

*République Algérienne Démocratique et Populaire*  
*Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique*  
*Université Ibn Khaldoun – TIARET*



*Faculté des Sciences de la Matière*  
*Département de Chimie*

## **Mémoire de Master**

*Présenté par :*

**M<sup>elle</sup>. BAGHDAD Feyrouz**

**Master**

**Filière : Chimie**

**Spécialité : Chimie des Matériaux**

**Sujet :**

**Etude structure (activité des composés béta-lactamine naturel : pénicilline antibiotique par les méthodes de la modélisation moléculaire).**

**Soutenu le : 09 Septembre 2020**

**Devant le jury:**

<b>Dr. T. MOUMENE</b>	<b>(M.C.A)</b>	<b>Président</b>	<b>UNIV .Tiaret</b>
<b>Dr. S. SOUALMI</b>	<b>(M.C.A)</b>	<b>Examineur</b>	<b>UNIV .Tiaret</b>
<b>Dr. M. DRISSI</b>	<b>(M.C.A)</b>	<b>Encadreur</b>	<b>UNIV .Tiaret</b>



# **REMERCIEMENTS**

*On dit souvent que :*

*« Le trajet est aussi important que la destination »*

*Ces cinq ans mon permis de bien comprendre la signification de cette phrase toute simple. Ce parcours en effet, n'est pas traversé sans défis et sans soulever de nombreuses questions pour lesquelles les réponses nécessitent de longues heures de travail.*

*C'est grâce à Dieu « الله », le tout puissant qui m'a donné le courage et La volonté pour achever ce modeste mémoire*

*Mes plus sincères remerciements vont à mon encadreur. **Mme. M. DRISSI** pour avoir accepté de diriger ma mémoire de Mastère.*

*Je lui remercie vivement pour le temps qu'il a consacré pour Ma mémoire. Merci pour vos explications, pour vos conseils et pour votre patience. Merci pour votre gentillesse et votre tendresse.*

*Je remercie beaucoup **Mr. T. MOUMENE** d'avoir accepté De présider Le Jury de ma mémoire*

*Je remercie également **Mme. S. SOUALMI** d'avoir accepté De juger mon travail*

*Je remercie ma famille pour leur aide et leur soutien moral, et je remercie particulièrement ma mère et mon père pour leurs encouragements et leur soutien indispensables pendant toutes ces années d'études, leur amour et leur patience sur mon entêtement et ma nervosité.*

*Et toute l'appréciation et la gratitude pour l'oncle **Amohamed**. Mon premier supporter et modèle dans la vie.*

*Enfin, je remercie toutes les personnes qui m'ont aidé, bientôt ou loin, à mener à bien ce travail.*

