteur d'hydrocarbure d'aryle à l'élément xéno-biotique de la réponse UDP-glucuronosyl-transférase 1A6. Oltipraz a été également montré pour se protéger contre certains carcinogènes en empêchant le cytochrome P450s (CYPs ou phase I enzymes). L'activation métabolique d'AFB1 par des enzymes de la phase I est exigée pour son activité cancérigène, et l'oltipraz a été montré pour empêcher l'activation AFB1 en agissant en tant qu'inhibiteur concurrentiel et irréversible de CYP1A2 et de CYP3A4 exprimés en bactéries et dans les hépatocytes humains primaires et de CYP2B en hépatocytes primaires de rat.

Les expériences de rat ont prouvé que l'oltipraz a favorisé la dégradation de CYP2B1 et ont empêché le métabolisme de CYP1A2-mediated d'AFB1. D'ailleurs, une dose simple de mg 125 chez l'homme a semblé réduire l'activité CYP1A2 de f 75%, comme mesuré par le dégagement de la caféine par déméthylation, et l'administration quotidienne de l'oltipraz de mg 125 pendant 8 jours a semblé avoir comme conséquence davantage d'inhibition de CYP1A2. Cependant, l'effet de l'oltipraz sur CYPs n'est apparemment pas toujours inhibiteur.

Oltipraz a été montré pour induire de manière significative CYP1A2 et CYP3A2 dans le foie de rat en vie, CYP1A dans le rein et le poumon de rat, et CYP1A1 en cellules de la tumeur hépatique H4IIE de rat et cellules humaines du carcinome Caco-2 de deux points dans la culture. Intéressant, la structure de pyrazinyl est probablement principalement, sinon entièrement, responsable de l'effet inductif de l'oltipraz sur CYPs, parce que le composé non substitué, D3T, est en grande partie exempt d'un tel effet. En plus de la phase de modulation I et II enzymes, une étude a également indiqué l'activité anti-angiogénique de l'oltipraz, montrant en vie l'inhibition de formation de micro-vessel, et des analyses, qui était accompagnée de bystrong de xéno-graft d'angiosarcome chez les souris nues.

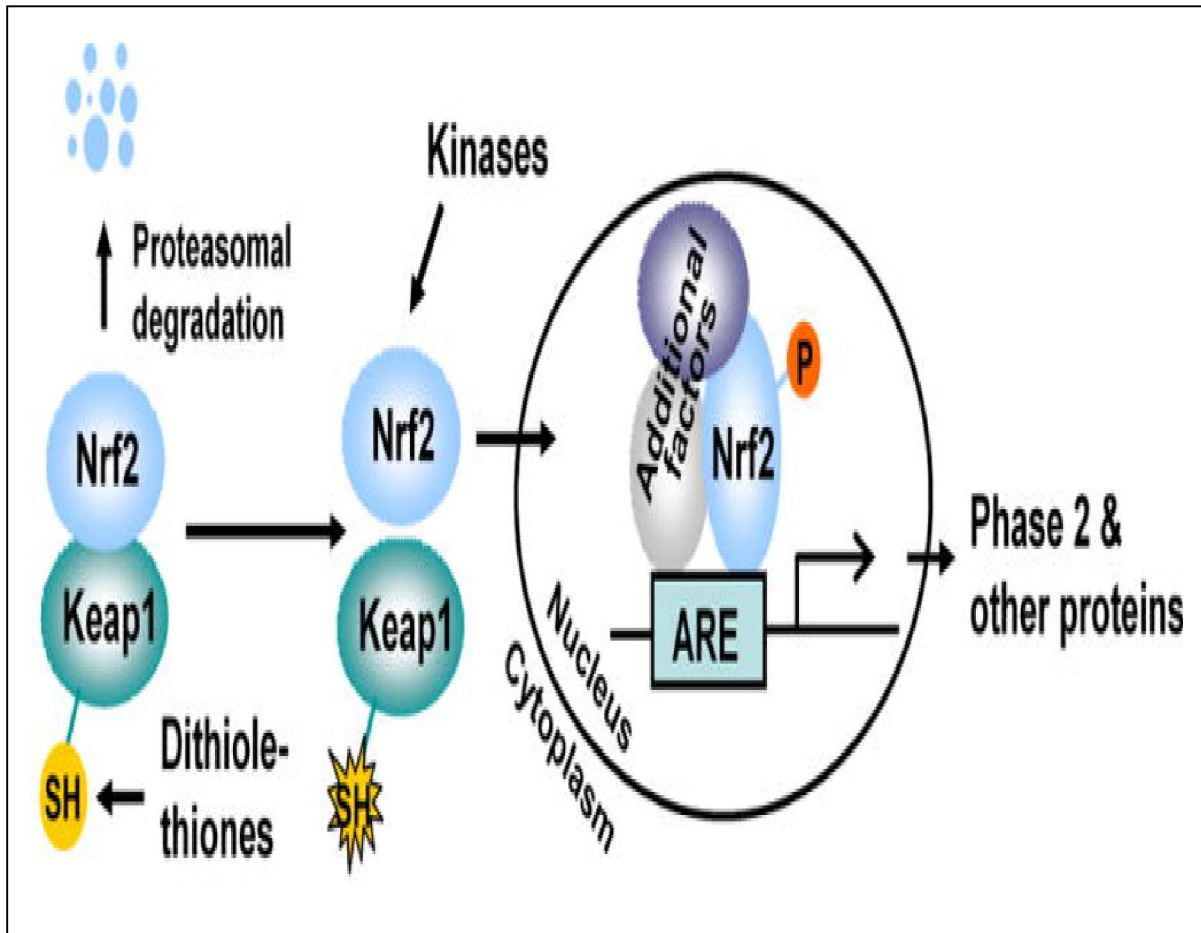


Figure I.12 : Mécanisme enzymatique de l'induction des enzymes de phase II par les dithiolethiones.

Références bibliographiques

- [1] Mohamed Nadir Bouchrit, livre de chimie tableau périodique (2005).
- [2] Rex Munday, Yuesheng Zhang, Christine M. Munday, Jun Li. *Chemico-Biological Interactions*, pp. 160, 115–122, (2006).
- [3] Y. Zhang, R. Munday, *Mol. Cancer Ther.*, pp. 7, 3470, (2008).
- [4] A. Lüttringhaus, H.B. König, B. Böttcher. *Liebigs Ann. Chem.*, pp. 560, 201, (1948).
- [5] N. Lozac'h, J. Vialle, The chemistry of the 1,2-dithiole ring. In: Kharasch H, MeyersCY, editors. *The chemistry of organic sulfur compounds (volume 2)*, Pergamon Press, Oxford, (1966).
- [6] D. S. Breslow, H. Skolnik, *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Multi-Sulfur and Sulfur and Oxygen Five- and Six-Membered Heterocycles*, Interscience publishers, New York, pp. 347, (1966).
- [7] N. Plavac, I. W. J. Still, M. S. Chauhan, and D. M. McKinnon, *Can. J. Chern.*, pp.53, 836 (1975).
- [8] M. Boukebous khaled, *Etude de complexes métalliques des ligands soufres, azotes et d'autres molécules halogènes*, mémoire présentée pour l'obtention du diplôme de magister en chimie, Université Mentouri Constantine, (2009).
- [9] Xin He, Anne McElwee Reeve, Umesh R. Desai, Glen E. Kellogg, and Kevin A. Reynolds, *Antimicrobial agents and chemotherapy*, Aug., pp. 3093–3102, (2004).
- [10] H. Pelster and E. Muchbauer – Brevet allemand n° 1, pp. 181 -205 (1965).
- [11] Thomas J. Curphey, and Adam H. Libby, Dianions of 3-oxodithioic acids: preparation and conversion to 3H-1,2-dithiole-3-thiones. *Tetrahedron Letters* 41 (2000).
- [12] Vadim M. Timoshenko, Jean-Philippe Bouillon, Yuriy G. Shermolovich and Charles Portella, Fluorinated ketene dithioacetals. Part 9: Synthesis and some chemical properties of new fluorinated 3H-1,2-dithiole-3-thiones. *Tetrahedron Letters* 43, pp. 5809–5812, (2002).
- [13] S.S. Ansher, P. Dolan, E. Bueding, *Hepatology*, pp. 3, 932, (1983).
- [14] Janne, PA, Mayer RJ. – Chemoprevention of colorectal cancer. *N Engl J Med*, pp. 342, 1960, (2000).

- [15] Kelloff GJ, Johnson JR, Crowell JA, Boone CW, DeGeorge JJ, Steele VE, Mehta MU, Temeck JW, Schmidt WJ, Burke G, et al. Approaches to the development and marketing approval of drugs that prevent cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, pp. 4, 1-10, (1995).
- [16] Livingstone, D. R., 1988. Response of microsomal NADPH-cytochrome c reductase activity and cytochrome P-450 in digestive glands of *Mytilus edulis* and *Littorina littorea* to environmental and experimental exposure to pollutants. *Marine Ecology Progress Series*, pp. 46, 37-43, (2000).
- [17] Choi J., Liu RM., Forman HJ. Adaptation to oxidative stress: quinonemediated protection of signaling in rat lung epithelial L2 cells. *Biochem. Pharmacol.*, pp. 53, 987-993, (1997).
- [18] Brown L.A. Glutathione protects signal transduction in type II cells under oxidant stress. *Am. J. Physiol.*, pp. 266, L172-L177, (1994).
- [19] Schipper D.L., Wagenmans M.J.H., Wagener D.J.T., Peters W.H.M. Glutathione S-Transferases and cancer. *Int. J. Oncol.*, pp. 10, 1261-1264, (1997).
- [20] Schroder K.R., Hallier E., Peter E., Boit H.M. Dissociation of a new glutathione S-transferase activity in human erythrocytes. *Biochem. Pharmacol.*, pp. 43, 1671-1674, (1992).
- [21] Hallier E., Langhof T., Dannappel D., Lentbecher M., Schroder K, Georgens H.W., Muller A., Boit H. M. Polymorphism of glutathione conjugation of methyl bromide, ethylene oxide and dichloromethane in human blood : influence of the induction of sister chromatid exchanges in lymphocytes. *Arch. Toxicol.*, pp.67, 173-178, (1993).
- [22] Tew K.D. Glutathione-associated enzymes in anticancer drug resistance. *Cancer Res.*, pp. 54,4313-4320, (1994).
- [23] Commandeur J.N.M., Stjntjes G.J., Vermeulen N.P.E. Enzymes and transport systems involved in the formation and disposition of glutathione Sconjugates. *Pharmacol. Rev.*, pp. 47, 271-330, (1995).
- [24] Stanulla M., Schrappe M., Müller Brechlin A., Zimmermann M., Weite K. Polymorphisms within glutathione S-transferase genes (*GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*) and risk of relapse in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: a case-control study. *Blood*, pp. 95, 1222-1228, (2000).

- [25] Structures of herbicides in complex with their detoxifying enzyme glutathione S-transferase - explanations for the selectivity of the enzyme in plants. Prade, L., Huber, R., Bieseler, B., *Structure* **6**, pp. 1445-1452, (1998)
- [26] Talalay P, Fahey JW, Holtzclaw WD, Prester T and Zhang Y. Chemoprotection against cancer by phase 2 enzyme induction. *Toxicol Lett*, pp. 82-83, 173-179, (1995).
- [27] Moon YJ, Wang X and Morris ME. Dietary flavonoids: effects on xenobiotic and carcinogen metabolism. *Toxicol in Vitro*, pp. 20, 187-210, (2006).
- [28] Prochaska HJ. Screening strategies for the detection of anticarcinogenic enzyme inducers. *J Nutr Biochem*, pp. 5, 360-368, (1994).
- [29] Ernster, L. 'DT-diaphorase', *Methods Enzymol.* Vol. 10, pp. 309 – 317, (1967).
- [30] Lind, C., Cadenas, E., Hochstein, P. et al. 'DT-diaphorase. Purification, properties and function', *Methods Enzymol.* Vol. 186, pp. 287 – 301, (1990).
- [31] The three-dimensional structure of NAD(P)H:quinone reductase, a flavoprotein involved in cancer chemoprotection and chemotherapy: mechanism of the two-electron reduction. Li, R., Bianchet, M.A., Talalay, P., Amzel, L.M. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA* **92**: 8846-8850, (1995).
- [32] Siegel, D., Gibson, N.W., Preusch, P.C. et al. , 'Metabolism of mitomycin C by DT-diaphorase: Role in mitomycin C-induced DNA damage and cytotoxicity in human colon carcinoma cells', *Cancer Res.* Vol. 50, pp. 7483 – 7489, (1990).
- [33] Gibson, N.W., Hartley, J.A., Butler, J. et al., 'Relationship between DT-diaphorase-mediated metabolism of a series of aziridinybenzoquinones and DNA damage and cytotoxicity', *Mol. Pharmacol.* Vol. 42, pp. 531 – 536, (1992).
- [34] Ross, D., Siegel, D., Beall, H. et al., 'DT-diaphorase in activation and detoxification of quinones. Bioreductive activation of mitomycin C', *Cancer Metastasis Rev.* Vol. 12, pp. 83 – 101, (1993).
- [35] Ross, D., Beall, H., Traver, R.D. et al., 'Bioactivation of quinines by DT-diaphorase. Molecular, biochemical, and chemical studies', *Oncol. Res.* Vol. 6, pp. 493 – 500, (1994).
- [36] T. Sugimura, K. Okabe, M. Nagao, The metabolism of 4-nitroquinoline-1-oxide, a carcinogen by an enzyme catalyzing the conversion of 4-nitroquinoline-1-oxide to 4-hydroxylaminoquinoline-1-oxide in rat liver and hepatomas, *Cancer Res.* pp. 26, 1717–1721, (1966).

CHAPITRE I : GÉNÉRALITÉS SUR LES 1,2-DITHIOLE-3-THIONES, LA CHIMIO-PRÉVENTION ET LES MÉCANISMES ENZYMATIQUES DE QR ET GST

- [37] A.M. Benson, Conversion of 4-nitroquinoline 1-oxide (4NQO) to 4-hydroxyaminoquinoline 1-oxide by a dicumarol-resistant hepatic 4NQO nitroreductase in rats and mice, *Biochem. Pharmacol.*, pp. 46 , 1217-1221, **(1993)**.
- [38] R. Munday, B.L. Smith, C.M. Munday, Effect of inducers of DT-diaphorase on the toxicity of 2-methyl- and 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone to rats, *Chem. Biol. Interact.*, pp. 123, 219-237, **(1999)**.
- [39] A.K. Hajos, G.W. Winston, Purified NAD(P)H-quinone oxidoreductase enhances the mutagenicity of dinitropyrenes in vitro, *J. Biochem. Toxicol.*, vol. 6, pp. 277–282, **(1991)**.
- [40] A.C. Sartorelli, Therapeutic attack of hypoxic cells of solid tumors: presidential address, *Cancer Res.* pp.48 ,775–778, **(1988)**.
- [41] D. Ross, Quinone reductases, in: F.P. Guengerich (Ed.), *Comprehensive Toxicology*, vol. 3. Biotransformation, Pergamon, New York, pp. 179–198, **(1997)**.
- [42] D. Ross, H.D. Beall, D. Siegel, R.D. Traver, D.L. Gustafson, Enzymology of bioreductive drug activation, *Br. J. Cancer* 74 (Suppl. XXVII) S1–S8, **(1996)**.
- [43] H.D. Beall, S.L. Winski, Mechanisms of action of quinone-containing alkylating agents: NAO1-directed drug development, *Front. Biosci.* 5 D639–648, **(2000)**.
- [44] D.C. Liebler, K.L. Kaysen, T.A. Kennedy, Redox cycles of vitamin E: hydrolysis and ascorbic acid dependent reduction of 8a-alkyldioxytocopherones, *Biochemistry* vol., 28, pp. 9772–9779, **(1989)**.
- [45] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2597301>



I. METHODES QUANTIQUES

I.1. Introduction :

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

Les méthodes de la mécanique quantique, qui font appel à la distribution des électrons répartis en orbitales autour de la molécule, impliquent des temps de calcul souvent élevés qui limitent leur usage à des petites molécules ou nécessitent le recours à de nombreuses approximations. Elles sont particulièrement adaptées au calcul des charges et des potentiels électrostatiques, à l'approche des mécanismes réactionnels ou à la polarisabilité. L'objectif de la mécanique quantique est principalement de déterminer l'énergie et la distribution électronique [1].

La chimie quantique définit la structure moléculaire comme un noyau autour duquel gravitent des électrons, qui sont décrits par leur probabilité de présence en un point et représentés par des orbitales [2]. Les équations de la chimie quantique sont basées sur la résolution de l'équation de SCHRÖDINGER qui s'écrit pour les états stationnaires [3]:

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

Où:

Ψ : Fonction d'onde de la molécule.

H : Hamiltonien totale d'une molécule comportant **N** noyaux et **n** électrons. Il est défini par la somme de cinq termes (cinétique des électrons, cinétique des noyaux, répulsion entre électrons, répulsion entre noyaux et le terme d'attraction électrons-noyaux).

E : Energie totale d'une molécule.

La résolution exacte de cette équation n'est possible que pour l'atome d'hydrogène et les systèmes mono-électroniques. Pour les systèmes poly-électroniques, on fait appel aux méthodes d'approximation, pour la résolution approchée de l'équation de SCHRÖDINGER. Différentes approches sont envisageables dans le cadre des outils de modélisation moléculaire. Si ceux de mécanique classique, économiques en termes de temps de calcul, permettent de traiter des systèmes moléculaires de grande taille, les méthodes quantiques

(*ab initio*, semi-empiriques ou théorie de la fonctionnelle de la densité) sont, quant à elles, capables de calculer les propriétés électroniques des systèmes.

I.2. Méthodes *ab-initio* (Hartree- Fock- Roothann):

Les méthodes *ab initio* sont des méthodes non empiriques, toutes les intégrales sont calculées rigoureusement et il n'y a pas d'approximations à faire sauf celle de Born Oppenheimer et l'approximation CLOA. Dans les méthodes *ab-initio*, toutes les particules (noyaux et électrons) sont traitées explicitement. On n'utilise aucun paramètre empirique dans le calcul de l'énergie. L'hamiltonien d'un système à n électrons et N noyaux est donné par :

$$\mathbf{H}_{\text{tot}} = \mathbf{T}_E + \mathbf{T}_N + \mathbf{V}_{EN} + \mathbf{V}_{EE} + \mathbf{V}_{NN} \quad (2)$$

Avec:

\mathbf{T}_E : l'énergie cinétique des n électrons.

