

République Algérienne Démocratique Populaire  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
جامعة ابن خلدون - تيارت  
Université Ibn Khaldoun – Tiaret



Faculté des Sciences de la Matière  
كلية علوم المادة  
Département de Chimie  
قسم الكيمياء

## Mémoire

**Présenté par :** - M<sup>elle</sup> **MEBTOUCHE Saliha**  
- M<sup>elle</sup> **CHIKHI Sarah**

*Pour obtenir le diplôme de*

## Master

**Filière : Chimie**  
**Spécialité: Chimie Physique des Matériaux**

**Sujet :**

**Etude des propriétés de la relation structure-activité  
dans des nouvelles molécules à propriétés antibiotiques  
par la modélisation moléculaire.**

**Soutenu le : 20 /06/2017**

**Devant le jury:**

<b>Mr. A. ADJADJ</b>	<b>Président (M.C.A)</b>	<b>UNIV .Tiaret</b>
<b>M<sup>me</sup>. S. SOUALMI</b>	<b>Examinatrice (M.C.A)</b>	<b>UNIV .Tiaret</b>
<b>M<sup>me</sup>. M. DRISSI</b>	<b>Encadreur (M.C.A)</b>	<b>UNIV .Tiaret</b>

**Année Universitaire : 2016/2017**



## *Remerciements*

*Tout d'abord, nous remercions le Dieu, notre créateur de nos avoir donné les forces, la volonté et le courage afin d'accomplir ce travail modeste.*

*Nous adressons le grand remerciement à notre encadreur **Dr. DRISSI MOKHTARIA**, maitre de conférences classe A à l'université Ibn Kfaldoune –Tiaret qui a proposé le thème de cette mémoire, pour ses conseils ses efforts, son soutien, son esprit critique vis-à-vis de ce travail et ses dirigés du début à la fin de ce travail.*

*Nous tenons également à remercier les membres de jury pour l'honneur qu'ils nous ont fait en acceptant de siéger à notre soutenance, tout particulièrement : Monsieur **A.ADJADJ** maitre de conférence classe A, pour nous avoir fait l'honneur de présider le jury de cette mémoire et **M<sup>me</sup> S.SOUALMI** maitre de conférence classe A , pour l'honneur qu'elle nous a fait en acceptant d'examiner notre travail.*

*Enfin, grand merci à nos familles respectives et nos amis qui nous ont aidés. Nous profitant de l'occasion pour remercier l'ensemble des enseignants qui ont contribué à notre formation.*





## *Dédicace*

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut... Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect, la reconnaissance... Aussi, c'est tout simplement que je dédie ce Mémoire ...*

*A l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, que dieu le garde ; Mon Père.*

*A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur; Ma mère.*

*Aux personnes qui m'ont énormément aidée et pour leur soutien morale et leurs sacrifices le long de ma formation; Mes très chers frères (Mohamed, Bouhani, Hamid Ali, Aek, Ahmed, Abdellah, Bouziane, Noureddine, Hakim, Zouhir, Mostafa )*

*A celles qui m'ont toujours aidée, écoutée, soutenue et encouragée tout au long de mon parcours; celles qui ont toujours été présentes pour moi, Mes très chères sœurs et leurs époux (Alia, Naima, Nawal).*

*A mes nièces et mes neveux (Souhayb, Fatima, Farah, Wijdane, Ghofrane, Saber, Achraf).*

*A mes très chères amies et toutes ses familles.*

*(Khadidja, Sara, Halima, Nadhira, Amina, Wissem, Mbarka, Fadha), et a mes collègues.*

*A Tous mes professeurs : Leur générosité et leur soutien m'oblige de leurs témoigner mon profond respect et ma loyale considération*

*A toute la famille Mebtouche.*

*Saliha*



## *Dédicace*

*Je remercie ALLAH tout puissant de m'avoir donné la force et le courage de finir ce modeste travail, que je dédie :*

*Mes parents : Grâce à leurs tendres encouragements et leurs grands sacrifices, ils ont pu créer le climat affectueux et propice à la poursuite de mes études.*

*Aucune dédicace ne pourrait exprimer mon respect, ma considération et mes profonds sentiments envers eux.*

*Je prie le bon Dieu de les bénir, de veiller sur eux, en espérant qu'ils seront toujours fiers de moi.*

*Mes très chers frères (Abdelhak, Hamani, Rahim) et ma sœur khadoudja , ils vont trouver ici l'expression de mes sentiments de respect et de reconnaissance pour le soutien qu'ils n'ont cessé de me porter.*

*Tous mes professeurs : Leur générosité et leur soutien m'oblige de leurs témoigner mon profond respect et ma loyale considération.*

*Tous mes très chères amies (Fayza, Asma, Chahinez, Saliha, Halima, Nadhira ,Amina, Wissem, Mbarka, Houda) et mes collègues : Ils vont trouver ici le témoignage d'une fidélité et d'une amitié infinie.*

*A toute la famille Chikhi .*

*Sarah*

# *Liste des abréviations*

---

*Liste des abréviations*

<b>3D</b>	<i>3-Dimensional</i>
<b>RX</b>	<i>Rayons X</i>
<b>RMN</b>	<i>Résonance Magnétique Nucléaire</i>
<b>LCAO</b>	<i>Linear Combination Of Atomic Orbital</i>
<b>DFT</b>	<i>Théorie de La Fonctionnelle de Densité</i>
<b>MNDO</b>	<i>Modified Neglect Of Diatomic Overlap</i>
<b>AM1</b>	<i>Austrin Model 1</i>
<b>PM 3</b>	<i>Parametric Method 3</i>
<b>PM6</b>	<i>Parametric Method 6</i>
<b>SAM1</b>	<i>Semi-Ab-Intio Model 1</i>
<b>B3LYP</b>	<i>Becke 3-Parameter (Exchange), Lee, Yang and Parr</i>
<b>AMBER</b>	<i>Assisted Model Building With Energy Refinement</i>
<b>OPLS</b>	<i>Optimised Potentials For Liquid Simulation</i>
<b>GROMOS</b>	<i>Groningen Molecular Simulation Program Package</i>
<b>CHARMM</b>	<i>Chemistry Harvard Macromolecular Mechanic</i>
<b>SPASIBA</b>	<i>Spectroscopic Potentiel Algorithm For Simulating Biomolecular Conformational Adaptability</i>
<b>UFF</b>	<i>Universal Force Field</i>
<b>SD</b>	<i>Steepest Descente</i>
<b>MM</b>	<i>Mécanique Moléculaire</i>
<b>MQ</b>	<i>Mécanique Quantique</i>
<b>ADN</b>	<i>Acide Désoxyribonucléique</i>
<b>ATB</b>	<i>Antibiotique</i>
<b>HF</b>	<i>Hartree-Fock</i>
<b>ADMP</b>	<i>Atom Centered Density Matrix Propagation</i>
<b>IRC</b>	<i>Coordonnées De Réaction Intrinsèques</i>
<b>HOMO</b>	<i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>
<b>LUMO</b>	<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>
<b>QSAR</b>	<i>Quantitative Structure Activity Relationship</i>

<b><i>Pol</i></b>	<i>Polarisabilité</i>
<b><i>Log P</i></b>	<i>Le Coefficient de Partage Octanol/Eau</i>
<b><i>HE</i></b>	<i>L'énergie D'hydratation</i>
<b><i>MV</i></b>	<i>Volume Molaire</i>
<b><i>SAG</i></b>	<i>Surface Moléculaire</i>
<b><i>MW</i></b>	<i>Masse Moléculaire</i>
<b><i>MR</i></b>	<i>Réfractivité Molaire</i>

# *Liste des figures*

---



Liste des figures

<b>Figure I.1</b>	<i>Organigramme de la structure moléculaire.</i>	7
<b>Figure I.2</b>	<i>Energie d'élongation entre deux atomes liés</i>	13
<b>Figure I.3</b>	<i>Energie de déformation des angles de valence</i>	14
<b>Figure I.4</b>	<i>Energies de torsion</i>	15
<b>Figure I.5</b>	<i>Courbe d'énergie en fonction de la conformation</i>	19
<b>Figure II.1</b>	<i>Structure des parois de bactéries Gram positives et Gram négatives</i>	34
<b>Figure II.2</b>	<i>Mode d'action des antibiotiques</i>	36
<b>Figure II.3</b>	<i>Echelle des pKa des différents antibiotiques</i>	41
<b>Figure II.4</b>	<i>Structure de la vitamine B1 (Thiamine)</i>	43
<b>Figure II.5</b>	<i>Structure de la pénicilline G</i>	44
<b>Figure II.6</b>	<i>Thiazoles utilisés cliniquement</i>	45
<b>Figure II.7</b>	<i>Structure du Thiazole</i>	46
<b>Figure II.8</b>	<i>Structures résonantes du Thiazole</i>	46
<b>Figure II.9</b>	<i>Structure d'Oxazole</i>	46
<b>Figure III.1</b>	<i>Conformation 3D du noyau de base des Thiazoles</i>	57
<b>Figure III.2</b>	<i>Conformation 3D du noyau de base des Oxazoles</i>	58
<b>Figure III.3</b>	<i>Représentation des distances interatomiques</i>	58
<b>Figure III.4</b>	<i>Représentation des angles de valence</i>	60
<b>Figure III.5</b>	<i>Schéma descriptif d'un angle de torsion</i>	60
<b>Figure III.6</b>	<i>Thiazole substituée</i>	63
<b>Figure III.7</b>	<i>Variation des énergies HOMO, LUMO et le gap pour les dérivés de Thiazole</i>	64
<b>Figure III.8</b>	<i>Orbitales moléculaires HOMO et LUMO de composé (8) par la méthode semi empirique</i>	65
<b>Figure III.9</b>	<i>Variation des charges nettes pour les atomes des noyaux dans chaque dérivé de Thiazole</i>	66
<b>Figure III.10</b>	<i>Orbitales moléculaires HOMO et LUMO de composé (5) par la méthode semi empirique</i>	66
<b>Figure III.11</b>	<i>Série d'Oxazole substituée</i>	67
<b>Figure III.12</b>	<i>Variation des énergies HOMO, LUMO et le gap pour les dérivés d'Oxazole</i>	68

<b>Figure III.13</b>	<i>Variation des charges nettes pour les atomes des noyaux dans chaque dérivé d'Oxazole</i>	69
<b>Figure III.14</b>	<i>Orbitales moléculaires HOMO et LUMO de composé (2) par la méthode semi empirique</i>	70
<b>Figure III.15</b>	<i>Orbitales moléculaires HOMO et LUMO de composé (7) par la méthode semi empirique</i>	70
<b>Figure IV.1</b>	<i>Atome entouré par une grille</i>	76
<b>Figure IV.2</b>	<i>Atomes A, B et la zone de recouvrement X</i>	77
<b>Figure IV.3</b>	<i>Liaison hydrogène</i>	78
<b>Figure IV.4</b>	<i>Polarité des différents milieux cellulaires</i>	80
<b>Figure IV.5</b>	<i>Structure chimique des dérivés de Thiazole</i>	82
<b>Figure IV.6</b>	<i>Variations de la polarisabilité, l'énergie d'hydratation et le coefficient de partage des dérivés de Thiazole</i>	84
<b>Figure VI.7</b>	<i>Structure chimique de la série des Oxazoles antibiotiques étudiées</i>	85
<b>Figure VI.8</b>	<i>Variations de la polarisabilité, l'énergie d'hydratation et le coefficient de partage des dérivés d'Oxazole</i>	86

# *Liste des tableaux*

---

Liste des tableaux

<b>Tableau II.1</b>	<i>Familles d'antibiotiques</i>	39
<b>Tableau III.1</b>	<i>Paramètres des positions atomiques de la molécule Oxazole</i>	57
<b>Tableau III.2</b>	<i>Paramètres des positions atomiques de la molécule Thiazole</i>	57
<b>Tableau III.3</b>	<i>Résultats de calcul des longueurs des liaisons (angström) des noyaux de base des Thiazoles et des Oxazoles</i>	59
<b>Tableau III.4</b>	<i>Valeurs des angles de valence (°) de la molécule Oxazole obtenues par calculs semi-empiriques</i>	61
<b>Tableau III.5</b>	<i>Valeurs des angles de valence (°) de la molécule Thiazole obtenues par calculs semi-empiriques</i>	61
<b>Tableau III.6</b>	<i>Valeurs des angles de torsions (°) de la molécule Oxazole obtenues par calculs semi-empiriques (PM6)</i>	61
<b>Tableau III.7</b>	<i>Valeurs des angles de torsions (°) de la molécule Thiazole obtenues par calculs semi-empiriques (PM6)</i>	62
<b>Tableau III.8</b>	<i>Résultats de calcul des charges nettes des noyaux de base des Thiazoles et Oxazoles</i>	62
<b>Tableau III.9</b>	<i>Paramètres énergétiques et moments dipolaires des dérivés de Thiazole</i>	64
<b>Tableau III.10</b>	<i>Valeurs des charges nettes atomiques pour les dérivés méthyléniques de Thiazole</i>	65
<b>Tableau III.11</b>	<i>Paramètres énergétiques et moments dipolaires des dérivés d'Oxazole</i>	68
<b>Tableau III.12</b>	<i>Valeurs des charges nettes atomiques pour les dérivés méthyléniques d'Oxazole</i>	69
<b>Tableau IV.1</b>	<i>Propriétés QSAR des dérivés de Thiazole</i>	83
<b>Tableau IV.2</b>	<i>Propriétés QSAR des dérivés d'Oxazole</i>	86

# *Table des matières*

---

<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	I
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	IV
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	VI
<b>INTRODUCTION GENERALE</b> .....	1
Références bibliographiques.....	3
<b>CHAPITRE I : MODELISATION MOLECULAIRE</b>	
I.1. Approches de la structure moléculaire .....	6
I.1.1. Approche expérimentale.....	6
I.1.2. Approche par modélisation moléculaire.....	6
I.1.3. Tests de validité du modèle .....	6
I.2. Méthodes de la mécanique quantique.....	7
I.2.1. Bases de la mécanique quantique .....	7
I.2.2. Méthodes Ab-initio.....	10
I.2.3. Théorie de la fonctionnelle de densité (DFT).....	10
I.2.4. Méthodes semi-empiriques.....	11
I.3. Mécanique moléculaire.....	12
I.3.1. Energie d'interaction entre atomes liés .....	13
I.3.1.a. Energie d'élongation.....	13
I.3.1.b. Energie de flexion.....	14
I.3.1.c. Energie de torsion .....	14
I.3.2. Energie d'interaction entre atomes non liés .....	15
I.3.2.a. Energie de Van Der Waals.....	15
I.3.2.b. Interactions électrostatiques .....	16
I.3.2.c. Energie de liaison hydrogène.....	16
I.3.3. Quelques exemples de champs de force utilisés dans la mécanique moléculaire...	16
I.4. Méthodes de recherche des Minima .....	19
I.4.1. Méthode de "Steepest descent".....	20
I.4.2. Méthode du gradient conjugué .....	20
I.4.3. Méthode à dérivée seconde.....	21

## *Table des matières*

---

I.5. Domaine d'application de la modélisation moléculaire .....	22
I.5.1. Etude de la structure .....	22
I.5.2. Interprétation de la réactivité .....	23
I.5.3. Analyse conformationnelle .....	23
I.6. Grandeurs dérivés de l'énergie stérique .....	23
I.6.1. Enthalpie de formation .....	24
I.6.2. Energie de tension .....	24
I.7. Limitation de la modélisation moléculaire .....	24
Références bibliographiques .....	26

### **CHAPITRE II : Rappel bibliographie sur les antibiotiques**

II.1. Généralités sur les antibiotiques.....	30
II.1.1. Qu'est-ce qu'un antibiotique? .....	30
II.1.2. Historique des antibiotiques .....	31
II.1.3. Problématique de nos jours .....	32
II.1.4. Sources d'antibiotiques .....	33
II.2. Bactéries .....	33
II.2.1 Bactéries à Gram positif.....	34
II.2.2. Bactéries à Gram Négatif .....	34
II.3. Mode d'action .....	35
II.3.1. Inhibiteurs de la synthèse de la paroi bactérienne.....	35
II.3.2. Action sur la membrane cellulaire .....	35
II.3.3. Action sur la synthèse protéique .....	35
II.3.4. Action sur l'ADN.....	36
II.4. Critères de Classification des antibiotiques .....	36
II.5. Qu'est-ce qu'un spectre d'activité ?.....	37
II.6. Différentes classes d'antibiotiques .....	37
II.7. Classification des antibiotiques selon des familles chimiques.....	38
II.8. Caractéristiques physico-chimiques des antibiotiques.....	40
II.9. Résistance aux antibiotiques .....	41

## *Table des matières*

---

II.9.1. Résistance naturelle.....	41
II.9.2. Résistance acquise.....	42
II.9.3. Autres types de résistance .....	42
II.10. Noyaux de base de Thiazole et d'Oxazole.....	43
II.10.1. Thiazoles .....	43
II.10.1. a. Généralité sur les Thiazoles .....	43
II.10.1. b. Structure des Thiazoles .....	45
II.10.2. Oxazoles .....	46
II.10.2.a. Définition et généralités sur les aromes .....	47
II.10.2. b. Antifongiques .....	47
II.10.2. c. Exemple d'étude des Oxazoles antibiotiques : Linézolide.....	48
Références bibliographiques.....	49

### **Chapitre III : Analyse structurale des composés Oxazole et Thiazole**

III.1. Méthodes des calculs utilisés.....	53
III.2. Outils informatique .....	54
III.2.1. Gaussian 09.....	54
III.2.2. GaussView05 .....	55
III.3. Optimisation géométrique.....	56
III.3.1. Paramètres positionnelles.....	56
III.3.2. Longueurs des liaisons chimiques .....	58
III.3.3. Angles de valence et de torsion .....	59
III.4. Effet de la substitution sur le noyau de base du Thiazole.....	62
III.5. Effet de la substitution sur le noyau de base d'Oxazole.....	67
III.6. Conclusion .....	71
Références bibliographiques.....	72

### **CHAPITRE IV : Etude qualitative de la relation structure- activités dans les Thiazoles**

IV.1. Méthodes de calculs utilisés .....	75
IV.2. Méthode de corrélation quantitative (QSAR) .....	75



## *Table des matières*

---

IV.2.1. Définition .....	75
IV.2.2 Paramètres caractérisant la structure moléculaire .....	76
IV.2.2.a. Volume et surface moléculaire .....	76
IV.2.2.b. Polarisabilité et réfractivité molaire .....	77
IV.2.2.c. Energie d'hydratation.....	78
IV.2.2.d. Coefficient de partition (Log P).....	79
IV.3. Etude quantitative structure-activité d'une série de molécules bioactives de dérivés de Thiazole et Oxazole .....	81
IV.3.1. Sélection d'une série bioactive des Thiazoles .....	81
IV.3.1.a. Résultats et discussion .....	83
IV.3.2. Sélection d'une série bioactive des Oxazoles.....	85
VI.3.2.a. Résultats et discussion .....	86
IV.4. Conclusion .....	87
Références bibliographiques.....	88
<b>CONCLUSION GENERALE</b> .....	91
<b>ANNEXE</b> .....	94

# *Introduction Générale*

---

## **Introduction générale**

Les ordinateurs sont devenus des outils indispensables en chimie pharmaceutique moderne. Leur rôle est essentiel, tant au niveau de la découverte de nouveaux médicaments que du développement de ceux-ci. Les progrès rapides réalisés dans les logiciels et dans le matériel qui les accompagne fait que la plus part des opérations qui étaient réalisables par des informaticiens avertis peuvent maintenant être exécutées par des pharmaco-chimistes, avec des ordinateurs couramment employés aux laboratoires, pour autant qu'ils possèdent les notions élémentaires de mécanique quantique et autres équations qui ont trait aux molécules [1].

La modélisation moléculaire regroupe les techniques de visualisation, de manipulation, d'analyse et de calcul de la structure spatiale [2-4]. Les techniques de graphisme moléculaire permettent de représenter sur un écran la structure en 2D et en 3D d'une molécule, de la manipuler de façon interactive ou d'analyser certains paramètres géométriques. Ces structures peuvent être obtenues à partir d'éléments tirés de la bibliographie, extrais d'une banque de données cristallographiques (*Cambridge Structural Database, Brookhaven Protéine Databank*) ou enfin construites sur la base d'observation expérimentale. Le deuxième volet de la modélisation moléculaire est la mise en œuvre de méthodes permettant de réaliser des calculs d'énergie, des optimisations de géométrie, des simulations de mouvement moléculaire,... Les termes de chimie informatique ou chimie computationnelle résument clairement les objectifs de cette technique à savoir l'emploi de moyens informatiques pour la modélisation quantitative du comportement physicochimique d'espèce chimiques par un formalisme mathématique [5].

Ce travail se place dans le contexte d'une étude fondamentale et originale par la modélisation moléculaire sur plusieurs composés hétérocycliques avec deux types de noyaux de bases : Thiazoles et Oxazoles. Le principal objectif de ce travail est l'application de différentes méthodes de la modélisation moléculaire pour prédire les réactivités chimiques et les activités biologiques attendues dans des nouvelles molécules hétérocycliques. Ces dernières années, la chimie des hétérocycles a connu un essor remarquable, et la majorité des composés développés dans les domaines de la

chimie pharmaceutique biologique et industrielle sont basés sur cette famille de molécules [6,7]. En effet il est à noter que les deux tiers des composés connus dans la littérature sont des hétérocycles [8]. Il n'est donc, pas étonnant que cette classe de composés est devenue le centre d'intérêt d'une grande communauté de chimistes expérimentateurs et théoriciens.

Les composés hétérocycliques contenant un noyau thiazolique ont été largement investis dans plusieurs travaux de recherche [9]. Les dérivés thiazoliques sont des molécules à transfert de charges qui trouvent leurs applications dans divers domaines et particulièrement dans le domaine de l'activité biologique comme des antibiotiques [10-11-12]. Tandis que les composés hétérocycliques avec le noyau de base Oxazole ont été largement utilisés dans le domaine pharmacologie [9].

Les méthodes théoriques qui permettent de calculer les données relatives à la structure et aux propriétés d'une molécule peuvent être subdivisées en deux catégories la mécanique moléculaire et la mécanique quantique [13].

Le présent travail se divise en quatre chapitres :

- Le premier chapitre est consacré à des rappels théoriques sur la modélisation moléculaire et les différentes bases utilisées pour effectuer cette analyse structurale.
- Dans le deuxième chapitre, nous allons présenter des rappels bibliographiques sur les antibiotiques.
- Le troisième chapitre est consacré à l'analyse des propriétés moléculaires de noyau de base des Thiazoles et Oxazoles en déterminant les paramètres structurales. La structure optimisée va être utilisée pour déterminer les propriétés électroniques (charge nette atomique et le moment dipolaire) et les propriétés énergétiques (HOMO et LUMO).
- Dans le quatrième chapitre, nous présenterons une étude quantitative sur les relations structure-activités d'une série bioactive de Thiazole et d'Oxazole.
- Ce manuscrit va terminer par une conclusion générale.

### **Références bibliographiques**

- [1] A.R. Leach, *Molecular Modelling: Principals and Applications*, Addison Wesley Longman Ltd, Edimbourg, Essex, England, 1996.
- [2] H. Chermette, *Spectra*, **22**, 15 (1993).
- [3] G.R. Marshall, *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, tm. 1, chap. 15, John Wiley and Sons, New York, 1995.
- [4] L.P. Graham, *Chimie pharmaceutique*, de boeck, Paris, 2003.
- [5] A. Fortuné, Thèse de doctorat, *Techniques de Modélisation Moléculaire Appliquées à l'Etude et à l'Optimisation de Molécules Immunogènes et de Modulateurs de la Chimiorésistance*, Université Joseph Fourier, Grenoble I, 2006.
- [6] F.A. Carey, R.J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry fifth ed. Part A: Structure and Mechanisms*, Springer Science Business Media, LLC, New York, USA, 2007.
- [7] R. Brukner, "Advanced Organic Chemistry, Reaction mechanisms", Elsevier, 2002.
- [8] I. W. Southon, J. Buckingham (Eds.), "Dictionary of Alkaloids", Chapman & Hall, New York, 1989.
- [9] Desai NC, Makwana AH, Rajpara KM. Synthesis and study of 1,3,5-triazine based thiazole derivatives as antimicrobial agents. *Journal of Saudi Chemical Society*.2016;20(1):334-341.doi: 10.1016/j.jscs.2012.12.004.
- [10] Lin Y, Fan H, Li Y, Zhan X. Thiazole-based organic semiconductors for organic electronics. *Adv Mater*. 2012;24(23):3087-3106. doi:10.1002/adma.201200721.
- [11] Toumi AL, Khelil A, Bernède JC, et al. Optimum Compromise Between Optical Absorption and Electrical Property of the Planar Multi-Heterojunction Organic Solar Cells Based With New Thiazol Derivative, the (2-Thioxo-3-N-(2-Methoxyphenyl) Thiazolidin-4-One), As Electron Donor. *Surf Rev Lett*. 2015;22(2):1550025\_1-8. doi:10.1142/S0218625X15500250.
- [12] Abhinit M, Ghodke M, Pratima NA. Exploring Potential Of 4-Thiazolidinone: A Brief Review. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci*. 2009;1(1):47-64.
- [13] P. Bultinck, *Computational Medicinal Chemistry for Drug Discovery*, Dekker, New York, 2004.