**Feyrouz**



## *Dédicace*

*Je dédie ce travail :*

*A mes parents, pour tous leurs sacrifices, leur amour,*

*Leur tendresse, leur soutien et leurs prières*

*Tout au long de mes études, pour toute*

*Leur assistance et leur présence dans ma vie.*

*A mes frères Mohamed lamine et fares saif eddine et*

*A mes sœurs Chaima, Achouak, Salsabil*

*pour leur encouragement Permanente et leur soutien moral.*

*À la petite amie la plus cool et la plus précieuse*

*À l'être humain le plus beau, le plus tendre et le plus fidèle.*

*Mon amour et ma sœur Sarah.*

*A tous mes amis et ma famille*

**MERCI A TOUS**

---

# **Table des matières**

---

## Table des matières

Table des matières	I
Liste des figures	III
Liste des tableaux	IV
Liste des abréviations	V
<b>INTRODUCTION GENERALE</b>	
Introduction générale	2
Référence bibliographiques	5
<b>CHAPITRE I : Généralités sur les pénicillines antibiotiques et les thiazoles</b>	
I-1. Généralités sur les maladies infectieuses	7
I-2. Rappel sur les antibiotiques	8
I-2-1. Introduction	8
I-2-2. Définition	9
I-2-3. Utilisations des antibiotiques	9
I-2-4. Pharmacocinétique des antibiotiques	10
I-2-4-1. Résorption	10
I-2-4-2. Diffusion	10
I-2-4-3. Elimination	11
I-2-4-4. Transformation in vivo	11
I-2-5. Classification des antibiotiques	11
I-2-6. Pharmacodynamique des antibiotiques	12
I-2-7. Résistance bactérienne aux antibiotiques	12
I-2-7-1. Résistance naturelle	12
I-2-7-2. Résistance acquise	13
I-2-7-3. Mécanisme de résistance	13
I-3 Antibiotiques de bêta-lactamine.	14
I-3-1. Introduction	14
I-3-2. Définition et utilisations	15
I-3-3. Les mécanismes de résistance	16
I-3-4 Mécanisme d'action et spectre d'activité	16
I-3-5. Classification des bêta-lactamine	17
I-3-6. Pharmacocinétique de bêta-lactamine	17
I-4- Exemple d'étude de thiazole.	18
I-4-1- Définition du thiazole	18
I-4.2. Dérivés thiazoliques	18
I-4.3. Domaines d'application	18
I-5. Références du chapitre I	19
<b>CHAPITRE II : Modélisation Moléculaire.</b>	
II-1. Introduction	21
II-2. Méthodes de la mécanique quantique	21
II-2.1. Base de la chimie quantique	21
II-2.2. Fonction d'onde électronique	22
II-3. Comparaison sommaire des différentes méthodes	22
II-4. Représentation des méthodes de calcul.	23
II-4.1. Mécanique moléculaire	23
II-4.1.1. Champ de force en mécanique moléculaire	24
II-4.1.2. Différents champ de force en mécanique moléculaire	24
II-4.2. Dynamique moléculaire	24
II-4.3. Méthode quantique : ab- intion.	25
II-4.3.1. La méthode de Hartree-Fock (HF)	25
II-4.3.2. Méthodes post Hartree-Fock	25

II-4.3.3. La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)	25
II-4.4. Méthodes semi empiriques	25
II-4.4.1. CNDO : (Complete Neglect of Differential Overlep)	26
II-4.4.2. PM3 (Parametric Method 3)	26
II-4.5. Méthodes de corrélation quantitative (QSAR)	26
II-4.5.1. Introduction	26
II-4.5.2. Volume et surface moléculaire	27
II-4.5.3. L'énergie d'hydratation	27
II-4.5.4. Paramètre de lipophilie	28
II-4.5.5. . Polarisabilité	29
II-4.5.6. Paramètres associés à la topologie 1D	30
II-5. Domaine d'application de la modélisation moléculaire	30
II-5-1. Introduction	30
II-5-2. Etude de structures	31
II-5-3. Interprétation de la réactivité	31
II-5-4. Analyse conformationnelle	31
II-6. Limitation de la modélisation moléculaire	32
II-7. Programmes utilisés et matériel	33
II-8. Références du Chapitre II	34
<b>CHAPITRE III : Etude de l'effet du substituant sur pénicilline et thiazole.</b>	
III-1. Introduction	37
III-2. Comparaison structurale et électronique des noyaux de bases du thiazole et de la pénicilline	37
III-2.1. THIAZOLE	39
III-2.2. Noyau de base de la pénicilline	40
III-3. Etude de l'effet du substituant sur les noyaux de base de la pénicilline et du thiazole	42
III-3-1- substitution du noyau du thiazole	42
III-3-2- Substitution du noyau de la pénicilline	45
III-4. Comparaison structurale des pénicillines et des thiazoles	49
III-4-1. Comparaison des thiazoles	50
III-4-2. Comparaison des pénicillines	52
III -5. Modélisation des conformations des pénicillines et des Thizolopyridines une interface hydrophobe / hydrophile	53
III-5. Etude des paramètres amphiphiliques.	53
III-6. Conclusion	57
III-7. Références du Chapitre III	59
<b>CONCLUSION GENERALE</b>	
Conclusion générale	61
<b>ANNEXES</b>	
Annexe A	64
Annexe B	65
Annexe C	67
<b>RESUMER</b>	