\mathbf{T}_N : l'énergie cinétique des N noyaux.

\mathbf{V}_{EN} : l'énergie d'attraction électrons- noyaux.

\mathbf{V}_{EE} : l'énergie de répulsion électron- électron.

\mathbf{V}_{NN} : l'énergie de répulsion noyau- noyau.

Le type de calcul le plus communément utilisé en calcul *ab-initio* est la méthode *Hartree-Fock (HF)*. L'approximation principale de cette méthode réside dans l'approximation des champs centraux. En somme, les champs de répulsion et d'attraction vont de paire lorsqu'il est question de calcul *HF*. Un des avantages de cette méthode est qu'il y a coupure des équations de Schrödinger à multiples électrons pour en faire des équations à un seul électron ce qui simplifie grandement les calculs tout en restant tout de même assez rigoureux.

Cette méthode est donc pleinement optimisée pour l'atome d'hydrogène, et est très rigoureuse lorsque la molécule contient une vingtaine d'électrons. Elle s'applique aussi aux molécules possédant moins d'une certaine d'atomes. Lorsqu'on utilise une telle méthode de calcul, un jeu de base doit préalablement être défini.

Un jeu de base c'est un ensemble de fonctions qui définissent une fonction d'onde utilisée pour décrire la forme d'une orbitale dans atome. Le jeu de base le plus populaire dans la gamme de plus simplistes pouvant être utilisés, est le STO-3G. Cette notation signifie que le jeu de base utilise des approximations de la forme d'une orbitale STO (Slater Type Orbital) en utilisant une contraction de 3 orbitales GTO (Gaussian Type Orbita). Une autre famille de jeu de base réfère aux jeux de base de Pople et les plus populaires sont le 6-31G et le 3-21G [4].

L'adjonction de fonction de polarisation sur les atomes lourds et sur les hydrogènes aboutit à une base dont dénomination est 6-311G, ce qui est résumé dans le schéma de principe suivant.

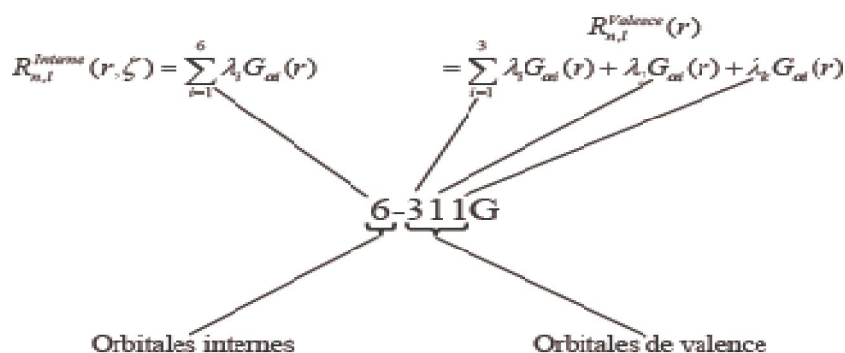


Figure II.1 : Code de dénomination des bases d'orbitales dite Pople.

I.3. Méthodes semi-empiriques :

Les calculs semi-empiriques sont eux développés sur la même structure générale que les calculs HF, mais certaines parties de l'information sont sujettes à approximation ou même complètement omises, afin de les rendre moins exigeants en termes de temps de calcul.

En particulier, dans le cadre de ces approches, trois types de simplifications sont principalement réalisés :

- non-considération des électrons de cœur, puisqu'ils ne contribuent pas à la réactivité chimique du système. Ils seront alors considérés avec le noyau au sein d'une fonction paramétrée (ex : méthode de Hückel étendu [5-6]).
- utilisation d'un jeu réduit de fonctions de base (typiquement STO-3G).
- réduction du nombre d'intégrales bi-électroniques grâce à l'introduction de paramètres empiriques.

En effet, l'étape la plus exigeante en termes de temps de calcul dans la résolution des équations HF réside dans le traitement des intégrales bi-électroniques de la matrice de Fock.

Pour une base de dimension n , n^4 intégrales bi-électroniques doivent être traitées. Aussi, le traitement de systèmes de taille importante nécessite des temps de calcul eux aussi importants. Afin de pouvoir traiter des systèmes moléculaires de plus grande taille, les méthodes semi-empiriques introduisent des approximations supplémentaires dans les équations HF. Il s'agit de négliger certains recouvrements orbitaux et d'estimer les autres à partir de considérations empiriques. L'approche CNDO (*Complete Neglect of Differential Overlap*), par exemple, néglige tous les recouvrements [7-8]. L'approche NDDO (*Neglect of*

Diatomiques Differential Overlap) néglige, quant à elle, uniquement les recouvrements mettant en jeu des orbitales centrées sur des noyaux différents [7-8].

L'avantage des calculs semi-empiriques est qu'ils sont donc plus rapides que les autres méthodes quantiques. Leur inconvénient réside dans le fait qu'elles sont soumises à de nombreuses approximations. En fait, peu de propriétés peuvent être prédites de manière fiable, en particulier, pour des molécules de structures trop éloignées de celles utilisées pour la paramétrisation des méthodes. En général, celle-ci est réalisée afin de reproduire différents propriétés : géométries, énergies de formation, ou encore énergies de réaction, moments dipolaires, potentiels d'ionisation voire des propriétés spécifiques telles que des spectres électroniques ou des déplacements chimiques RMN. L'une des méthodes semi-empiriques les plus utilisées est le modèle AM1 (*Austin Model 1*) [9]. Cette approche emploie un schéma de type NDDO dans lequel les recouvrements des intégrales bi-électroniques mono-centrées sont paramétrés sur des données spectroscopiques pour des atomes isolés, les autres considérant des interactions entre multi-pôles. Si cette méthode est en particulier largement utilisée pour les composés organiques, elle présente quelques limitations reconnues dans l'estimation des énergies d'activation, stabilité de certains composés ou enthalpies de liaison [4].

I.4. Théorie de la Fonctionnelle de la Densité :

Jusqu'à présent, les approches présentées, Hartree-Fock ou semi-empiriques, sont toutes fondées autour d'une fonction mathématique : la fonction d'onde. Même si cette dernière peut être reliée à l'énergie de la molécule, il n'en reste pas moins que cette grandeur n'a pas en soit de signification physique.

La théorie de la fonctionnelle de la densité (*DFT*) diffère des approches précédentes en prenant pour propriété fondamentale la densité électronique, qui est, quant à elle, une observable. Cette approche a pour origine le postulat de Thomas et Fermi selon lequel l'énergie du système, dans son état fondamental, peut être décrite sous la forme d'une fonctionnelle de la densité électronique qui peut, elle-même, être reliée à la fonction d'onde Ψ .

$$E_0 = E[\rho] \quad (3)$$

$$\text{Avec : } \rho(\vec{r}) = \Psi^*(\vec{r}) \Psi(\vec{r}) = |\Psi^2(\vec{r})| \quad (4)$$

I.4.1. Fondements de la théorie :

La théorie de la fonctionnelle de la densité est basée sur le postulat proposé par Thomas et Fermi qui dit que les propriétés électroniques peuvent être décrites en terme de fonctionnelles de la densité électronique, en appliquant localement des relations appropriées à

un système électronique homogène [10]. Thomas et Fermi ont utilisé leur théorie pour la description d'atomes, mais le manque de précision, ainsi que l'impossibilité de traiter des systèmes moléculaires en ont fait un modèle trop simpliste lorsqu'il a été proposé.

Si la DFT diffère conceptuellement des précédentes approches par la considération de la densité électronique, elle n'en reste pas moins appuyée sur des approximations similaires.

1.4.1.1. Théorèmes de Hohenberg-Kohn

Si l'utilisation de la densité électronique comme variable de base a été envisagée par Thomas et Fermi dès 1927 puis Slater dans les années 1950 [11], le véritable formalisme de la DFT naît des théorèmes de Hohenberg et Kohn dans les années 1960 [12].

❖ *Premier théorème : théorème d'existence :*

Le premier théorème démontre que toute propriété électronique du système à l'état fondamental, et donc son énergie totale, est une fonctionnelle de la seule densité électronique.

$$E[\rho] = T[\rho] + V_{ee}[\rho] + V_{eN}[\rho] \quad (5)$$

Où T est l'énergie cinétique des électrons, V_{ee} et V_{eN} sont respectivement les énergies potentielles de répulsion électron-électron et d'attraction noyau-électron. Ce dernier terme peut être caractérisé via un potentiel externe v_{ext} qui contient les interactions avec le noyau.

Une fonctionnelle $F_{HK}[\rho]$, dite universelle de ρ , est alors constituée des termes indépendants de v_{ext} .

$$E[\rho] = F_{HK}[\rho] + \int v_{ext}(\vec{r})\rho(\vec{r})d\vec{r} \quad (6)$$

La fonctionnelle universelle $F_{HK}[\rho]$ regroupe donc l'énergie cinétique des électrons T et la répulsion inter-électronique V_{ee} , pour tous les systèmes électroniques.

❖ *Second théorème : principe variationnel :*

Le second théorème applique principe variationnel à la DFT. Ainsi, l'énergie, fonctionnelle d'une densité électronique approchée, est-elle supérieure ou égale à l'énergie exacte du système dans son état fondamental.

$$F_{HK}[\rho] + V_{eN}[\rho] = E[\rho] \geq E[\rho_0] = E_0 \quad (7)$$

Si déterminer la densité ρ_0 pour laquelle l'énergie est minimale à partir de la fonction d'onde correspondante Ψ se fait plutôt aisément via l'équation (3), il existe par contre une

infinité de fonctions d'onde pouvant être associées à une même densité. Dès lors, obtenir la fonction d'onde de l'état fondamental à partir de la densité ρ_0 n'est pas chose évidente.

Pour ce faire, une méthode sous contrainte a été développée par Levy et Lieb [14] permettant d'isoler la fonction d'onde Ψ .

1.4.2. Fonctionnelle hybride B3LYP :

La fonctionnelle hybride *B3LYP* (Becke 3-paramètres Lee-Yang-Parr) est une fonctionnelle à trois paramètres combinant les fonctionnelles d'échange local, d'échange de Becke et d'échange HF, avec les fonctionnelles de corrélation locale (VWN) et corrigée du gradient de Lee, Yang et Parr :

$$E_{xc}^{B3LYP} = (1 - a_0 - a_x) E_x^{LDA} + a_0 E_x^{HF} + a_x E_x^{B88} + a_c E_c^{LYP} + (1 - a_c) E_c^{VWN}$$

Où les paramètres a_0 , a_x et a_c ont été ajustés respectivement à 0,20, 0,72 et 0,81 [14].

1.4.3. Descripteurs moléculaires :

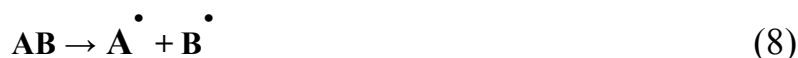
Afin d'exploiter au maximum les informations contenues dans les structures moléculaires, celles-ci sont traduites en une série de grandeurs (en général scalaires) qui quantifient leurs caractéristiques physico-chimiques et structurales. Ces grandeurs sont appelées descripteurs.

Depuis des décennies, de nombreux travaux ont été menés afin de développer des descripteurs capables de décrire de la manière la plus exhaustive possible les structures moléculaires. On en dénombre aujourd'hui des milliers [15,16]. Ils peuvent être calculés ou empiriques. Ces derniers nécessitant d'être mesurés, les descripteurs calculés seront privilégiés. Les détails les concernant sont disponibles dans l'ouvrage de Karelson [17].

1.4.3.1. Descripteurs quantiques :

Afin d'aller plus loin dans la description des structures moléculaires, des caractéristiques supplémentaires de la structure moléculaire peuvent encore être quantifiées. Ces descripteurs qui, pour être calculés de manière fiable, nécessitent des calculs plus sophistiqués sont regroupés ici sous l'étiquette de « descripteurs quantiques ».

Les approches de chimie quantique nous donnent accès à des informations supplémentaires telles que des données énergétiques, vibrationnelles et orbitales du système. Il est alors possible, par exemple, de calculer des énergies de dissociation. Pour ce faire, considérons une dissociation homolytique :



L'énergie de dissociation de la liaison A-B est alors la différence d'énergie entre la molécule AB et la somme des radicaux \dot{A} et \dot{B} issus de la dissociation de la liaison considérée.

$$E_{\text{diss}}(A-B) = E(\dot{A}) + E(\dot{B}) - E(AB) \quad (9)$$

A partir de tels calculs, sont également évaluées des propriétés électroniques telles que le moment dipolaire ou la polarisabilité. Des descripteurs permettent également de quantifier les différentes interactions inter- et intramoléculaires, ces dernières ayant une grande influence sur la plupart des propriétés des systèmes moléculaires. Ce sont notamment des descripteurs de réactivité pouvant être dérivés de la DFT conceptuelle ou encore des charges partielles pouvant être calculées selon différentes approches.

❖ *Descripteurs de réactivité issus de la DFT conceptuelle*

La DFT conceptuelle permet de caractériser les propriétés de réactivité des composés chimiques [18,19]. Les descripteurs qui en sont issus représentent un moyen simple de rationaliser le comportement chimique des molécules, sur la base de la théorie HSAB (*Hard and Soft Acids and Bases*) de Pearson [20]. Leur fiabilité a d'ailleurs été démontrée via différentes analyses théoriques, dédiées principalement à la réactivité chimique [21,22].

La Figure (1) présente comment, en dérivant l'énergie au sens de la DFT, des descripteurs de la réactivité chimique peuvent être obtenus. Le potentiel chimique μ mesure la tendance du nuage électronique à s'échapper de la molécule. Il s'agit d'une propriété globale du système moléculaire égal à la pente de l'énergie en fonction du nombre d'électrons N à potentiel externe $v(r)$ constant et, par la même, à l'opposé de l'électronégativité χ telle que définie par Pauling et Mulliken [23,24].

$$\mu = \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)_{v(r)} = -\chi$$

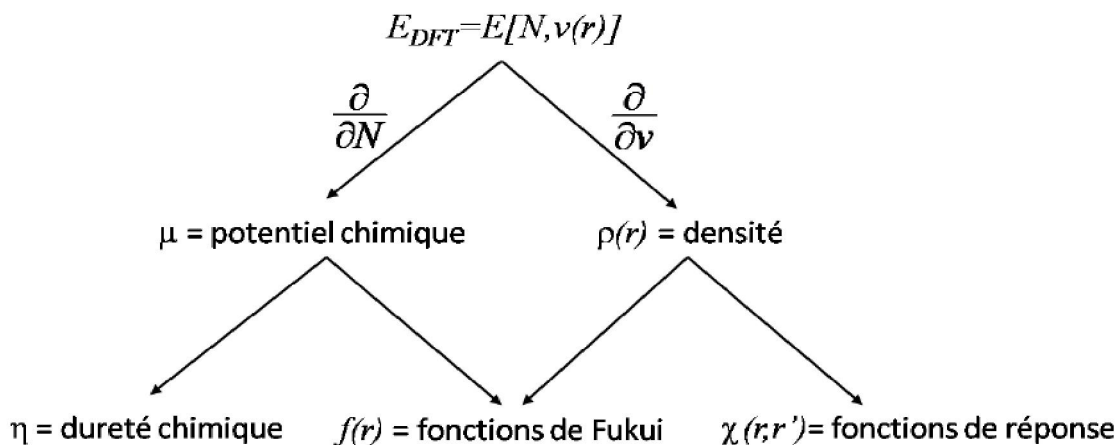


Figure II.2 : Dérivées de l'énergie aux 1^{er} et 2nd ordre.

I.5. Principe HSAB (Hard and Soft Acids and Bases) global:

I.5.1 Considérations expérimentales :

Le concept de dureté chimique, à l'opposition de la dureté physique, est apparu en chimie en 1963. Il est apparu en relation avec une étude de la réaction acido-basique généralisée de G.N. Lewis ;

$$A + :B = A : B \quad \Delta H^\circ \quad (10)$$

A est un acide de Lewis, ou accepteur d'électron, et B est une base, ou donneur d'électrons.

Puisque le complexe acide-base, A, : B peut être une molécule organique, inorganique, un complexe ionique, ou n'importe quelle molécule qui sont liés entre elles même avec une liaison chimique faible l'application de l'équation (10) inclut la plus grande partie chimique.

Tout aperçu des propriétés de A et de B qui conduit à la formation d'une forte liaison, ou une grande valeur de $-\Delta H^\circ$, serait très utile. Il était bien connu qu'il n'y ait pas un ordre unique de force acide, ou de force basique, qui serait vigoureux dans tous les cas. « Force » ici est employé dans le sens de la force de la liaison formée : c'est-à-dire, un acide fort et une base forte formeront une liaison du même rang forte.

En effet, il est bien connu qu'il n'y ait pas eu un ordre unique, sinon la plupart de la chimie aurait été déjà faite ou pu être prévue. Les premières observations menant au concept de la dureté chimique datent de la période de Berzelius. Quelques métaux se trouvent dans la nature sous forme de dérivés minéraux sulfures, et certains sous forme d'oxydes ou de carbonates. Nous pouvons montrer ceci quantitativement en donnant leurs énergies de liaisons, $-\Delta H^\circ$, pour un certain nombre d'oxydes et sulfures de métaux, MO et MS (tableau II.1).



Tableau II.1: Energies de cohésions de quelques oxydes et sulfures métalliques binaires.

	<i>Mg</i>	<i>Ca</i>	<i>Ni</i>	<i>Zn</i>	<i>Pd</i>	<i>Cu</i>	<i>Cd</i>	<i>Hg</i>
$\Delta H^\circ, MO$ [kcal/mol]	239	254	219	174	158	178	148	96
$\Delta H^\circ, MS$ [kcal/mol]	185	222	189	147	137	160	132	95
Δ [kcal/mol]	54	32	30	27	21	18	16	1

L'énergie de liaison des oxydes est toujours plus grande que celle des sulfures. Mais la quantité, Δ , peut varier avec le métal. Ainsi Δ est le plus grand 54 kcal/mole pour le magnésium et le plus petit 1 kcal/mole pour le mercure. Il est facile de voir pourquoi le magnésium et le Ca se produisent comme carbonates, et Hg et Cd se produisent comme sulfures. Les oxydes, seront convertis naturellement aux carbonates avec le CO₂ dans l'air.