# *Chapitre I*

## *Modélisation Moléculaire*

---

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

- Extraire résultats pour un modèle particulier.
- Comparer les résultats expérimentaux du système.
- Comparer les prédictions théoriques du modèle.
- Aide à comprendre et interpréter les observations expérimentales.
- Corrélation entre détails microscopiques au niveau atomique et moléculaire et les propriétés macroscopiques.

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

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

La modélisation moléculaire est une application des méthodes théoriques et des méthodes de calcul pour résoudre des problèmes impliquant la structure moléculaire et la réactivité chimique [3]. Ces méthodes peuvent être relativement simples et utilisables rapidement ou au contraire elles peuvent être extrêmement complexes et demander des centaines d'heures de temps d'ordinateur.

En plus, ces méthodes utilisent souvent des moyens infographiques très sophistiqués qui facilitent grandement la transformation de quantités impressionnantes de nombres en quelques représentations graphiques facilement interprétables [4].

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

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

## **I.1. Approches de la structure moléculaire**

### **I.1.1. Approche expérimentale**

Il y a deux méthodes physiques qui fournissent les éléments indispensables à la connaissance de la géométrie moléculaire :

- la structure aux RX, fournit les paramètres de base (positions atomiques : longueurs et angles de liaison, angles dièdres) correspondant à la conformation en milieu solide.
- les spectres de RMN, par les constantes de couplage, les techniques bidimensionnelles, permettent de reconstituer une structure tridimensionnelle correspondant à la conformation en solution.

### **I.1.2. Approche par modélisation moléculaire**

A partir d'une structure quelconque du système étudié, le calcul de l'énergie est réalisé par mécanique moléculaire ou par mécanique quantique, les deux types de calcul pouvant être couplés. La minimisation de l'énergie permet une représentation probable. Celle-ci est obtenue indépendamment de toute interaction extérieure au système donc considérée dans le vide. Il est cependant possible par des techniques plus ou moins sophistiquées de tenir compte du milieu extérieur (constante diélectrique du milieu, interactions avec les molécules de solvant, ...).

### **I.1.3. Tests de validité du modèle**

Il est important de valider le résultat des calculs par une comparaison des données structurales du modèle obtenu (angles et longueurs de liaison) avec les données expérimentales RX et RMN propres au système lorsque l'on dispose de ces données. Si le modèle est validé, on peut admettre une bonne adaptation de la méthode de calculs utilisée au problème étudié et appliquer celle-ci à l'étude de structures analogues.



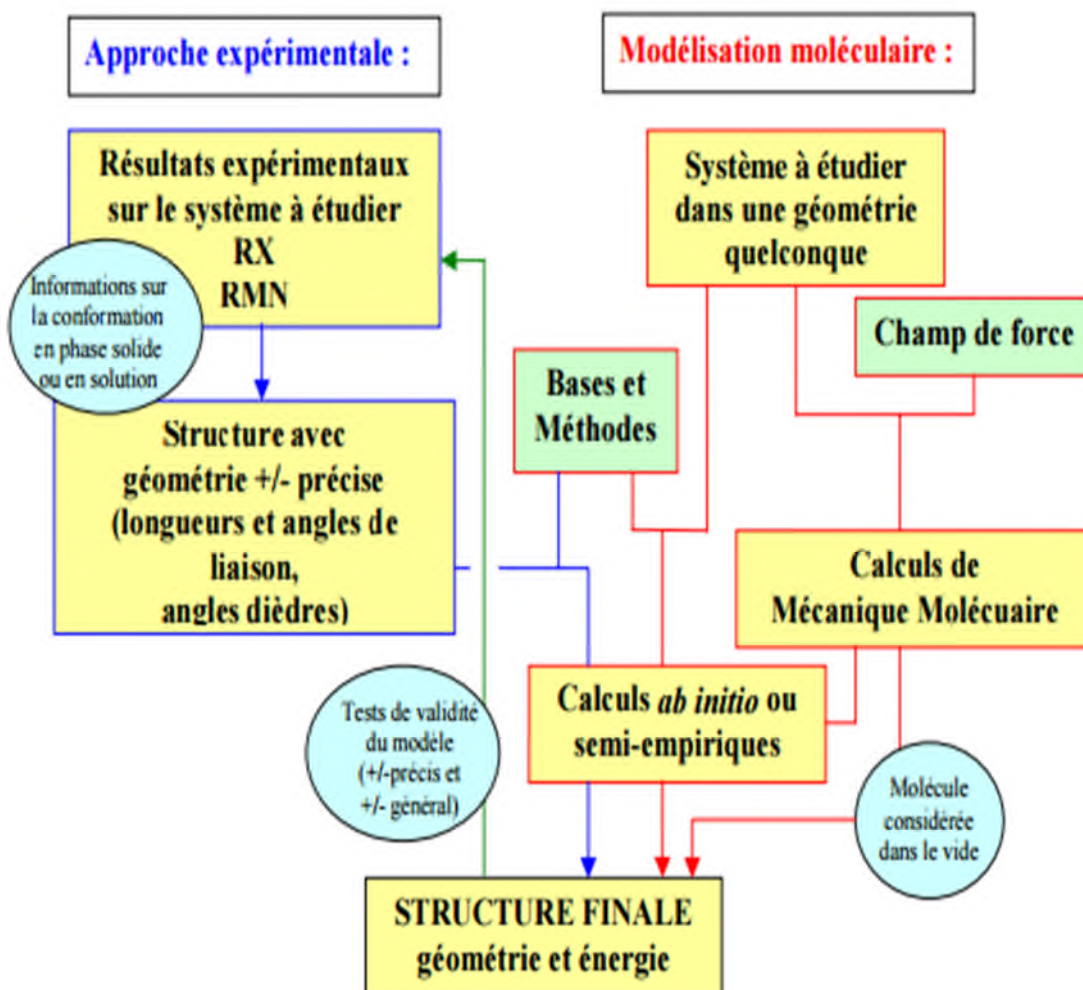


Figure I.1 : Organigramme de la structure moléculaire.

## I.2. Méthodes de la mécanique quantique

### I.2.1. Bases de la mécanique quantique

Les travaux effectués au début du vingtième siècle par Planck, Einstein, Bohr, De Broglie, Schrödinger et Heisenberg ont abouti à l'élaboration de la mécanique des microsystemes. En 1925, grâce aux efforts de W. Heisenberg et E. Schrödinger et de P. Dirac, J. Von Neumann, N. Bohr, M. Born et d'autres, une nouvelle mécanique a été créée : la Mécanique Quantique [5-6-7], qui a permis d'expliquer de nombreuses propriétés physiques, telles que les propriétés chimiques des éléments et la formation des liaisons chimiques [8].

Les méthodes de modélisation basées sur la mécanique quantique [9] visent à décrire le système étudié par une fonction d'onde qui peut théoriquement être déterminée par résolution de l'équation de Schrödinger [10]. Cette équation relie les

états stationnaires d'un système moléculaire et les énergies qui y sont associées à un opérateur Hamiltonien et à leur fonction d'onde.

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

Où  $\hat{H}$  est l'opérateur *hamiltonien* et E l'énergie du système.

Dans le cas général des systèmes d'intérêt chimique, qui sont le plus souvent polyatomiques et multi-électroniques, cette équation ne peut être résolue analytiquement. Des approximations ont donc été proposées.

L'approximation de Born et Oppenheimer [11] établit que la grande différence de masse et donc de vitesse qui existe entre noyaux et électrons implique que leurs mouvements peuvent être étudiés séparément. On peut alors considérer le comportement des électrons dans une molécule en supposant que les noyaux occupent les positions fixes dans l'espace.

On aboutit alors à l'équation de Schrödinger électronique :

$$\hat{H}_{el} \Psi_{el} = E_{el} \Psi_{el} \quad (2)$$

Ce hamiltonien électronique comprend trois contributions ; la première est relative à l'énergie cinétique des électrons, la seconde à l'attraction entre noyaux et électrons et la dernière correspond à la répulsion coulombienne entre électrons. On écrit :

$$\hat{H} = -\sum_{i=1}^n \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^n \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i=1}^n \sum_{j>1}^n \frac{1}{r_{ij}} \quad (3)$$

Où  $\nabla_i$  est l'opérateur d'énergie cinétique correspondant à l'électron i, n désigne le nombre d'électrons du système, M est le nombre de noyaux,  $Z_A$  est le numéro atomique de l'atome A et  $r_{ij}$  est la distance entre les électrons i et j.

L'hamiltonien du système s'obtient en ajoutant à l'hamiltonien électronique le terme de répulsion entre noyaux  $\hat{U}_{NN}$  :

$$\hat{H} = \hat{H}_{el} + \hat{U}_{NN} \quad (4)$$

$$\hat{U}_{NN} = \sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (5)$$

$R_{AB}$  désigne la distance entre les noyaux A et B.

Ce dernier terme peut être considéré comme constant. En conséquence, on peut écrire :

$$E = E_{el} + \hat{U}_{NN} \quad (6)$$

On peut exprimer l'hamiltonien électronique sous la forme de deux contributions ; un opérateur de cœur  $\hat{H}^c$  et un opérateur de répulsion inter-électronique :

$$\hat{H}_{el} = \hat{H}^c + \sum_{i=1}^n \sum_{j>1}^n \frac{1}{r_{ij}} \quad (7)$$

Avec :

$$\hat{H}^c = -\sum_{i=1}^n \frac{1}{2} \nabla_i^2 + V_{Ni} \quad (8)$$

Où  $i$  et  $j$  se rapportent à 2 électrons du système et où  $V_{Ni}$  est l'opérateur associé à l'interaction attractive noyaux-électrons.

Dans l'approximation orbitale, la fonction d'onde électronique  $\Psi_{el}$  définie ci-dessus est représentée par un déterminant de Slater [12-13], construit à partir de fonctions monoélectroniques produits d'une orbitale spatiale et d'une fonction de spin : les spins orbitales  $\chi$ . Une telle fonction a l'avantage de vérifier le principe d'exclusion de Pauli [14].

L'opérateur  $\hat{H}^c$  est une somme de termes monoélectroniques. L'énergie a pour expression:

$$E = \langle \Psi_{el} | H_{el} | \Psi_{el} \rangle = \sum_{k=1}^n H_k^c + \sum_{k=1}^n \sum_{l<k}^n (J_{kl} - K_{kl}) \quad (9)$$

Où  $\Psi$  est la fonction d'onde multiélectronique ( $n$  électrons) dont le déterminant de Slater est construit à partir de  $n$  spin orbitales. Les méthodes dites du champ auto-cohérent ou SCF (*Self Consistent Field*) utilisent le principe variationnel pour résoudre l'équation (9).

Cette approche mène à la définition de l'opérateur, ou hamiltonien, de Hartree-Fock qui vérifie la relation :

$$F(1) = \hat{H}^c(1) + \sum_{i=1}^N [J_i(1) - K_i(1)] \quad (10)$$

Où  $\hat{H}^c$  est l'hamiltonien de cœur relatif à un électron,  $J_i(1)$  et  $K_i(1)$  sont respectivement les opérateurs coulombien et d'échange.

Les équations de Hartree-Fock :

$$F_{\chi k} = e_{k\chi k} \quad (11)$$

définissent un ensemble de fonctions permettant de construire un déterminant de Slater qui approche le mieux la fonction d'onde multiélectronique du système étudié.

En pratique, pour résoudre ces équations, il faut connaître les spins orbitales solution de l'équation (11) et qui définissent les opérateurs  $J$  et  $K$ . C'est donc un

processus itératif avec une estimation initiale de la matrice de densité, jusqu'à ce que le système ait atteint sa cohérence interne, d'où le nom de méthode du champ auto-cohérent.

L'application de l'approximation LCAO (*Linear Combination of Atomic Orbital*) aux fonctions propres de l'opérateur de Hartree-Fock mène aux équations de Roothan [15]:

$$FC = SCE \quad (12)$$

Où F est la matrice de Fock, C est la matrice des coefficients des orbitales atomiques dans les orbitales moléculaires, S est la matrice de recouvrement des orbitales atomiques et E est la matrice diagonale des énergies.

### I.2.2. Méthodes Ab-initio

Les méthodes Ab-initio résolvent exactement l'équation (12) dans une base d'orbitales atomiques données. Alors que les éléments de la matrice de cœur  $H^c$  se calculent aisément, le nombre des intégrales multicentriques (qui croît comme la puissance 4 du nombre d'orbitales atomiques) et leur forme mathématique posent des problèmes délicats, notamment en termes de temps de calcul.

Les orbitales atomiques sont développées sur des fonctions Gaussiennes ( $e^{-ar^2}$ ) plutôt que sur des Slater ( $e^{-\xi r}$ ), ce qui rend leur calcul plus aisé. Plus le choix des fonctions de base est judicieux et plus leur nombre est grand, plus le calcul est exact.

Avec une station de travail moyenne, on traite, en un temps raisonnable, des systèmes contenant au maximum une vingtaine d'atomes lourds. Ce nombre varie évidemment avec le type de base utilisé et les caractéristiques de l'ordinateur.

### I.2.3. Théorie de la fonctionnelle de densité (DFT)

La théorie de la fonctionnelle de la densité est basée sur le théorème Hohenberg-Kohn [16], qui établit que l'énergie d'un système dans son état fondamental est une fonctionnelle de la densité électronique de ce système  $\rho(r)$ , et que toute densité  $\rho'(r)$  autre que la densité réelle conduit nécessairement à une énergie supérieure. Ainsi contrairement aux méthodes précédentes, la théorie de la fonctionnelle de la densité ne consiste pas à chercher une fonction d'onde complexe,

$\psi$ , à  $3N$ -dimensions décrivant le système à étudier, mais plutôt une simple fonction à trois dimensions : la densité électronique totale  $\rho$  [17].

#### I.2.4. Méthodes semi-empiriques

Les termes énergétiques les plus difficile à calculer sont estimés à partir des données expérimentales. Les temps de calculs sont considérablement raccourcis.

Selon la nature des approximations utilisées [3], on distingue plusieurs variantes :

- **MNDO** : (*Modified Neglect of Diatomic Overlap*) Proposée par Dewar et Thiel en 1977, consiste à négliger le recouvrement différentiel entre orbitales atomiques sur des atomes différents. Cette méthode ne traite pas les métaux de transition et présente des difficultés pour les systèmes conjugués.
- **AM1** : (*Austrin Model 1*) Proposée par Dewar en 1985. Il a tenté de corriger les défauts de MNDO.
- **PM3** : (*Parametric Method 3*) Proposée par Stewart en 1989. Présente beaucoup de points en commun avec AM1, D'ailleurs il existe toujours un débat concernant les mérites relatifs de paramétrisation de chacune d'elles.
- **SAM1** : (*Semi-ab-intio Model 1*) La méthode la plus récente proposée par Dewar en 1993. Elle inclut la corrélation électronique.
- **PM6** : (*Parametric Method 6*) La méthode la plus récente proposée par James J. P. Stewart en 2007, utilisée en chimie quantique, réécrite à partir de la base avec un nouveau paramétrage plus précis pour tous les principaux éléments et les métaux de transition. De plus de 9000 composés ont été utilisés pour développer la nouvelle méthode PM6 à partir de PM3. Cela se compare à seulement 39 composés utilisés à MNDO, environ 200 composés utilisés à AM1, et d'environ 500 composés utilisés en PM3.

### I.3. Mécanique moléculaire

L'expression « Mécanique Moléculaire » désigne actuellement une méthode de calcul qui permet d'obtenir des résultats de géométrie d'énergie moléculaires en se basant sur la mécanique classique. La mécanique moléculaire est apparue en 1930 [18], mais s'est développée à partir des années soixante, quand les ordinateurs furent plus accessibles et plus performant. Les méthodes de la mécanique moléculaire permettent le calcul de propriétés structurales et thermodynamiques de systèmes moléculaires comportant jusqu'à plusieurs milliers d'atomes. Les électrons n'y sont pas traités explicitement comme dans un calcul de mécanique quantique, mais les atomes y sont représentés par des masses ponctuelles chargées reliées les unes aux autres par des ressorts.

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

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

$$E = E_{\text{liaison}} + E_{\text{angle}} + E_{\text{dièdre}} + E_{\text{Van Der Waals}} + E_{\text{électrostatique}}$$

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

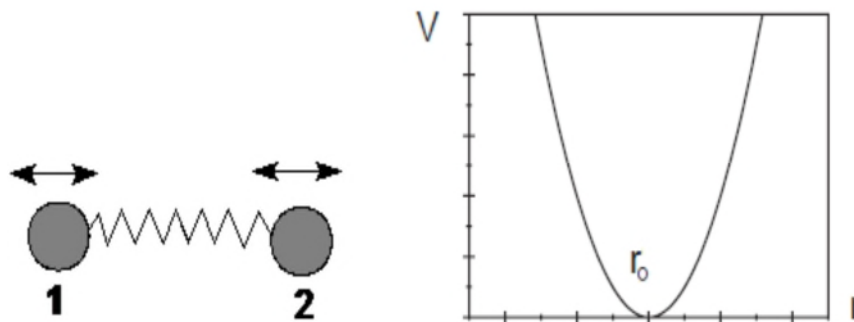
Habituellement, on distingue dans l'équation de l'énergie du champ de force les termes intramoléculaires concernant les atomes liés chimiquement (liaisons, angle, dièdres, etc...) des termes intermoléculaires concernant les interactions entre les atomes non-liés chimiquement (électrostatiques, Van Der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

### I.3.1. Energie d'interaction entre atomes liés

Les potentiels utilisés sont du même type que ceux utilisés en analyse vibrationnelle. La déformation du squelette est décrite par l'élongation des liaisons et distorsion des angles de valence. Ces déformations des liaisons et des angles sont représentées par un oscillateur harmonique avec une sommation sur toutes les liaisons covalentes ou sur tous les angles entre atomes liés par liaisons "covalentes" [19].

#### I.3.1.a. Energie d'élongation

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



*Figure I.2 : Energie d'élongation entre deux atomes liés.*

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

$$E(L) = \frac{1}{2} K_r (L - L_0)^2 \quad (13)$$

Où :

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

$L_0$  : la longueur de la liaison de référence.

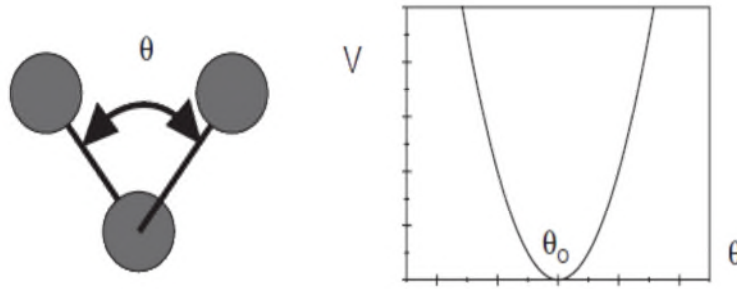
$L$  : la longueur de la liaison dans le modèle.

Tous ces termes d'élongation sont sommés sur l'ensemble des liaisons de la molécule. Un terme cubique  $(L-L_0)^3$  est généralement ajouté pour des déformations importantes. Le calcul de cette énergie impose donc de connaître au minimum les deux

paramètres indissociables ( $K_r$  et  $L_o$ ) qui représentent un sous-ensemble du champ de force.

### I.3.1.b. Energie de flexion

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



**Figure I.3 :** Energie de déformation des angles de valence.

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

$$E(\theta) = \frac{1}{2} K_{\theta} (\theta - \theta_0)^2 \quad (14)$$

$K_{\theta}$  : constante de flexion.

$\theta_0$  : angle de valence de référence.

$\theta$  : angle de valence dans la molécule.

Le couple  $(K_{\theta}, \theta_0)$  représente ici encore un sous-ensemble du champ de force.

### I.3.1.c. Energie de torsion

La torsion correspond à la rotation autour d'une liaison simple. L'énergie potentielle s'exprime en fonction de l'angle de rotation  $\Phi$  (angle dièdre) (**figure I.3**).

Le terme énergétique représentant la déformation des angles dièdres est représenté par une fonction développée en série de Fourier et il est calculé par la formule [20] :

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

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



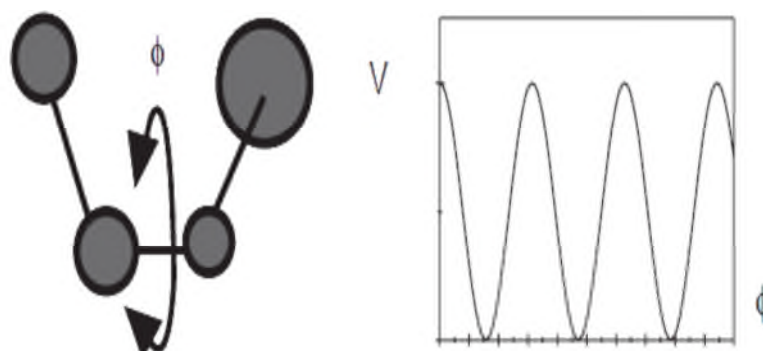


Figure I.4 : Energies de torsion.

### I.3.2. Energie d'interaction entre atomes non liés

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

#### I.3.2.a. Energie de Van Der Waals

Le quatrième terme de la fonction d'énergie est le potentiel de Lennard-Jones qui traduit les interactions de Van Der Waals. Il est constitué d'un terme répulsif en  $r_{ij}^{-12}$  représentant le principe d'exclusion de Pauli et la répulsion internucléaire à courte distance. Il contient également un terme attractif en  $r_{ij}^{-6}$  représentant les interactions d'origine dipolaire dues aux fluctuations des nuages électroniques de chacun des atomes (forces de London) [21].

La distribution asymétrique des électrons dans les orbitaux induits de dipôles instantanés. Ces dipôles oscillent et produisent une force attractive : la force de dispersion de London. À très courte distance, la répulsion entre les deux nuages électroniques est très forte.

$$E_{ij} = \sum_i \sum_j -\frac{A_{ij}}{r_{ij}^6} + \frac{B_{ij}}{r_{ij}^{12}} \quad (16)$$

Il s'agit d'une double somme sur tous les atomes chargés mais ne considérant que les paires d'atomes non-liés par des liens covalents (on exclue les paires prises en

considération pour les liens covalents, les angles entre les liens et les angles de torsions).

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

$A_{ij}$  et  $B_{ij}$  constantes de Van Der Waals.

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

### I.3.2.b. Interactions électrostatiques

Enfin le cinquième terme est le potentiel coulombien qui traduit les interactions électrostatiques entre les différentes paires d'atomes [22]. Il s'agit des interactions entre deux atomes portant chacun une charge.

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

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

### I.3.2.c. Energie de liaison hydrogène

Les liaisons hydrogène sont le résultat des interactions électrostatiques (70%) et de Van Der Waals (30%) entre un atome électronégatif (généralement un atome d'oxygène ou d'azote) portant un doublet d'électron libre et un atome d'hydrogène porté par un atome électronégatif.

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

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

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

Les coefficients  $A, B, A', B'$  sont spécifiques des liaisons hydrogène [22].

### I.3.3. Quelques exemples de champs de force utilisés dans la mécanique moléculaire

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

Type de composé : carbohydrate, complexe métallique.

Environnement : gaz, solution.

Type d'interaction à étudier : liaison hydrogène, ....

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

- **MM2** : Il a été développé par Allinger en 1976 et c'est le champ de force le plus utilisé par la communauté des chimistes organiciens [23]. Il a été conçu au début pour les molécules simples (alcane, alcène et alcyne non conjugués, les composés carbonylés, les sulfures, les amines...), mais ses versions améliorées MM3 (1989) [24] et MM4 (1996) [25] lui permettent de traiter des molécules organiques de plus en plus complexes.
- **MM+** : Est une extension du champ de force MM2, avec l'ajout de quelques paramètres additionnels [26]. MM+ est un champ de force robuste, il a l'aptitude de prendre en considération les paramètres négligés dans d'autres champs de force et peut donc s'appliquer pour des molécules plus complexes tels que les composés inorganiques [27].
- **AMBER** : (*Assisted Model Building with Energy Refinement*), est un champ de force de mécanique moléculaire mis en point par Kollman [28]. Ce champ de force a été paramétrisé pour les protéines et les acides nucléiques. Il a été utilisé pour les polymères et pour d'autres petites molécules.
- **OPLS** : (*Optimised Potentials for Liquid Simulation*), comme l'indique son nom, est conçu pour optimiser le potentiel qui permet la description des

propriétés de solvation. Il est écrit par W. L. Jorgensen et J. Tirado Rives [29]. Il a été développé par Karplus et Al. [30].