## Liste de figures

N <sup>o</sup>	Titre	Page
Figure I.1	Exemple des composés bêta-lactamine naturel: pénicilline V <i>Acide 3,3-Diméthyl-7-oxo-6-[(phénoxyacétyl)amino]-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique</i>	14
Figure I.2	les noyaux de la pénicilline et de la céphalosporine.	15
Figure I.3	Le noyau du bêta-lactamine.	15
Figure I.4	Schéma très simplifié de l'enveloppe d'une bactérie Gram négatif. La membrane externe, bi-couche lipidique, existe chez les bactéries gram négatif mais pas chez les grams positifs.	16
Figure I.5	Structures des principaux dérivés du thiazole.	18
Figure II.1	Interactions intramoléculaires entre atome liés et non liés.	23
Figure III.1	Schéma des structures du noyau de la pénicilline et du thiazole. (CHEM DRAW).	38
Figure III.2	Structures de la pénicilline et du thiazole (HyperChem).	38
Figure III.3	La forme pseudo chaise de pénicilline	42
Figure III-4	Schéma du noyau de thiazole	42
Figure III-5	Les orbitales moléculaire HOMO et LUMO du méthyl-4 thiazole	44
Figure III-6	Les orbitales moléculaire HOMO et LUMO du diméthyl-2,4thiazole	44
FigureIII-7	Les orbitales moléculaire HOMO et LUMO du triméthyl-2,4,5 thiazole	45
Figure III-8	Schéma du noyau de base des pénicillines	46
Figure III-9	Les orbitales moléculaire HOMO et LUMO du methyl-5pénicilline	48
Figure III-10	Les orbitales moléculaire HOMO et LUMO de la diméthyl-5,6 pénicilline	49
Figure III-11	Comparaisons structurales des thiazolopyridines.	51
Figure III-12	Noyau de base de pénicilline	52
Figure III-13	Comparaison structurales des pénicillines	52

## Liste des tableaux

N <sup>o</sup>	Titre	Page
Tableau I.1	Les différentes classes de bêta lactamine.	17
Tableau III.1	Distances entre des atomes en Angstrom.	39
Tableau III.2	Angles de valence en degré.	39
Tableau III.3	Angles dièdres en degré.	39
Tableau III.4	Distances entre les atomes en Angstrom.	40
Tableau III.5	Angles de valence en degré.	41
Tableau III.6	Angles dièdres en degré.	41
Tableau III.7	Valeurs énergétiques pour les différentes substitutions du noyau du thiazole par PM3 et Ab initio	43
Tableau III.8	Valeurs des charges nettes pour les différentes substitutions du thiazole par la méthode Ab initio	43
Tableau III-9	Valeurs énergétiques pour les différentes substitutions de la pénicilline par les méthodes: PM3 et Ab initio	46
Tableau III-10	a. Valeurs des charges nettes pour les différentes substitutions du noyau pénicilline par la méthode Ab initio (1-4)	47
Tableau III-10	b. Valeurs des charges nettes pour les différentes substitutions du noyau pénicilline par la méthode Ab initio (5-10)	47
Tableau III-11	Paramètres amphiphiles des thiazoles	54
Tableau III-12	Paramètres amphiphiles des pénicillines.	54



## Liste des Abréviations

AM1	Austin Model 1
AMBER	Assisted model Building with energy Refinement
CC	la méthode Coupled-Cluster
CHARM (BIO+)	Chemistry at HARvard Molecular Mecanics
CI	la méthode d'interaction de configuration
CNDO	Complete Neglect of Differential Overlap
3D	trois dimensions
DFT	la théorie fonctionnelle de la densité
DM	Dynamique moléculaire
HF	Hartree Fock
INDO	Intermediate Neglect of Differential Overlap
Log P	Logarithme du coefficient de partage.
MM	Mécanique Moléculaire
MM2	Mécanique moléculaire /2 (champ d'allinger n° 2).
MM3	Mécanique moléculaire /3 (champ d'allinger n° 3).
MPn	Méthode de perturbation Moller-Plesset d'ordre n
MNDO	Modified Neglect of Diatomic Differential Overlap
NNDO	neglect of diatomic differential overlap
OM	Orbitale moléculaire
PM3	Méthode paramétrique 3
QSAR	Relations quantitatives structure-activité
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire.
RX	diffraction des rayons X.