Des études plus récentes sur le concept de la dureté chimique sont effectuées par Chatt et Schwarzenbach. Ils ont montrés indépendamment, que des ions métalliques ont pu être partagés en deux classes, (a) et (b), selon les affinités relatives pour des ligands avec plusieurs atomes donneurs dans des solutions aqueuses.

Classe (a) : N >> P > As > Sb

O >> S > Se > Te

F > Cl > Br > I

Classe (b) : N << P > As > Sb

O << S > Se - Te

F < Cl < Br < I

Edwards avait fait un travail similaire avant sa classification, en se basant sur la basicité du proton et la facilité de l'oxydation de divers ligands. Il a également comparé les vitesses de réaction de divers substrats avec les mêmes ligands.

L'existence de deux classes des électrophiles a été clairement démontrée.

-Les ions métalliques étaient simplement un groupe d'électrophiles.

-Les ions métalliques de la classe (a) ont réagi plus rapidement, et plus fortement, avec les nucléophiles qui étaient très basiques vis-à-vis du proton.

-Les ions de la Classe(b) ont réagi plus rapidement avec les nucléophiles qui étaient facilement oxydables.

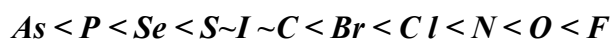
-Ces ions métalliques sont des acides de Lewis.

-Les ligands avec les qu'elles ils forment les complexes sont simplement des bases de Lewis (et de Bronsted).

Ainsi il serait possible de classer d'autres acides de Lewis comme classe (a) ou (b).

En raison d'une déficience d'information sur des constantes de formation dans l'eau, il a été nécessaire d'employer une série d'autres données expérimentales.

Le classement des atomes donneurs des bases par ordre d'électronégativité croissant donne.



Les constatations expérimentales conduisent aux conclusions suivantes :

-Les acides de classe (a) forment des complexes plus stables avec les atomes donneurs de droite.

-Les acides de la classe (b) préfèrent les atomes donneurs de gauche.

Souvent l'existence ou la non-existence des composés, ou des complexes, ont pu être employés comme un indicateur. Les vitesses de réaction ont pu également être employées en considérant le complexe active à être un complexe d'acide-base, A : B.

Puisque la polarisabilité signifie la déformation du nuage électronique par l'effet d'un champ électrique, et puisque les objets qui sont facilement déformables sont mous, ceci mène aux deux classes des acides a s'appelaient durs et mous, respectivement.

Ce qui se passe vraiment c'est une déformation en présence d'autres atomes ou groupes avec les quels la liaison se produisait. La polarisabilité optique, bien qu'elle soit une mesure utile de mollesse, elle n'est pas tout à fait correcte. Si on compare la liste d'atomes donneurs pour des bases données ci-dessus, il est évident que la polarisabilité est grande a gauche et diminue quand on va vers la droite.

L'ensemble de ces résultats et constatations expérimentaux peuvent être résumés dans le tableau suivant :

Principe HSAB	Dur	Mou
Acide	atome accepteur ayant : - charge positive prononcée. - petite taille. - non polarisable. - pas d'électrons célibataires dans la couche de valence (donc pas d'électrons facilement excitables) H ⁺ , Li ⁺	atome accepteur ayant : -faible charge positive -grande taille -haute polarisabilité - possède souvent des doublets électroniques dans la couche de valence Cu ⁺ , Ag ⁺
Base	atome donneur ayant : - faible polarisabilité - grande électronégativité -difficile à oxyde -associe avec des orbitales vides ayant des énergies élevées et donc inaccessibles. P, S, I	un atome donneur ayant : - grande polarisabilité - faible électronégativité -facilement oxydable -associe avec des orbitales vides basses. O, F, N

1.5.2. Formulation du principe HSAB :

En se basant sur cette classification, Pearson [25] a formulé son principe HSAB (*hard and soft acids and bases principal HSAB*) comme suit :

« Les acides durs préfèrent réagir avec les bases dures et les acides mous préfèrent réagir avec les bases molles ».

1.5.3. Concepts chimiques de réactivité résultant du principe HSAB :

1.5.3.1 Potentiel chimique électronique μ :

La figure 3 montre la variation de l'énergie totale d'une espèce chimique en fonction du nombre d'électrons. Le système peut être un atome, un ion ou un radical. Les énergies sont toutes négatives. Expérimentalement, on ne peut connaître que les points sur la courbe correspondants à des valeurs entières de N (nombre d'électrons). Cependant, il est plus commode de considérer une courbe de lissage liant les points.

❖ **Potentiel d'ionisation I :**

C'est l'énergie nécessaire pour arracher un électron d'un système. C'est-à-dire l'énergie nécessaire pour passer de la molécule neutre (N électrons) au cation (N-1 électrons) :

$$(M + I \rightarrow M^+)$$

$$I = E(N-1) - E(N)$$

❖ **Affinité électronique A:**

C'est l'énergie gagnée par un système lorsqu'il capte un électron. C'est-à-dire le gain d'énergie qu'accompagne le passage d'un système neutre à un anion :

$$(M \rightarrow M^- + A)$$

$$A = E(N) - E(N+1)$$

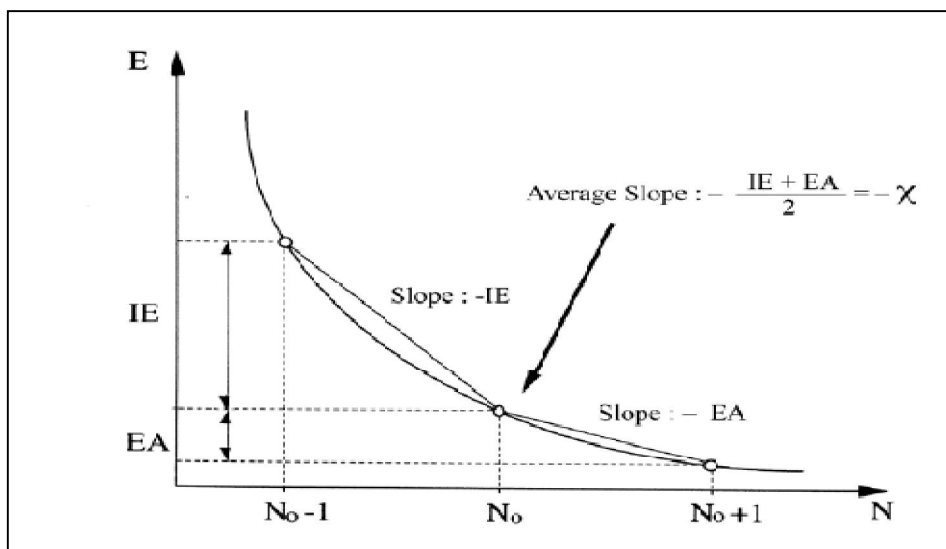


Figure II.3 : Variation de l'énergie(E) du système en fonction du nombre total d'électrons (N).

En analysant la figure II.3, on peut déduire que :

- La pente P_1 du segment liant les points (N-1) et N n'est autre que $-I$
- La pente P_2 du segment liant les points N et (N+1) n'est autre que $-A$

Par conséquent, la pente moyenne au point N peut être approchée comme la valeur moyenne des deux pentes P_1 et P_2 :

$$Pente = \frac{P_1 + P_2}{2} = \frac{-I - A}{2} \quad (12)$$

Cependant, la quantité $(-I-A)/2$ n'est autre que l'électronégativité de Mulliken au signe près.

Parr [26] à montre que la pente de la courbe (figure II.3) est égale au potentiel chimique électronique μ .

$$Pente = \mu = \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right) \quad (13)$$

Cette propriété mesure la tendance des électrons à s'échapper d'une molécule. C'est une constante caractéristique de la molécule. A partir des résultats précédentes, il vient :

$$\mu = -\chi \quad (14)$$

Si on fait réagir deux espèces chimiques A (acide) et B (base), les électrons vont se transférer de B vers A pour former une liaison de coordination. Mais cela ne peut se produire que si le potentiel chimique électronique de B est supérieur à celui de A ($\mu_B > \mu_A$). De plus, le transfert d'électrons va accroître le potentiel de A (μ_A) et décroître le potentiel de B (μ_B) jusqu'à ce qu'ils deviennent égaux au potentiel de la molécule AB (μ_{AB}) comme c'est illustré par la figure II.4.

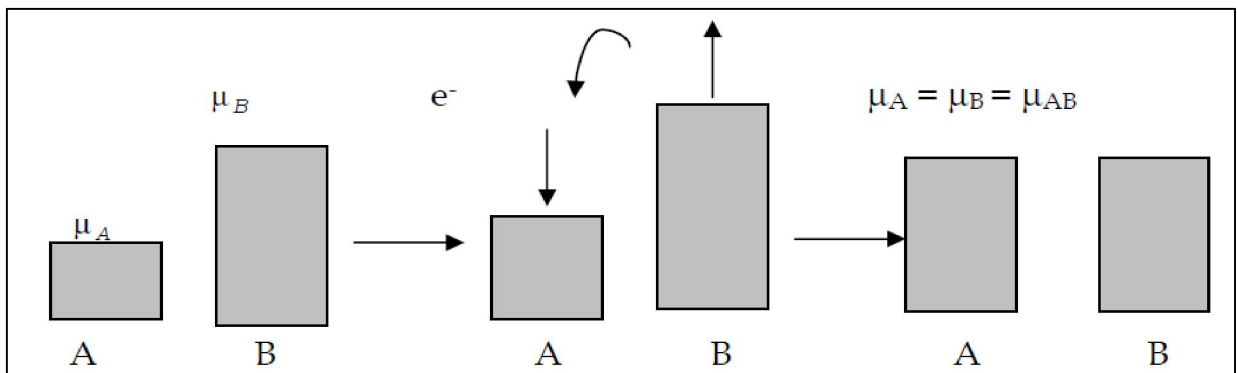


Figure II.4: Variation des potentiels chimiques des deux espèces A et B lors d'une réaction.

I.5.3.2 Dureté (Hardness) absolue :

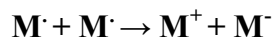
La deuxième propriété qu'on peut tirer à partir de la figure II.3 est celle qui exprime la vitesse de changement de courbature de la pente. Cette propriété est définie comme la dureté (*Hardness*) chimique :

$$\eta = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right) = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial \mu}{\partial N} \right) \quad (15)$$

En utilisant la méthode des différences finies, on obtient :

$$\eta = \frac{I-A}{2} \quad (16)$$

La dureté (*Hardness*) absolue exprime la résistance d'un système au changement de son nombre d'électrons. Pour illustrer cette notion de résistance, nous considérons la réaction suivante :



Dans cette réaction un électron est pris de M et donne à M. Le changement d'énergie correspondant est :

$$\Delta E = 2 \Delta E_M = (E_{M^+} + E_{M^-}) - (E_{M \cdot} + E_{M \cdot}) = (E_{M^+} - E_{M \cdot}) + (E_{M^-} - E_{M \cdot}) = I - A$$

Par conséquent:

$$\Delta E_M = \frac{I - A}{2} \quad (17)$$

ΔE_M exprime la dureté de M. Une valeur nulle ou faible de la dureté signifie qu'il est facile pour les électrons de partir de M et vice-versa. Par conséquent, on peut conclure que :

- Si ΔE_M est faible, la molécule M est dite molle (*soft*).
- Si ΔE_M est grande, la molécule M est dite dur (*hard*).

I.5.3.3. Mollesse (*softness*) absolue :

La mollesse (*softness*) absolue d'un système est définie comme l'inverse de la dureté (*hardness*) :

$$S = \frac{1}{2\eta} \quad (18)$$

- Les mêmes concepts chimiques ont été dérivés à partir de la théorie de la fonctionnelle de densité (DFT).

HSAB n'est pas une théorie, puisqu'il n'explique pas des variations de la force de la liaison chimique. Le mot « préfèrent » dans le principe HSAB implique un effet plutôt modeste. La mollesse n'est pas le seul facteur qui détermine les valeurs ΔH° dans l'équation (10). Il y a beaucoup d'exemples des liaisons très fortes entre les paires mal adaptées, comme H_2 , forme de H^+ dur et de H^- mou. H_2O , OH^- et O^{2-} sont tous classifiés en tant que bases dures, mais il y a de grandes différences dans leurs forces basiques, d'après tout critère.

Evidemment, tous les facteurs qui déterminent les énergies de liaisons doivent être pris en compte, tel que :

- Les charges et les tailles de A et B.
- Les électronégativités des atomes donneur et accepteur.
- Le recouvrement orbitélaire, et les répulsions stériques.

HSAB se rapporte alors à une stabilisation additionnelle des paires dur-dur ou mou-mou, ou une déstabilisation des paires dur-mous.

En d'autres termes, les interactions mou-mou (soft-soft) et dur-dur (hard-hard) sont plus favorisées que les interactions mou-dur (soft-hard) et dur-mou (hard-soft).

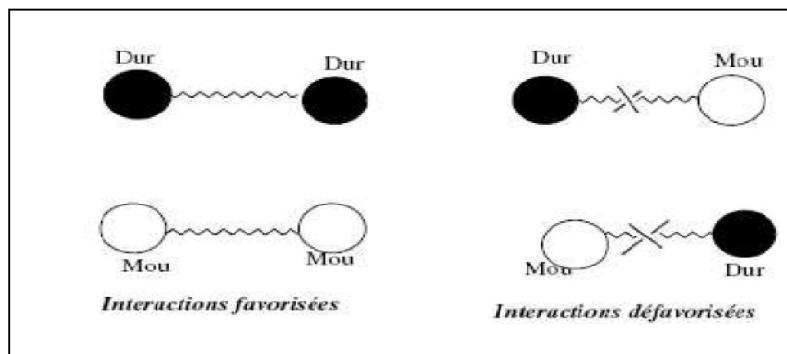


Figure II.5 : représenté les interactions favorisées et défavorisées.

Finalement, ces descripteurs peuvent être calculés de manière très simple dans le cadre de l'approximation de Koopmans [27] selon laquelle :

$$IP = -\epsilon_{HOMO}$$

$$EA = -\epsilon_{LUMO}$$

Où ϵ_{HOMO} et ϵ_{LUMO} sont les énergies de l'orbitale la plus haute occupée (HO) et de l'orbitale la plus basse vacante (BV).

Les propriétés considérées jusque-là sont globales, c'est-à-dire qu'elles sont constantes sur l'ensemble du système moléculaire. Afin d'analyser les propriétés de réactivité localement, il faut s'intéresser à la dérivée du potentiel chimique, dépendante du potentiel externe.

Les méthodes de calcul, décrites précédemment, la permettent la détermination de la structure électronique d'un système ne se limite pas uniquement à l'obtention de son énergie totale et de sa fonction d'onde. En effet, l'étude d'une molécule ou d'un système moléculaire nécessite, la plupart du temps, la détermination d'un certain nombre de propriétés électroniques. A partir de la fonction d'onde, il est, en principe, possible de calculer toutes les propriétés d'un système.

❖ **Le moment dipolaire (MD):**

Dans le cas du moment dipolaire d'une collection de charge q_i décrites par leur vecteur position r_i , la définition classique est :

$$\vec{\mu} = \sum_i q_i \vec{r}_i \tag{19}$$

La définition correspondant à un calcul de mécanique quantique d'une molécule est de la forme :

$$\vec{\mu} = \left\langle \Psi_0 \left| -\sum_{i=1}^{N/2} \vec{r}_i \right| \Psi_0 \right\rangle + \sum_A Z_A \vec{R}_A \quad (20)$$

Où le premier terme est la contribution (quantique) des électrons de charge -1, alors que deuxième terme correspond à la contribution (classique) des noyaux de charge Z_A . L'opérateur dipolaire étant défini par :

$$\vec{\mu} = -\sum_{i=1}^N \vec{r}_i \quad (21)$$

On obtient l'expression du moment dipolaire :

$$\vec{\mu} = -\sum_{\mu\nu} P_{\mu\nu} \langle \mathbf{V} | \vec{r} | \mu \rangle + \sum_A Z_A \vec{R}_A \quad (22)$$

Cette équation correspond à une équation vectorielle dont les composantes sont données, dans le cas de la composante x, par :

$$\vec{\mu} = -\sum_{\mu\nu} P_{\mu\nu} \langle \nu | x | \mu \rangle + \sum_A Z_A X_A \quad (23)$$

II. Relations Structure-Activité Quantitatives (QSAR)

II.1. Introduction :

Bien que l'étude des relations structure-activité ait commencé à la fin du 19^{ème} siècle, ce n'est qu'au début des années 60 que les travaux de Corwin Hansch ont proposé un modèle mathématique pour corrélérer l'activité biologique et la structure chimique. Pendant ces quarante dernières années, ce domaine a largement été étudié et les données bibliographiques disponibles sur cette approche sont maintenant importantes [28]. La méthode QSAR inclut toutes les méthodes statistiques par lesquelles des activités biologiques (le plus souvent exprimées par des logarithmes des activités molaires équipotentielles) sont reliées avec les éléments structuraux (analyse de Free Wilson), les propriétés physico-chimiques (analyse de Hansch) ou différents paramètres liés à la notion de champ aidant à la description de la structure (3D QSAR). Les informations extraites à partir des résultats d'étude de QSAR peuvent être utilisées pour obtenir une meilleure connaissance des structures moléculaires et probablement le mode d'action au niveau moléculaire. Ces informations peuvent alors être utilisées pour prévoir les propriétés physicochimiques et les activités biologiques de nouveaux composés ainsi que pour concevoir de nouvelles structures (Figure II.6) [29].