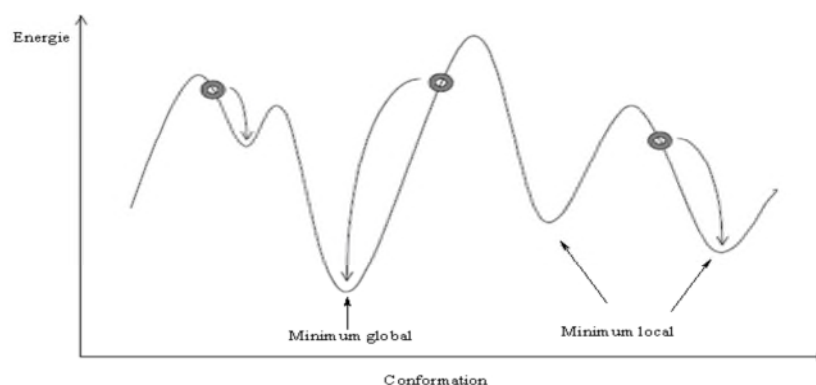
- **GROMOS** : (*Groningen Molecular Simulation Program Package*), est écrit par Van Gunsteren [31] et conçu spécialement pour les biomolécules en milieu aqueux en vue de l'étude des interactions entre les molécules d'eau et les groupements polaires des protéines.
- **CHARMM (Bio+)** : (*Chemistry Harvard Macromolecular Mechanic*), développé par R. Brooks et M. Karplus (1983) [32]. Il utilise une fonction d'énergie empirique pour les systèmes macromoléculaires et les molécules bio-organiques (protéines, acides nucléiques,...). Son concept est semblable à celui d'AMBER.
- **SPASIBA** : (*Spectroscopic Potential Algorithm for Simulating Biomolecular conformational Adaptability*). Elaboré par Gérard Vergoten et col. (1995). Il combine les avantages du champ spectroscopique modifié de Urey-Bradley-Shimanouchi [33] et du champ de force de mécanique moléculaire AMBER [28]. Il permet de trouver en même temps les structures, les énergies de conformation et les fréquences vibrationnelles au minimum énergétique d'une molécule [34].
- **MMFF94** : C'est l'un des champs de force de mécanique moléculaire les plus récents, il a été développé par Tom Halgren [35-36]. Les termes d'énergie d'élongation, de valence et de torsion sont les mêmes que ceux de MM3 (expansion de MM2). MMFF94 comprend des termes croisés de liaison-valence [34].
- **UFF** : (*Universal Force Field*). A. K. Rappé, C. J. Casewit et collaborateurs ont essayé de concevoir un champ de force universel [37] capable de simuler des molécules contenant n'importe quelle combinaison d'atomes dans le tableau périodique.

#### I.4. Méthodes de recherche des Minima

La mécanique moléculaire a pour but de trouver le minimum de la fonction énergie  $E$ . pour avoir un minimum global de l'énergie, il serait nécessaire de parcourir tout l'espace des variables indépendantes, ce qui est impossible vu leur nombre important. Toutes les méthodes de minimisation ne permettent de trouver que des minimums locaux et la surface d'énergie pour un tel nombre de variables est très accidentée. Les structures trouvées par minimisation d'énergie sont donc toujours relativement proches de la structure de départ.

La minimisation de la fonction énergie s'effectue par une dérivation de l'équation de l'énergie de la molécule par rapport à chacun des degrés de liberté de la molécule, et en cherchant le lieu où les dérivés s'annulent simultanément.

Il est à noter que le minimum global d'énergie est très difficile à trouver car les paramètres conformationnels à partir desquels la minimalisation va être effectuée sont primordiaux : les méthodes de minimisation ne font en général que proposer le minimum d'énergie le plus proche (**figure I.4**).



**Figure I.5 :** Courbe d'énergie en fonction de la conformation.

Les différentes méthodes de minimisation les plus utilisées sont :

- La méthode de la plus grande pente appelée «Steepest descent».
- La méthode du gradient conjuguée.
- La méthode de Newton Raphson.

### I.4.1. Méthode de "Steepest descent"

Appelée aussi la méthode de la descente rapide, elle a été décrite par Wiberg en 1965 [38] et appliquée aux systèmes organiques par Schéraga [39]. Elle utilise des coordonnées cartésiennes de chaque atome et une série de fonctions potentielles pour décrire les interactions intramoléculaires. Cette méthode permet d'étudier un vecteur à  $3N$  dimensions,  $N$  étant le nombre d'atomes. Les éléments de ce vecteur sont les dérivées partielles de l'énergie par rapport à la variation d'une coordonnée et ceci en déplaçant l'atome d'une faible distance et dans une seule direction jusqu'à l'obtention de l'énergie minimale. Cette méthode consiste donc à calculer d'abord l'énergie initiale  $E_0$  puis chaque atome sera déplacé individuellement selon ses coordonnées  $x$ ,  $y$ ,  $z$  d'un facteur de déplacement  $dx$ ,  $dy$ ,  $dz$  et l'on recalcule la nouvelle énergie  $E_1$ . La dérivée première de l'énergie potentielle (ou encore gradient d'énergie) est donc :

$$\text{Grad}(E) = dE / dxyz = (E_1 - E_0) / dxyz \quad (18)$$

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

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

### I.4.2. Méthode du gradient conjugué

Appelée aussi méthode de Fletcher-Reeves [40]. Cette méthode est une amélioration de la méthode "steepest descente" (SD). Elle se base sur le calcul du gradient de la fonction énergétique par rapport aux coordonnées géométriques afin de déterminer la distance au minimum énergétique le plus proche et dans quelle direction modifier les coordonnées de chaque atome de la structure.

Contrairement à la steepest descent, cette méthode utilise aussi l'information des pas précédent. Le pas est ajusté à chaque cycle pour obtenir la meilleure diminution d'énergie. Le gradient correspondant à une conjugaison des dérivées premières entre elles, cette méthode reprend donc, de manière plus précise, le principe de "steepest descent".

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

### I.4.3. Méthode à dérivée seconde

Appelée aussi méthode de Newton-Raphson, elle a été décrite par Boyd [41]. Elle utilise les coordonnées internes et les fonctions potentielles pour décrire les interactions.

Cette technique permet à tous les atomes de se mouvoir ensemble, en appliquant le schéma de minimisation dans lequel le gradient de l'énergie potentielle est développé selon une série de Taylor au voisinage de la position d'équilibre des atomes. Un procédé itératif est utilisé jusqu'à l'obtention de la valeur minimale de l'énergie. Cette méthode a recours aux dérivées secondes de l'énergie ou de la dérivée du gradient d'énergie  $d^2(E)/d^2(xyz)$ . Elle évalue les dérivées secondes de l'énergie moléculaire par rapport aux paramètres géométriques et converge donc plus rapidement. La programmation de cette procédure est nettement plus difficile que celle des méthodes de dérivées premières seules, car elle nécessite de temps de calcul très importants, c'est pourquoi il est nécessaire de la mettre en œuvre en association avec les méthodes "steepest descent" ou "gradient conjugué" dans le but de limiter les calculs les plus importants à des structures proches d'un minimum énergétique. Son application est donc réservée aux petites molécules.

## I.5. Domaine d'application de la modélisation moléculaire

Les études théoriques s'orientent actuellement vers la conceptualisation rationnelle qui signifie que la connaissance des relations entre les propriétés et la structure moléculaire des molécules connues permet au scientifique de développer des nouvelles molécules. [42].

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

Il faut remarquer que la mécanique moléculaire ne saurait être un outil isolé ; par exemple on peut faire quelques calculs Ab-initio sur des systèmes très simplifiés et intégrer les résultats dans un champ de force de la mécanique moléculaire ; la MM peut aussi constituer une base de départ pour un calcul quantique ultérieur, certains chercheurs ont en effet réalisé le couplage de la Mécanique Moléculaire et la Mécanique Quantique [43].

L'association des deux méthodes a permis alors d'étendre le domaine d'application à des systèmes conjugués et à ceux comportant plusieurs hétéroatomes. On peut diviser les applications de la MM en plusieurs catégories selon les différentes informations obtenues:

### I.5.1. Etude de la structure

La mécanique moléculaire est souvent utilisée pour obtenir une géométrie à laquelle on attache de l'intérêt. Elle peut en particulier guider l'interprétation des résultats provenant des études de structure par rayons X et diffraction électronique ou bien de les raffiner. Elle est prête aussi à servir et à modéliser une molécule pour les besoins de l'infographie.



### I.5.2. Interprétation de la réactivité

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

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

### I.5.3. Analyse conformationnelle

Quand aucune liaison n'est rompue, ni formée et qu'aucun intermédiaire chargé n'intervient, l'interconversion conformationnelle se prête particulièrement bien à une description par la MM. On peut obtenir grâce à cette analyse des informations structurales sous forme d'un profil énergétique (en fonction d'un angle dièdre par exemple).

La recherche multiconformère consiste à trouver un ensemble de conformères, qui peut être scindé en familles conformationnelles caractérisées par une spécificité géométrique donnée et une énergie moyenne. On utilise, la distribution de Boltzmann [44], pour l'examen du taux de population de chaque type conformationnel.

$$P_i = \frac{\exp(-E_i/KT)}{\sum_i^n g_i \exp(-E_i/KT)} \quad (19)$$

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

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

$n_i$  : nombre de conformations d'énergie  $E_i$ .

$n_t$  : nombre totale de conformations.

$K$  : constante de Boltzmann.

$T$  : température en degré K.

### I.6. Grandeurs dérivés de l'énergie stérique

Nous exposons dans cette partie la détermination, à partir de l'énergie stérique totale, de deux autres grandeurs: l'enthalpie de formation qui constitue un point de

repère expérimental très important et l'énergie de tension indispensable pour la comparaison des molécules dissemblables [45].

### I.6.1. Enthalpie de formation

Elle s'écrit :

$$\Delta H^{\circ}_f = E_{\text{tot}} + E(l) \quad (20)$$

$E(l)$  : énergie de liaison donnée par la somme d'incrémentaux associés à chaque type de liaison, ce qui est équivalent à chaque type de groupe ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}$ ,...).

Les incréments sont déterminés par comparaison entre les  $\Delta H^{\circ}_f$  expérimentales et les  $E(\text{tot})$  calculées des molécules ayant servi à élaborer le champ de force [46].

$$E(l) = a \text{CH}_3 \cdot n_{\text{CH}_3} + a \text{CH}_2 \cdot n_{\text{CH}_2} + a \text{CH} \cdot n_{\text{CH}} + \dots \quad (21)$$

$n_{\text{CH}_3}$  : nombre de groupes  $\text{CH}_3$

### I.6.2. Energie de tension

L'énergie stérique peut servir à comparer les stabilités thermodynamiques d'isomères de conformation ou d'isomères géométriques ou encore celles d'autres molécules isologues comportant le même nombre d'unités  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}$  etc.....

En revanche, pour toute autre comparaison il faut avoir recours à une autre grandeur, "l'énergie de tension" définie par l'équation [46] :

$$E(\text{Ten}) = \Delta H^{\circ}_f - E_{\text{LST}} \quad (22)$$

$E_{\text{LST}}$  : est l'énergie de liaison "sans tension", qui est exprimée de la même façon que  $E(l)$ .

$$E_{\text{LST}} = b \text{CH}_3 \cdot n_{\text{CH}_3} + b \text{CH}_2 \cdot n_{\text{CH}_2} + b \text{CH} \cdot n_{\text{CH}} + \dots \quad (23)$$

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

## I.7. Limitation de la modélisation moléculaire

La modélisation moléculaire s'adresse surtout à des organiciciens intéressés par des problèmes de réactivité et de structure de molécules comportant déjà un nombre significatif d'atomes, elle s'adresse aussi aux biochimistes et pharmaciens préoccupés par la relation structure-activité.

Si l'on veut exploiter intelligemment les programmes disponibles pour le calcul et la visualisation, certains principes de base doivent être retenus, il est nécessaire de connaître les origines de la méthode, ses potentialités et ses limites.

Cette méthode empirique, ne s'applique bien que lorsqu'on étudie des molécules voisines de celles qui ont servi à établir le champ de force. Plus on sophistique le champ de force de la mécanique moléculaire plus on a besoin de paramètres; il est difficile d'avoir un champ de force général et on s'oriente plutôt vers des champs de force spécifiques, sur les hydrocarbures conjugués [47], les protéines, les peptides [48] et les polymères,...etc. Enfin il faut toujours valider une étude en Modélisation Moléculaire par confrontation avec l'expérience (RX, RMN...) sur des molécules types.

**Références bibliographiques**

- [1] H.-D. Höltje, G. Folkeis, *Molecular Modeling: Basic Principles and Applications*. VCH, New-York, 1997.
- [2] C. Audouze, *Vers une parallélisation par bandes en chimie quantique*, Laboratoire de Mathématique, UMR CNRS 8628, Université Paris-Sud, 2003.
- [3] D. Liotta, *Advances in Molecular Modeling*, 1, JAI Press, Greenwich, 1988.
- [4] C.S. Tsai, *An Introduction to Computational Biochemistry*, Wiley-Liss, New York, 2002.
- [5] P.A.M. Dirac, *Lectures on Quantum Mechanics*, Belfer graduate School of Science, Yeshiva University, New York, 1964.
- [6] W. Heisenberg, *The Physical Principles of the Quantum Theory*, Dover, New York, 1949.
- [7] L. Landau et E. Lifchitz, *Mécanique quantique*, Editions Mir, Moscou, 1967.
- [8] C.M. Marle, *De la mécanique classique à la mécanique quantique : pourquoi et comment quantifier?*, Université Pierre et Marie Curie Paris, France, 2003.
- [9] A.R. Leach, *Quantum Mechanical Models*, in *Molecular modelling: Principles and applications*. Addison Wesley Longman Ltd., Harlow, 1996.
- [10] E. Schrodinger, *Ann. phys. Leipzig*, 76, 361 (1926).
- [11] M. Born, J.R. Oppenheimer, *Ann. Physik*, 84, 457 (1927).
- [12] J. C. Slater, *The theory of complex spectra*. *Phys. Rev.*, 34, 1293 (1929).
- [13] J. C. Slater, *Quantum Theory of Molecules and Solids*, Vol. 4, McGraw Hill: New York, 1974.
- [14] W. Pauli, *Relation between the closing in on electron-group and the structure of complexes in the spectrum*. *Z. Physik*, 31, 765 (1925).
- [15] C.C. Roothan, *Rev. Mod. Phys.*, 23, 6989 (1951).
- [16] P., Hohenberg, W., Kohn, *Phys. Rev.*, 136, 864 (1964).
- [17] W. Kohn, *Phys. Chem.*, 100, 12974 (1996).
- [18] D.H. Andrews, *Phys.Rev.*, 36, 544 (1930).
- [19] N.L. Allinger, *Adv. Phys. Org. Chem.*, 13, 1 (1976).

- [20] D.C. Young, Computational chemistry- A Practical Guide for Applying Techniques to Real-World Problems- A JOHN WILEY & SONS, Inc., New York, 2001.
- [21] U. Burkert, N.L. Allinger, Molecular Mechanics, ACS Monograph 177. American Chemical Society, Washington DC, 1982.
- [22] H. Dugas, Principes de base en modélisation moléculaire, Aspects théorique et pratiques, Chapitre3 introduction aux méthodes de minimisation d'énergie, quatrième édition, Librairie de L'Université de Montréal, 1996.
- [23] N.L. Allinger, Q. C. P. E., 3, 32 (1983).
- [24] N.L. Allinger, Y.H. Yuh, J-H. Lii, J. Am. Chem. Soc., 111, 8522 (1989).
- [25] N.L. Allinger, K. Chen, J-H. Lii, J. Comp. Chem., 17, 642 (1996).
- [26] G.B. Jones, B.J. Chapman, Synthesis, 475 (1995).
- [27] A. Hocquet, M. Langgard, J. Mol. Model., 4, 94 (1998).
- [28] S.J. Weiner, P.A. Kollman, T. Nguyent, D.A. Case, J. Comput. Chem., 7, 230 (1986).
- [29] W.L. Jorgensen, J.T. Rives, J. Am. Chem. Soc., 110, 1657 (1988).
- [30] J.C. Smith & M. Karplus, J. Am. Chem. Soc., 114, 805 (1992).
- [31] W.F. Van Gusten, M. Karplus, Macromolecules, 15, 1528 (1982).
- [32] B.R. Brooks, R.E. Bruccoleri, B.D. Ofalson, D.J. States, S. Swaminathan, M. Karplus, J. Comp. Chem., 4, 187 (1983).
- [33] T. Shimanouchi, Pure Appl. Chem., 7,131 (1963).
- [34] F. Tristram, V. Durier, G. Vergoton, J. Mol. Struct., 378, 249 (1996).
- [35] T.A. Halgren, J. Comp. Chem., 17, 490 (1996).
- [36] T.A. Halgren, R.B. Nachbar, J. Comp. Chem., 17, 587 (1996).
- [37] A.K. Rappé, C.J. Casewit, K.S. Kolwell, W.M. Skiff, J. Am. Chem. Soc., 114, 10028 (1992).
- [38] K.B. Wiberg, J. Am. Chem. Soc., 87, 1070 (1965).
- [39] R.A. Scott, H.A. Schéraga, J. Chem. Phys., 44, 3054 (1966).
- [40] R. Fletcher, Practical methods of optimization, J. Wiley, New York, 1980.
- [41] R.H. Boys, J. Chem. Phys., 49, 2574 (1968).
- [42] H.R. Allcock, Science, 225, 1106 (1992).

- [43] P. Kollmann, *Acc.Chem.Res.*, 18,105 (1985).
- [44] J. Koca, *J.Mol.Structr.*, 291, 255 (1993).
- [45] P.W. Schiller, M. Goodman, *Biopolymers*, 29, 179 (1990).
- [46] W.F. van Gunsteren et H.J.C. Berendsen, *Computer Simulation of Molecular Dynamics*, *Angew. Chem. International Edition*, England, 1990.
- [47] N.L. Allinger, F. Li, L.Yan, *J.Am. chem. Soc.*, 117, 868 (1990).
- [48] Frisch M. J., Trucks G. W., Schlegel H. B., Scuseria G. E., Robb M. A., Cheeseman J. R., Montgomery Jr. J. A., Vreven T., Kudin K. N., Burant J. C., Millam J. M., Iyengar S. S., Tomasi J., Barone V., Mennucci B., Cossi M., Scalmani G., Rega N., Petersson G. A., Nakatsuji H., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Klene M., Li X., Knox J. E., Hratchian H. P., Cross J. B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R. E., Yazyev O., Austin A. J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J. W., Ayala P. Y., Morokuma, K., Voth G. A., Salvador P., Dannenberg J. J., Zakrzewski V. G., Dapprich S., Daniels A. D., Strain M. C., Farkas O., Malick D. K., Rabuck A. D., Raghavachari K., Foresman J. B., Ortiz J. V., Cui Q., Baboul A. G., Clifford S., Cioslowski J., Stefanov B. B., Liu G., Liashenko A., Piskorz P., Komaromi I., Martin R. L., Fox D. J., Keith T., Al-Laham M. A., Peng C. Y., Nanayakkara A., Challacombe M., Gill P. M. W., Johnson B., Chen W., Wong M. W., Gonzalez C., and Pople J. A., *Gaussian 03, Revision C. 02*, Gaussian, Inc., Wallingford, CT, 2004.

# *Chapitre II*

## *Rappel bibliographie sur les antibiotiques*

---

Les maladies infectieuses sont les maladies les plus fréquentes, plus de tiers des malades hospitalisés reçoivent au moins un antibiotique. On distingue les maladies bactériennes dues aux bactéries et les maladies virales dues aux virus ; bactéries et virus sont encore appelés microbes, germe ou micro-organisme.

Une antibiothérapie est une technique thérapeutique qui utilise un ou plusieurs médicaments anti-infectieux, médicaments appartenant à la classe des antibiotiques dont l'activité s'exerce contre les germes, plus précisément les bactéries à l'origine de l'infection.

## **II.1. Généralités sur les antibiotiques**

### **II.1.1. Qu'est-ce qu'un antibiotique?**

Un antibiotique est une substance d'origine naturelle ou synthétique, ayant la capacité d'arrêter la multiplication des bactéries, et également d'autres agents infectieux. Certains sont également capables de détruire les microbes. Le mot microbe, employé largement par le grand public, regroupe tous les organismes microscopiques ne possédant qu'une seule cellule. C'est le cas par exemple des virus, des bactéries, des champignons constitués d'une seule cellule (que l'on nomme unicellulaires).

Chaque antibiotique a une activité préférentielle, il est transformé et éliminé par l'organisme, mais possède également des effets indésirables (réaction allergique, toxicité pour les reins, pour le foie, pour le système digestif et le sang). Certains antibiotiques présentent des contre-indications c'est-à-dire qu'ils ne doivent pas être employés dans certaines circonstances (chez le nourrisson, l'enfant, pendant la grossesse, chez l'insuffisant rénal, chez un individu présentant des allergies, etc...).

Les antibiotiques appartiennent à une classe de médicaments très prescrits pour lutter contre les infections bactériennes (tuberculose, pneumonie, angine, bronchite, etc...). La particularité de cette classe de médicaments réside dans le fait que sa cible est localisée, non pas dans un tissu particulier de l'organisme humain, mais dans une bactérie hébergée accidentellement ou en permanence par cet organisme [1].

L'antibiotique doit satisfaire à la double exigence d'être plus toxique pour la bactérie visée et la moins toxique possible pour l'organisme hébergeant cette bactérie.



La classification des antibiotiques en familles en fonction de leurs principes actifs (mode d'action sur la bactérie et des effets secondaires. Ainsi, distingue-t-on sommairement :

- Les antibiotiques actifs sur la paroi bactérienne,
- Les antibiotiques actifs sur la membrane cytoplasmique,
- Les antibiotiques actifs sur des processus localisés dans le cytoplasme bactérien : synthèse protéique, réplication de l'ADN ou les deux.

Les antibiotiques peuvent aussi être obtenus par synthèse chimique totale ou partielle, qui peuvent tuer les bactéries (effet bactéricide) ou faire ralentir leur croissance (effet bactériostatique).

### **II.1.2. Historique des antibiotiques**

Toutes les découvertes médicales effectuées au cours du XX<sup>e</sup> siècle sont importantes. Néanmoins l'antibiotique, dans la mesure où il a fait reculer le taux de mortalité en permettant de guérir certaines maladies infectieuses, est sans doute le médicament dont la découverte a le plus bouleversé la médecine et la démographie. Généralement, quand on pense aux antibiotiques et à leur histoire, le premier nom qui vient à l'esprit est celui du britannique Alexander Fleming. Pourtant, à partir de 1874, Roberts, puis Tyndall (en 1876), Pasteur et de Joubert (en 1877), enfin Duchesne (en 1897-1898), amorcent la découverte de Sir Alexander Fleming par leurs réflexions sur la question des produits susceptibles d'entraver la multiplication des germes.

La découverte heureuse de Fleming, qui sans le vouloir met en contact des germes avec un milieu contenant des moisissures, va permettre de mettre en évidence le pouvoir d'inhibition de celles-ci sur la multiplication des bactéries appelées *Penicillium notatum*.

En fait, l'histoire des antibiotiques commence en 1929, date à laquelle on constate qu'une moisissure se développant naturellement sur des fruits ou des fromages empêche la prolifération du bacille de la diphtérie et de celui du charbon dans les boîtes où l'on cultive ces microbes, en laboratoire. On baptise le liquide de culture de cette moisissure *Penicillium notatum*, et on constate qu'elle n'est pas toxique pour la souris à laquelle on l'injecte. Malgré tout, cette découverte n'attire pas vraiment l'attention des chercheurs et reste sans lendemain.

En 1935, l'Allemand Domagk reprend les idées d'Ehrlich sur l'effet anti-infectieux de certains colorants qu'il avait mis au point en 1905, en se servant d'un colorant pour traiter certaines infections par une bactérie appelée streptocoque[2].