---

# **INTRODUCTION GENERALE**

---

## Introduction générale

---

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

La modélisation moléculaire implique l'utilisation de méthodes de calcul théoriques (mécanique moléculaire, dynamique moléculaire, mécanique quantique *ab initio* ou semi empirique par exemple la PM3 ...) permettant de déterminer la représentation graphique de la géométrie ou de la configuration des atomes d'une molécule et d'évaluer les propriétés physico-chimiques associées [2].

Les objectifs de la modélisation moléculaire sont principalement : La visualisation infographique et dessin des molécules à partir de données structurales, l'obtention d'informations sur les mouvements dynamiques des molécules et sur leurs énergies et la prédiction qualitative des propriétés des molécules [3].

Les études théoriques s'orientent actuellement vers la conception rationnelle "Rational design" qui signifie que la connaissance des relations entre les propriétés physico-chimiques et la structure moléculaire des molécules connues permet aux scientifiques de développer des nouvelles molécules, avec une assez bonne anticipation [4].

La comparaison de l'activité biologique de certaines molécules et de leurs structures a permis d'établir dans de nombreux cas des corrélations entre les paramètres structuraux et les propriétés d'une molécule. L'association des variations de l'activité biologique aux paramètres structuraux permet d'obtenir un système d'équations qui donne, pour une série chimique donnée et pour une activité définie, une équation de corrélation. L'intérêt essentiel de cette équation est qu'elle doit permettre de déterminer les valeurs des paramètres qui correspondent à une activité biologique maximale et de prédire l'activité des molécules qui n'ont pas encore été synthétisées [5].

## Introduction générale

---

La validité d'un modèle QSAR (Relations quantitatives structure-activité) dépendra donc du choix que l'on aura fait 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 des molécules sélectionnées.

Toutes les pénicillines sont des antibiotiques de la famille des bêta-lactames. A la base, la pénicilline est un antibiotique qui provient de la moisissure *penicillium* et qui est inoffensive pour l'homme. Elles sont utilisées dans le traitement d'infections bactériennes, principalement contre des germes gram-positifs. [6].

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

Les thiazoles sont utilisés pour la fabrication de produits pharmaceutiques à savoir, les biocides, les fongicides, ainsi dans la fabrication des colorants et les arômes [7].

L'augmentation de la résistance aux antibiotiques est alarmante dans ces derniers temps, développée par un nombre croissant de bactéries infectieuses. En effet, le rythme actuel du développement de l'antibiorésistance laisse présager d'ici 10 à 20 ans, que les antibiotiques classiques seront inefficaces dans le traitement de certaines infections bactériennes graves. Il ne s'agit pas d'une hypothèse, déjà plusieurs maladies infectieuses d'origine bactérienne résistent à certains antibiotiques et quelques bactéries résistent à tous les antibiotiques connus. Les spécialistes craignent le retour des épidémies mortelles [3,4].

La mise au point d'un nouvel antibiotique est longue et complexe. On comprend maintenant les investissements énormes des firmes pharmaceutiques au cours de ces dix dernières années, dans l'élaboration de nouveaux logiciels de modélisation moléculaire pour aider à la conception de nouvelles molécules antibiotiques. Actuellement la mécanique moléculaire connaît un essor considérable grâce à sa rapidité de calcul et la facilité de l'information qu'elle délivre, et surtout parce qu'elle se prête très bien à l'étude des grosses molécules [3].