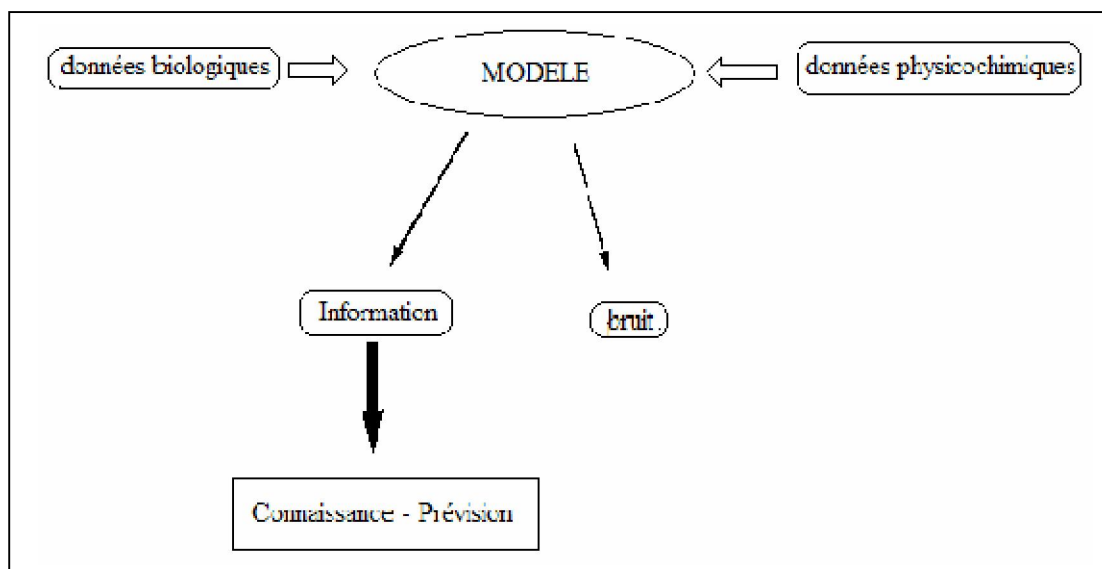


Figure II.6 : Modèle d'étude quantitative des relations structure-activité (QSAR).

II.2. Outils et techniques de QSAR :

II.2.1. Paramètres biologiques :

Les données biologiques sont habituellement exprimées sur une échelle logarithmique en raison de la relation linéaire entre la réponse et le logarithme de dose dans la région centrale de la courbe de log dose-réponse. Les logarithmes inverses de l'activité ($\log 1/C$) sont également utilisés pour obtenir des valeurs mathématiques plus élevées lorsque les structures sont biologiquement très efficaces. Des exemples de données biochimiques ou biologiques, utilisés dans l'analyse de QSAR, sont décrits dans le tableau II.1 [30].

Tableau II.2: Types de données biologiques utilisées dans l'analyse QSAR.

Source d'activité	Paramètres biologiques
1. Récepteurs isolés	
Constante de vitesse	Log k
Constante de Michaelis-Menten	Log $1/k_m$
Constante d'inhibition	Log $1/k_i$
2. Systèmes cellulaires	
Constante d'inhibition	Log $1/IC_{50}$
Résistance croisée	Log CR
Données biologique <i>in vitro</i>	Log $1/C$
Mutation de gène	Log TA_{98}
3. Système <i>in vivo</i>	
Facteur de bioconcentration	Log BCF
Vitesse de la réaction <i>in vivo</i>	Log I (induction)
Vitesse pharmacodynamiques	Log T (clairance totale)

II.3. Propriétés moléculaires et leurs paramètres :

Quelques paramètres descriptifs de molécules sont énumérés dans le tableau II.2.

Tableau II.3: Paramètres physico-chimiques et intrinsèques.

<i>Propriété moléculaire</i>	<i>Interaction correspondante</i>	<i>Paramètres</i>
<i>Lipophilie</i>	Interaction hydrophobes.	Log P, X, π , f, R _M
<i>Polarisabilité</i>	Interactions de Van-Der-Waals.	MR, MV
<i>Densité électronique</i>	Liaison ionique, hydrogène, interaction dipole-dipole, liaison, transfert de charge.	σ , R, F
<i>Topologie</i>	Interaction stérique	E _s , r _v , distance, volume.

Log P : coefficient de partition

π : constant de Hansch (constant de substitut lipoïdique)

f : constante de fragment hydrophobe

MR : réfraction moléculaire

MV : volume moléculaire

σ : constante de Hammett

F, R : paramètres de champ et de résonance

E_s : constante de Taft (aspect stérique)

r_v: rayon moyen (rayons de Van-Der-Waals des substituants symétriques).

II.4. Descripteurs moléculaires :

Un descripteur moléculaire peut être considéré comme la conséquence d'un processus logique et mathématique, appliqué à l'information chimique codifiée à travers la représentation d'une molécule [31].

L'information codée d'un descripteur moléculaire dépend du type de représentation moléculaire employée et de l'algorithme défini pour son calcul. Il existe :

- des descripteurs moléculaires simples dérivés du nombre d'atome-type ou de fragments structuraux de la molécule.

- des algorithmes appliqués à une représentation topologique (graphique moléculaire) et habituellement appelés topologique ou descripteurs 2D.

- des descripteurs moléculaires dérivés d'une représentation géométrique, qui s'appellent géométriques ou descripteurs 3D.

Par exemple, le programme appelé DRAGON met en jeu différents groupes de descripteurs : auto-corrélations 2D, descripteurs géométriques, descripteurs de RDF, descripteurs de 3D [32].

II.5. Les techniques de QSAR :

Certaines recherches mettent en jeu des données biologiques et physico-chimiques appropriées. Ces données peuvent être représentées et analysées de diverses manières. Le groupement et la classification des composés, basés sur leurs propriétés, sont les éléments principaux lors d'études de similarité moléculaire. Les études de régression ou de corrélation entre les données biologiques et chimiques sont généralement utiles pour rationaliser les relations structure-activité. Deux types principaux d'études peuvent être définis:

(1) par corrélation entre les données biologiques et physicochimiques en utilisant les techniques de régression.

(2) par classification des composés ou méthodes d'identification de modèle.

Ces deux types d'études sont nommés analyse de données statistiques multi-variables, ou étude QSAR [29].

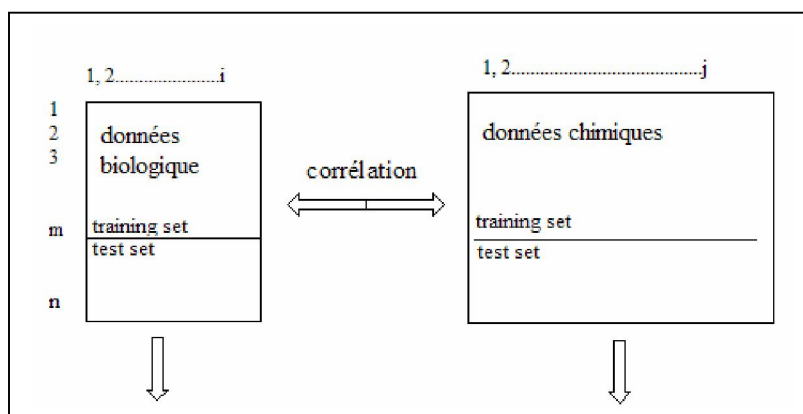


Figure II.7 : L'analyse de données multi-variables.

II.6. Relation structure activité quantitative :

Les équations QSAR prennent la forme générale suivante :

$$\text{Activité biologique} = \text{fonction \{paramètre(s)\}}$$

Dans l'équation, l'activité biologique est normalement exprimée comme $\log [1/(\text{symbole de concentration})]$, où C est généralement la concentration minimum requise pour causer une réponse biologique définie [33].

La relation mathématique entre un paramètre ou plusieurs paramètres physico-chimiques et l'activité biologique d'un composé peut être exprimée à travers l'équation de Hansch :

$$\text{Log } 1/C = -K_1 (\log P)^2 + K_2 \log P + K_3 \sigma + K_4 E_S + K_5 \quad (24)$$

Cette équation est obtenue par analyse de régression. La valeur du coefficient r obtenue après cette analyse donne des informations sur la concordance des paramètres qui sont utilisés pour former l'équation de Hansch. Si le résultat obtenu pour r est $\geq 0,9$, cela signifie que les paramètres utilisés sont valides et que l'équation peut être exploitée pour le reste des composés dans un 'training set' (ou ensemble de molécules). L'équation de Hansch est utilisée pour prévoir l'activité biologique de composés dont la structure est semblable à ceux utilisés pour former cette équation. Cependant, dans le cas où la valeur prévue est différente de celle déterminée par l'expérimentation, cela peut signifier que l'activité biologique réelle des composés n'est pas prise en compte par les paramètres mis en jeu dans le processus de construction de l'équation. L'équation de Hansch peut être également utilisée pour montrer le degré d'importance de différents paramètres sur l'activité biologique [34].

II.7. Les applications de l'étude QSAR :

Certaines études QSAR semblent être un peu plus d'études universitaires, il existe un grand nombre d'applications de ces modèles tels que [35]:

- L'optimisation de l'activité pharmacologique.
- La conception rationnelle de nombreux autres produits tels que des agents tensioactifs, des parfums, des colorants et des produits chimique fins.
- L'identification des composés dangereux dans les premiers stades de développement de produits ou la projection des stocks de composés existants.
- La prédiction de la toxicité et les effets secondaires de nouveaux composés.
- La prédiction de la toxicité pour les espèces.
- La prédiction de la toxicité pour les espèces environnementales.

-La sélection des composés ayant des propriétés pharmacocinétiques optimales, que ce soit la stabilité ou la disponibilité dans les systèmes biologiques.

-La prédiction d'une variété de propriétés physico-chimique des molécules.

-La prédiction du devenir des molécules qui sont libérées dans l'environnement.

-La prédiction des effets conjugués de molécules, que ce soit dans des mélanges ou des formulations.

II.8. Généralités sur la chimiométrie et la méthode RML :

La chimiométrie est un outil utilisé afin d'extraire de l'information pertinente et utile à partir de données physico-chimique mesurées ou connues brutes. Elle est basée sur la construction, puis l'exploitation d'un modèle de comportement à l'aide d'outils statistiques. Il peut traiter des systèmes complexes et donc généralement multi-variables. Le terme « chimiométrie » vient de l'anglais « chemometrics », jeune discipline associant initialement analyse de données et chimie analytique. Aujourd'hui, il recouvre l'ensemble des applications de la chimie, de la physique, des sciences de la vie, de l'économie, de la sociologie, des méthodes statistiques et de la l'informatique. Aussi, on lui préfère souvent le terme moins restrictif (par rapport à la chimie) « d'analyse multi-variable ». La chimiométrie (ou analyse multi-variable) en instrumentation consiste à modéliser les variations d'un certain nombre de variable, que nous appellerons Y variables dont l'obtention est délicate (nécessitant une analyse chimique par exemple) en fonction d'autres variables appelées X variables mesurables « facilement » afin de pouvoir se passer ultérieurement de l'obtention des premières.

Alors la chimiométrie, ou analyse multi-variables, permet de construire un modèle de comportement de phénomènes physico-chimiques afin d'exploiter ces phénomènes en instrumentation. Sa principale difficulté, une fois les méthodes comprises, consiste à adapter la complexité du modèle aux qualités métrologiques des mesures, et donc de trouver un compromis entre précision et fiabilité de ce modèle. D'une façon générale, alors que les méthodes d'analyse de facteurs semblent plus performantes pour modéliser les phénomènes fortement non linéaires qu'ils sont capables de modéliser de manière moins complexe [36].

II.8.1. Méthodes chimio-métriques :

Il existe une grande gamme de méthodes multi-variées, dont une liste non-exhaustive des plus populaires inclue les suivantes: PCA, Factor Analysis, ICA, PCR, PLS, PLS-DA, SIMCA, PARAFAC, Tucker, MANOVA, Réseaux de neurones, Algorithmes génétiques... parmi ces méthodes, on trouve la méthodes de régression multilinéaire (RML) qui est

l'optique commune des méthodes multi-variées est que l'on peut considérer les échantillons comme étant des points dans une espace définis par des variables et que les coordonnées d'un individu sont données par ses valeurs pour chacune de ces variables [37].

II.8.2. La régression multilinéaire RML :

La régression linéaire multiple (RML) est une méthode statistique utilisée pour quantifier la relation entre les variables indépendantes obtenues par calculs et une variable dépendante données par l'expérience. Cette méthode repose sur un ensemble de paramètres statistiques qui définissent la combinaison linéaire entre les variables indépendantes (descripteurs quantiques) et l'activité biologique des molécules étudiées [38].

Le problème de la régression linéaire est de déterminer les paramètres d'un modèle reliant Y à X, à partir de n mesures $\{(Y_1, X_1), (Y_2, X_2) \dots (Y_n, X_n)\}$. Le cas simple du modèle du premier ordre avec une seule variable s'écrit :

$$\hat{Y} = \beta_0 + \beta_1 X \quad (25)$$

Le calcul des paramètres $[\beta_0 \ \beta_1]$ est réalisé en minimisant l'erreur commise sur leur estimation.

La méthode des moindres carrés consiste à chercher les valeurs des paramètres β_0 et β_1 qui rendent minimale la somme des carrés des écarts résiduels (PRESS) entre les valeurs observées Y_i et les valeurs calculées de \hat{Y}_i :

$$\text{PRESS} = \sum_{i=1}^n (Y_i - \hat{Y}_i)^2$$

Avec : PRESS est la somme des carrés des résidus

En remplaçant \hat{Y}_i :

$$\text{PRESS} = \sum_{i=1}^n (\beta_0 + \beta_1 X_i - Y_i)^2$$

Cette relation fait apparaître la somme des carrés des écarts comme une fonction des paramètres β_0 et β_1 . Lorsque cette fonction est minimale, les dérivées par rapport à ces paramètres s'annulent [39].

L'annulation des dérivées de PRESS conduit aux équations suivantes, dites les équations normales :

$$\begin{cases} \beta_0 n + \beta_1 \sum_{i=1}^n X_i = \sum_{i=1}^n Y_i \\ \beta_0 \sum_{i=1}^n X_i + \beta_1 \sum_{i=1}^n X_i^2 = \sum_{i=1}^n X_i Y_i \end{cases} \quad (26)$$

Avec : β_0 et β_1 sont alors déterminés au sens des moindres carrés.

II.8.3. Formulation matricielle de la régression linéaire : [40]

Le système des équations (2) s'écrit sous forme matricielle (\sum sur i de 1 à n) :

$$\begin{bmatrix} n & \sum X_i \\ \sum X_i & \sum X_i^2 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \beta_0 \\ \beta_1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \sum Y_i \\ \sum X_i Y_i \end{bmatrix} \quad (27)$$

A B = C

En introduisant les matrices X et le vecteur Y tels que :

$$X = \begin{bmatrix} 1 & X_1 \\ 1 & X_2 \\ \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot \\ 1 & X_n \end{bmatrix} \quad Y = \begin{bmatrix} Y_1 \\ Y_2 \\ \cdot \\ \cdot \\ Y_n \end{bmatrix}$$

A et C s'exprime alors en fonction de X et Y :

$$A = X^t X \quad C = X^t Y$$

Le système (3) s'écrit alors en fonction de l'échantillon {X Y} :

$$X^t X B = X^t Y$$

L'estimateur des moindres carrés de B s'exprime alors :

$$\hat{B} = (X^t X)^{-1} X^t Y$$

II.8.4. La signification du modèle :

Après avoir déterminé le modèle QSAR, la question qui se pose est : La liaison globale entre Y et X_1, \dots, X_k est-elle significative ?

$$\text{Modèle : } Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_k X_k$$

$$\text{Test : } H_0 : \beta_1 = \dots = \beta_k = 0 \text{ (Y = } \beta_0 \text{ ne dépend pas des X)}$$

$$H_1 : \text{Au moins un } \beta_k \neq 0 \text{ (Y dépend d'au moins un X)}$$

Donc on doit rejeter l'hypothèse de H_0 par le teste de signification où le paramètre sig est la probabilité conditionnelle qu'une relation aussi forte que celle observée dans les données puisse exister si l'hypothèse nulle était vraie. Aussi appelée valeur p, en règle générale une valeur inférieure à 0.05 est considérée comme significative [41,42].

II.8.5. Le choix du meilleur modèle :

Pour choisir le meilleur modèle on doit calculer quelque paramètre tel que **F**, **SE**, **r** et **Q**. Ces paramètres sont calculés à partir des équations mathématiques où:

F : est le rapport de deux carrés de moyennes, quand la valeur de F est importante l'hypothèse nulle peut être rejetée, d'autres termes F est un test statistique utilisé pour tester l'hypothèse nulle que l'introduction d'une variable supplémentaire n'entraîne pas un accroissement significatif du R^2 .

SE : (standard error of the estimate) c'est une mesure de variation de la valeur d'un statistique test, d'un échantillon à l'autre. Il s'agit de l'écart-type de la distribution de l'échantillon pour une statistique.

r : c'est un coefficient de corrélation entre les valeurs observées et les prévisions de la variable dépendante, sa valeur variée entre 0 et 1.

Q : facteur de qualité d'ajustement suggère la puissance de prédiction.

II.8.6. Validation du modèle :

Pour tester la validité de la puissance de prédiction d'un modèle **RML**, on utilise la technique de validation croisée **LOO** (Leave-One-Out) qui s'applique pour déterminer le nombre de composantes principales qui produisent des modèles prédictifs de façon optimale, cette technique est basée sur le calcul des paramètres statistiques suivants :

PRESS, **SSY**, **S_{PRESS}**, **r²_{CV}**, **r²_{adj}** et **PE** ; ces paramètres sont calculés à partir des équations suivantes :

$$\text{PRESS} = \sum(\text{Yobs} - \text{Ycalc})^2$$

$$\text{SSY} = \sum(\text{Yobs} - \text{Ymean})^2$$

$$\text{SPRESS} = \sqrt{\frac{\text{PRESS}}{n}}$$

$$r^2_{\text{CV}} = 1 - \frac{\text{PRESS}}{\text{SSY}}$$

$$r^2_{\text{adj}} = ([1 - (r^2)] \left(\frac{n-1}{n-p-1}\right))$$

$$\text{PE} = 0.6745 (1^2)^{1/n}$$

PRESS : somme des carrés des écarts entre les valeurs observées et les valeurs prévues à partir du modèle.

SSY : somme des carrés des distances des valeurs observées pour une variable par rapport à la moyenne de cette variable, la somme des carrés permet de mesurer la variation totale dans une variable.