Le Français J. Tréfouël et sa femme, à l'Institut Pasteur, montrent que le produit actif appartient à une famille appelée sulfamide. A partir de là, et pendant une quinzaine d'années, cette variété de médicaments sera employée contre les germes, reléguant du même coup à une seconde place les moisissures et autres produits susceptibles de posséder des capacités antibiotiques. Ce n'est qu'en 1939 que le français R. Dubos découvre qu'une bactérie appelée *Bacillus Brevis* est capable de produire une substance empêchant la multiplication de certaines bactéries. Grâce à un système de coloration qualifiée de «gram +» (d'après une méthode de coloration due au biologiste danois Hans Gram), il met en évidence cette bactérie. La pénicilline était en train de naître, et depuis elle est devenu l'antibiotique le plus connu. Les antibiotiques découverts par la suite seront généralement de nature synthétique. Leur nombre deviendra tel qu'il faudra établir progressivement des règles de prescription que l'on appelle antibiothérapie.

### **II.1.3. Problématique de nos jours**

La découverte de la pénicilline a été considérée comme un miracle de la médecine, car elle a contribué à éliminer de nombreuses maladies. Notamment des maladies mortelles comme la tuberculose et la pneumonie qui peuvent maintenant être soignées.

Cependant, au fil des années, les bactéries ont commencés à devenir plus ou moins résistantes à l'action des antibiotiques. Ces derniers s'avèrent alors de moins en moins efficaces pour nos soins. Le phénomène est relativement récent et nous avons pu observer quelques causes : résistance naturelle ou acquise par les bactéries, mutation génétique, mais aussi diagnostics inappropriés, sur-médicamentation, auto-médicamentation, ...

Dès lors, les antibiotiques sont ils toujours d'actualité ? Quel est donc leur avenir ?

#### II.1.4. Sources des antibiotiques

Les modes de production des antibiotiques sont : les organismes vivants tel que : les champignons, les bactéries, les végétaux. Et aussi la synthèse chimique partielle ou totale. Par exemple, la pénicilline est produite par un champignon *penicillium notatum* et l'érythromycine est produit par la bactérie *Stréptomyces erythreus*, par contre le chloramphénicol est un antibiotique de synthèse chimique [3-4]. Les espèces de *Penicillium* et de *Stréptomyces* représentent les plus importantes sources d'antibiotiques utilisées en thérapeutique. Chez les bactéries, les *Bacillus* produisent la plupart des antibiotiques usuels. La synthèse a permis d'obtenir un lot important d'agents antimicrobiens comme les sulfamides [5].

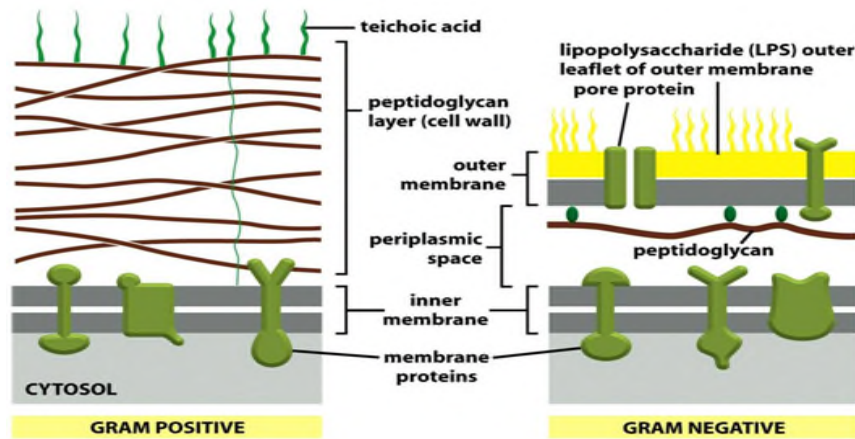
#### II.2. Bactéries

Les bactéries appartiennent à un ensemble des microbes qui comprend également les virus, les champignons et les parasites. Les bactéries sont invisibles à l'œil nu.

Les bactéries peuvent être classées en deux groupes majeurs selon la constitution de leur paroi, on parle alors de bactéries Gram-positives ou Gram-négatives (**figure II.1**).

Cette coloration de Gram doit son nom au bactériologiste Hans Christian Joachim Gram qui mit au point ce protocole en 1884. Cette coloration permet de mettre en évidence les propriétés de la paroi bactérienne, et ainsi les distinguer et les classer. L'avantage de cette coloration est de donner une information rapide sur les bactéries présentes dans un milieu ou dans un produit, sur le type et la forme de cette bactérie. Certaines bactéries ont en commun une membrane qui retient certains colorants. Ils forment le groupe des bactéries Gram Positives (Gram +).

Quant aux autres bactéries soit elles n'ont pas de membrane, soit la nature de leur membrane est totalement différente et se laissent décolorer par ce protocole. Elles sont dites Gram Négatives (Gram -).



*Figure II.1 : Structure des parois de bactéries Gram positives et Gram négatives.*

Les bactéries à Gram + apparaissent alors mauves et à Gram – rose ou incolore au microscope. La différence de coloration des bactéries à Gram positif et à Gram négatif est due à des différences de structure et de composition chimique de leur paroi.

### II.2.1. Bactéries à Gram positif

Les bactéries à Gram + ont une structure unimembranée qui est organisée en trois grandes parties ;(de l'extérieur vers l'intérieur):

- La couche de peptidoglycane composant la paroi cellulaire
- L'espace périplasmique.
- La membrane plasmique.

La couche de peptidoglycane est très épaisse. L'espace périplasmique est beaucoup plus étroit que chez les Gram – et c'est un espace de stockage d'enzymes, de nutriments, de protéine, d'ions ...

Cette espace a beaucoup d'autres fonctions, notamment dans certaines étapes de la synthèse de protéine. Cette espace se situe entre la couche de peptidoglycane et la membrane plasmique.

### II.2.2. Bactéries à Gram Négatif

Les bactéries à Gram négatif ont une structure bimembranée qui est organisée en trois grandes parties:

- La membrane externe.
- L'espace périplasmique (comportant notamment la paroi avec le peptidoglycane)
- La membrane plasmique qui est presque pareil que la membrane externe.

La membrane externe des Gram négatif est en contact direct avec le milieu extérieur. L'espace périplasmique des Gram négatif a les mêmes fonctions que l'espace périplasmique des Gram positif. Il se situe entre la membrane externe et la membrane plasmique et il contient une couche de peptidoglycane qui est relativement mince.

### **II.3. Mode d'action [6]**

Les antibiotiques peuvent être classés en fonction de leur mode d'action sur les bactéries. Les bactéries sont des organismes parmi les plus simples du monde vivant, ils sont unicellulaires et dénués de noyau. Le cytoplasme est le milieu interne à la cellule, il contient le patrimoine génétique (ADN circulaire) et les éléments de la synthèse protéique. Il est séparé de l'extérieur par une membrane plasmique et une paroi cellulaire. Les antibiotiques agissent généralement sur un des éléments de la structure bactérienne.

#### **II.3.1. Inhibiteurs de la synthèse de la paroi bactérienne**

L'antibiotique bloque la synthèse de la paroi par inhibition de la transpeptidase ce qui inhibe la synthèse du peptidoglycane. Ceci empêche la formation de nouvelles bactéries et peut entraîner la destruction de celles déjà existantes. Les  $\beta$ -lactames (famille à laquelle appartient la pénicilline) agissent suivant ce mode d'action.

#### **II.3.2. Action sur la membrane cellulaire**

L'antibiotique a des propriétés de surfactant qui lui permettent de s'insérer parmi les phospholipides de la membrane externe. Cela perturbe la perméabilité membranaire (augmentation anormale) et permet la diffusion de substances hydrosolubles hors de la bactérie, ce qui entraîne sa destruction. Les poly myxines (lipopeptides cycliques) agissent suivant ce mode d'action.

#### **II.3.3. Action sur la synthèse protéique**

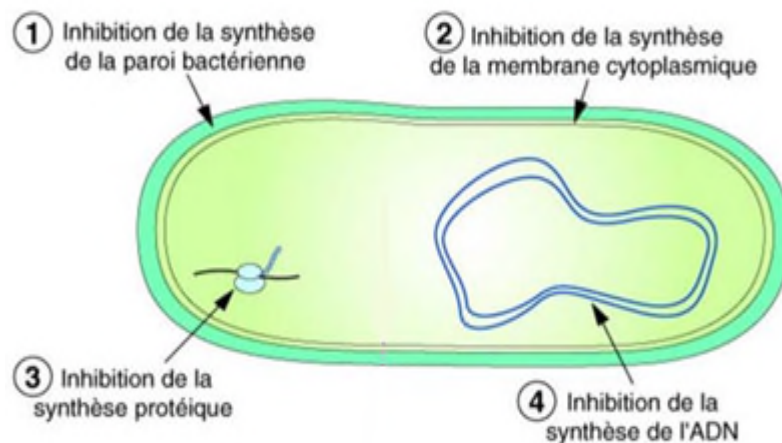
L'antibiotique interfère avec la synthèse protéique bactérienne en agissant sur les ribosomes. En effet, les ribosomes bactériens (constitués de deux sous-unité 30S et 50S formant un ribosome 70S) sont différents des ribosomes eucaryotes (constitués de deux sous-unités 40S et 60S formant un ribosome 80S) offrant la possibilité d'avoir

des substances dont l'action est très spécifique. Les tétracyclines (auréomycine) et les macrolides (érythromycine) agissent suivant ce mode d'action.

### II.3.4. Action sur l'ADN

L'antibiotique agit en se liant au complexe ADN-ADN gyrase bactérienne ce qui a pour effet d'inhiber la gyrase. Cet enzyme rajoute des super tours négatifs à l'ADN, préalable indispensable à l'ouverture de la double hélice. Cela inhibe la réplication de l'ADN, indispensable à la formation de nouvelles bactéries, ainsi que la transcription. Les fluoroquinolones agissent suivant ce mode d'action (énoxacine).

L'antibiotique est un analogue structurel d'une molécule précurseur des bases entrant dans la composition des acides nucléiques. La bactérie va l'insérer dans son métabolisme mais les légères différences de structure entre l'antibiotique et le précurseur vont entraîner le blocage des voies métaboliques. La cellule ne peut plus synthétiser les acides nucléiques. Les sulfamides agissent suivant ce mode d'action.



*Figure II.2: Mode d'action des antibiotiques [7].*

### II.4. Critères de Classification des antibiotiques [8-9]

La classification des antibiotiques peut se faire selon :

- **Origine** : élaboré par un organisme (naturel) ou produit par synthèse (synthétique ou semi synthétique).
- **Mode d'action** : paroi, membrane cytoplasmique, synthèse des protéines, synthèse des acides nucléiques.

- **Spectre d'activité** : liste des espèces sur lesquelles les antibiotiques sont actifs (spectre étroit ou large).
- **Nature chimique** : très variable, elle est basée souvent sur une structure de base (ex : cycle  $\beta$  lactame) sur laquelle il y a hémi synthèse.

### **II.5. Qu'est-ce qu'un spectre d'activité ?**

Le spectre d'activité d'un antibiotique répartit les espèces bactériennes en trois classes en fonction de leur comportement par rapport à l'antibiotique. Il renseigne aussi sur la résistance naturelle à l'antibiotique. Le spectre permet donc de connaître le potentiel d'activité d'un antibiotique ainsi que ses limites.

Le spectre d'activité est donc une liste des espèces sur lesquelles les antibiotiques sont actifs. Un spectre peut être étroit ou large.

Un spectre étroit signifie que l'antibiotique est actif sur un petit nombre d'espèces ; alors qu'un spectre large signifie qu'il est actif sur un bon nombre d'espèces.

### **II.6. Différentes classes d'antibiotiques**

Il existe plusieurs familles d'antibiotiques. Les principales, c'est à dire les plus connues et utilisées, sont les  $\beta$ -lactamines (pénicillines, céphalosporines et inhibiteurs de  $\beta$ -lactamases), les macrolides, les aminosides, les cyclines et les quinolones.

Les grandes familles d'antibiotiques se différencient par : **[10-11]**.

- leur spectre d'activité.
- leur cible dans la bactérie, donc leur mode d'action: bactéricide ou bactériostatique.
- leurs indications, lié au spectre d'activité et à la diffusion de l'antibiotique dans les organes pour savoir pour quelle maladie il faut les utiliser. Par exemple: certains antibiotiques vont se concentrer dans les urines et donc seront utiliser surtout en cas d'infection urinaire **[12]**.
- leur voie d'utilisation, certains seront pris par voie orale (à l'exception des aminosides qui sont détruits dans l'intestin). Il existe également des solutions auriculaires ou nasales (par les oreilles ou le nez) et des pommades contenant des antibiotiques.

- leur mode d'emploi et leur fréquence d'utilisation, comment il faut les prendre, pendant combien de temps et quelle est la limite de consommation.
- leurs contre-indications, c'est à dire si il y a allergie il est impossible d'utiliser cet antibiotique ou un de la même famille.

### **II.7. Classification des antibiotiques selon des familles chimiques**

Les antibiotiques sont divisés en familles ; le classement n'est pas tout à fait cohérent, puisque le point commun des divers antibiotiques d'une classe peu être tantôt chimique (les bêta-lactamines, les sulfamides, les polypeptidiques, les aminosides, les macrolides, les fluoroquinolones), tantôt une bactérie sur laquelle ils sont efficaces (les antituberculeux, les anti-staphylococciques). Les familles chimiques contiennent plusieurs molécules, dont les spectres d'action sont semblables, mais non identiques, et les effets indésirables assez voisins. D'où l'intérêt de savoir toujours situer un antibiotique dans sa classe, même si les différentes molécules d'une classe peuvent parfois être très différents en terme de devenir dans l'organisme [13-14].



Tableau II.1 : Familles d'antibiotiques.

Famille	Mode d'action	Effet secondaires	Action sur bactéries à Gram + et /ou -
Les betalactamines	Action bactéricide	Diarrhée, allergie, toxicité digestive, rénal...	GRAM +/-
Les aminosides	Action bactéricide	Toxicité au niveau de l'audition et rénale.	GRAM +/-
Les macrolides	Action bactériostatique	Allergie, troubles digestifs toxicité hépatique...	GRAM +
Les lincosamides	Action bactériostatique	Allergie, troubles digestifs, toxicité hépatique...	GRAM +/-
Les synergistines	Action bactériostatique	Allergie, troubles digestifs, toxicité hépatique...	GRAM +/-
Les tetracyclines	Action bactériostatique	Allergie, toxicité digestive, rénale, au niveau neuronal...	GRAM +/-
Les quinolones	Action bactéricide	Réaction allergique, toxicité auditive, tendinite...	GRAM -
Les sulfamides	Action bactériostatique	Allergie, toxicité sanguine, rénale...	GRAM -
Les glycopeptides	Action bactéricide	Réactions allergique	GRAM +
Les chloramphenicol	Action bactériostatique	Réactions allergique	GRAM +/-
Les imidazoles	Action bactéricide	Réactions allergique	GRAM +/-
Les polymyxines	Action bactéricide	Réactions allergique	GRAM -
Autres	En fonction de l'antibiotique	Diverse en fonction de l'antibiotique.	GRAM +/-

## II.8. Caractéristiques physico-chimiques des antibiotiques

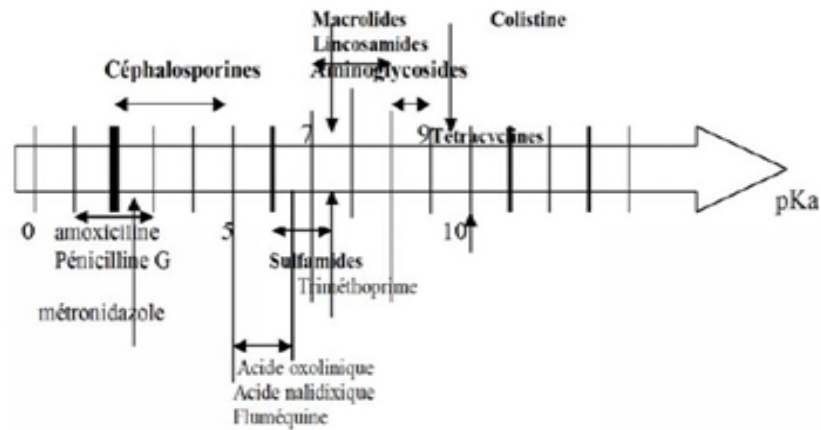
L'organisme peut être représenté comme un ensemble de secteurs aqueux, de PH différents, séparés par des structures membranaires. L'absorption d'un médicament et sa diffusion au sein des tissus d'un organisme sont conditionnées par le franchissement de ces membranes cellulaires, de nature lipidique. Trois processus permettent de les franchir : la diffusion passive, la filtration et le transport actif via des transporteurs protéiques transmembranaires plus ou moins spécifiques. La plupart des antibiotiques ont une masse moléculaire trop importante pour être filtrés à travers les pores des membranes cellulaires qu'ils traversent donc par des mécanismes de diffusion passive [15].

Un mécanisme de transport spécifique a été décrit au niveau intestinal pour l'ampicilline, l'amoxicilline, les céphalosporines qui pourrait contribuer à leur absorption par os. L'aptitude d'un antibiotique à traverser une membrane est conditionnée par sa liposolubilité et sa taille. Les substances qui pénètrent le plus rapidement à travers les membranes sont les substances liposolubles, donc les molécules non polaires, non ionisées. A l'inverse, les molécules hydrosolubles diffusent très peu de part et d'autre des membranes.

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

a) un acide faible sera d'autant moins ionisé que le milieu est plus acide, d'où une pénétration facilitée à travers les membranes à pH bas.

b) pour une base faible, l'influence du pH se fait en sens contraire : c'est en milieu à tendance basique que la diffusion est favorisée.



*Figure II.3 : Echelle des pKa des différents antibiotiques.*

## II.9. Résistance aux antibiotiques

Les bactéries deviennent résistantes à un antibiotique du jour à lendemain, lorsqu'elles subissent une mutation qui modifie la cible visée par l'antibiotique ou encore lorsqu'elles acquièrent d'une autre bactérie, l'information génétique permettant de détruire ou d'inactiver l'antibiotique.

Elle a, à sa disposition, toute une gamme de mécanisme pour devenir résistante.

- Elle peut bloquer l'antibiotique et l'empêcher de pénétrer dans sa structure.
- Elle peut excréter l'antibiotique qui a réussi à pénétrer mais sans pouvoir agir.
- Elle peut modifier la cible que cherchait à joindre l'antibiotique.
- Elle peut diriger la synthèse d'enzymes inactivant son action.

Les gènes de la bactérie peuvent se modifier et cette modification va permettre à la bactérie de survivre à la présence de l'antibiotique. Ensuite, elle peut se multiplier et donner une ligne entière de bactéries résistantes qui pourront contaminer d'autres individus. La bactérie résistante peut aussi transmettre à d'autres bactéries autour d'elle cette résistance par transfert d'informations. La résistance des bactéries s'exprime par la synthèse de protéine, il y'a trois genres de résistance.

### II.9.1. Résistance naturelle

Les protéines codées par le chromosome ont une structure telle qu'elles empêchent la pénétration de l'antibiotique (les membranes sont imperméables, un système de transport est absent) ou l'inactivent (les beta-lactamases chromosomiques).

### II.9.2. Résistance acquise

La résistance peut être acquise. Le spectre d'activité naturelle de l'antibiotique est rétréci en raison d'une modification génétique de la bactérie : il apparaît alors au sein de la population bactérienne sensible des souches résistantes. L'acquisition d'une résistance vis-à-vis des antibiotiques résulte de deux types de mécanismes génétiques :

- Mutation chromosomique, affectant le chromosome, elle est rare, spontanée, stable, indépendante de l'antibiotique.
- La résistance est la plus souvent liée à l'acquisition d'un plasmide, qui gouverne la synthèse d'enzymes inactivant un ou plusieurs antibiotiques. Cette résistance *plasmidique* porte sur plusieurs antibiotiques et est transférable en bloc, d'où l'apparition de bactéries multirésistantes.

### II.9.3. Autres types de résistance

Les bactéries ont la capacité de transférer l'information génétique. La plupart de ces cas de résistances se rencontrent à l'hôpital. C'est une information génétique exogène qui est récupérée par la bactérie.

Le premier cas de résistance fut observé en sur un patient japonais. Il souffrait d'une infection à Shigelle (une entérobactérie, c'est-à-dire un bacille gram négatif, mobile). La Shigelle provoquait une dysenterie qui pouvait être soignée par des sulfamidés, mais elle était devenue résistante à ces sulfamidés. Les chercheurs ont démontré que cette résistance était accompagnée par des résistances *in vitro* à d'autres antibactériens.

Ils ont isolé dans le tube digestif d'autres malades, des souches d'*Escherichia coli* (une autre Entérobactérie, très répandue dans l'eau, le sol, le lait et les selles) qui avaient acquis une résistance aux sulfamidés par un transfert horizontal entre les deux espèces.

## II.10. Noyaux de base de Thiazole et d'Oxazole

Le Thiazole et les peptides Oxazoles des sources normales ont beaucoup d'activités biologiques importantes telles que des activités antitumorales, antifongiques, antibiotiques et antivirales.

Les systèmes d'anneau de Thiazole et/ou d'Oxazole en ces Peptides biologiquement actifs peuvent être les pharmacophores importants et jouer un rôle critique dans leurs activités [16].

Les molécules responsables de l'arôme sont constituées d'un squelette hydrocarboné qui peut être linéaire, cyclique ou aromatique [17]. La très grande majorité des fonctions chimiques présentes sur ces chaînes se retrouve dans ces grandes familles : les alcools, les composés carbonylés (principalement les aldéhydes), les éthers, les phénols et enfin les dérivés soufrés ou azotés comme l'Oxazole et le Thiazole [18-19].

### II.10.1. Thiazoles

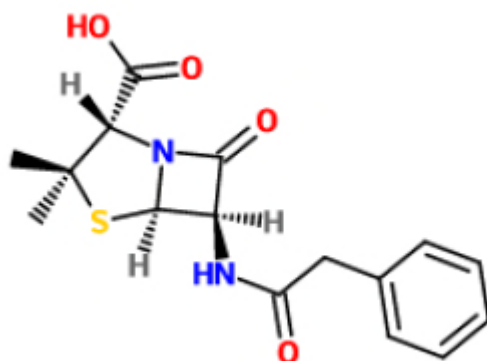
#### II.10.1. a. Généralité sur les Thiazoles

Les Thiazoles sont l'une des classes les plus étudiées des hétérocycles aromatiques à cinq chaînons. Le motif Thiazole a été d'abord décrit par Hantzsch et Weber en 1887[20]. Ce motif est présent dans de nombreux produits naturels [21-22], par exemple la vitamine B1 [23] (**Fig. II.4**), ainsi que dans divers produits pharmaceutiques [24].



*Figure II.4. Structure de la vitamine B1 (Thiamine).*

Le Thiazole et ses dérivés sont des composés très utiles dans divers domaines de la chimie, y compris la médecine et l'agriculture. De plus, les Thiazoles sont également des intermédiaires de synthèse dans de nombreux composés biologiquement actifs tels que divers dérivés de pénicillines [25] (**Fig.II.5**). Les Thiazoles servent à l'étude de polypeptides et de protéines et se présentent sous forme d'unités structurales dans des composés d'importance biologique [26].

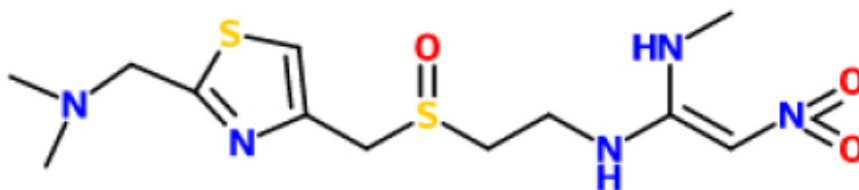


*Figure II.5 : Structure de la pénicilline G.*

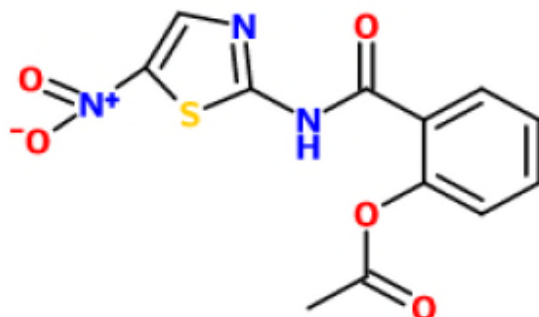
Parmi les différents hétérocycles aromatiques, les Thiazoles occupent une place prépondérante dans le processus de découverte de médicaments [27] et cette structure en anneau se trouve dans plusieurs médicaments commercialisés dont quelques exemples sont donnés ci-après (**Fig.II.6**).