Notre travail se place dans le contexte d'une recherche fondamentale et originale sur les pénicillines antibiotiques et les thiazoles antibiotiques, dans le but de contribuer à la conception de nouveaux antibiotiques. En effet le présent travail est divisé en deux parties :

➤ **La première partie concerne une synthèse bibliographique, composée de deux chapitres contenant respectivement :**

- **Le premier chapitre**, est partagé en deux parties : la première partie sur les bêtalactamines antibiotiques, au début, on représente un bref aperçu sur les maladies infectieuses puis des généralités sur les bêta-lactamines antibiotiques du point de vue structures, activités biologiques et la résistance des bactéries aux antibiotiques. La deuxième partie sur l'étude du thiazole.
- **Dans le deuxième chapitre**, nous décrivons le formalisme de la méthodologie choisie : la modélisation moléculaire (mécanique moléculaire, dynamique moléculaire, QSAR, PM3, CNDO et Ab initio), qui constituent la base des programmes utilisés.

➤ **La seconde partie, dans laquelle nous analysons les résultats de nos calculs, elle est composée d'un seul chapitre contenant :**

- **Le troisième chapitre** est une analyse conformationnelle du noyau de la pénicilline et du thiazole. On a fait une comparaison structurale et électronique sur le noyau de la pénicilline et du thiazole. Enfin, l'étude des paramètres amphiphiliques à l'interface hydrophobe/hydrophile dans des pénicillines antibiotiques et des thiazoles antibiotiques, il est consacré à l'étude de la relation structure-activité dans les pénicillines antibiotiques et les thiazoles antibiotiques.

A la fin de ce mémoire **une conclusion générale** qui résume ce travail.



**- RÉFÉRENCES :**

1. E. Derety, J. Mol. Structr. (Theochem), 1999, 459, 273
2. S. Belaidi, M. Omari, T. Lanez et A. Dibi, J. Soc.Alger. Chim., 2004, 14, 27.
3. S. Belaidi, Thèse de doctorat, Université de Batna, 2002.
4. J.Acar, La recherche, 1998, 314,50.
5. Z.R.Boissier, J.Asselimean, J.P.Zalta "Les antibiotiques, structures et exemples de mode D'action" Herman.Paris .1993.
6. M. Moulin. Pharmacologie. Editeur Milan Barcelone, Paris.1999.
7. A. Ballio, A. Evidente, A. Graniti, G. Randazzo, L. Sparapano, Phytochemistry, 1988, 27, 3117.

---

# CHAPITRE I

*Généralités sur les pénicillines antibiotiques et les thiazoles*

---

**I-1. Généralités sur les maladies infectieuses :**

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. Les infections peuvent être également d'origine *fongique* ou *parasitaire*.

Une bactérie est un parasite, si elle vit aux dépens d'un autre organisme, *saprophyte* dans le cas inverse : l'appellation *pathogène* caractérise un agent infectieux qui induit à une maladie infectieuse ; le passage de l'état de saprophyte à celui de parasite est en fonction à la fois de la bactérie qui acquiert une virulence nouvelle et de la défaillance des défenses de l'hôte (immunodépression par exemple). A l'état normal, l'homme héberge sur sa peau, ses muqueuses, dans ses voies aériennes et son tube digestif un grand nombre de bactéries saprophytes qui ne provoquent pas d'infection. *Le pouvoir pathogène* d'une bactérie est dû à son aptitude propre à envahir les tissus en résistant aux défenses de l'hôte et en se multipliant (virulence). Il peut également être dû à l'aptitude du germe à sécréter une toxine, c'est une macromolécule douée d'une action toxique chez l'homme (ex : toxine diphtérique et tétanique), on parle alors de toxicité [1].

Les bactéries sont des micro-organismes formées d'une seule cellule de très petite taille (1 à 10 microns).

- La classification des bactéries est essentiellement basée sur [2] :

• Leur morphologie :

En sphères : coques ou cocci. En bâtonnets : bacilles.

En spirales : tréponèmes, vibrons.

• Leur affinité à la coloration de Gram : certaines bactéries retiennent les colorants utilisés dans la réaction de Gram. Elles sont dites Gram positif alors que celles ne le retenant pas sont dites Gram négatif.

- La structure bactérienne est constituée par :

• Le noyau : c'est le patrimoine génétique de la cellule.

• Le cytoplasme : il est délimité par la membrane cytoplasmique.