S_{PRESS}: la capacité prédictive des modèles est évaluée par l'erreur de racine carrée moyenne.

r²_{adj} : Estimation de la qualité d'ajustement du modèle à la population.

r²_{cv} : est la variation de la statistique du R² obtenue en ajoutant ou en enlevant une variable indépendante.

PE : L'erreur de prédiction du coefficient de corrélation est utilisée pour déterminer le pouvoir prédictif des modèles proposés [42,43].

Références bibliographiques

- [1] H. Dugas, *Principes de base en modélisation moléculaire, Aspects théoriques et pratiques*, Chapitre 3 introduction aux méthodes de minimisation d'énergie ,quatrième édition, Librairie de l'Université de Montréal, (1996).
- [2] Donald B. Boyd. K. B. Lipkowitz, *Molecular Mechanics. The Method and Its Inderlying Philosophy. J. Chem. Educ*, 59, pp.269, (1982).
- [3] E. Schrudinger, *Ann.Phys. Leipzig*, 79, pp.361, 489, 734, (1926).
- [4] Young, D., « Computational Chemistry: A parctical guide for applying techniques to real world problems », Chapitre 10, editions Wiley Inter-Science, pp.78-91, (2001).
- [5] R. Hoffmann, *J. Chem. Phys.*,pp. 39, 1397-1412, (1963).
- [6] R. Hoffmann, *J. Chem. Phys.*,pp. 40, 2480-2488, (1964).
- [7] J.A. Pople, D.P. Santry, G.A. Segal, *J. Chem. Phys.*,pp. 43, S129-S135, (1965).
- [8] J.A. Pople, G.A. Segal, *J. Chem. Phys.*, pp. 43, S136-S151, (1965).
- [9] M.J.S. Dewar, E.G. Zoebisch, E.F. Healy, J.J.P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.*, pp. 107, 3902-3909, (1985).
- [10] Stevens, W.J.; Krauss, M.; Basch, H.; Jasien, P.G. *Can. J. Chem*, pp 70, 612, (1992).
- [11] J.C. Slater, *Phys. Rev.*, pp. 81, 385-390, (1951).
- [12] P. Hohenberg, W. Kohn, *Phys. Rev.*, pp.136, B864-B871, (1964).
- [13] M. Levy, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, pp. 76, 6062-6065, (1979).
- [14] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, pp. 98, 5648, (1993).
- [15] M. Karelson, *Molecular Descriptors in QSAR/QSPR*, Wiley, New York, (2000).
- [16] R. Todeschini, V. Consonni, *Handbook of Molecular Descriptors*, Wiley, Weinheim, (2000).
- [17] M. Karelson, V.S. Lobanov, A.R. Katritzky, *Chem. Rev.*, pp. 96, 1027-1044, (1996).
- [18] P. Geerlings, F. De Proft, W. Langenaeker, *Chem. Rev.*, pp. 103, 1793-1874, (2003).

- [19] H. Chermette, *J. Comput. Chem.*, pp. 20, 129-154, (1999).
- [20] R.G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.*, pp. 85, 3533-3539, (2002).
- [21] C.A. Caro, J.H. Zagal, F. Bedioui, C. Adamo, G.I. Cardenas-Jiron, *J. Phys. Chem. A*, pp. 108, 6045-6051, (2004).
- [22] P.K. Chattaraj, P. Perez, J. Zevallos, A. Toro-Labbe, *J. Phys. Chem. A*, pp. 105, 4272-4283, (2001).
- [23] R.G. Parr, R.A. Donnelly, M. Levy, W.E. Palke, *J. Chem. Phys.*, pp. 68, 3801-3807, (1978).
- [24] R.S. Mulliken, *J. Chem. Phys.*, pp. 2, 782-793, (1934).
- [25] R. G. Pearson, "Chemical Hardness", Wiley-VCH, Weinheim (1997).
- [26] R. G. Parr, W. Wang, Density Theory for atoms and Molecules, Oxford University Press: Oxford, (1989).
- [27] T. Koopmans, *Physica*, pp. 1, 104-113, (1934).
- [28] A. K. Debnath, "Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) Paradigm-Hansch Era to New Millenium". *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, I: pp. 187-195, (2001).
- [29] H. Waterbeemd, S. Rose, "Quantitative approaches to structure-activity relationships", in *Book "Quantitative approaches to structure-activity relationships"*. Elsevier. pp. 351-367, (2003).
- [30] C. D. Selassie, "History of quantitative Structure-Activity relationships", in *Book "History of quantitative Structure-Activity relationships"*, D. J. Abraham, Editor. John Wiley & Sons, Inc.: California, (2003).
- [31] H.Gonzalez-Diaz, E. Olazabal, L. Santana, E. Uriarte, Y. Gonzalez-Diaz, N. Castanedo, "QSAR study of anticoccidial activity for diverse chemical compounds: Prediction and experimental assay of trans-2-(2-nitrovinyl)furan." *Bioorg. Med. Chem.*, vol. 15, pp. 962-968, (2007).
- [32] M. T. Scotti, M. B. Fernandes, M. J. P. Ferreira, V. P. Emerenciano, "Quantitative structure-activity relationship of sesquiterpene lactones with cytotoxic activity." *Bioorg. Med. Chem.*, vol. 15: pp. 2927-2934, (2007).
- [33] G.Thomas,"Fundamentales of Medicinal Chemistry". "The SAR and QSAR approaches to drug design". John Wiley & Sons, Ltd, (2003).

[34] H-J. Bohm, G. Schneider, "Virtual Screening for Bioactive Molecules.", Germany: Wiley-VCH, (2000).

[35] Jerzy leszczynski, Challenges and advances in computational chemistry and physics, department of chemistry, jackson state university, U.S.A, (2010).

[36] Stephen J.H, Marcel D," Practical guide to chemometrics ", (2006).

[37] Rui José, Développement de nouvelles méthodes chimiométriques d'analyse, application à la caractérisation spectroscopique de la qualité des aliments, THÈSE pour obtenir le grade de Docteur de l'institut des sciences et industries du vivant et de l'environnement (agro paris tech), (2009).

[38] N. Goudarzi, M. Goodarzi, T. Chen, *Med. Chem. Res.*, pp. 21, 437 (2012).

[39] bryan f.j. manly, Multivariate statistical methods third edition, Chapman & hall/CRC, (1994).

[40] Berret Geoffroy, Calcul matriciel / Régression linéaire, Formalisme matricielle du problème, Mesure dans le tube de Kundt, (2004).

[41] Ph.D douglas Downing, Ph.D Jeffrey Clark, Business statistics fifth edition, Barron's Educational Series, (2010).

[42] SPSS 19 pour Windows.

[43] Sanja O. Podunavac-Kuzmanović , Dragoljub D. Cvetković and Dijana J. Barna, QSAR Analysis of 2-Amino or 2-Methyl-1-Substituted Benzimidazoles Against *Pseudomonas aeruginosa*, International Journal of Molecular Sciences vol. 14, pp. 1670-1682. (2009).



I.1. Introduction :

D3T (3*H*-1,2-dithiole-3-thione) et ses dérivés ont attiré une attention considérable depuis plusieurs années en raison de leurs activités biologiques importantes. Par exemple, D3T est connu par son activité de la détoxification des agents carcinogènes de l'environnement, la prévention contre les néoplasies et l'excitation des autres effets protecteurs par l'induction des enzymes anti-oxydantes de la phase II [1]. Plusieurs dérivés de D3T possèdent une propriété de l'induction des enzymes de la phase II, parmi ces dérivés on trouve Olipraz (4-méthyl-5-pyrazinyl-3*H*-1,2-dithiole-3-thione) [2,3]. Cette molécule possède une activité inhibitrice remarquable des virus VIH-1 (SIDA) [4]. D'autres dérivés ont des propriétés fongi-toxiques et bactériostatiques [5,6].

Cependant, les enzymes de la phase II ou les enzymes de détoxification carcinogène de la phase II, une limite employée couramment dans la littérature courante, ne se rapportent pas simplement à l'enzyme impliquée dans la réaction de métabolisation de la phase II telle que le S-transférase de glutathion (GST). Plusieurs enzymes qui catalysent des réactions dans la métabolisation de la phase I, telle que NAD (P) H : la quinone oxidoreductase1 (NQO1) et l'hydrolase d'époxyde, également sont fréquemment considérées comme enzymes de la phase II dans la littérature de prévention du cancer [7,8].

Les études quantitatives des relations structure-activité (QSAR) sont des outils de prédiction des points finaux d'intérêt pour les molécules organiques agissant en tant que des médicaments [9]. Plusieurs activités physiologiques des molécules peuvent être liées à leur composition et leur structure. Des descripteurs moléculaires, qui sont des représentations numériques des structures moléculaires, ces derniers sont utilisés pour exécuter une étude QSAR [10].

Les quantitatives des relations structure-activité (QSAR) sont employés largement en modélisant une série de paramètres physico-chimiques aussi bien que l'activité biologique des composés chimiquement actifs [11].

Pour établir un modèle de QSAR il est nécessaire de définir la structure moléculaire ainsi que les influences régissant les valeurs mesurées de l'activité biologique. Des descripteurs chimiques quantiques ont été intensivement utilisés dans les études QSAR en biochimie [12].

La méthode *DFT* a été employée récemment pour la prédiction des propriétés physiologiques et biologiques des molécules organiques [13]. Les énergies de *HOMO* et de *LUMO*, le gap énergétique de *HOMO-LUMO* (ΔE), le moment dipolaire (*MD*), les charges atomiques *q*, la Dureté (η), la mollesse (*SS*), l'affinité (*A*) et l'électronégativité (χ) sont des descripteurs souvent utilisée dans les études *QSAR* basées sur le quantique[8].

Dans ce travail, l'optimisation initiale de la géométrie à été effectuée avec une méthode de mécanique moléculaire (*MM*) en utilisant le champ de force de *MM+* (RMS = 0.001 Kcal/Å). Les confirmations de la plus basse énergie des molécules obtenues par le programme de HyperChem (8.0.8). Les géométries optimisées résultante ont été soumises encore à d'autres calculs uniques suivant la méthode *DFT* de corrélation *B3LYP* à la base 6-311G** (d,p)en utilisant le programme Gaussian 03.

Enfin, la relation entre les descripteurs et la base des données est déterminé par la méthode d'analyse statistique appelée la régression multilinéaire (*RML*).

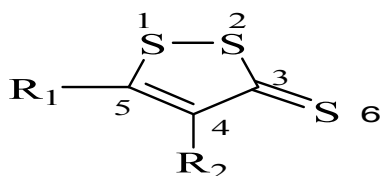
I.2. Étude des relations structure-activité quantitative (QSAR) des propriétés chimio-préventives de certains dérivés de 1,2-dithiole-3-thione :

I.2.1. Données expérimentales :

Les études *QSAR* ont été réalisées sur une sérié des 16 dérivés de 1,2-dithiole-3-thione qui sont utilisées comme des agents chimio-protecteurs. Le tableau (III.1) montre les structures chimiques de ces dérivés.

En effet, les dérivés ont une propriété d'induction sur les enzymes détoxication, en l'occurrence quinone réductase (*QR*) et glutathion S-transférase (*GST*) dont l'étude précitée est basée sur l'activité biologique de ces enzymes ainsi que les descripteurs quantiques. L'activité spécifique de ces dérivés est décrire par logarithme négative de la dose efficace médiane mesuré expérimentalement en (μM) comme *pC*, ont été rapportées à partir des travaux de l'équipe de Yulia Y.Maxuitenko (tableau III.2) [14].

Tableau III.1 : Structures chimiques des dérivés de 1,2-dithiole-3-thione.



<i>Molécules</i>	<i>Dithiolethione</i>	<i>Structure</i>
1	3H-1,2-dithiole-3-thione	
2	4-methyl-5-pyrazinyl-3H-1,2-dithiole-3-thione	
3	5-methyl-3H-1,2-dithiole-3-thione	
4	4-methyl-3H-1,2-dithiole-3-thione	
5	5-ethyl-3H-1,2-dithiole-3-thione	
6	4-ethyl-3H-1,2-dithiole-3-thione	
7	5-tert-butyl-3H-1,2-dithiole-3-thione	
8	5,6-dihydro-4H-cyclopenta-1,2-dithiole-3(4H)-thione	
9	4,5,6,7-tetrahydro-3H-1,2-dithiole-3-thione	
10	5-phenyl-3H-1,2-dithiole-3-thione	
11	4-phenyl-3H-1,2-dithiole-3-thione	
12	3H-1,2-dithiole-3-thioxo-5-carboxylic acid amide	
13	3H-1,2-dithiole-3-thioxo-4-carboxylic acid amide	
14	4-methyl-5-methylthio-3H-1,2-dithiole-3-thione	
15	5-dimethylamino-1,2,4-dithiazole-3-thione	
16	5-(N,N-dimethyl-2-aminoethyl)-4-methyl-3H-1,2-dithiole-3-thione	

Tableau III.2 : L'activité biologique des dérivés de 1-2, dithiole-3-thione.

<i>Molécules</i>	<i>pCQR exp.</i>	<i>pCGST exp.</i>
1	1.009	0.477
2	0.431	0.279
3	0.978	0.556
4	1.033	0.462
5	0.892	0.447
6	0.924	0.431
7	0.785	0.431
8	0.863	0.380
9	0.623	0.322
10	0.732	0.362
11	0.079	0.176
12	0.568	0.255
13	0.771	0.301
14	0.708	0.114
15	0.544	0.079
16	1.318	0.643

Dans ce travail, les descripteurs quantiques que nous avons sélectionnés sont :

- les charges atomiques nettes ($qS1$, $qS2$, $qS6$, $qC3$, $qC4$ et $qC5$).
- le moment dipolaire (DM).
- l'énergie des orbitales frontières (E_{HOMO} , E_{LUMO}).
- Le gap énergétique LUMO-HOMO (ΔE).
- potentiel d'ionisation (I).
- potentiel électronique (μ).
- électronégativité (X).
- affinité chimique (A).
- Dureté chimique (Hardness) (η).
- Mollesse chimique (Softness) (S).

Les valeurs de ces descripteurs ont été déterminées par la méthode *DFT*, ces valeurs sont représentées dans les tableaux suivants :

Tableau III.3 : Valeurs des charges atomiques nettes et moment dipolaire utilisées dans notre étude.

<i>Molécules</i>	qs_1	qs_2	qc_3	qc_4	qc_5	qs_6	<i>MD</i> (Debye)
1	-0.111	-0.180	0.825	-0.729	0.226	-0.530	4.101
2	-0.006	0.000	0.004	0.004	-0.017	0.000	4.282
3	-0.495	-0.011	0.616	-0.115	0.399	-0.639	5.022
4	-0.251	-0.505	1.604	-1.411	0.882	-0.607	3.991
5	-0.317	-0.754	0.512	-0.410	0.726	-0.637	5.095
6	-0.341	-0.468	1.686	-1.477	0.995	-0.549	3.948
7	-0.840	0.218	0.098	1.351	-0.704	0.010	5.569
8	-0.852	-0.212	1.999	0.550	0.410	-0.685	4.857
9	-0.792	-0.258	2.388	-1.711	0.818	-0.767	4.993
10	-0.495	-0.011	0.616	-0.115	0.399	-0.639	5.022
11	-0.601	-0.366	0.467	-0.409	0.655	-0.676	3.800
12	-0.730	0.171	0.105	0.447	0.148	-0.634	5.558
13	-0.449	-0.324	0.822	-0.477	1.133	-0.481	6.563
14	-0.464	-0.425	1.528	-2.348	2.479	-0.662	4.248
15	-0.087	0.093	-0.166		-0.233	-0.403	7.604
16	-1.056	-0.004	1.063	0.057	1.522	-0.795	9.879

Tableau III.4 : Valeurs des descripteurs quantiques utilisés dans l'étude QSAR.

Molécules	E_{HOMO} (a.u)	E_{LUMO} (a.u)	ΔE (a.u)	I (a.u)	A (a.u)	μ (a.u)	X (a.u)	η (a.u)	S (a.u)
1	-0.235	-0.101	-0.134	0.235	0.101	-0.168	0.168	0.067	7.463
2	-0.232	-0.118	-0.114	0.232	0.118	-0.175	0.175	0.057	8.772
3	-0.229	-0.093	-0.136	0.229	0.093	-0.161	0.161	0.068	7.353
4	-0.232	-0.097	-0.133	0.232	0.097	-0.164	0.164	0.065	7.692
5	-0.229	-0.094	-0.135	0.229	0.094	-0.161	0.161	0.068	7.353
6	-0.230	-0.097	-0.133	0.230	0.097	-0.164	0.164	0.067	7.463
7	-0.225	-0.090	-0.135	0.225	0.090	-0.158	0.158	0.068	7.353
8	-0.227	-0.091	-0.136	0.225	0.091	-0.159	0.159	0.068	7.353
9	-0.225	-0.089	-0.136	0.225	0.089	-0.157	0.157	0.068	7.353
10	-0.228	-0.108	-0.120	0.228	0.108	-0.168	0.168	0.060	8.333
11	-0.229	-0.103	-0.126	0.229	0.103	-0.166	0.166	0.067	7.463
12	-0.242	-0.121	-0.121	0.242	0.121	-0.181	0.181	0.060	8.333
13	-0.226	-0.108	-0.118	0.226	0.108	-0.167	0.167	0.059	8.475
14	-0.231	-0.102	-0.129	0.231	0.102	-0.166	0.166	0.064	7.813
15	-0.222	-0.076	-0.147	0.222	0.076	-0.149	0.149	0.073	6.849
16	-0.205	-0.081	-0.124	0.205	0.081	-0.143	0.143	0.062	8.065

III.2.2. Résultats et discussion :

Le but de cette étape vise à déterminer et évaluer l'impact des différents descripteurs quantique utilisés sur l'activité biologique de série des dérivés de 1,2-dithiole-3-thione. Le développement d'un modèle **QSAR** exige un ensemble de diverses données, pour cet effet, un nombre considérable de descripteurs doivent être considérés dans l'étude **QSAR**.

Les descripteurs sont des valeurs numériques qui codent les différentes caractéristiques structurales des molécules, on a effectué une étude statistique en se basant sur la méthode de régression multilinéaire (*RML*).