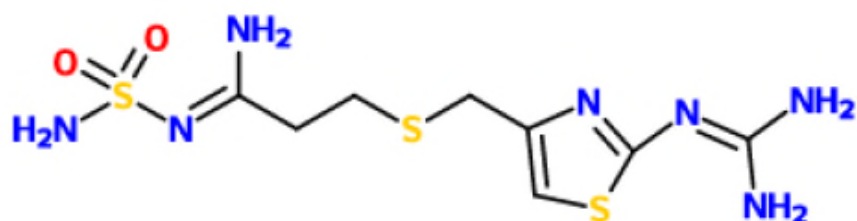
Sulfathiazole (Antibiotique) [28]



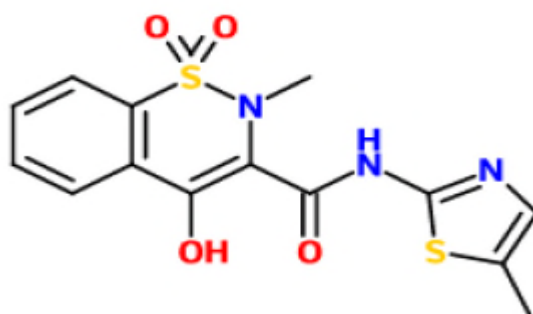
Nizatidine (Histamine H2-recepteur antagoniste) [29]



Nitazoxanide [30]



Famotidine (Pepidine) [31]

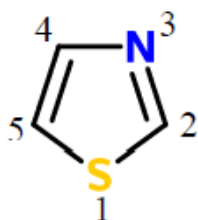


Meloxicam [32]

*Figure II.6 : Thiazoles utilisés cliniquement.*

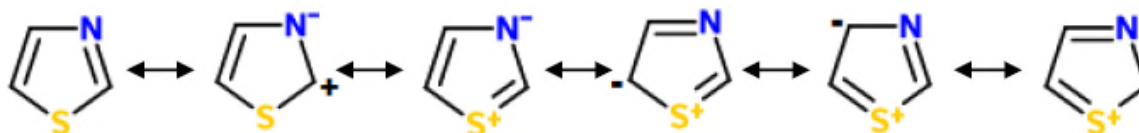
### II.10.1. b. Structure des Thiazoles

Les Thiazoles sont des composés hétérocycliques à cinq chaînons, ils comprennent, en plus des trois atomes de carbone, un atome de soufre et un atome d'azote aux positions 1 et 3, respectivement. Les Thiazoles sont aussi nommés 1,3-Thiazoles [33].



*Figure II.7 : Structure du Thiazole.*

La structure du Thiazole est considérée comme l'hybride de résonance des structures résonantes suivantes. Cependant, certaines structures résonantes supplémentaires sont également possibles avec l'implication des orbitales d du soufre.

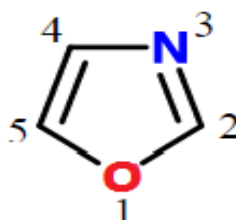


*Figure II.8 : Structures résonantes du Thiazole.*

### II.10.2. Oxazoles

L'Oxazole est un composé organique hétérocyclique qui a une structure moléculaire d'anneau de cinq membres,  $C_3H_3ON$ , contenant trois atomes de carbone, un atome d'oxygène, et un atome d'azote. C'est un espace libre au liquide jaunâtre avec de la pyridine comme l'odeur. Il est soluble en alcool et éther et légèrement soluble dans l'eau.

L'Oxazole et ses dérivés sont employés comme module pour des produits biochimiques et pharmaceutique aussi bien que dans d'autres applications industrielles telles que des colorants, des auxiliaires de textile et des plastiques [34].



*Figure II.9 : Structure d'Oxazole.*



**II.10.2.a. Définition et généralités sur les aromes**

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

Un arôme et un parfum ne sont pas perçus exactement selon le même mécanisme, bien qu'ils utilisent les mêmes récepteurs cellulaires, un parfum est inspiré directement par le nez, le flux d'air chargé des composés volatils passe sur la muqueuse olfactive avant de se diriger vers les poumons. L'interaction de ces molécules avec leurs récepteurs cellulaires spécifiques conduit à la stimulation du nerf olfactif, et donc à la perception de l'odeur par l'individu [35].

**II.10.2. b. Antifongiques [36]**

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

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

**II.10.2. c. Exemple d'étude des Oxazoles antibiotiques : Linézolide**

Le linézolide est un nouvel antibiotique de structure chimique originale, actif contre les germes gram positifs résistants à la plupart des antibiotiques dont on dispose actuellement. Comme beaucoup d'antibiotiques déjà connus, le linézolide inhibe la synthèse des protéines chez les microorganismes dans lesquels il pénètre bien, en perturbant la traduction du RNA (Acide nucléique ribosome) messenger en protéines au niveau des ribosomes qui sont situés dans le cytoplasme. Cette traduction s'effectue selon un mécanisme très complexe, schématiquement divisé en 3 étapes : l'initiation, l'élongation et la terminaison. Le linézolide inhibe l'initiation en agissant sur des sites différents de ceux des autres antibiotiques inhibiteurs de la traduction, ce qui explique l'absence de résistance croisée [37].

**Références bibliographiques**

- [1] D. Labayle, "Guide Pharmaco", édition lamare, Paris, 2001, 568.
- [2] E.Picharde et D.Minta, " cour de maladies infectieuses", FMPOS, Bamako, 2002
- [3] I.SANOU, *thèse doctorat* en titre Prescription des Antibiotiques dans le Service de Chirurgie du Centre de Santé de Référence de Niono la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie UNIVERSITE DE OUAGADOUGOU, Juillet 1994.
- [4] J. G. Benarous, N. E. Todeschi, P. Ladam, G. Bertho, M. Delaforge J. P. Girault, and R. J. Carbajo, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2*, 1999, 529.
- [5] D. Yala, A. S. Merad, D. Mohamedi, M. N. Ouar Korich, *Medicine du Maghreb*, 2001, 91.
- [6] [www.123bio.net/cours/antibio/](http://www.123bio.net/cours/antibio/), 03/2004.
- [7] A. Gherib, "Chimie Thérapeutique", Office de Publication Universitaire, Alger, 1983, 1.
- [8] [www.bacteriologie.net](http://www.bacteriologie.net).
- [9] D.Yala, D. Exploring Potential Of 4-Thiazolidinone: A Brief Review. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 2009;1(1):47-64.
- [10] D. Mohamedi, M. N. Ouar Korich, *Medicine du Maghreb*, 2001, 91.
- [11] M. Neuman, "Vade-Mecum des antibiotiques et agents chimiothérapeutiques anti-infectieux", Maloine S. A. Editeur, 4<sup>ème</sup> ed, 1979, 7.
- [12] Magazine trimestriel de l'institut pasteur, N°5,2008.
- [13] A .Gherib, *Chimie Thérapeutique*, Office de Publication Universitaire, Alger, (1983).
- [14] N. Wendpagnagdé, P. Rachel, *thèse doctorat*, université de Bamako, 2005 p ; 37 - 39.
- [15] S.Righetti, *le pharmacien face aux infections bactériennes buccales*, université Henri Poincaré. nancy 1, 2007.
- [16] Hu Bi-Huang," synthesis and bioactivity of thiazol and oxazole-containing peptidomimetics",université of Rhode island ;1999,193page,AAT9945204.
- [17] D.j.Rowe," *perfum.flavor*", 1998, 23, p.9.

- [18] M. Richard, J. L. Multon. , " Les arômes alimentaire", Lavoisier, paris , 1992
- [19] M. H. Boelens et L.J. Gemert , "parfum.flavor" , 1993 ; 18 ; p.29.
- [20] Hantzsch A, Weber JH. Ueber Verbindungen des Thiazols (Pyridins der Thiophenreihe). Berichte der Dtsch Chem Gesellschaft. 1887;20(2):3118-3132. doi:10.1002/cber.188702002200.
- [21] Z. Xu, T. Ye. "Thiazoline and thiazole and their derivatives in natural product synthesis." Heterocycles in Natural Product Synthesis 2011, 459-505.
- [22] M. Hara, K. Asano, I Kawamoto, T. Takiguchi, S. Katsumata, K.-I. Takahashi, H. Nakano J. Antibiot. 1988;42:1768-1774.
- [23] Breslow, Ronald. On the Mechanism of Thiamine Action. IV. 1 Evidence from Studies on Model Systems, J. Am. Chem. Soc. 1958;80(14): 3719–3726. doi 10.1021/2Fja01547a064.
- [24] J. V. Metzger. "In thiazoles and their benzo derivatives." Ed. : K. T. Potts, Pergamon, 1984, 6.
- [25] Clarke HT, Johnson JR, Robinson SR. The Chemistry of Penicillins. 1949. University Press, New Jersey, London.
- [26] Maulard T, Lagorce J F, Thomos J C, Raby C. Biological Evaluation of Compounds with -NCS- Group or Derived from Thiazole and Imidazole. Activity on Prostaglandin Synthetase Complex. J. Pharm. Pharmacol., 1993;45(8):731-735. doi: 10.1111/j.2042- 7158.1993.tb07098.x.
- [27] Sperry JB, Wright DL. Furans, thiophenes and related heterocycles in drug discovery. Curr. Opin. Drug Discovery Dev. 2005;8(6):723-740.
- [28] KRUGER GJ, GAFNER G. The crystal structure of sulphathiazole II. Acta Cryst B. 1971;27(2):326-333. doi: 10.1107/2Fs0567740871002176.
- [29] Cloud ML, Offen WW, Robinson M. Nizatidine versus placebo in gastroesophageal reflux disease: a 12-week, multicenter, randomized, double-blind study », Am. J. Gastroenterol., , 1991; 86(12):1735-1742.
- [30] Rossignol JF. Nitazoxanide: a first-in-class broad-spectrum antiviral agent. Antiviral Res. 2014;110:94-103. doi:10.1016/j.antiviral.2014.07.014.
- [31] Howard JM, Chremos AN, Collen MJ. et al. Famotidine, a new, potent, long-acting histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonist: comparison with cimetidine and ranitidine in

the treatment of Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology*. 1985;88(4):1026–1033.

[32] Noble S, Balfour JA. Meloxicam. *Drugs*. 1996;51(3):424-432. doi:10.2165/00003495-199651030-00007.

[33] Eicher T, Hauptmann S, Speicher A. *The Chemistry of Heterocycles: Structure, Reactions, Syntheses, and Applications Second Edition*, (2003), Wiley-VCH Verlag & Co. KGaA, Germany.

[34] <http://chemicalland21.com/industrialchem/organic/OXAZOLE.htm>.

[35] K.Mori, H.Nagao et Y.Yoshihara , "science", 1999 ; 186 ; p.633.

[36] D.Stephanie, thèse de doctorat, Université Claude Bernard, Lyon1, 2007.

[37] P.Allain, zivoxid (linézolide) ; 2002.

# *Chapitre III*

## *Analyse structurale des composés*

### *Orazole et Thiazole*

---

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

Les méthodes de chimie computationnelles jouent un rôle important dans l'obtention des géométries moléculaires et de la prédiction de diverses propriétés, dont les chercheurs ne sont pas capables d'obtenir autrement [3].

Les méthodes de corrélation ab initio coûteuses sont requises pour l'obtention des propriétés physiques et chimiques hautement précises pour les molécules construites à partir d'éléments électronégatifs, la méthode de la théorie de la densité fonctionnelle (DFT) offre une alternative de méthodes computationnelles moins coûteuses qui pourrait relativement gérer des molécules larges [4].

### III.1. Méthodes des calculs utilisés

Tous les calculs seront effectués en utilisant le logiciel Gaussian. Les géométries des Oxazoles et des Thiazoles et ces dérivés méthyles ont d'abord été entièrement optimisé par la mécanique quantique (MQ).

La détermination de la géométrie d'une molécule s'est considérablement développée par la résolution de l'équation de Schrödinger. Les méthodes de résolution de cette équation sont principalement :

- Les méthodes ab initio pour lesquelles aucune information supplémentaire n'est nécessaire pour parvenir au résultat. Cet étude a été fait à l'aide de la méthode DFT/B3LYP avec la base 6-31G \*\* et la méthode ab initio / HF avec la base (6-31G \*\*).
- Les méthodes semi-empiriques pour lesquelles des informations complémentaires (paramètres déterminés expérimentalement pour des molécules similaires) doivent être fournies. Les géométries ont été entièrement réoptimisé par la méthode PM6.

Ces deux familles de méthodes déterminent la structure électronique et l'énergie d'une molécule pour un arrangement moléculaire donné des noyaux, les conformations

pour laquelle l'énergie est minimale étant obtenues par modification de la position des atomes.

Dans ce cas présent, nous avons étudié l'effet de la substitution du méthyle dans des systèmes dérivés d'Oxazole et de Thiazole par l'utilisation de la méthode PM6 qui utilise les électrons de valence et la méthode DFT/B3LYP. Pour une étude complète et comparative, nous avons également utilisé la méthode ab initio / HF.

Ces calculs sont de différents degrés de précision, il s'agit de calculs de type ab-initio en utilisant la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT/B3LYP) avec différentes bases 6-31G (d, p) et de type semi-empirique (PM6) en utilisant le programme Gaussian09.

Les bases utilisées dans le calcul sont généralement bien adaptées pour les molécules organiques pouvant conduire à des prédictions très précises pour l'optimisation géométrique des angles et des longueurs de liaisons.

## III.2. Outils informatique

Pour le travail présenté, nous avons essentiellement utilisé les deux programmes Gaussian09 et GaussView.

### III.2.1. Gaussian 09

La série de programmes Gaussian a été créée au début des années 70 par John Pople et ses collègues. La compagnie Gaussian a été installée dans les années 80 pour distribuer le programme. Avant dernière version, Gaussian03 (G03), qui reflète des contributions de plus de 60 scientifiques, est un outil extrêmement puissant se composant plus de 106 lignes de code de Fortran.

Gaussian est un logiciel utilisé par des chimistes, des ingénieurs chimistes, des biochimistes, des physiciens permettant de faire des calculs de modélisation moléculaire basés sur les principes de la chimie quantique.

A partir de la base des lois de la mécanique quantique, Gaussian prédit les énergies, les structures moléculaires, les fréquences vibration, ainsi que de nombreuses propriétés moléculaires provenant de ces types de base de calcul. Il peut être utilisé pour l'étude des molécules et des réactions dans le cadre d'un large éventail de conditions, y compris les espèces et les composés stables qui sont difficiles ou



impossibles à observer expérimentalement comme la courte durée de vie des structures intermédiaires et de transition.

Gaussian 09 peut être utilisé pour modéliser un grand nombre de propriétés :

- Energies en utilisant un grand nombre de méthodes, incluant Hartree-Fock, Théorie Fonctionnelle de la Densité.
- Géométries d'équilibres ou d'états de transition.
- Spectres de vibration, incluant IR, intensités Raman non résonnantes et pré résonance, couplage de vibration-rotation, propriétés magnétiques, incluant déplacements chimiques et constantes de couplage RMN.

Gaussian 09 peut étudier des composés et réactions dans une grande gamme de conditions:

- En phase gazeuse et en solution.
- A l'état solide.
- Etudier les chemins réactionnels et les distributions des états des produits.

### III.2.2. GaussView05

GaussView est une interface graphique complète pour rendre l'utilisation de Gaussian plus intuitive et visualiser les résultats. Avec GaussView on peut construire les systèmes moléculaires qui nous concernent rapidement et efficacement, en utilisant la fonction de construction des molécules. On peut également l'utiliser pour mettre en place et lancer vos calculs Gaussian, et pour visualiser vos divers résultats.

GaussView comprend un excellent constructeur de molécules, permettant une construction rapide, même pour des grosses molécules :

- Construction de molécules par atomes, cycle, groupe et acide aminé.
- Importation de molécules d'autres sources, en les ouvrants tout simplement.
- Vous pouvez également ajouter automatiquement des hydrogènes aux structures, avec une excellente fiabilité.
- Rotation en 3 dimensions même pour de très grosses molécules.

GaussView peut visualiser un large panneau de résultats de Gaussian, y compris :

- Structures optimisées.
- Orbitales moléculaires, avec la possibilité de les manipuler.
- Densités électroniques, potentiels électrostatiques et autres surfaces.
- Spectres IR et Raman, avec des modes normaux associés.

### III.3. Optimisation géométrique

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

La détermination par un calcul théorique de la structure d'une molécule s'est considérablement développée et a permis de mieux comprendre le comportement structural de la molécule. Il est en effet théoriquement possible de calculer toutes les propriétés d'une molécule à partir de la résolution de l'équation de Schrödinger pour cette molécule.

#### III.3.1. Paramètres positionnelles

La résolution de la structure conduit aux coordonnées des positions atomiques  $x_i, y_i, z_i$ , mais le plus intéressant pour nous les chimistes est la disposition des atomes les uns par rapport aux autres. A cet effet, nous décrivons la structure par ses longueurs des liaisons, angles de valence et aussi les angles de torsion. Le calcul de tous les paramètres précédant a été effectué par logiciel de Gaussain09.

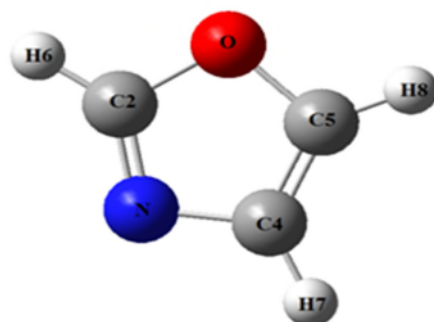
La numérotation des différents atomes de la molécule Oxazole et Thiazole est donnée dans les (**figures III.1 et III.2**). Les paramètres géométriques de la structure la plus stable de cette molécule déterminés théoriquement à l'aide de la fonctionnelle B3LYP sont reportés dans les tableaux ci-dessous. Les positions des atomes dans la molécule Oxazole et Thiazole sont rassemblées dans les (**tableaux III.1 et III.2**).

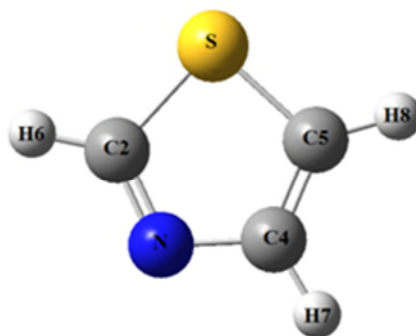
**Tableau III.1** : Paramètres des positions atomiques de la molécule Oxazole.

Atomes	X(Å)	Y(Å)	Z(Å)
C2	1.1382550	-0.1476380	-0.0000240
O	0.4421220	1.0779360	-0.0002420
C4	-0.9912820	-0.6545970	0.0000480
C5	-0.9057510	0.7176200	0.0000670
H6	2.2061890	-0.0546120	0.0002710
H7	-1.8496760	-1.3052780	-0.0013400
H8	-1.5787590	1.5442560	0.0011540
N	0.3197060	0.3197060	0.0001870

**Tableau III.2** : Paramètres des positions atomiques de la molécule Thiazole.

Atome	X(Å)	Y(Å)	Z(Å)
C2	0.0132400	1.2494290	0.0007080
C4	1.2966180	-0.6101130	0.0000970
C5	0.0862740	-1.2409690	0.0002880
S	-1.1854100	-0.0583860	0.0001950
H6	-0.2842010	2.2905010	-0.0008800
H7	2.2795920	-1.0723340	-0.0002440
H8	-0.1206990	-2.29688940	0.0001790
N	1.2450110	0.8032590	-0.0004700

**Figure III.1** : Conformation 3D optimisée du noyau de base des Oxazoles.

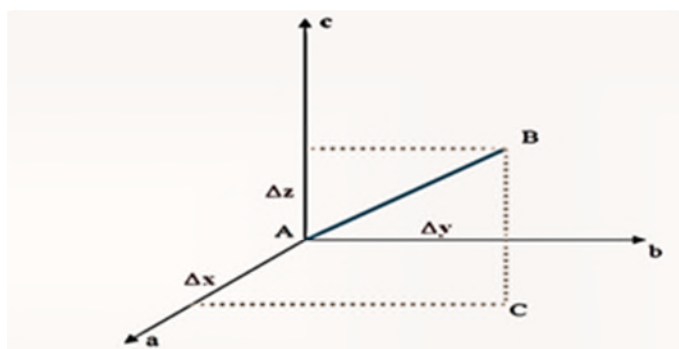


**Figure III.2 :** Conformation 3D optimisée du noyau de base des Thiazoles.

### III.3.2. Longueurs des liaisons chimiques

Nous appelons une liaison chimique toute interaction attractive qui maintient des atomes à courte distance. Cette interaction peut être directionnelle comme la liaison entre deux atomes au sein d'une molécule ou non-directionnelle comme l'interaction électrostatique qui maintient les ions d'un cristal ionique au contact. Elle peut être forte comme les deux précédents exemples, ou faible comme les interactions de Van Der Waals qui sont de nature dipolaire.

Soient  $\Delta X, \Delta Y, \Delta Z$  les différences de coordonnées d'un atome A et d'un atome B. D'après la figure ci-dessous; le calcul de la longueur de liaison se fait aisément en plaçant l'origine du réseau en A.  $\overrightarrow{AB}$  sera le vecteur du réseau direct de coordonnées relatives  $\Delta X, \Delta Y, \Delta Z$  et les coordonnées absolues  $a\Delta X, b\Delta Y, c\Delta Z$ .



**Figure III.3 :** Représentation des distances interatomiques.

La longueur de la liaison AB est donnée par :

$$AB^2 = a^2(\Delta X)^2 + b^2(\Delta Y)^2 + c^2(\Delta Z)^2 + 2 ab\Delta X\Delta Y \cos \gamma + 2 bc\Delta Y\Delta Z \cos \alpha + 2 ca\Delta z\Delta X \cos \beta$$

**Tableau III.3** : Résultats de calcul des longueurs des liaisons (angström) des noyaux de base des Thiazoles et des Oxazoles.

Oxazole	PM6	Ab initio/HF (6-31G**)	DFT/(B3LYP) (6-31G**)	Thiazole	PM6	Ab initio/HF (6-31G**)	DFT/(B3LYP) (6-31G**)
O-C2	1.40948	1.32791	1.35726	S-C2	1.77402	1.71759	1.73346
C2-N	1.32200	1.26680	1.29318	C2-N	1.31009	1.27735	1.30339
N-C4	1.41450	1.39025	1.39231	N-C4	1.41431	1.37585	1.37496
C4-C5	1.37488	1.33362	1.35519	C4-C5	1.36489	1.34403	1.36773
C5-O	1.39520	1.35520	1.37166	C5-S	1.73657	1.71849	1.72091

L'efficacité de la méthode PM6 peuvent être examinées par la comparaison avec les résultats obtenus par les méthodes Ab initio (HF/6-31G \*\*) et DFT (B3LYP/6-31G \*\*). Nous remarquons une bonne corrélation entre la méthode PM6 et les autres méthodes pour toutes les longueurs de liaisons pour les deux noyaux de base Thiazole et Oxazole. Les résultats obtenus sont en bon accord avec la littérature : la longueur de la liaison N-C est de l'ordre 1.40Å et la longueur de la liaison C-O est au moyen 1.39Å de la molécule Oxazole. Et pour la molécule Thiazole, les longueurs des liaisons C-N et S-C sont respectivement 1.40 Å et 1.77 Å.

### III.3.3. Angles de valence et de torsion

Soient A, B, C trois sites atomiques dans la maille, le produit scalaire entre deux vecteurs  $\overrightarrow{AB}$  et  $\overrightarrow{AC}$  est donnée par :

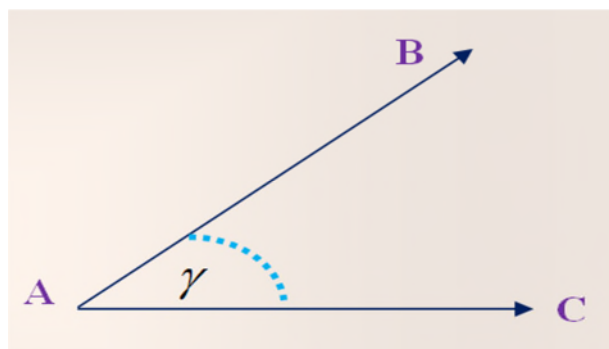
$$\overrightarrow{AB} \cdot \overrightarrow{AC} = AB \cdot AC \cos \gamma$$

$$\overrightarrow{AB} \cdot \overrightarrow{AC} = a^2 \Delta x_B \Delta x_C + b^2 \Delta y_B \Delta y_C + c^2 \Delta z_B \Delta z_C$$

Avec :  $\Delta x_B, \Delta y_B, \Delta z_B$  sont les coordonnées de AB,  $\Delta x_C, \Delta y_C, \Delta z_C$  sont les coordonnées de AC.