• La paroi : elle donne à la bactérie sa forme, sa rigidité ses antigènes ; Elle n'est absente que chez les mycoplasmes ; le constituant essentiel de la paroi est le peptidoglycane.



Le peptidoglycane est un hétéropolymère : il est composé de chaînes glucidiques reliées les unes aux autres par des chaînons peptidiques.

La synthèse du peptidoglycane s'effectue par sous-unités dans le cytoplasme, le peptidoglycane est la cible d'un enzyme présent dans tout le règne vivant, le lysozyme, qui découpe les chaînes glucidiques quand elles sont accessibles (germes à Gram positif).

Les antibiotiques, tel que bêta-lactamines, glycopeptides, bacitracine et fosfomycine agissent sur les processus de la synthèse du peptidoglycane.

## **I-2. Rappel sur les antibiotiques.**

### **I-2-1. Introduction :**

La chimiothérapie, c'est à dire l'utilisation des substances chimiques en thérapeutique, a vu le jour en 1909 par *Paul Ehrlich* (1854-1915), son principe de base est : une substance chimiothérapeutique utilisable par voie générale dans le traitement des maladies infectieuses, doit être nuisible pour le micro-organisme pathogène, mais inoffensive pour les cellules de l'organisme hôte. Les recherches de Ehrlich aboutiront à soigner la syphilis, ce qui lui vaudra le prix Nobel en 1908.

L'action bactériostatique de certains micro-organismes envers d'autres avait été observée en 1877 par *Louis Pasteur* (1822 - 1895) et *M. Joubert* (à propos du bacille charbonneux), mais ce n'est qu'en 1929 que *Sir Alexander Fleming* (1881 - 1955) constate que la culture en boîte de *Pétri de staphylocoques* est inhibée par la présence de moisissures du genre *Penicillium*. *Fleming* proposa que le champignon secrète une substance chimique bactériostatique, utilisable en thérapeutique humaine. Un peu plus tard, la culture en masse permit de disposer de grandes quantités de cette substance : **la pénicilline**.

En dehors des micro-organismes du genre *Penicillium*, les bactéries du genre *streptomyces* produisent de nombreux antibiotiques. Les bactéries du genre *streptomyces* sont des bactéries filamenteuses à coloration Gram positif, strictement aérobies. Les *Streptomyces* ont pour habitat naturel le sol où ils jouent un rôle important dans la décomposition et la minéralisation des matières organiques, grâce à la synthèse de nombreuses enzymes (amylases, chitinases, cellulases, protéases). Les *streptomyces* produisent environ deux tiers de tous les antibiotiques connus. L'abondance et la diversité structurale des antibiotiques synthétisés par ces bactéries ne se retrouvent dans aucun autre genre bactérien. Depuis les années 60, de nombreux antibiotiques sont obtenus par synthèse totale ou semi-synthèse [3].

**I-2-2.Définition :**

Les antibiotiques sont les médicaments les plus connus du public. Ce sont des substances qui ont la propriété de détruire les bactéries. Les antibiotiques sont inactifs contre les virus et ne s'attaquent qu'aux bactéries.

Un antibiotique est une substance naturelle, semi-synthétique ou synthétique qui à faible concentration, tue ou inhibe la croissance des microorganismes, mais n'affecte pas (ou peu) l'hôte (cellules eucaryotes). Plus précisément, un antibiotique est un antibactérien utilisé pour traiter les infections chez l'homme et chez les animaux (WHO et al.2011).

Le terme "antibiotique" désigne une substance d'origine microbienne (sucre, protéine, aminoglycoside, etc.) qui, à très petite dose, empêche la croissance d'autres micro-organismes ou les détruit. Au contraire des simples désinfectants comme le peroxyde d'hydrogène ou la teinture d'iode, les antibiotiques exercent une action spécifique, c'est-à-dire qu'ils dérèglent le métabolisme de certains micro-organismes sans affecter les cellules humaines ou animales. Mentionnons que certaines de ces substances sont aussi employées pour le traitement du cancer, quoiqu'il ne s'agisse pas alors d'un usage antibiotique au sens strict du terme. Dans la nature, les antibiotiques représentent un atout pour les bactéries et les moisissures qui les synthétisent. Cet atout leur permet de nuire à leurs compétiteurs pour mieux s'accaparer les substances nutritives disponibles dans leur environnement.