La méthode *RML* est utilisée pour modéliser la relation linéaire entre une variable dépendante *Y* et les variables indépendantes *X* (les descripteurs quantiques). Le modèle QSAR obtenue est ajusté de telle sorte que l'écart entre les valeurs observées et prédites est minimisé. L'étude statistique par la méthode *RML* est réalisée à l'aide logiciel statistique *SPSS 19* [15].

La corrélation entre les activités biologiques (*QR*, *GST*) et les descripteurs exprimés par les relations suivantes:

$$\begin{aligned} pCQR = & 84.365 + 1.156 qs2 + 0.704 qc3 + 0.851 qc4 \\ & + 0.469 qc5 + 978.736 HOMO - 154.998 \Delta E + 651.111 I \\ & + 416.111 A - 119.307 \eta - 5.378S \end{aligned}$$

(1)

$$n = 16; r = 0.982; r^2 = 0.965; ES = 0.102; F = 10.956; Q = 9.653$$

$$\begin{aligned} pCGST = & -0.031 + 0.659 qs2 + 0.380 qc3 + 0.483 qc4 \\ & + 0.170 qc5 - 0.250 qs6 + 375.664 HOMO - 8.607I + 372.579A \end{aligned}$$

(2)

$$n = 16; r = 0.961; r^2 = 0.923; ES = 0.059; F = 9.036; Q = 16.288$$

Où : B_0 (84.365 et -0.031) est l'ordonnée à l'origine ou de la valeur de base de pC , n est le nombre de composés, r est le coefficient de corrélation, r^2 est le coefficient de détermination, ES est l'erreur standard de l'estimation, F est la statistique Fitcher et Q est la qualité de l'ajustement ou bien l'adaptation.

Les valeurs de la fraction de la variance peuvent varier entre 0 et 1. Le modèle QSAR doit considérer un $r^2 > 0.6$ pour qu'il soit valide [16].

La valeur F est jugée la signification statistique au niveau de 95%, pour toutes les valeurs de F calculées est supérieures par rapport aux valeurs lus dans la table du Fischer (voire l'annexe).

La valeur positive de facteur de qualité Q de ces deux modèles QSAR suggère son haut pouvoir prédictif [16].

Les équations (1) et (2) ci-dessus indiquent les descripteurs les plus importants qui influent sur l'activité des enzymes (QR) et (GST) respectivement.

1.2.3. Validation des modèles :

Le test de validation donne la puissance prédictive des modèles QSAR sélectionnés dans les équations (1) et (2), la technique de LOO (Leave-One-Out) a été utilisée. Les modèles développés ont été validés par le calcul des paramètres statistiques suivants: $PRESS$, SSY , S_{PRESS} , r^2_{adj} , r^2_{CV} et PE , les résultats de calcul de ces paramètres sont représentés dans le tableau (III.5).

Tableau III.5 : les paramètres de validation (QR) et (GST).

<i>Modèle</i>	<i>PRESS</i>	<i>SSY</i>	<i>PRESS/SSY</i>	<i>S_{PRESS}</i>	<i>r²_{cv}</i>	<i>r²_{adj}</i>	<i>6PE</i>
<i>1 QR</i>	0.041	1.175	0.035	0.266	0.965	0.877	0.036
<i>2 GST</i>	0.021	0.275	0.076	0.126	0.923	0.821	0.013

Dans notre étude les modèles *QSAR* sont acceptables et qualifiés car les valeurs de $r > 0.6$; $r = 0.982$ et $r = 0.961$ représentées que les équations (1) et (2) respectivement, qui expliquent 98.2% et 96.1% de la variance totale dans l'ensemble de la modalisation pour *pCQR* et *pCGST* respectivement.

PRESS est un paramètre important dans la validation croisée ainsi c'est une bonne approximation de la véritable erreur de prédiction des modèles. Sa valeur est inférieure à celle de *SSY* sur ce modèle prédit peut-être considérée comme statistiquement significative. La plus petite valeur de *PRESS* signifie la meilleure prédiction du modèle.

Les rapports *PRESS/SSY* doivent être inférieurs à 0.4, les valeurs présentées dans le tableau (III.5) indiquent que les modèles développés contiennent des rapports de 0.035 pour *pCQR* et 0.076 pour *pCGST* les deux sont inférieurs à 0.4.

S_{PRESS} de ces deux modèles portent des petites valeurs de 0.266 pour *QR* et 0.126 pour *GST* explique que l'habileté de prédiction est le meilleur pour ces deux modèles.

Les valeurs de r^2_{cv} des deux modèles *QSAR* sont 0,965 et 0,923 pour *pCQR* et *pCGST* respectivement. La valeur élevée du r^2_{cv} et r^2_{adj} sont des critères essentiels pour la meilleure qualification des modèles *QSAR*.

L'erreur de prédiction du coefficient de corrélation (*PE*) est un autre paramètre utilisé pour déterminer le pouvoir prédictif des modèles proposés. Nous avons calculé la valeur de *6PE* des modèles proposés et ils sont présentés dans le tableau III.5. Pour les deux modèles la condition $r > 6PE$ est satisfaite et donc ils peuvent être considérés comme ayant un bon pouvoir prédictif [17].

1.2.4. Quantification des descripteurs :

L'analyse statistique *RML* détermine et quantifie les corrélations entre les descripteurs et la variable cible. Elle indique également la contribution relative de chaque descripteur dans l'explication globale de l'activité.

Dans l'équation (1) les valeurs positives de l' E_{HOMO} , A , I et des charges atomiques (qs_2 , qc_3 , qc_4 et qc_5) suggèrent que l'activité de *QR* augmente avec l'augmentation des valeurs de ces descripteurs. D'une part la valeur négative de ΔE , S et η suggère l'opposé.

Dans l'équation (2) on observe les coefficients de régression de l' E_{HOMO} , A et les charges atomiques ($qs2$, $qc3$, $qc4$ et $qc5$) sont positifs qui montre que toute augmentation de ces descripteurs entraîne une augmentation de l'activité spécifique de GST .

Les coefficients de régression du I et $qs6$ sont négatif indiquent l'augmentation de l'activité avec les contributions de ces descripteurs décroissantes.

Les énergies du $HOMO$ (orbite moléculaire la plus fortement occupée) et de $LUMO$ (la plus basse orbite moléculaire inoccupée) sont des descripteurs mécaniques de quantum populaire qui jouent un rôle important en régissant beaucoup de réactions chimiques et en déterminant des lacunes de bande électroniques en solides [18,19]. L'énergie de l' $HOMO$ est directement liée au potentiel d'ionisation et caractérise la susceptibilité d'une molécule. Selon le théorème de Koopmans, le potentiel d'ionisation IP est défini comme $I = -E_{HOMO}$. La même idée s'applique pour le calcul d'affinité d'électron. L'énergie de l' $LUMO$ est directement liée à l'affinité d'électron EA et caractérise la susceptibilité de la molécule vers l'attaque par les nucléophiles [20].

L'affinité d'électron est obtenue par le théorème de Koopmans comme $A = -E_{LUMO}$. La polarité d'une molécule est bien connue pour être importante pour différentes propriétés physico-chimiques. Le moment dipolaire est de quantité la plus évidente et la plupart la plus employée couramment à décrire la polarité d'une molécule [21].

Les descripteurs restants présentés dans les équations (1) et (2) ; qui jouent un rôle important sur les dérivés de 1,2-dithiole-3-thiones utilisés dans l'étude $QSAR$ pour donnent une bonne activité de l'induction des enzymes de détoxification de la phase II de QR et GST .

1.2.5. Prédiction de l'activité :

L'activité détoxification expérimentales, prédite et résiduelle de QR et GST et ses dérivés sont décrire dans le tableau suivant :

Tableau III.6 : L'activité de détoxication expérimentales, prédite et résiduelle de QR et GST.

<i>Molécules</i>	<i>pCQR Exp.</i>	<i>pCQR Préd.</i>	<i>pCQR résid.</i>	<i>pCGST exp.</i>	<i>pCGST préd.</i>	<i>pCGST résid.</i>
1	1.009	0.999	0.010	0.477	0.457	0.020
2	0.431	0.387	0.045	0.279	0.233	0.045
3	0.978	0.881	0.097	0.556	0.511	0.045
4	1.033	1.033	0.000	0.462	0.464	-0.001
5	0.892	0.938	-0.046	0.447	0.496	-0.049
6	0.924	0.888	0.037	0.431	0.414	0.017
7	0.785	0.866	-0.081	0.431	0.453	-0.021
8	0.863	0.863	0.000	0.380	0.380	0.000
9	0.623	0.634	-0.011	0.322	0.333	-0.011
10	0.732	0.763	-0.030	0.362	0.380	-0.018
11	0.079	0.087	-0.008	0.176	0.214	-0.038
12	0.568	0.516	0.052	0.255	0.223	0.033
13	0.771	0.876	-0.106	0.301	0.389	-0.088
14	0.708	0.733	-0.025	0.114	0.096	0.018
15	0.544	.	.	0.079	.	.
16	1.318	1.252	0.066	0.643	0.596	0.048

Le résidu est dû d'une part à l'incertitude de la mesure expérimentale et d'autre part à l'imperfection du modèle, donc si pC_{pred} est plus proche de pC_{exp} le modèle doit être plus applicable [22].

La prédiction du modèle **QSAR** expliqué par les résultats de validation Leave-One-Out (**LOO**) de la méthode Validation-Croisée.

La matrice de corrélation (tableau III.7) indique l'importance des paramètres quantiques dont Potentiel d'ionisation **I** (44.8%) après l'affinité **A** est le plus important (57.8%) en suite l'énergie d'**HOMO** (44.5%) dans la description de l'activité anticancéreuse de (**D3T**) et ses dérivés pour **QR**.

Tableau III.7 : La matrice de corrélation du modèle QSAR pour QR.

	<i>pCQR_{exp.}</i>	<i>qs2</i>	<i>qc3</i>	<i>qc4</i>	<i>qc5</i>	<i>HOMO</i>	ΔE	<i>I</i>	<i>A</i>	η	<i>S</i>
<i>pCQR_{exp.}</i>	1										
<i>qs2</i>	-0.120	1									
<i>qc3</i>	0.293	-0.207	1								
<i>qc4</i>	-0.020	-0.362	0.621	1							
<i>qc5</i>	0.202	-0.049	0.520	-0.744	1						
<i>HOMO</i>	0.445	-0.564	0.219	0.112	0.309	1					
ΔE	-0.355	0.149	-0.484	0.159	0.056	0.005	1				
<i>I</i>	-0.448	0.582	-0.245	-0.131	-0.301	-0.998	0.013	1			
<i>A</i>	-0.578	0.500	-0.504	0.041	-0.189	-0.715	0.695	0.725	1		
<i>H</i>	0.133	-0.187	0.410	-0.139	-0.058	0	-0.947	-0.017	-0.655	1	
<i>S</i>	-0.368	0.145	-0.496	0.184	0.029	0.006	0.997	0.011	0.695	-0.941	1

La matrice de corrélation (tableau III.8) indique l'importance des paramètres quantiques dont la charge atomique nette *qc3* (49.4%) aussi l'énergie d'*HOMO* (49.2%) sont les plus importants dans la description de l'activité anticancéreuse de (3DT) et ses dérivés pour GST.

Tableau III.8 : La matrice de corrélation du modèle QSAR pour GST.

	<i>pCGST</i> <i>exp.</i>	<i>A</i>	<i>I</i>	<i>qc4</i>	<i>qs6</i>	<i>qs2</i>	<i>qc3</i>	<i>qc5</i>	<i>HOMO</i>
<i>pCGST</i> <i>exp.</i>	1								
<i>A</i>	-0.144	1							
<i>I</i>	0.040	-0.207	1						
<i>qc4</i>	0.284	-0.362	-0.621	1					
<i>qs6</i>	-0.198	-0.049	0.520	-0.744	1				
<i>qs2</i>	-0.087	0.339	-0.553	0.428	-0.594	1			
<i>qc3</i>	0.494	-0.564	0.219	0.112	0.309	-0.197	1		
<i>qc5</i>	-0.359	0.149	-0.484	0.159	0.056	0.231	0.005	1	
<i>HOMO</i>	-0.492	0.582	-0.321	-0.131	-0.301	0.206	-0.998	0.013	1

Les courbes de régression linéaire figure (III.1) montre que l'existence d'une relation mathématique entre les valeurs prédites et leurs valeurs expérimentales de l'activité biologique de *QR* et *GST*. Les courbes des modèles *QR* et *GST* représentent pour être plus pratique avec $r^2 = 0.956$ et $r^2 = 0.923$ respectivement. Il indique que le modèle peut être appliqué avec succès pour prédire l'activité dans cette série de molécules.

Les points du curve de corrélation des deux activités sont tous proche de la droite idéale ce qui guide à l'importance des composés les plus proche au droite pour la prédiction d'une nouvelle activité biologique.

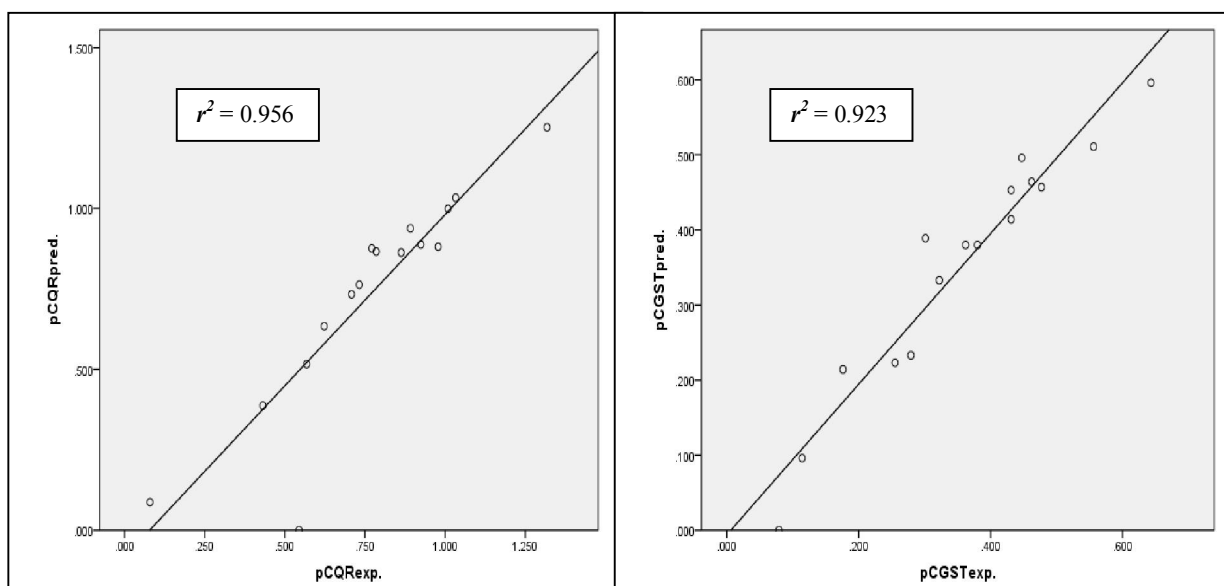


Figure III.1 : Les courbes de la régression linéaire des valeurs prédites en fonction des valeurs expérimentales de *pCQR* et *pCGST*.

Pour vérifier sur l'existence d'une erreur systématique dans les modèles *QSAR*, les résidus des valeurs prévus de l'activité biologique *pCQR* et *pCGST* ont été tracés en fonction des valeurs expérimentales, comme le montre la figure III.2.

La propagation des résidus des deux côtés de zéro indique qu'il n'y a aucune erreur systémique. Il indique que ces modèles peuvent être appliqués avec succès pour cette série des molécules pour prédire l'activité [23].

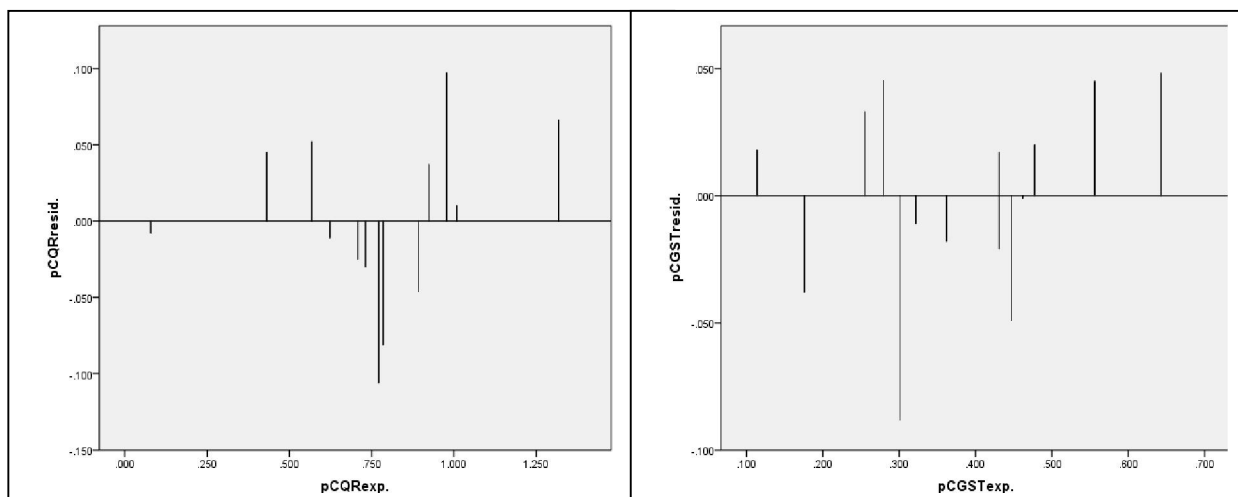


Figure III.2: Représentation graphique des valeurs résiduelles en fonction des valeurs expérimentales de *pCQR* et *pCGST*.

Ces résultats indiquent que les modèles *QSAR* développés sont suffisants et appliqués pour prédire l'activité biologique de *QR* et *GST*.