L'angle de valence  $B\hat{A}C = \gamma$  est donnée par :

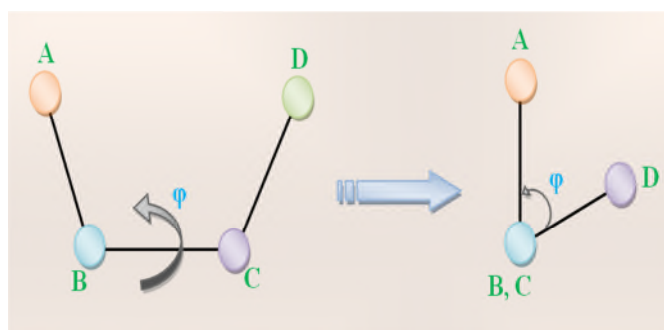
$$\cos \gamma = \frac{a^2 \Delta x_B \Delta x_C + b^2 \Delta y_B \Delta y_C + c^2 \Delta z_B \Delta z_C}{AB \cdot AC}$$



**Figure III.4 :** Représentation des angles de valence.

Pour une séquence de quatre atomes A, B, C, D, l'angle de torsion  $\varphi$  (ABCD) est défini comme l'angle de rotation avec lequel un groupement moléculaire tourne autour d'une liaison chimique BC, A partir de cette définition :

$$\cos \alpha = \frac{(AB \cdot BC) \cdot (BC \cdot CD)}{AB(BC)^2 \cdot CD \sin \theta \cdot \sin \theta}$$



**Figure III.5 :** Schéma descriptif d'un angle de torsion.

Vu de l'efficacité du modèle PM6 dans les calculs précédents (longueur des liaisons), nous avons utilisées ce modèle pour calculer et déterminer les angles de valences et de torsion pour les deux noyaux de base Thiazole et Oxazole. Les résultats obtenus sont rassemblés dans les tableaux (III.4, III.5, III.6 et III.7).

**Tableau III.4 :** Valeurs des angles de valence ( $^{\circ}$ ) de la molécule Oxazole obtenues par calculs semi-empiriques.

Angles	Semi-empiriques (PM6)
C5-O –C2	104.6303565
C4-C5 –O	108.5331232
H6-C2-O	114.6184466
H8-C5-O	114.1843920
H7-C4-C5	130.7295271
N-C2-O	112.1471571

**Tableau III.5 :** Valeurs des angles de valence ( $^{\circ}$ ) de la molécule Thiazole obtenues par calculs semi-empiriques.

Angles	Semi-empiriques (PM6)
C5-C4-C2	82.9176312
S-C5-C4	109.5497041
H6-C2-S	121.5488275
H7-C4-C2	149.7959942
H8-C5-C4	128.6194507
N-C2-S	112.59477967

**Tableau III.6 :** Valeurs des angles de torsions ( $^{\circ}$ ) de la molécule Oxazole obtenues par calculs semi-empiriques (PM6).

Atome 1	Atome 2	Atome 3	Atome 4	Angle de torsion ( $^{\circ}$ ) (PM6)
C4	C5	O	C2	-0.0175604
H6	C2	O	C5	-179.9712888
H8	C5	O	C2	179.9291793
H7	C4	C5	O	-179.8896040
N	C2	O	C5	0.0091617

**Tableau III.7 :** Valeurs des angles de torsions ( $^{\circ}$ ) de la molécule Thiazole obtenues par calculs semi-empiriques (PM6).

Atome 1	Atome 2	Atome 3	Atome 4	Angle de torsion ( $^{\circ}$ ) (PM6)
S	C5	C4	C2	0.0343750
H6	C2	S	C5	179.9488128
H7	C4	C2	S	179.9644900
H8	C5	C4	C2	-179.9992165
N	C2	S	C5	0.084864

Les calculs sont utilisés pour déterminer les charges nettes portés sur les atomes des noyaux de bases de Thiazoles et d'Oxazole. Le (tableau III.8) rassemble les résultats des calculs effectués. Nous remarquons que les atomes O et N de la molécule Oxazole sont toujours négatifs. Pour la molécule de Thiazole, l'atome S est positif et l'atome N est toujours négatif. Ces résultats nous permis de constater une bonne corrélation entre les méthodes de calculs.

**Tableau III.8 :** Résultats de calcul des charges nettes des noyaux de base des Thiazoles et Oxazoles.

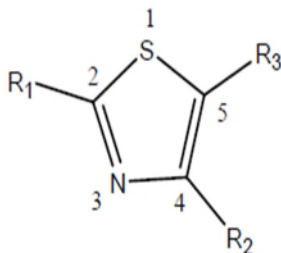
Oxazole	Ab initio/HF (6-31G**)	DFT/(B3LYP) (6-31G**)	Thiazole	Ab initio/HF (6-31G**)	DFT/(B3LYP) (6-31G**)
O	-1.288	-1.032	S1	0.342	0.048
C2	0.601	0.371	C2	-0.288	-0.224
N	-0.636	-0.284	N	-0.559	-0.198
C4	0.055	-0.129	C4	0.217	0.122
C5	0.513	0.452	C5	-0.518	-0.395

#### III.4. Effet de la substitution sur le noyau de base du Thiazole

Pour avoir l'effet de la substitution sur les paramètres électroniques et énergétiques et leur incidence sur la stabilité et la réactivité chimique de la molécule de Thiazole, la série de molécules sera étudiée (figure III.6).



Pour Thiazole, Il y a une série qui comporte des molécules substituées par des substituant électro donneurs (méthyle).



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

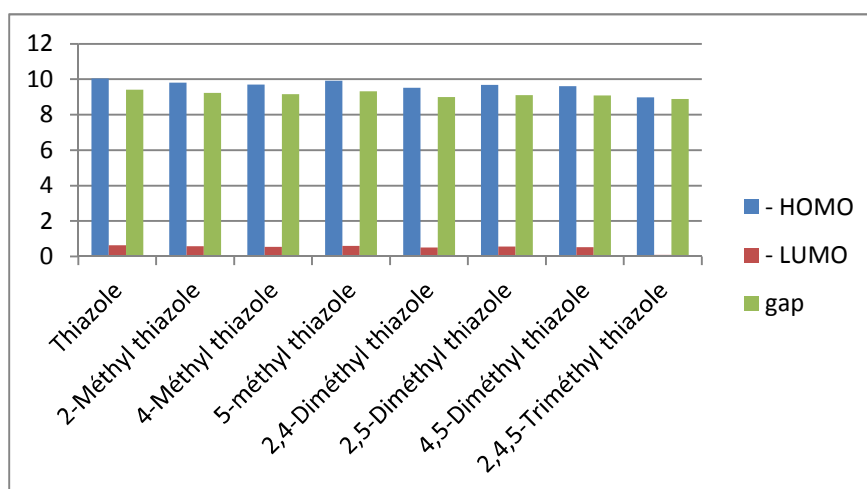
**Figure III.6 :** Thiazole substituée.

Dans cette partie, nous avons effectués des calculs théoriques par la méthode semi-empirique PM6 pour déterminer les propriétés électroniques et énergétiques pour le noyau de base Thiazole.

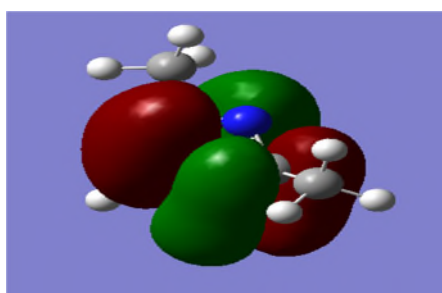
Le (**tableau III.9**) présente les valeurs calculées de différents paramètres énergétiques tels que la chaleur de formation  $HF$ , le moment dipolaire  $\mu$ , HOMO (l'orbitale moléculaire le plus haut occupé), LUMO (l'orbitale moléculaire le plus bas inoccupé) et la différence  $\Delta E$  entre les énergies des orbitales HOMO et LUMO.

**Tableau III.9** : Paramètres énergétiques et moments dipolaires des dérivés de Thiazole.

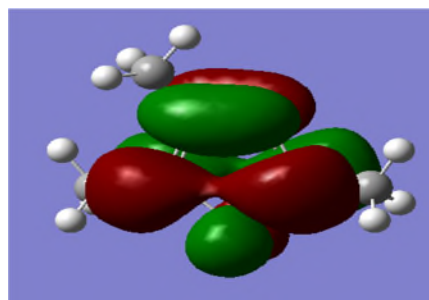
Composé	Système	HF (Kcal/mol)	-HOMO (eV)	-LUMO (eV)	$\Delta E$ (eV)	$\mu$ (D)
1	Thiazole	46.619	10.0496	0.6405	9.4090	1.695
2	2-Méthyl thiazole	32.7444	9.8020	0.5790	9.2229	1.041
3	4-Méthyl thiazole	30.6915	9.6942	0.5377	9.1564	1.104
4	5-méthyl thiazole	32.5050	9.9214	0.5951	9.3262	1.521
5	2,4-Diméthyl thiazole	23.2680	9.5168	0.5135	9.0033	0.799
6	2,5-Diméthyl thiazole	25.1004	9.6738	0.5687	9.1050	1.240
7	4,5-Diméthyl thiazole	23.3810	9.6061	0.5284	9.0776	1.388
8	2,4,5-Triméthyl thiazole	16.0140	8.9851	0.0915	8.8941	1.055

**Figure III.7** : Variation des énergies HOMO, LUMO et le gap pour les dérivés de Thiazole.

Les orbitales moléculaires HOMO de type  $\pi$  sont localisés sur les trois carbones C2, C4 et C5 (**Figure III.8**); donc le composé (8) est préféré pour subir une attaque nucléophile; Ceci est supporté par le gap d'énergie de HOMO-LUMO (8.8941 eV) par la méthode semi empirique (**Tableau III.9**) ; ce qui montre la bonne réactivité chimique du composé (8). Quand l'écart énergétique HOMO-LUMO est élevé, l'écoulement des électrons n'est pas facile, qui rend la molécule dure et moins réactive, par contre quand le gap énergétique HOMO-LUMO est faible, a pour conséquence un écoulement facile des électrons, ce qui rend la molécule molle. [5-6].



HOMO 3D

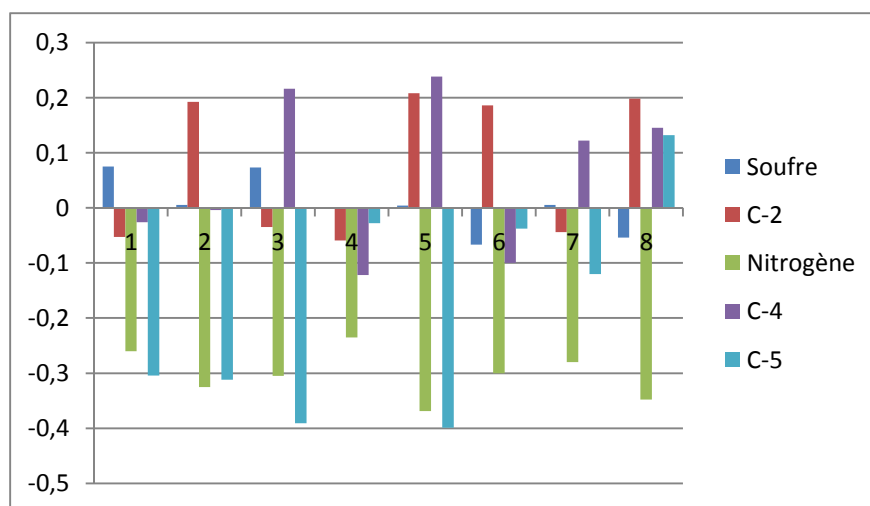


LUMO 3D

**Figure III.8** : Orbitales moléculaires HOMO et LUMO de composé (8) par la méthode semi empirique.

**Tableau III.10** : Valeurs des charges nettes atomiques pour les dérivés méthyléniques de Thiazole.

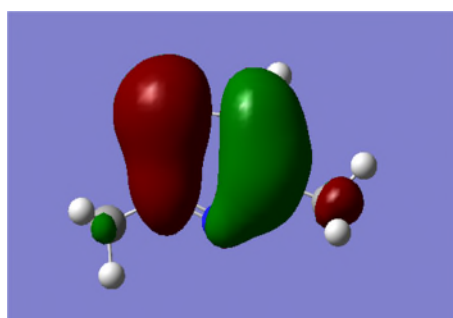
Composé	1	2	3	4	5	6	7	8
Soufre	0.075	0.005	0.073	-0.001	0.004	-0.067	0.005	-0.054
C-2	-0.053	0.192	-0.035	-0.059	0.208	0.186	-0.044	0.198
Nitrogène	-0.260	-0.325	-0.305	-0.235	-0.369	-0.300	-0.280	-0.348
C-4	-0.026	-0.004	0.216	-0.122	0.238	-0.100	0.122	0.145
C-5	-0.304	-0.312	-0.391	-0.028	-0.399	-0.038	-0.120	0.132
C-méthyl 2	-	-0.490	-	-	-0.492	-0.486	-	-0.487
C- méthyl 4	-	-	-0.480	-	-0.483	-	-0.460	-0.461
C- méthyl 5	-	-	-	-0.460	-	-0.455	-0.436	-0.430



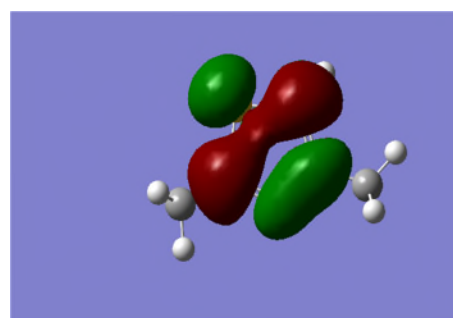
**Figure III.9 :** Variation des charges nettes pour les atomes des noyaux dans chaque dérivé de Thiazole.

Dans les dérivés méthyléniques monosubstitué, le composé (3), 4-méthyl Thiazole présente la valeur maximale de la charge positive sur le carbone (4) (0.216) (**Tableau III.10 et Figure III.9**).

Dans le cas des Thiazoles diméthyléniques, le composé (5), présente la valeur maximale de la charge positive sur le carbone (4) (0.238) qui mène au site préférentiel de l'attaque nucléophile. Les orbitales moléculaires HOMO de type  $\pi$  sont localisés sur les trois carbones C2, C4 et C5 (**Figure III.10**).



HOMO



LUMO

**Figure III.10 :** Orbitales moléculaires HOMO et LUMO de composé (5) par la méthode semi empirique.

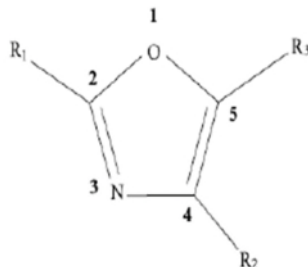
Le composé 8 est prévu pour être le plus réactif avec le plus petit écart d'énergie HOMO-LUMO de tous les systèmes de Thiazole et C2, C5, C4 sont respectivement les sites les plus préférentiels pour une attaque nucléophile (**Figure III.9**).

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

### III.5. Effet de la substitution sur le noyau de base d'Oxazole

Pour l'Oxazole : Il ya une série des molécules qui comporte des molécules substituées par des substituants électro donneurs (méthyles). Le (**tableau III.11**) présente les valeurs calculées de différents paramètres énergétiques tels que la chaleur de formation HF, le moment dipolaire  $\mu$ , HOMO , LUMO, la différence  $\Delta E$  entre les énergies des orbitales HOMO et LUMO.

Les paramètres HOMO, LUMO, chaleur de formation,  $\Delta E$  et  $\mu$  ont été calculés par la méthode semi-empirique PM6.

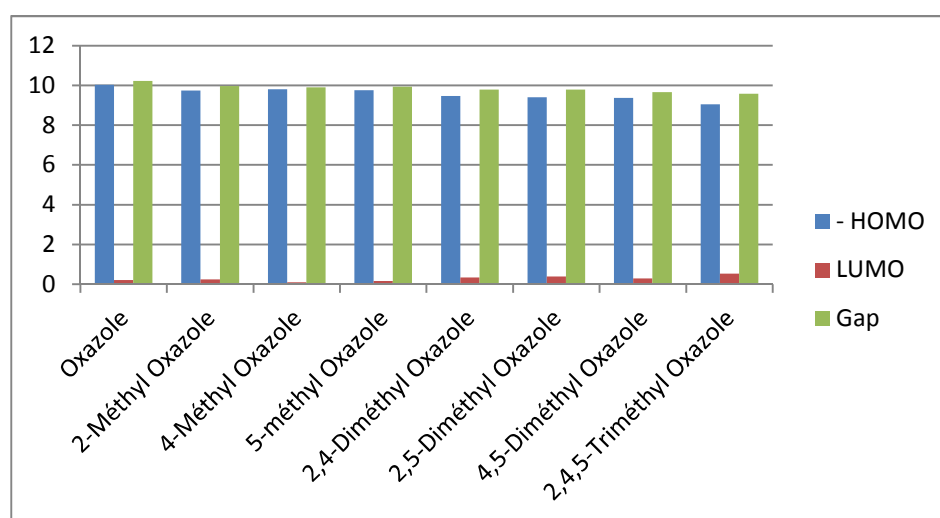


1.  $R_1=R_2=R_3=H$
2.  $R_1=CH_3, R_2=R_3=H$
3.  $R_1=R_3=H, R_2=CH_3$
4.  $R_1=R_2=H, R_3=CH_3$
5.  $R_1=R_2=CH_3, R_3=H$
6.  $R_1=R_3=CH_3, R_2=H$
7.  $R_1=H, R_2=R_3=CH_3$
8.  $R_1=R_2=R_3=CH_3$

**Figure III.11** : Série d'Oxazole substituée.

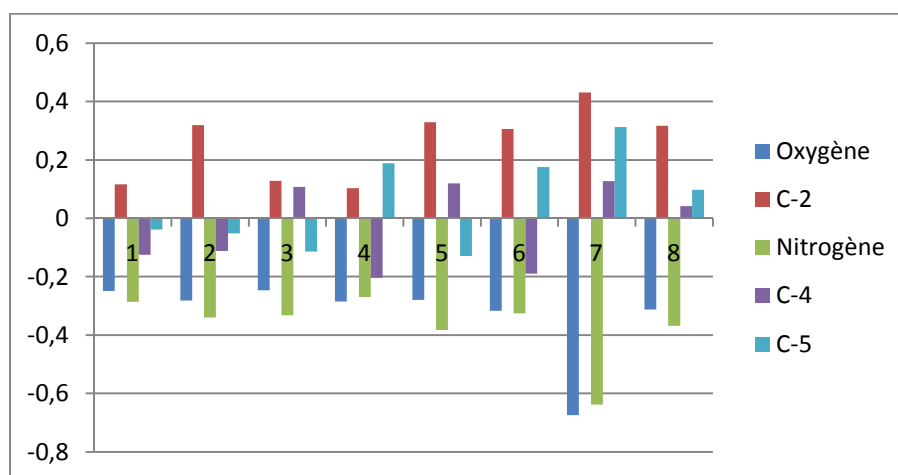
**Tableau III.11** : Paramètres énergétiques et moments dipolaires des dérivés d'Oxazole.

Composé	Système	HF (Kcal/mol)	-HOMO (eV)	LUMO (eV)	$\Delta E$ (eV)	$\mu$ (D)
1	Oxazole	-1.5476	10.0276	0.2190	10.2190	1,6966
2	2-Méthyl Oxazole	-12.1692	9.7330	0.2383	9.9713	1,7543
3	4-Méthyl Oxazole	-11.1851	9.8080	0.0977	9.9057	1.4760
4	5-méthyl Oxazole	-11.6890	9.7623	0.1632	9.9255	2.8523
5	2,4-Diméthyl Oxazole	-21.6488	9.4578	0.3374	9.7952	0.9910
6	2,5-Diméthyl Oxazole	-21.8371	9.3946	0.3956	9.7903	2.4921
7	4,5-Diméthyl Oxazole	-20.4565	9.3647	0.2933	9.6575	2.5082
8	2,4,5-Triméthyl Oxazole	-30.7476	9.0425	0.53036	9.5728	1.8566

**Figure III.12** : Variation des énergies HOMO, LUMO et le gap pour les dérivés d'Oxazole.

**Tableau III.12** : Valeurs des charges nettes atomiques pour les dérivés méthyléniques d'Oxazole.

Composé	1	2	3	4	5	6	7	8
Oxygène	-0.249	-0.282	-0.247	-0.285	-0.279	-0.317	-0.674	-0.312
C-2	0.116	0.319	0.128	0.103	0.329	0.306	0.431	0.317
Nitrogène	-0.286	-0.340	-0.332	-0.270	-0.383	-0.325	-0.638	-0.368
C-4	-0.125	-0.112	0.107	-0.204	0.120	-0.190	0.127	0.042
C-5	-0.038	-0.052	-0.114	0.189	-0.129	0.175	0.312	0.097
C-méthyl 2	-	-0.487	-	-	-0.488	-0.483	-	-0.484
C- méthyl 4	-	-	-0.455	-	-0.459	-	-0.612	-0.436
C- méthyl 5	-	-	-	-0.482	-	-0.475	-0.628	-0.456

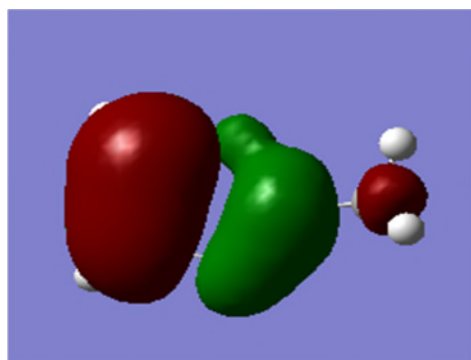
**Figure III.13** : Variation des charges nettes pour les atomes des noyaux dans chaque dérivé d'Oxazole.

La variation de la chaleur de formation est augmentée approximativement de 10 kcal/mol pour chaque addition d'un groupement méthyle.

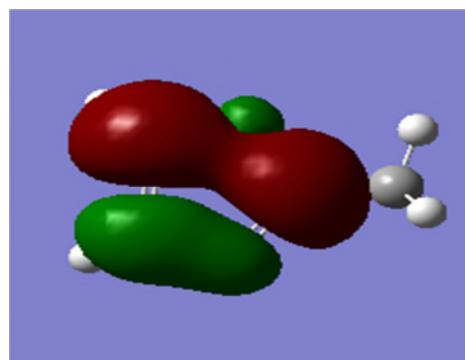
Le (tableau III.13) et la (figure III.13) présentent également les valeurs calculées des charges nettes pour les dérivés méthyléniques d'Oxazole. La charge négative atomique sur l'oxygène est considérablement augmentée pour les dérivés méthyléniques.

Dans les dérivés méthyléniques monosubstitués, le composé (2),2-méthyl oxazole présente la valeur maximale de la charge positive sur le carbone (2) (0.319) et

les orbitales moléculaires HOMO de type  $\pi$  sont localisés sur les trois carbones C2, C4 et C5 (**Figure III.14**); donc le composé (2) est préféré pour subir une attaque nucléophile; et le gap d'énergie de HOMO-LUMO de ce composé est vaut (9.9713 eV) par la méthode semi empirique (**Figure III.12**).

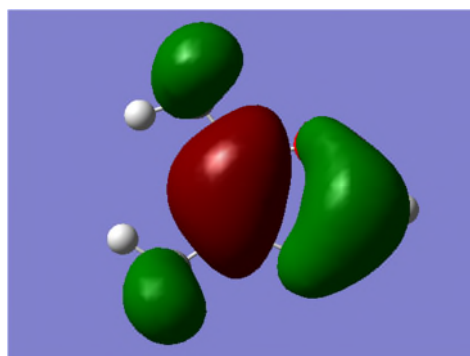


HOMO 3D

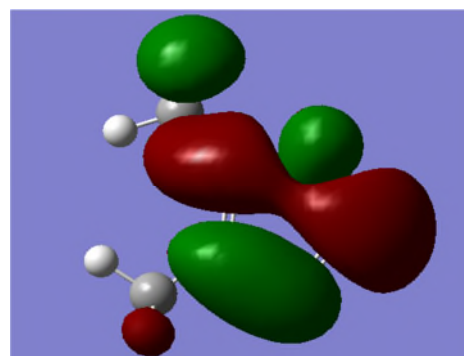


LUMO 3D

**Figure III.14** : Orbitales moléculaires HOMO et LUMO de composé (2) par la méthode semi empirique.



HOMO



LUMO

**Figure III.15** : Orbitales moléculaires HOMO et LUMO de composé (7) par la méthode semi empirique.

Dans le cas des Oxazoles diméthyléniques, le composé (7), présente la valeur maximale de la charge positive sur le carbone (2) (0.431) qui mène au site préférentiel de l'attaque nucléophile. Les orbitales moléculaires HOMO de type  $\pi$  de ce composé sont localisés sur les cinq carbones C2, C (méthyl 5), C (méthyl 4), C4 et C5 (**Figure III.15**).



Le 2, 4, 5-triméthyl oxazole (composé 8) est prévu pour être le plus réactif avec le plus petit gap d'énergie HOMO-LUMO dans tous les systèmes d'Oxazole et C2, C5, C4 sont respectivement les sites plus préférentiels pour une attaque nucléophile (**Tableau III.11**).

### III.6. Conclusion

Le présent travail sur les Oxazoles et les Thiazoles montre que la substitution par le groupement méthyle n'affecte pas la chaleur de la formation, mais affecte les paramètres électroniques due à la perturbation des charges dans le cycle. Les composés le 2, 4, 5- triméthyl oxazole et le 2, 4,5- triméthyl thiazole sont les plus réactifs et nous avons trouvé dans notre littérature que la majorité des trisubstitué Oxazoles et Thiazoles possèdent une activité biologique [7-8-9-10].

La méthode PM6 et la densité fonctionnelle peuvent être utilisées d'une manière satisfaisante dans la prédiction de la réactivité chimique des molécules et l'effet de la substitution des groupes attracteurs ou donneurs des électrons donne des impacts différents sur la réactivité chimique.

**Références bibliographiques**

- [1] M. Lalitha, T. David and K. Thomas, *J. Clin. Epidemiol.*, 66,44 (2013).
- [2] M.Tsai, S.Ru.Wu, H.Y.Lee, C.L.Chen, T.Y.Lin, Y.C.Huang and C.Chiu, *Int. J. Antimicrob. Agents*, 40,151 (2012).
- [3] W.Hehere, *Practical Strategies for Electronic Structure Calculations*, Wave functions, Inc, Irvine California (1995).
- [4] E.Davidson, *Chem. Rev.*, 91,649 (1991).
- [5] M.Wong, K.B Wilberg and M.J.Frisch, *J Am. Chem. Soc.*, 114 1645 (1992).
- [6] V.Barone and C.Adamos, *J phys. Chem.*, 99.15062 (1995).
- [7] T.Olsezewski, and B.Boduszek, *Tetrahedron*, 66,8661 (2010).
- [8] A.Geronikaki, P.Vicini, N.Dabarakis, A.Lagunin, V.Poroikov, J.Dearden, H.Modarresi, M.Hewitt and G.Theophilidis, *Eur. J. Med. Chem.*, 44,473 (2009).
- [9] Hyper Chem (Molecular Modeling System) Hypercub, Inc, Gainesville, FL 32601; USA (2007).
- [10] L.Nygaard, E.Asmussen, J H Hog , R.C Maheshwari, C.H.Nielsen L B.Petresen, J Rastup. Andersen and G O .Sorensen, *J Mol. Struct.*, 8.225 (1971).

# *Chapitre IV*

*Etude quantitative de la relation  
structure- activité dans les Thiazoles  
et les Oxazoles*

---

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

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

La comparaison de l'activité biologique de certaines molécules et de leurs structures a permis d'établir dans de nombreux cas des corrélations entre les paramètres structuraux et les propriétés d'une molécule [1-2], c'est-à-dire entre l'activité biologique d'une molécule et la surface accessible de certains de ses substituant non polaires. La surface accessible et la lipophilie de groupements non polaires sont très étroitement liées [3-4].

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

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

Dans cette partie du travail, nous nous intéressons à l'étude de la lipophile des Thiazoles et des Oxazoles biologiquement actives à une interface hydrophobe/hydrophile. La première caractéristique physicochimique à prendre en compte dans cette étude est l'hydrophobicité qui signifie la tendance d'un composé à réduire son aire de contact avec une phase aqueuse. Deux paramètres caractérisant l'hydrophobicité (lipophile) d'un composé sont : le coefficient de partition (Log P) entre l'octanol et l'eau d'une part et la balance amphiphilique (hydrophile/hydrophobe) à l'interface lipide/eau d'autre part [6].

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

#### IV.1. Méthodes de calculs utilisés

Tous les calculs ont été effectués en utilisant le logiciel HyperChem 8.1 [7]. Les géométries de Thiazoles et Oxazoles et leurs dérivés méthyles ont d'abord été entièrement optimisé par la mécanique moléculaire avec la méthode de champ de force MM+.

#### IV.2. Méthode de corrélation quantitative (QSAR)

##### IV.2.1. Définition

Le modèle QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship) est l'étude corrélation basé sur un calcul statistique, de paramètres physico-chimiques avec l'activité biologique [8]. La comparaison de l'activité biologique de certaine molécule et de leur structure a permis d'établir dans de nombreux cas des corrélations entre les paramètres structuraux et les propriétés biologiques d'une molécule. L'association de variation de l'activité aux paramètres permis d'obtenir un système d'équations qui donne, pour une série chimique donné et pour une activité définie, une équation de corrélation.

L'intérêt essentielle de cette équation est quelle doit permettre de déterminer la valeur des paramètres qui correspondant à une activité maximale et ainsi de prédire l'activité des molécules qui n'ont pas encore été synthétisées [9].

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

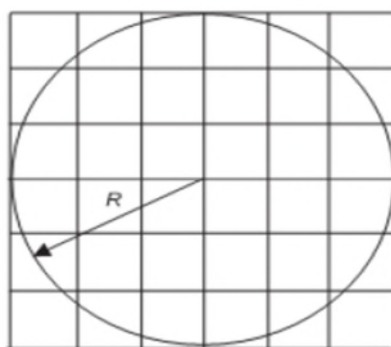
## IV.2.2. Paramètres caractérisant la structure moléculaire

### IV.2.2.a. Volume et surface moléculaire

Le volume moléculaire est souvent calculé par la méthode des grilles [10]. Le volume d'un atome est déterminé à partir le rayon de Van der Waals (R) donné par :

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

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

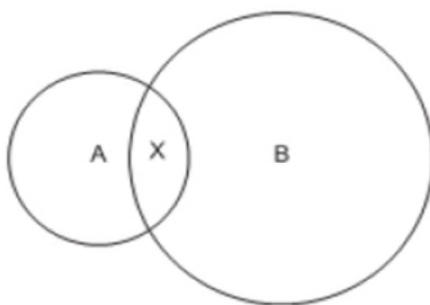


**Figure IV.1** : Atome entouré par une grille.

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

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

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



*Figure IV.2 : Atomes A, B et la zone de recouvrement X.*

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

#### IV.2.2.b. Polarisabilité et réfractivité molaire

On appelle polarisabilité, la facilité avec laquelle un nuage électronique se déforme sous l'influence d'un champ électrique. La molécule subit une certaine déformation et acquiert un moment électrique dipolaire induit proportionnelle au champ E [11].

$$P_{(e)} = \epsilon_0 \alpha E \quad (3)$$

Où :

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

$\epsilon_0$  : Constante diélectrique.

$\alpha$  : moment électrique dipolaire induit.

La réfractivité molaire (MR) est un critère important dans la mesure des facteurs stériques. Elle est généralement désignée comme une simple mesure du volume occupé soit par un atome individuel ou par un groupe d'atomes [12].

La réfractivité molaire est particulièrement importante dans une situation où le substituant possède les électrons  $\pi$  ou les doublets électroniques libres, la réfractivité molaire est donnée par la relation suivante :

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

Où :

n : indice de réfraction.

MW : masse moléculaire.

d: densité.

MW/d : volume

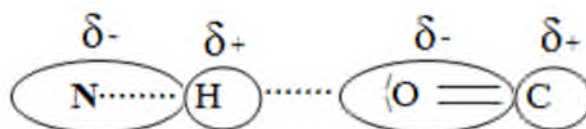
$(n^2 - 1) / (n^2 + 2)$  : facteur correctif.

#### IV.2.2.c. Energie d'hydratation

L'énergie d'hydratation est le facteur clé, déterminant la stabilité des différentes conformations moléculaires.

Les liaisons hydrogènes constituent un cas particulier d'une interaction dipôle-dipôle de type électrostatique. Les groupements donneurs sont : F-H, O-H, N-H, Cl-H, P-H, et parfois C-H. Les groupements accepteurs doivent obligatoirement porter un doublet disponible : F, O, N, mais aussi Cl, S et P et les entités chargées telles que l'anion carboxylate, par exemple.

La liaison hydrogène joue un rôle primordial dans la solubilité des molécules médicamenteuses et leurs interactions avec les récepteurs biologiques [13].



*Figure IV.3 : Liaison hydrogène.*

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

L'énergie de liaison hydrogène est généralement de 2 à 10 Kcal/mol et les longueurs des liaisons hydrogène sont intermédiaires, elles sont plus longues que les



liaisons covalentes mais plus courtes que les liaisons de Van Der Waals. Comme elles sont plus faibles que les liaisons covalentes établies entre les mêmes atomes.

La solubilité des substances dans un milieu aqueux dépend fortement de leur capacité de former des liaisons hydrogènes avec l'eau.

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

Hine et Mookerjee ont proposés un modèle qui considère que l'énergie libre des interactions entre les petites molécules et l'eau peut être estimée par une fonction additive de leurs groupes constitutifs [14].

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

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

Où  $\Delta G_{fr_i}$  est l'énergie libre d'hydratation du fragment  $i$ ,  $N$  est le nombre total des fragments dans la molécule.

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

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

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

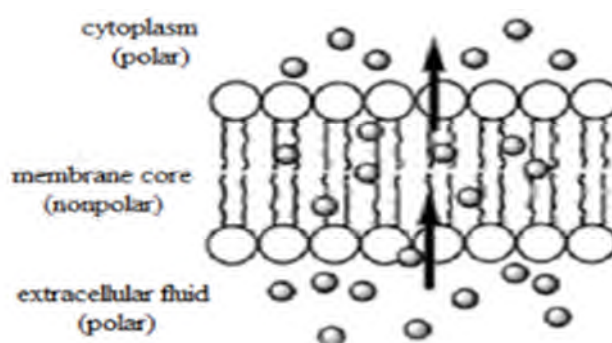
#### IV.2.2.d. Coefficient de partition (Log P)

Le caractère lipophile d'une molécule traduit souvent des propriétés biologiques comme la distribution dans les tissus, la liaison avec le site récepteur...

Une variation de la lipophilie entraîne ainsi une modification de la concentration de la molécule sur le site récepteur. La lipophilie est par conséquent une variable importante dans les équations de corrélation utilisées pour prédire l'activité biologique.

Log P est l'un des paramètres largement utilisés dans des études de relations structure-activité quantitatives (QSARs) dans les sciences pharmaceutiques, biochimiques, et dans les sciences de l'environnement.

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



*Figure IV.4 : Polarité des différents milieux cellulaires.*

Le solvant organique couramment utilisés pour mesurer expérimentalement le coefficient de partage des molécules médicamenteuses est le 1-octanol. Depuis les travaux de Collander à la fin des années 1950, puis ceux du groupe de Hansch quelques années plus tard, le coefficient de partage P d'une molécule dans un système biphasique constitué de deux solvants non-miscibles (le plus souvent le système n-octanol/ eau), est reconnu pour sa faculté à mimer le passage de cette molécule à travers les membranes biologiques. Pour des solutions diluées, ce coefficient de partage n-octanol/eau est le rapport de la concentration d'une molécule de soluté dans le n-octanol sur sa concentration dans l'eau lorsque le système biphasique est en équilibre [15] :

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

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

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

Actuellement, dans le domaine de la conception assistée par ordinateur ou dans le domaine de la chimie combinatoire, les chercheurs travaillent sur des modèles moléculaires avant même que les molécules ont été synthétisées. Ceci explique le succès des nombreuses méthodes d'estimation de log P qui ont été décrites dans la littérature depuis plus de trente ans. Les plus anciennes sont des méthodes fragmentâtes dans lesquelles une molécule est divisée en fragments prédéfinis et les contributions correspondantes sont sommées pour conduire à une valeur estimée du log P [16].

Parmi les méthodes utilisées dans l'estimation de log P, on trouve la méthode Hansch. Cette méthode repose sur l'utilisation de paramètre d'hydrophobicité d'un substituant qui mesure l'intensité hydrophobe du substituant en question par rapport à celle de l'hydrogène.

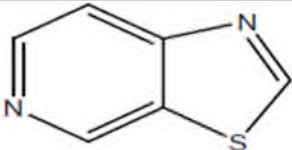
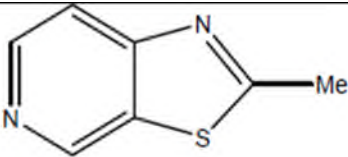
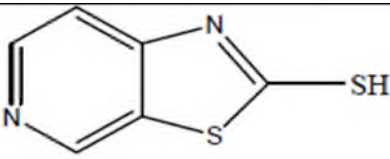
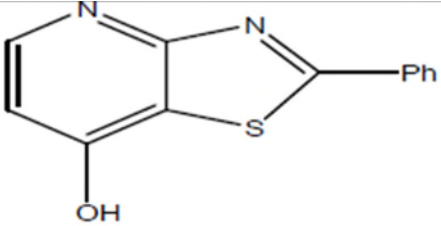
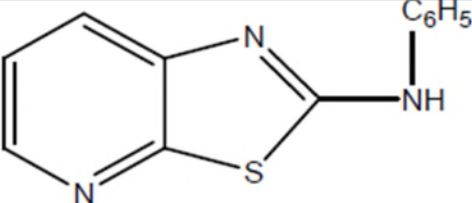
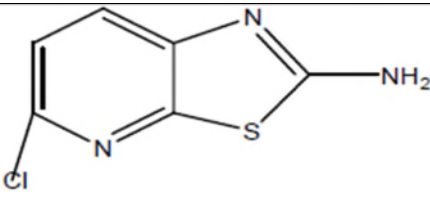
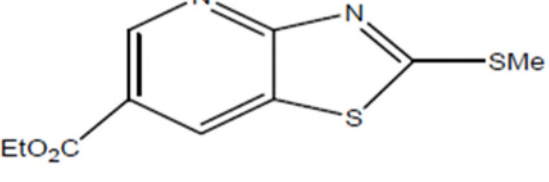
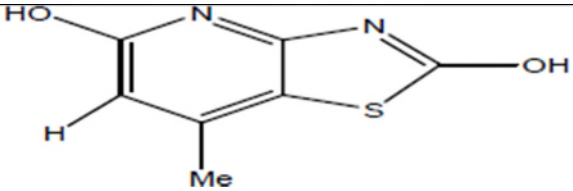
La lipophile est un facteur important dans les processus de solubilité, d'absorption, de distribution et l'activité pharmacologique. Hansch et Leo ont démontrés que les molécules très lipophiles se réparties et conservées à l'intérieur des couches lipidiques des membranes cellulaires [17]. Donc, pour une bonne biodisponibilité orale, le log P doit être supérieur à zéro et inférieur à 3 ( $0 < \log P < 3$ ). En effet, Pour un log P trop élevé, le médicament présente une faible solubilité aqueuse. Dans le cas d'un log P très faible, le médicament présente une difficulté de se pénétrer dans les bicouches lipidiques des membranes cellulaires [18].

### **IV.3. Etude quantitative structure-activité d'une série de molécules bioactives de dérivés de Thiazole et Oxazole**

#### **IV.3.1. Sélection d'une série bioactive des Thiazoles**

Basé sur nos conclusions sur l'effet de la substitution sur les propriétés physicochimiques des Thiazoles. Nous avons choisi une série des dérivés de Thiazole, certains ont une activité biologique [19].

Les structures correspond de ces molécules sont représentées dans la **figure IV.5.**

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

*Figure IV.5 : Structure chimique des dérivés de Thiazole.*

Les composés proposés comme des dérivées de Thiazole ont été optimisés par la mécanique moléculaire (MM+), puis nous avons utilisé le modèle propriétés QSAR de l'HyperChem 8.03 pour calculer les paramètres suivants : la polarisabilité (Pol) [20], le coefficient de partage octanol/eau (log P) [20-21], l'énergie d'hydratation (HE) [22-23], le volume molaire (MV)[24], la surface moléculaire (SAG) et la masse moléculaire (MW)[25].

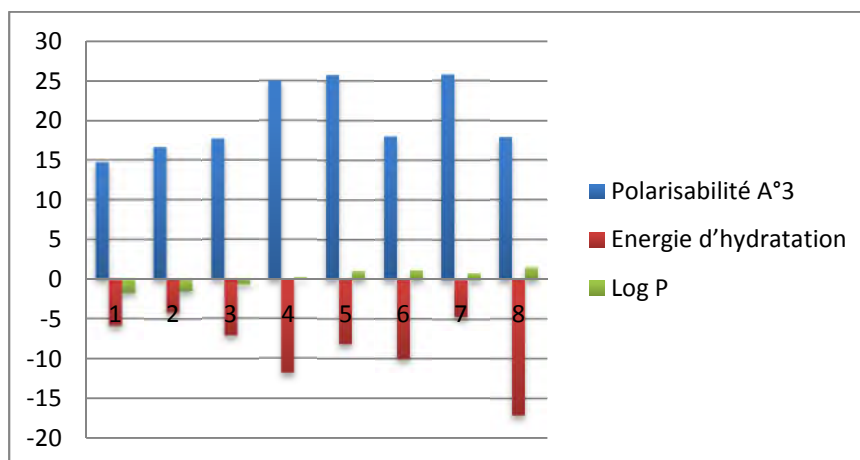
Les résultats de calculs des paramètres physicochimiques de la série sélectionnée sont représentés dans le **tableau IV.1**.

*Tableau IV.1 : Propriétés QSAR des dérivés de Thiazole.*

Composés	RM (Å <sup>3</sup> )	Pol (Å <sup>3</sup> )	HE (Kcal/mol)	MW (Uma)	SAG (Å <sup>2</sup> )	VM (Å <sup>3</sup> )	Log P
1	41.39	14.72	-5.83	136.17	277.17	400.99	-1.67
2	45.46	16.56	-4.24	150.20	309.40	456.90	-1.46
3	48.73	17.72	-7.15	168.23	315.22	461.58	-0.63
4	70.77	25.02	-11.80	228.27	403.99	638.26	0.22
5	73.31	25.73	-8.14	227.28	411.37	645.05	1.04
6	48.56	18	-10	185.63	326.14	483.22	1.14
7	68.44	25.78	-4.66	254.32	456.96	712.28	0.83
8	47.04	17.83	-17.11	182.20	329.02	497.06	1.51

#### IV.3.1.a. Résultats et discussion

La polarisabilité augmente relativement avec la taille et le poids moléculaire des Thiazoles étudiés (**Tableau IV.1**), le composé 4 et le composé 5 sont des Thiazoles substitués par des radicaux volumineux, ces deux composés possèdent des grandes valeurs de polarisabilité (25.02, 25.73) (**Figure IV.6**).



**Figure IV.6 :** Variations de la polarisabilité, l'énergie d'hydratation et le coefficient de partage des dérivés de Thiazole.

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

Le composé 8 possède deux sites donneur de protons (2 OH) et trois sites accepteurs de proton (2 N et 1S). En revanche, le composé 2 ne possède aucun site donneur, mais il possède trois sites accepteurs de proton (2 N et 1S).

L'énergie d'hydratation en valeur absolue, la plus importante (-17.11 kcal/mol) a été observée pour le composé 8. La plus faible valeur d'énergie d'hydratation (- 4.24 kcal/mol) a été observée pour le composé 2.

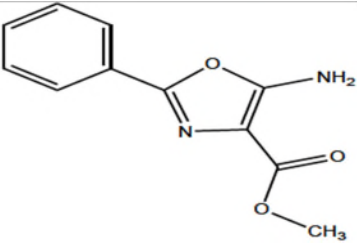
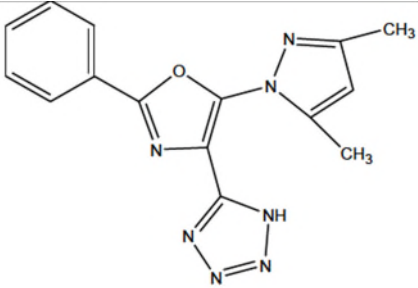
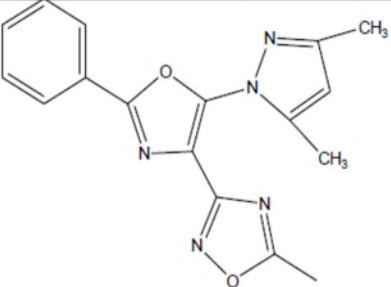
A l'opposé de l'énergie d'hydratation, la lipophile augmente proportionnellement avec le caractère hydrophobe des groupes substituant. Dans cette étude, les composés 8 et 6 possèdent des valeurs élevées de log P (1.51, 1.14 respectivement).

Ces composés possèdent généralement un bon équilibre entre la solubilité et la perméabilité; En outre, ces molécules ont tendance à être libéré par les reins, en raison de leur polarité.

Les composés 1 et 2 présentent des faibles coefficients de partition -1.67 et - 1.46, respectivement. Ces composés donnent une bonne solubilité, mais une faible absorption et pénétration, en raison de leur mauvaise perméabilité. Ces composés ont une tendance élevée d'éliminer par les reins [18].

## IV.3.2. Sélection d'une série bioactive des Oxazoles

L'estimation des paramètres amphiphiliques a été réalisée par la méthode QSAR en utilisant le logiciel HyperChem 8.03 pour le calcul des paramètres à l'interface octanol/eau, nous avons choisi trois dérivés d'Oxazole, certains ont une activité biologique. Les structures correspond de ces molécules sont représentées dans la (figure IV.7) [26].

Composés	Structure
1	
2	
3	

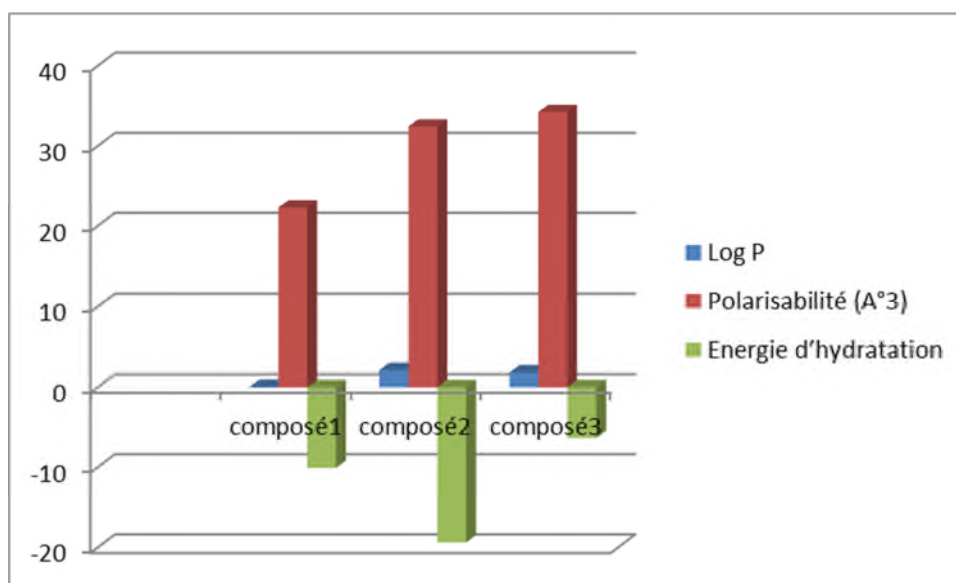
*Figure IV.7 : Structure chimique de la série des Oxazoles antibiotiques étudiées.*

*Tableau IV.2: Propriétés QSAR des dérivés d'Oxazole.*

composés	R M ( $\text{A}^{\circ 3}$ )	Pol ( $\text{A}^{\circ 3}$ )	E H (Kcal/mol)	M W (Uma)	S A G ( $\text{A}^{\circ 2}$ )	V M ( $\text{A}^{\circ 3}$ )	Log P
1	61.18	22.29	-10.08	218.21	422.02	651.04	0.04
2	93.37	32.44	-19.38	307.31	525.32	866.10	2.51
3	93.97	34.27	-6.35	321.35	552.20	920.69	1.85

#### IV.3.2.a. Résultats et discussion

A lumière de ces résultats, nous remarquons que les valeurs de la polarisabilité sont généralement proportionnelles aux valeurs des surfaces et des volumes, l'ordre décroissant de la polarisabilité pour ces Oxazoles antibiotiques est : le composé 3>2>1. (Tableau IV.2 et Figure IV.8).