Références bibliographiques

- [1] A.R. Karuri, Y. Huang, S. Bodreddigari, C.H. Sutter, B.D. Roebuck, T.W. Kensler, and T.R. Sutter, *J. Pharmac. Exp. Therap.*, pp. 317, 61, (2006).
- [2] S.S. Ansher, P. Dolan, E. Bueding, *Hepatology*, pp. 3, 932, (1983).
- [3] M.L. Clapper, L.C. Everley, L.A. Strobel, A.J. Townsend, P.F. Engstrom, *Mol. Pharmacol.*, pp. 45, 469, (1994).
- [4] H.J. Prochaska, Y. Yeh, P. Baron, B. Polsky, *P. Natl. Acad. Sci. USA.*, pp. 90, 3953, (1993).
- [5] P.S. Landis, *Chem. Rev.*, pp. 65, 237, (1965).
- [6] Z. Yuesheng, M. Rex, *Therapeutics*, pp. 7, 3470, (2008).
- [7] TM Buetler, EP Gallagher, C Wang, DL Stahl, JD Hayes, DL Eaton. Induction of phase I and phase II drug-metabolizing enzyme mRNA, protein, and activity by BHA, ethoxyquin, and oltipraz. *Toxicol Appl Pharmacol*, pp. 135, 45-57, (1995).
- [8] T Prester, Y Zhang, SR Spencer, CA Wilczak, P Talalay. The electrophile counterattack response: protection against neoplasia and toxicity. *Adv Enzyme Regul*, pp. 33, 96-281, (1993).
- [9] M. Karelson, *Molecular Descriptors in QSAR/QSPR*, J. Wiley and Sons, New York, (2000).
- [10] R. Todeschini,; V. Consonni, *Handbook of Molecular Descriptors*, Wiley-VCH, Weinheim, (2000).
- [11] J.Singh, B. Shaik, S. Singh, V.K Agrawal, P.V Chadikar, O., Deeb, and C.T Supuran, Comparative QSAR Study on Para-substituted Aromatic Sulphonamides as CAII Inhibitors: Information versus Topological (Distance-Based and Connectivity) Indices, *Chem Biol Drug Des*, pp. 71, 244-259, (2008).
- [12] M. Karelson, and V. S Lobanov, Quantum-Chemical Descriptors in SAR/QSPR Studies, *Chem. Rev.*, pp. 96, 1027-1043, (1996).
- [13] P. Kumar, Chattaraj, A.Chakraborty and S. Giri, Net Electrophilicity, *J. Phys. Chem.*, pp. 113, 10068-10074, (2009).

- [14]: Yulia Y. Maxuitenko, Denise L. MacMillan and B.D. Roebuck. Identification of dithiolethiones with better chemopreventive. *Carcinogenesis* vol.19, no.9, pp. 1609-1615, (1998).
- [15]: SPSS 19 for Windows, SPSS Incorporation, <http://www.spss.com>.
- [16]: Ajeet, K. Bijander, *Int. J. Pharm. & Pharm. Sci.*, pp. 4, 445.
- [17]: A.K. Srivastava, Neerja Shukla, QSAR studies on a series of imidazole derivatives as novel ORL1 receptor antagonists, Microsoft Academic Search; vol. 15, pp. 215-220, (2011).
- [18]: Pedregosa, J.C.; Alzuet, G.; Borrás, J.; Fustero, S.; Garcia-Granda, S.; Diaz, M.R. Structure of 5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-sulfonamide, an inhibitor of the enzyme carbonic anhydrase. *Acta Crystallogr*, pp. 49, 630, (1993).
- [19]: Fukui, K. Theory of Orientation and Stereoselection, Springer-Verlag, New York, (1975).
- [20]: Zhou, Z.; Parr, R.G. Activation hardness: new index for describing the orientation of electrophilic aromatic substitution. *J. Am. Chem. Soc.*, pp. 112, 5720, (1990).
- [21]: Fleming, I. Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions, John Wiley & Sons, New York, (1976).
- [22]: Clark, M. and R. D. Cramer, III, *The probability of chance correlation using partial least squares (PLS)*. Quantitative Structure-Activity Relationships, 12 (2): pp. 45,137, (1993).
- [23]: Sanja O. Podunavac-Kuzmanović, Dragoljub D. Cvetković and Dijana J. Barna, QSAR Analysis of 2-Amino or 2-Methyl-1-Substituted Benzimidazoles Against *Pseudomonas aeruginosa*, International Journal of Molecular Sciences; vol. 10, pp. 1670-1682, (2009).



Conclusion
Générale

CONCLUSION GÉNÉRALE

Dans ce travail nous avons réalisé une étude quantitative des relations structure-activité (**QSAR**) sur une série de 16 dérivés de 1,2-dithiole-3-thione, a fin de déterminer la relation entre l'activité biologique de l'induction des enzymes de la phase II de quinone réductase (**QR**) et de glutathione -S-transférase (**GST**) et les dérivés de 1,2-dithiole-3-thione.

Deux modèles mathématiques ont été développés pour prédire l'activité de l'induction des enzymes de détoxification de la phase II **QR** et **GST** pour une série des 1,2-dithiole-3-thiones.

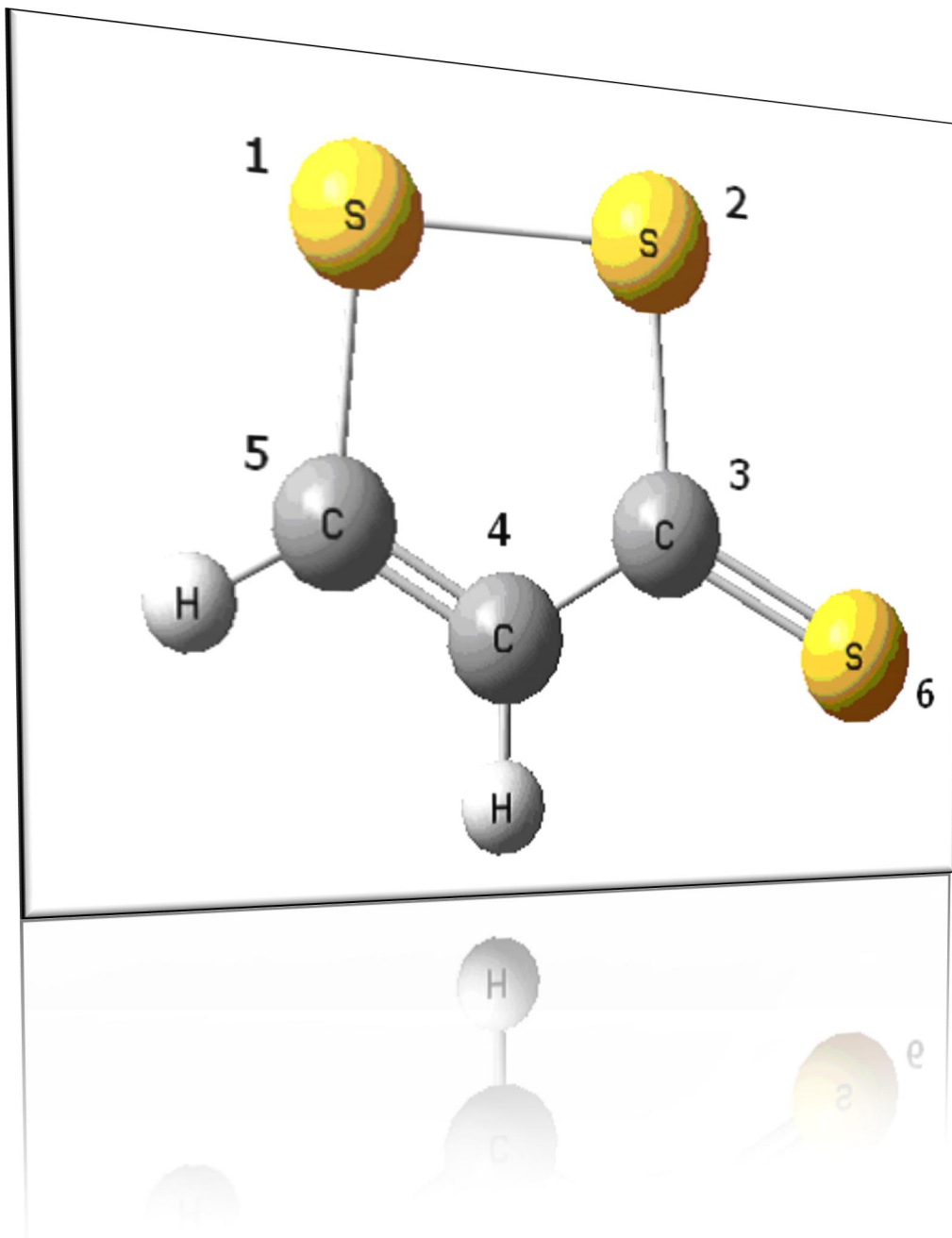
Les descripteurs utilisés dans cette étude ont été calculés par la méthode **DFT** avec utilisation de la base **6.311G++ (d, p)**.

La validité des modèles obtenus ont été établie par la détermination des paramètres statistiques appropriés, les faibles valeurs résiduelles de l'activité biologique et les grandes valeurs des coefficients de validation croisé (r^2_{cv}) et (r^2_{adj}) obtenus suggèrent une bonne capacité prédictive des modèles **QSAR** obtenus.

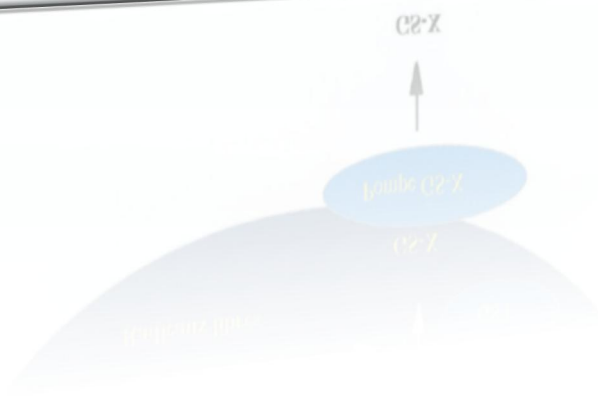
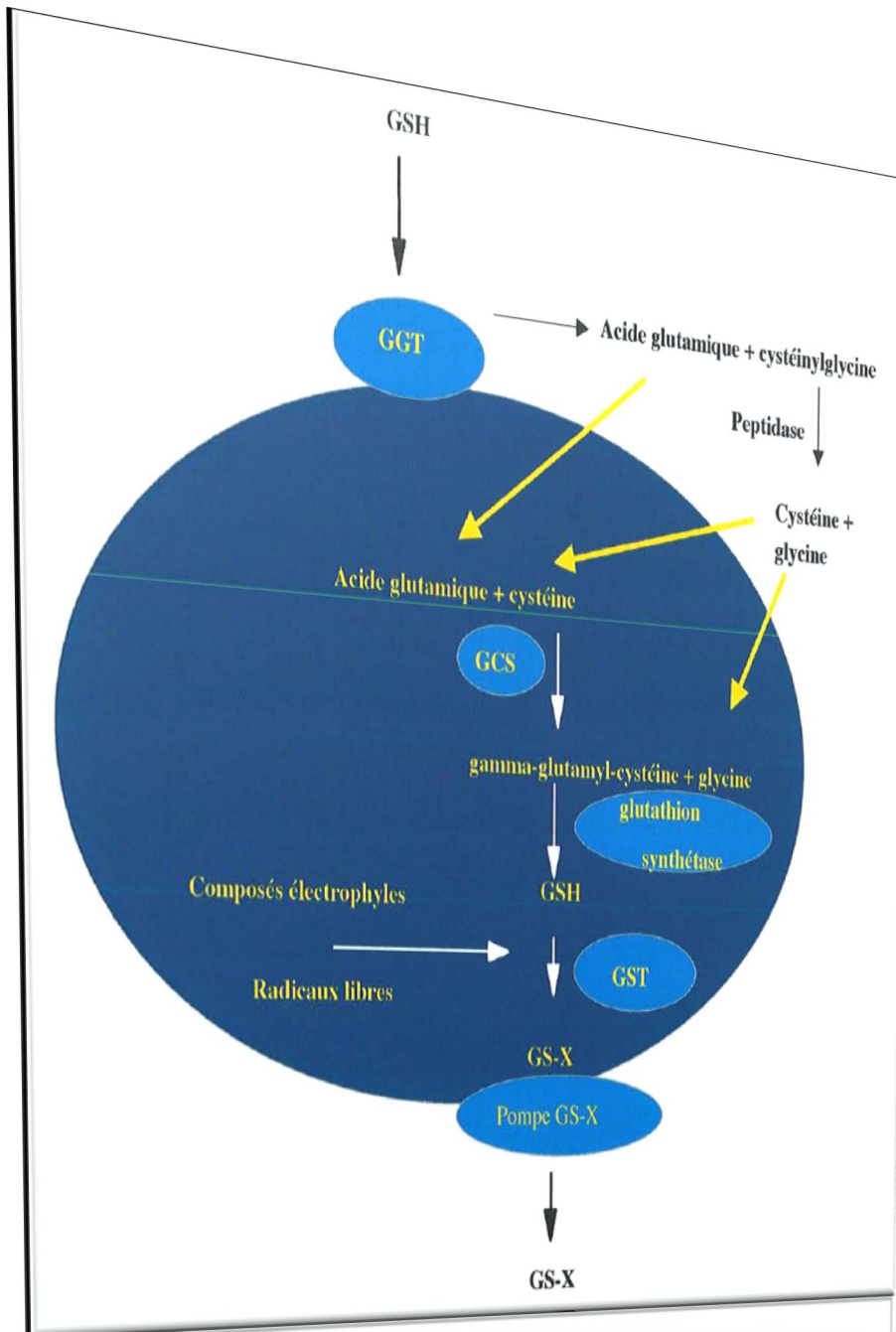
Il indique que les descripteurs quantiques sélectionnés peuvent être utilisés avec succès pour développer les modèles **QSAR** pour les deux activités biologiques de **QR** et **GST**.

Les valeurs prédites sont proche que les valeurs expérimentales pour les deux activités biologiques.