*Figure IV.8 : Variations de la polarisabilité, l'énergie d'hydratation et le coefficient de partage des dérivés d'Oxazole.*



L'énergie d'hydratation en valeur absolue, la plus importante est celle de le composé 2 (19.38 Kcal/mol) et la plus faible est celle de le composé 3 (6.35 Kcal/mol).

Le composé 2 possède un site donneur de protons (1 NH sur R2 du groupe alkyle) et sept sites accepteurs de proton (5 N sur le groupement alkyle et 1N, 1O sur le cycle principal).

Le composé 1 présente le coefficient de partage (Log P) le plus bas (0.04), vient ensuite le composé 3 (1.85) ; ces molécules sont les produits les plus hydrophiles. Quand le coefficient de partage est assez bas, il a pour conséquence une meilleure tolérance gastrique. Le composé 2 qui a la valeur la plus élevée (2.51), elle présente des capacités importantes à se lier aux protéines plasmatiques.

#### IV.4. Conclusion

Après la comparaison structurale entre les huit composés des Thiazoles ; nous avons trouvés une différence dans la position de l'atome d'azote et les radicaux, les valeurs de la polarisabilité sont directement proportionnelles aux valeurs des volumes de distribution. L'énergie d'hydratation en valeur absolue, la plus importante pour les Thiazoles est celle de composé 8 (-17.11 kcal/mol). Et pour les trois composés des Oxazoles la valeur de l'énergie d'hydratation en valeur absolue, la plus importante est celle de composé 2 (19.38 Kcal/mol), ils ont par conséquence les meilleures distributions dans le tissus.

Le composé 8 se caractérise par une balance correcte entre le caractère lipophile et hydrophile; par conséquent, ce composé se pénètre facilement dans les différentes membranes cellulaires en traversant les bicouches lipidiques.

Et pour la série des Oxazoles, le composé 2 de la valeur la plus élevée de log P (2.51), présente des capacités importantes à se lier aux protéines plasmatiques.

**Références bibliographiques**

- [1] G. Grant W. Richards, "Computational Chemistry", *Oxford Chemistry Primers*, Oxford, **1995**.
- [2] N. H. de Leeuw D. Mkhonto, and C. R. A. Catlow, *J. Phys. Chem. B.*, **2003**, 107,1.
- [3] M. Deleu, *thèse de doctorat es sciences*, FUSAGx, Belgique, **2000**.
- [4] K. B. Lipkowitz, *J. Chem. Educ.*, **1995**, 72, 1070.
- [5] S. Belaidi, M. Omari, T. Lanez et A. Dibi, *J. Soc. Alger. Chim.*, **2004**, 14, 27.
- [6] S. Morimoto, T. Nagate, K. Sugita, T. Ono, K. Numata, Y. Miyachi, S. Omura, *J. Antibiot. Tokyo*, 1990, 43, 295.
- [7] Y. Martin, *Quantative Drug Desing*, Marcel Dekker, New York, NY, USA (**1978**)
- [8] V. N. Viswanadhan, M.R.Reddy, R.J.Bacquet et M.D.Erion, *journal of computational chemistry*, 14,1019. 1993.
- [9] M.S. Sang, G.K. Sang, *Mol. Pharmacol.*, **75**, 242 (2009).
- [10] A. Hinchliffe, *Molecular Modeling for Beginners*, John Wiley & Sons Ltd, United Kingdom, 2008.
- [11] B. Brooks, R. Bruccoleri, B. Ofalson, D. States, S. Swaminathan, M. Karplus, *J. Comp. Chem.*, 4, 187 (1983).
- [12] G.L. Patrick, H.D. Winter, W. Langenaeker, J.P. Tollenaere, *Computational Medicinal Chemistry for Drug Discovery*, Marcel Dekker, New York, 1995.
- [13] M. Autin Ludovic, *Thèse de Doctorat, Analyse des systèmes tenase et prothrombinase par bioinformatique structurale: prédiction de complexes macromoléculaires et proposition d'agents anti-coagulants*, Université Paris 5, 2005.
- [14] G. Pépe, G. Guiliani, S. Loustalet, P. Halfon, *Eur. J. Med. Chem.*, **37**, 865 (2002).
- [15] A. Carpy, *Analisis*, **27**, 3 (1999).
- [16] R. Mannhold, H. Kubinyi, H. Timmerman, *Methods and Principles in Medicinal Chemistry*, VCH Publishers, New-York, 1996.
- [17] H. Pajouhesh, G.R. Lenz., *J. Am. Soc. Exp. NeuroTherap.*, 2, 541 (2005).
- [18] E.H. Kerns, L. Di, *Drug-like Properties: Concepts, Structure Design and Methods: from ADME to Toxicity Optimization*, Academic Press, USA, 2008.

[19] *Asian Journal of Chemistry*; Vol. 25, No. 16 (2013), 9241-9245.

[20] W. Lyman, Rosenblatt, Eds.; *American Chemical Society: Washington. DC.* (1990) 1.

[21] T. Suzuki, Y. Kudo, *J Computer-Aided Mol Des* 4 (1990) 155.

[22] A. Khalafi-Nezhad, M.N. Soltani Rad, H. Mohabatkar, Z. Asrari, B. Hemmateenejad, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 13 (2005) 1931.

[23] G.E. Chudinov, D.V. Napolov, M.V. Basilevsky, *Chemical Physics* 160 (1992)41.

[24] P.D. Leeson, A.M. Davis, *Journal of Medicinal Chemistry* 47 (2004) 6338.

[25] M. Yadav, *Bioinformation* 7 (2011) 388.

[26] Aouadi Yamina et Daha Fatma Nesrine. Étude de la relation structure–activité dans des oxazoles antibiotiques 2013/ 2014.

# *Conclusion Générale*

---

## **Conclusion générale**

Dans ce travail, nous avons utilisés les méthodes de la chimie informatique sur deux types de molécules : les Thiazoles et les Oxazoles. La méthode quantique a été utilisée pour effectuer une étude sur les propriétés structurales et électroniques des noyaux de base Thiazole et Oxazole. Tandis que, la mécanique moléculaire a été appliqué pour faire en sorte d'étudier quantitativement la relation structure-activité des dérivés de Thiazoles et d'Oxazoles.

Dans la première partie, nous avons pu obtenir les paramètres géométriques pour les deux noyaux qui sont les longueurs des liaisons, les angles de valences, les angles de torsion et aussi les charges nettes atomiques des atomes constituant les deux noyaux. Les méthodes quantiques utilisées pour cette optimisation géométrique sont semi empirique (PM6), ab initio (HF/ 6-31G\*\*) et DFT (B3LYP/6-31\*\*).

Pour avoir l'effet de la substitution sur les paramètres électroniques et énergétiques et leur incidence sur la stabilité et la réactivité chimique de la molécule de Thiazole et Oxazole, nous avons travaillé sur deux séries de substituants pour les deux molécules. Vu de l'efficacité du modèle PM6 dans les calculs, nous avons effectués des calculs théoriques par ce modèle pour déterminer les propriétés électroniques et énergétiques pour les deux noyaux de base.

Nous avons déterminés les valeurs calculées de différents paramètres énergétiques tels que la chaleur de formation HF, le moment dipolaire  $\mu$ , HOMO/LUMO et la différence  $\Delta E$  entre les énergies des orbitales HOMO et LUMO.

Le présent travail sur les Oxazoles et les Thiazoles montre que la substitution par le groupement méthyle n'affecte pas la chaleur de la formation, mais affecte les paramètres électroniques due à la perturbation des charges dans le cycle. Les composés le 2, 4, 5- trimethyl oxazole et le 2, 4,5- trimethyl thiazole sont les plus réactifs, donc ces composés possèdent une activité biologique.

Dans la deuxième partie, l'étude quantitative de la relation structure-activité a été réalisée sur les dérivés de Thiazole et d'Oxazole a été effectuée par la mécanique moléculaire avec le champ de force MM+. Nous avons utilisé la méthode QSAR pour déterminer la propriété de la lipophile des Thiazoles et des Oxazoles biologiquement actives à une interface hydrophobe/hydrophile.

Les molécules utilisées dans cette étude possèdent des activités pharmacologiques. La nature des groupements qui se lient sur le noyau de base des molécules étudiées affecte sur leurs propriétés physicochimiques et par conséquent sur leurs propriétés pharmacologiques.

Dans notre étude, nous avons constatés que, à l'opposé de l'énergie d'hydratation, la lipophile augmente proportionnellement avec le caractère hydrophobe des groupes substituant. Dans cette étude, les composés 8 et 6 de la famille de Thiazoles possèdent des valeurs élevées de log P (1.51, 1.14 respectivement).

Le composé thiazolique 8 se caractérise par une balance correcte entre le caractère lipophile et hydrophile; par conséquent, ce composé se pénètre facilement dans les différentes membranes cellulaires en traversant les bicouches lipidiques.

Et pour les dérivés d'Oxazoles, l'estimation des paramètres amphiphiliques a été réalisée par la méthode QSAR, nous avons choisi trois dérivés d'Oxazole, certains ont une activité biologique.

La valeur de l'énergie d'hydratation en valeur absolue, la plus importante est celle de composé 2 (-19.38 Kcal/mol), ils ont par conséquent les meilleures distributions dans le tissu. Vu de la valeur la plus élevée de log P (2.51) du composé 2 d'Oxazole, nous avons constaté qu'il présente des capacités importantes à se lier aux protéines plasmatiques.

*Annex*

---

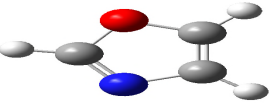
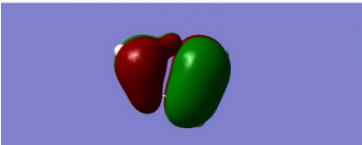
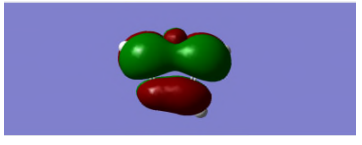

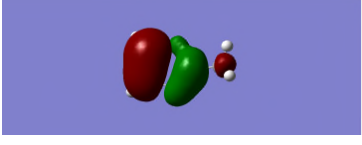
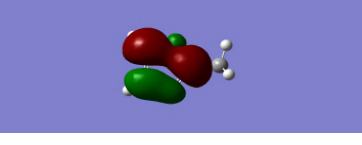
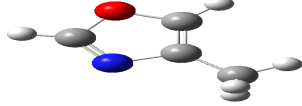
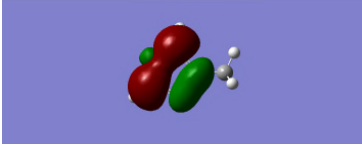
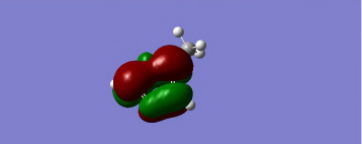
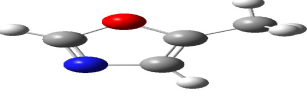
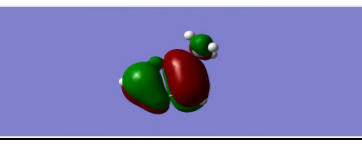
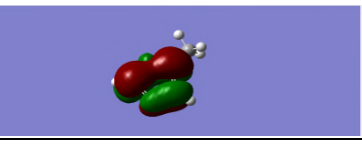

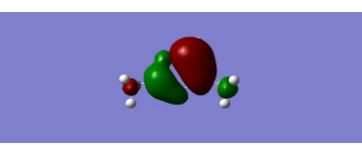
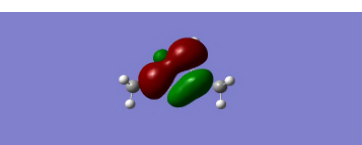

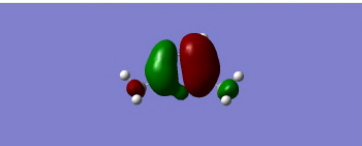
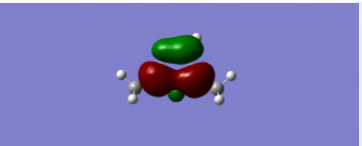
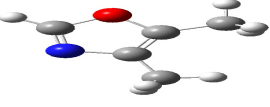
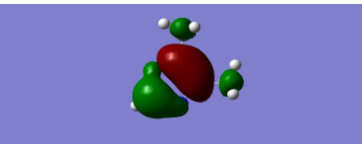
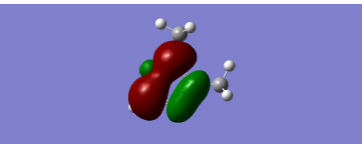
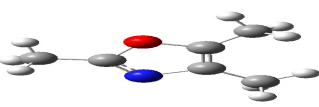
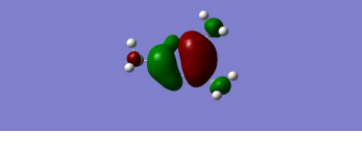
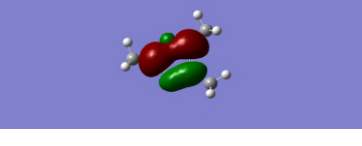
ANNEXE **A** : Distances interatomiques

Type de liaison		Longueur (Å)
<b>C – C</b>	<i>Sp</i> <sup>3</sup> – <i>Sp</i> <sup>3</sup>	1.53
	<i>Sp</i> <sup>3</sup> – <i>Sp</i> <sup>2</sup>	1.50
	<i>Sp</i> <sup>3</sup> – <i>Sp</i> <sup>1</sup>	1.46
	<i>Sp</i> <sup>2</sup> – <i>Sp</i> <sup>2</sup>	1.45
	Aromatique	1.39
	<i>C</i> <sub>ar</sub> – <i>Sp</i> <sup>2</sup>	1.47
	<i>C</i> <sub>ar</sub> – C hétérocycle	1.49
<b>C = C</b>	>C=C	1.33
	>C=C=C	1.31
	>C=C=C=C<	1.28
<b>C – O</b>	R-O-R	1.43
	RCO-OR	1.34
	RCOO-R	1.44
<b>C = O</b>	>C=O	1.20
<b>C – S</b>	<i>Sp</i> <sup>3</sup> -Bi	2.21
<b>C – H</b>	<i>Sp</i> <sup>3</sup> -H	1.09
	<i>C</i> <sub>ar</sub> -H	1.08
	<i>Sp</i> <sup>2</sup> -H	1.07
<b>C–S</b>	>S-C-	1.7243

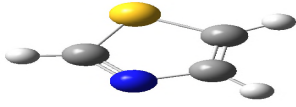
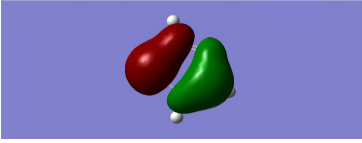
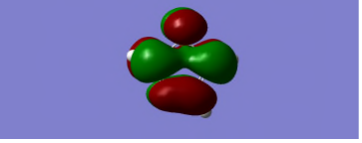
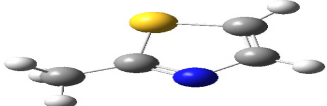
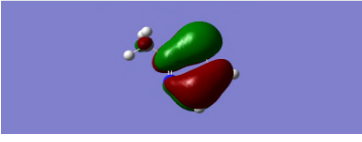
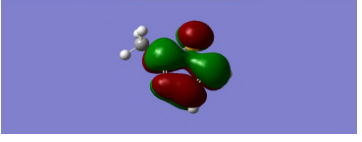
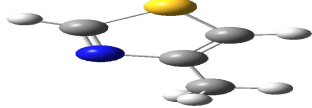

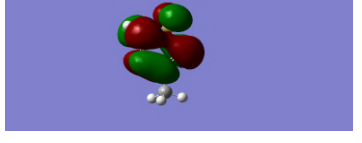
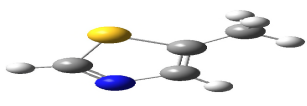
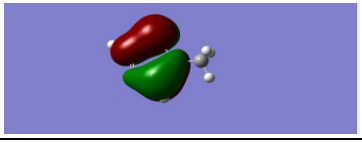
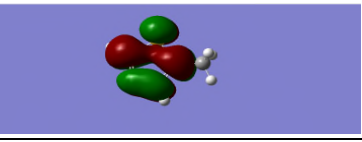
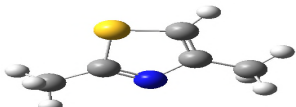
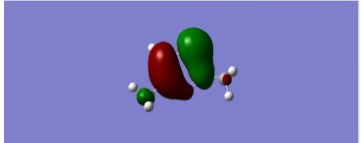
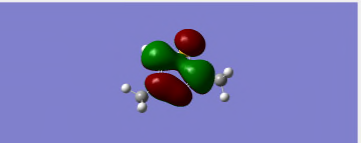
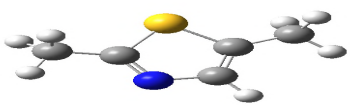
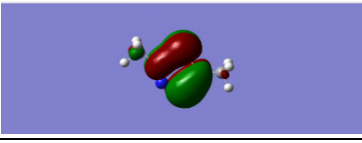
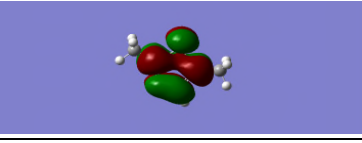
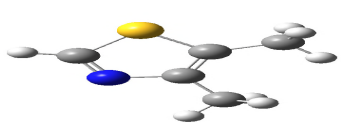
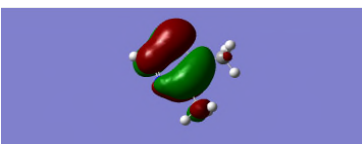
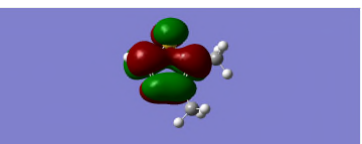
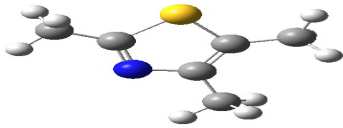
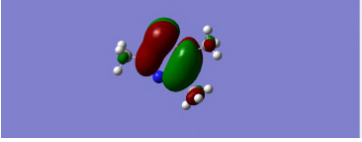
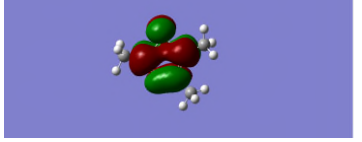


**ANNEXE B** : Orbitales moléculaires HOMO et LUMO des substituants de  
Thiazole et Oxazole.

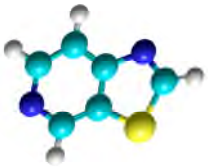
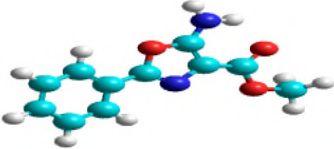
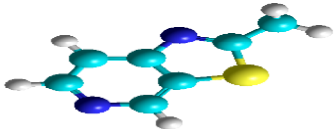
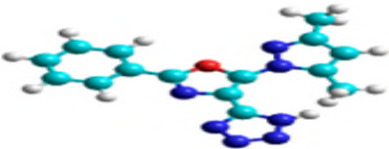
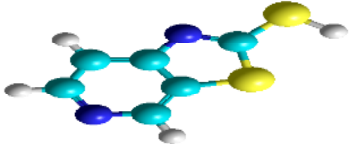
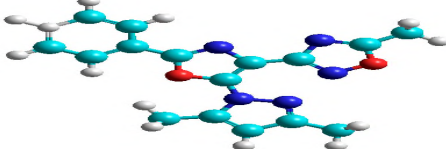
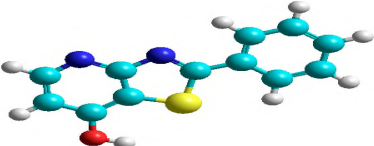
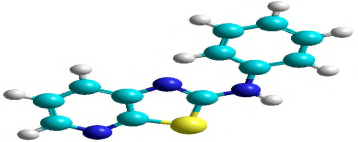
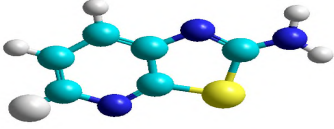
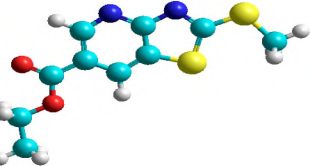
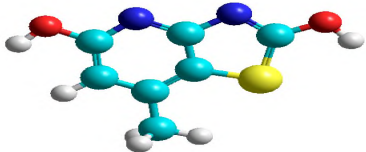
Pour l'Oxazole

Composé	HOMO	LUMO
Oxazole 1 		
Oxazole 2 		
Oxazole 3 		
Oxazole 4 		
Oxazole 5 		
Oxazole 6 		
Oxazole 7 		
Oxazole 8 		

## Pour Thiazole

Composé	HOMO	LUMO
Thiazole 1 		
Thiazole 2 		
Thiazole 3 		
Thiazole 4 		
Thiazole 5 		
Thiazole 6 		
Thiazole 7 		
Thiazole 8 		

ANNEXE **C** : Conformations 3D optimisées par logiciel hyperChem des dérivés de Thiazole et Oxazole.

Les composés	Thiazole	Oxazole
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		

**Résumé**

*Le présent travail comporte une recherche fondamentale et originale sur deux composés, les Oxazoles et les Thiazoles, dans le but est de prédire l'activité biologique dans des nouvelles molécules bioactives.*

*Les méthodes de modélisation moléculaire utilisées dans notre travail sont : PM6, HF et DFT. Ces méthodes ont été utilisées pour déterminer les paramètres structuraux, électroniques et énergétiques associés aux molécules étudiées. Cette étude présente des résultats similaires entre ces différentes méthodes de calcul, la nature de type de substituant influe sur les paramètres électroniques et énergétiques du noyau de base des deux classes de composés. En effet, cette étude nous permet de prédire la réactivité chimique des dérivés de deux types de molécule. Une étude qualitative de la relation structure –activité a été effectuée également pour une série bioactive de dérivés des Thiazoles et aussi pour une série de dérivés des Oxazoles. Les molécules utilisées dans cette étude possèdent des activités pharmacologiques. La nature des groupements sur le noyau des molécules étudiées affecte leurs propriétés physicochimiques et par conséquent sur leurs propriétés pharmacologiques.*

**Mots clés :** Oxazole, Thiazole, relation structure-activité QSAR, PM6, HF, DFT.

**Abstract**

*This work involves a fundamental and original research on two compounds, Oxazoles and Thiazoles; the aim is to predict the biological activity expected in new bioactive molecules.*

*The molecular modeling methods used in our work are: PM6, HF and DFT. These methods were used to determine the structural parameters, electronics and energy associated with molecules studied.*

*This study shows similar results between these various methods of calculation. The nature of such substituent (donor, acceptor) affects the electronic and energy parameters of basic structure of two classes.*

*Indeed, this qualitative study allows us to predict the chemical reactivity of derivatives of two types of heterocycles. A qualitative study of the structure-activity has been carried out for a two series of bioactive derivatives of Oxazole and Thiazole. The molecules used in this study have pharmacological activities. The nature of the groups on the core molecules studied affects their physico-chemical properties and by consequence on their pharmacological properties.*

**Keywords:** Oxazole, Thiazole, (Quantitative Structure-Activity Relationship) QSAR, PM6, HF, DFT.

**المخلص**

العمل الحالي يحتوي على بحوث أساسية وأصلية على فئتين من المركبات، الأكسازولات، و الثيازولات بهدف التنبؤ بالنشاط البيولوجي في الجزيئات الجديدة النشطة بيولوجيا. أساليب النمذجة الجزيئية المستخدمة في عملنا *PM6*، *HF* و *DFT* وقد استخدمت هذه الأساليب لتحديد العوامل الهيكلية والإلكترونية و العوامل الطاقية المرتبطة بالجزيئات المدروسة. هذه الدراسة بينت نتائج مماثلة بين هذه الأساليب المختلفة للحساب، وطبيعة نوع مستبدل الذي يؤثر على العوامل الإلكترونية والطاقية للنواة الأساسية للفئتين من المركبات. وفي الواقع، هذه الدراسة تسمح لنا بالتنبؤ بالفاعلية الكيميائية لهذين النوعين من المشتقات الحلقية غير المتجانسة. دراسة نوعية للعلاقة هيكل خاصة قدمت أيضا لسلسلتين من مشتقات الأكسازولات، و الثيازولات النشطة بيولوجيا. الجزيئات المستخدمة في هذه الدراسة لها نشاط دوائي و طبيعة المجموعات على الهيكل الحلقي الجزيئات المدروسة تؤثر على خصائصها الفيزيائية، وبالتالي على خصائصها الدوائية.

**الكلمات الدالة:** العلاقة بنية-فعالية، إكزازول، ثيازول، *PM6*, *HF*, *DFT*