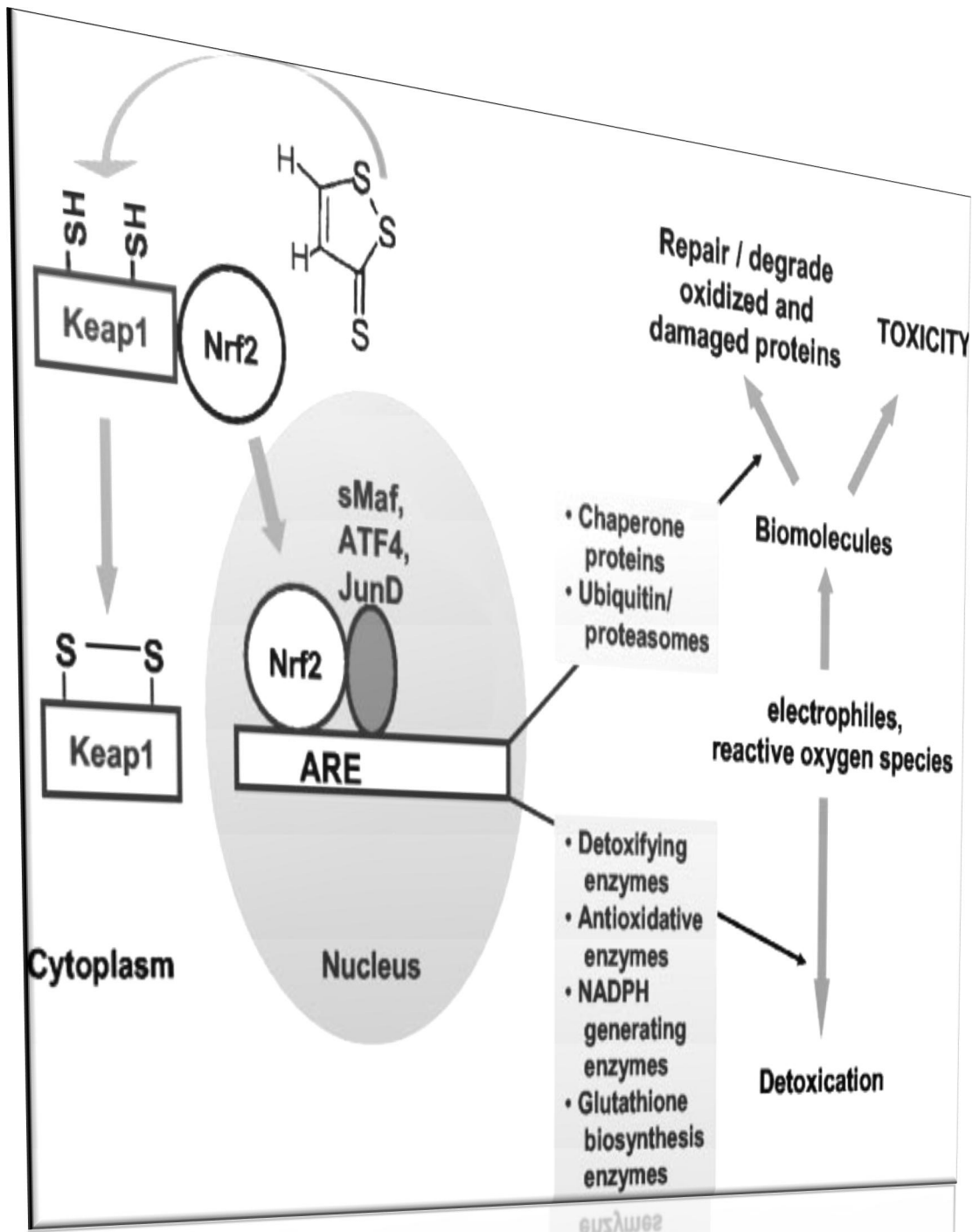
ANNEXES



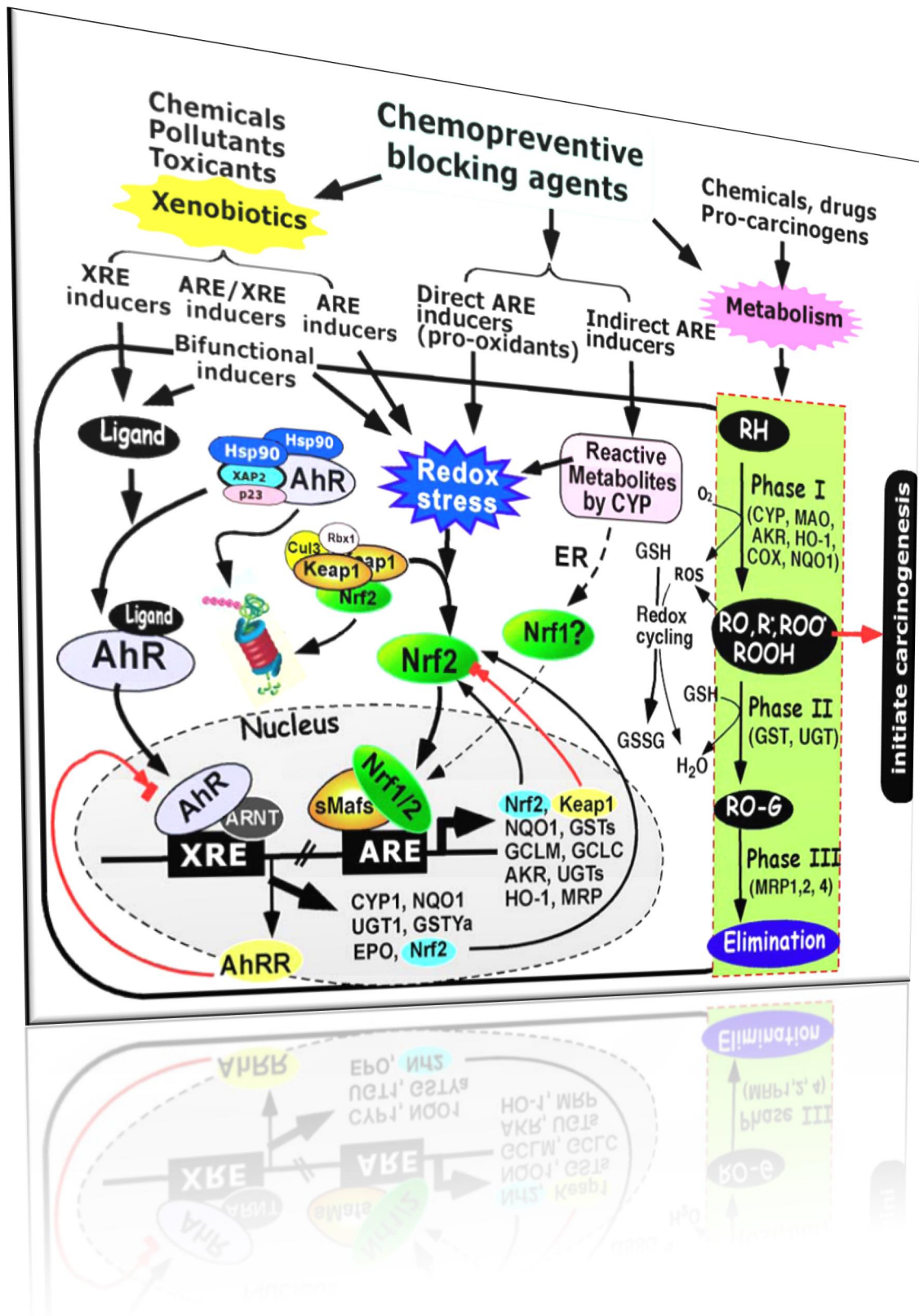
Conformation 3D de 3H-1,2-dithiole-3-thione (GaussView 3.09)



Le metabolism du glutathione



Mécanisme enzymatique de la chimio-prévention de 1,2 dithiole-3-thione



La strasse oxydant et mode d'action de chimio-prévention

F limite à p 0,05

TABLE du F de FISCHER

(comparaison de 2 variances)

		degré de liberté du numérateur																			
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	20	30	40	50	
degré de liberté du dénominateur	1	161	199	216	225	230	234	237	239	241	242	243	244	245	245	246	248	250	251	252	
	2	18,5	19,0	19,2	19,2	19,3	19,3	19,4	19,4	19,4	19,4	19,4	19,4	19,4	19,4	19,4	19,4	19,4	19,5	19,5	19,5
	3	10,1	9,55	9,28	9,12	9,01	8,94	8,89	8,85	8,81	8,79	8,76	8,74	8,73	8,71	8,70	8,66	8,62	8,59	8,58	
	4	7,71	6,94	6,59	6,39	6,26	6,16	6,09	6,04	6,00	5,96	5,94	5,91	5,89	5,87	5,86	5,80	5,75	5,72	5,70	
	5	6,61	5,79	5,41	5,19	5,05	4,95	4,88	4,82	4,77	4,74	4,70	4,68	4,66	4,64	4,62	4,56	4,50	4,46	4,44	
	6	5,99	5,14	4,76	4,53	4,39	4,28	4,21	4,15	4,10	4,06	4,03	4,00	3,98	3,96	3,94	3,87	3,81	3,77	3,75	
	7	5,59	4,74	4,35	4,12	3,97	3,87	3,79	3,73	3,68	3,64	3,60	3,57	3,55	3,53	3,51	3,44	3,38	3,34	3,32	
	8	5,32	4,46	4,07	3,84	3,69	3,58	3,50	3,44	3,39	3,35	3,31	3,28	3,26	3,24	3,22	3,15	3,08	3,04	3,02	
	9	5,12	4,26	3,86	3,63	3,48	3,37	3,29	3,23	3,18	3,14	3,10	3,07	3,05	3,03	3,01	2,94	2,86	2,83	2,80	
	10	4,96	4,10	3,71	3,48	3,33	3,22	3,14	3,07	3,02	2,98	2,94	2,91	2,89	2,86	2,85	2,77	2,70	2,66	2,64	
	11	4,84	3,98	3,59	3,36	3,20	3,09	3,01	2,95	2,90	2,85	2,82	2,79	2,76	2,74	2,72	2,65	2,57	2,53	2,51	
	12	4,75	3,89	3,49	3,26	3,11	3,00	2,91	2,85	2,80	2,75	2,72	2,69	2,66	2,64	2,62	2,54	2,47	2,43	2,40	
	13	4,67	3,81	3,41	3,18	3,03	2,92	2,83	2,77	2,71	2,67	2,63	2,60	2,58	2,55	2,53	2,46	2,38	2,34	2,31	
	14	4,60	3,74	3,34	3,11	2,96	2,85	2,76	2,70	2,65	2,60	2,57	2,53	2,51	2,48	2,46	2,39	2,31	2,27	2,24	
	15	4,54	3,68	3,29	3,06	2,90	2,79	2,71	2,64	2,59	2,54	2,51	2,48	2,45	2,42	2,40	2,33	2,25	2,20	2,18	
	16	4,49	3,63	3,24	3,01	2,85	2,74	2,66	2,59	2,54	2,49	2,46	2,42	2,40	2,37	2,35	2,28	2,19	2,15	2,12	
	17	4,45	3,59	3,20	2,96	2,81	2,70	2,61	2,55	2,49	2,45	2,41	2,38	2,35	2,33	2,31	2,23	2,15	2,10	2,08	
	18	4,41	3,55	3,16	2,93	2,77	2,66	2,58	2,51	2,46	2,41	2,37	2,34	2,31	2,29	2,27	2,19	2,11	2,06	2,04	
	19	4,38	3,52	3,13	2,90	2,74	2,63	2,54	2,48	2,42	2,38	2,34	2,31	2,28	2,26	2,23	2,16	2,07	2,03	2,00	
	20	4,35	3,49	3,10	2,87	2,71	2,60	2,51	2,45	2,39	2,35	2,31	2,28	2,25	2,22	2,20	2,12	2,04	1,99	1,97	
	21	4,32	3,47	3,07	2,84	2,68	2,57	2,49	2,42	2,37	2,32	2,28	2,25	2,22	2,20	2,18	2,10	2,01	1,96	1,94	
	22	4,30	3,44	3,05	2,82	2,66	2,55	2,46	2,40	2,34	2,30	2,26	2,23	2,20	2,17	2,15	2,07	1,98	1,94	1,91	
	23	4,28	3,42	3,03	2,80	2,64	2,53	2,44	2,37	2,32	2,27	2,24	2,20	2,18	2,15	2,13	2,05	1,96	1,91	1,88	
	24	4,26	3,40	3,01	2,78	2,62	2,51	2,42	2,36	2,30	2,25	2,22	2,18	2,15	2,13	2,11	2,03	1,94	1,89	1,86	
	25	4,24	3,39	2,99	2,76	2,60	2,49	2,40	2,34	2,28	2,24	2,20	2,16	2,14	2,11	2,09	2,01	1,92	1,87	1,84	
	26	4,23	3,37	2,98	2,74	2,59	2,47	2,39	2,32	2,27	2,22	2,18	2,15	2,12	2,09	2,07	1,99	1,90	1,85	1,82	
	27	4,21	3,35	2,96	2,73	2,57	2,46	2,37	2,31	2,25	2,20	2,17	2,13	2,10	2,08	2,06	1,97	1,88	1,84	1,81	
	28	4,20	3,34	2,95	2,71	2,56	2,45	2,36	2,29	2,24	2,19	2,15	2,12	2,09	2,06	2,04	1,96	1,87	1,82	1,79	
	29	4,18	3,33	2,93	2,70	2,55	2,43	2,35	2,28	2,22	2,18	2,14	2,10	2,08	2,05	2,03	1,94	1,85	1,81	1,77	
	30	4,17	3,32	2,92	2,69	2,53	2,42	2,33	2,27	2,21	2,16	2,13	2,09	2,06	2,04	2,01	1,93	1,84	1,79	1,76	
	31	4,16	3,30	2,91	2,68	2,52	2,41	2,32	2,25	2,20	2,15	2,11	2,08	2,05	2,03	2,00	1,92	1,83	1,78	1,75	
	32	4,15	3,29	2,90	2,67	2,51	2,40	2,31	2,24	2,19	2,14	2,10	2,07	2,04	2,01	1,99	1,91	1,82	1,77	1,74	
	33	4,14	3,28	2,89	2,66	2,50	2,39	2,30	2,23	2,18	2,13	2,09	2,06	2,03	2,00	1,98	1,90	1,81	1,76	1,72	
	34	4,13	3,28	2,88	2,65	2,49	2,38	2,29	2,23	2,17	2,12	2,08	2,05	2,02	1,99	1,97	1,89	1,80	1,75	1,71	
	35	4,12	3,27	2,87	2,64	2,49	2,37	2,29	2,22	2,16	2,11	2,07	2,04	2,01	1,99	1,96	1,88	1,79	1,74	1,70	
	36	4,11	3,26	2,87	2,63	2,48	2,36	2,28	2,21	2,15	2,11	2,07	2,03	2,00	1,98	1,95	1,87	1,78	1,73	1,69	
	37	4,11	3,25	2,86	2,63	2,47	2,36	2,27	2,20	2,14	2,10	2,06	2,02	2,00	1,97	1,95	1,86	1,77	1,72	1,68	
	38	4,10	3,24	2,85	2,62	2,46	2,35	2,26	2,19	2,14	2,09	2,05	2,02	1,99	1,96	1,94	1,85	1,76	1,71	1,68	
	39	4,09	3,24	2,85	2,61	2,46	2,34	2,26	2,19	2,13	2,08	2,04	2,01	1,98	1,95	1,93	1,85	1,75	1,70	1,67	
	40	4,08	3,23	2,84	2,61	2,45	2,34	2,25	2,18	2,12	2,08	2,04	2,00	1,97	1,95	1,92	1,84	1,74	1,69	1,66	
	45	4,06	3,20	2,81	2,58	2,42	2,31	2,22	2,15	2,10	2,05	2,01	1,97	1,94	1,92	1,89	1,81	1,71	1,66	1,63	
	50	4,03	3,18	2,79	2,56	2,40	2,29	2,20	2,13	2,07	2,03	1,99	1,95	1,92	1,89	1,87	1,78	1,69	1,63	1,60	
	55	4,02	3,16	2,77	2,54	2,38	2,27	2,18	2,11	2,06	2,01	1,97	1,93	1,90	1,88	1,85	1,76	1,67	1,61	1,58	
	60	4,00	3,15	2,76	2,53	2,37	2,25	2,17	2,10	2,04	1,99	1,95	1,92	1,89	1,86	1,84	1,75	1,65	1,59	1,56	
	65	3,99	3,14	2,75	2,51	2,36	2,24	2,15	2,08	2,03	1,98	1,94	1,90	1,87	1,85	1,82	1,73	1,63	1,58	1,54	
	70	3,98	3,13	2,74	2,50	2,35	2,23	2,14	2,07	2,02	1,97	1,93	1,89	1,86	1,84	1,81	1,72	1,62	1,57	1,53	
	75	3,97	3,12	2,73	2,49	2,34	2,22	2,13	2,06	2,01	1,96	1,92	1,88	1,85	1,83	1,80	1,71	1,61	1,55	1,52	
	80	3,96	3,11	2,72	2,49	2,33	2,21	2,13	2,06	2,00	1,95	1,91	1,88	1,84	1,82	1,79	1,70	1,60	1,54	1,51	
	85	3,95	3,10	2,71	2,48	2,32	2,21	2,12	2,05	1,99	1,94	1,90	1,87	1,84	1,81	1,79	1,70	1,59	1,54	1,50	
	90	3,95	3,10	2,71	2,47	2,32	2,20	2,11	2,04	1,99	1,94	1,90	1,86	1,83	1,80	1,78	1,69	1,59	1,53	1,49	
	95	3,94	3,09	2,70	2,47	2,31	2,20	2,11	2,04	1,98	1,93	1,89	1,86	1,82	1,80	1,77	1,68	1,58	1,52	1,48	
	100	3,94	3,09	2,70	2,46	2,31	2,19	2,10	2,03	1,97	1,93	1,89	1,85	1,82	1,79	1,77	1,68	1,57	1,52	1,48	
	110	3,93	3,08	2,69	2,45	2,30	2,18	2,09	2,02	1,97	1,92	1,88	1,84	1,81	1,78	1,76	1,67	1,56	1,50	1,47	
	120	3,92	3,07	2,68	2,45	2,29	2,18	2,09	2,02	1,96	1,91	1,87	1,83	1,80	1,78	1,75	1,66	1,55	1,50	1,46	
	130	3,91	3,07	2,67	2,44	2,28	2,17	2,08	2,01	1,95	1,90	1,86	1,83	1,80	1,77	1,74	1,65	1,55	1,49	1,45	
	140	3,91	3,06	2,67	2,44	2,28	2,16	2,08	2,01	1,95	1,90	1,86	1,82	1,79	1,76	1,74	1,65	1,54	1,48	1,44	
	150	3,90	3,06	2,66	2,43	2,27	2,16	2,07	2,00	1,94	1,89	1,85	1,82	1,79	1,76	1,73	1,64	1,54	1,48	1,44	
	200	3,89	3,04	2,65	2,42	2,26	2,14	2,06	1,98	1,93	1,88	1,84	1,80	1,77	1,74	1,72	1,62	1,52	1,46	1,41	
	250	3,88	3,03	2,64	2,41	2,25	2,13	2,05	1,98	1,92	1,87	1,83	1,79	1,76	1,73	1,71	1,61	1,50	1,44	1,40	
	300	3,87	3,03	2,63	2,40	2,24	2,13	2,04	1,97	1,91	1,86	1,82	1,78	1,75	1,72	1,70	1,61	1,50	1,43	1,39	
	400	3,86	3,02	2,63	2,39	2,24	2,12	2,03	1,96	1,90	1,85	1,81	1,78	1,74	1,72	1,69	1,60	1,49	1,42	1,38	
	500	3,86	3,01	2,62	2,39	2,23	2,12	2,03	1,96	1,90	1,85	1,81	1,77	1,74	1,71	1,69	1,59	1,48	1,42	1,38	
	600	3,86	3,01	2,62	2,39	2,23	2,11	2,02	1,95	1,90	1,85	1,80	1,77	1,74	1,71	1,68	1,59	1,48	1,41	1,37	
	700	3,85	3,01	2,62	2,38	2,23	2,11	2,02	1,95	1,89	1,84	1,80	1,77	1,73	1,71	1,68	1,59	1,48	1,41	1,37	
	1000	3,85	3,00	2,61	2,38	2,22	2,11	2,02	1,95	1,89	1,84	1,80	1,76	1,73	1,70	1,68	1,58	1,47	1,41	1,36	

Table du F (de Fischer)

Résumé :

Une étude **QSAR** a été effectuée sur seize molécules analogues de 1,2-dithiole-3-thiones. La régression multilinéaire (**RML**) a été utilisée pour quantifier les relations entre les descripteurs moléculaires et les propriétés de chimio-prévention des 1,2-dithiole-3-thiones. Les descripteurs utilisés ont été calculés par la méthode **DFT** en utilisant la base **6.311G++ (d, p)**. Le pouvoir prédictif des modèles obtenus a été confirmé par la méthode de Validation -Croisée (**LOO**). Une forte corrélation a été observée entre les valeurs expérimentales et prédites pour les deux activités biologiques quinone réductase (**QR**) et glutathione-S-transférase (**GST**).

Mot clés: 1,2-dithiole-3-thione, DFT, GST, LOO, QR, QSAR, RML.

Abstract :

A **QSAR** study was carried out on sixteen similar molecules of 1,2-dithiole-3-thiones. The multiple linear regression (**MLR**) was used to quantify the relations between the molecular descriptors and the properties of chemo-prevention of 1, 2-dithiole-3-thiones. The descriptors used were calculated by **DFT** method by using the base **6.311G++ (D, p)**. The predictive capacity of the models obtained was confirmed by the method of Crosse Validation (**LOO**). A strong correlation was observed between the experimental and predicted values for the two biological activities quinone réductase (**QR**) and glutathione-S-transférase (**GST**).

Keywords: 1,2-dithiole-3-thione, DFT, GST, LOO, QR, QSAR, MLR.

الملخص :

لقد أجريت الدراسة **QSAR** على ستة عشرة جزيئ من مماثلات 1,2-dithiole-3-thiones. استعملنا طريقة الانحدار الخطي المتعدد لتكميم الارتباطات بين الواصفات الجزيئية و الخصائص الكيميائية -الوقائية لجزيئات 1, 2-dithiole-3-thione. الواصفات التي استعملت قد تم حسابها بطريقة **DFT** باستخدام القاعدة **6.311G++ (d, p)**. تم تقدير التنبؤ للنموذج المتحصل عليه بواسطة التقنية اترك من أصل واحد (**LOO**). قد لوحظ وجود ارتباط عال بين القيم التجريبية والمتوقعة للنشاط البيولوجي للإنزيمين **QR** و **GST**.