Les modes de production des antibiotiques sont : les organismes vivants tel que : les champignons, les bactéries, les végétaux supérieurs et aussi la synthèse chimique à partir des molécules naturelles ; par exemple : la pénicilline est produite par un champignon "penicillium notatum " et l'érythromycine est produit par la bactérie " streptemyses erythreus, par contre le chloramphénicol est un antibiotique de synthèse chimique [1, 4, 5].

**Les antibiotiques sont définis par leur [5] :**

- Activité antibactérienne (spectre d'activité).
- Toxicité sélective (mode d'action).
- Activité en milieu organique (pharmacocinétique).
- Bonne absorption et diffusion dans l'organisme.

**I-2-3.Utilisations des antibiotiques :**

Ces substances agissent sur les bactéries ; aussi sur quelques virus, les champignons, et même sur certaines cellules cancéreuses [4].

L'usage extensif des antibiotiques est la cause majeure d'apparition des résistances. Il y a surprescription, mais il est bien difficile de cerner à quel niveau cet excès se situe car plus une maladie est bénigne, moins son diagnostic est facile [6].

Au départ sont des molécules naturelles, cependant, des modifications chimiques sont souvent apportées pour améliorer l'activité et/ou modifier des paramètres pharmacocinétiques essentiels [7].

Aujourd'hui, la plupart des antibiotiques en usage clinique sont donc obtenus par semi-synthèse. Récemment, les progrès de la chimie ont permis de réaliser dans des conditions économiques satisfaisantes la synthèse totale de plusieurs d'entre eux.

Une nouvelle famille d'antibiotiques dérivés de l'érythromycine telle que l'azithromycine et la josamycine ont été récemment développée dans le but d'améliorer le spectre antimicrobien et de chercher de nouveaux antibiotiques non familiers avec les bactéries usuelles pour éviter le phénomène qui a pris de l'ampleur récemment qui est la résistance des bactéries aux antibiotiques, l'azithromycine (*zithromax*) est parmi les antibiotiques issus de la synthèse totale et il a été considéré comme le plus efficace actuellement [6].

#### **I-2-4. Pharmacocinétique des antibiotiques.**

##### **I-2-4-1. Résorption :**

Elle correspond au passage de l'antibiotique dans la circulation sanguine. Certains antibiotiques ne sont pas résorbés par voie orale et ne peuvent être administrés que par voie parentérale (ex : aminosides) [1].

- **Résorption digestive :**

- **voie orale :**

Pour être résorbé, l'antibiotique doit traverser la muqueuse intestinale et ne pas être inactive dans la lumière digestive. D'une façon générale, la voie orale est à réserver aux infections à priori bénignes ou comme relais de la voie parentérale [1].

- **Voie parentérale :**

La résorption est rapide voire immédiate : c'est la voie nécessaire au traitement d'une infection grave. La voie strictement intraveineuse en perfusion peut être rendue nécessaire par le caractère irritant du produit (ex : vancomycine) [1].

##### **I-2-4-2. Diffusion :**

La diffusion conditionne les taux sanguins humoraux et tissulaires, elle est importante à connaître car l'antibiotique doit pouvoir atteindre le lieu de l'infection après son passage dans le sang. La diffusion tissulaire est variable selon les antibiotiques [1] :

- Certains antibiotiques ont une bonne diffusion tissulaire : quinolones, bêta lactamines, macrolides.
- Les tétracyclines, le chloramphénicol peuvent par ailleurs diffuser à l'intérieur des cellules.
- En fin, les taux tissulaires varient beaucoup, pour un même antibiotique, en fonction de l'organe à atteindre.

#### **I-2-4-3. Elimination :**

L'élimination des antibiotiques se fait par deux voies principales : urinaire (pénicillines, aminosides, sulfamides,.....) et biliaire (thiamphénicol) [1].

#### **I-2-4-4. Transformation in vivo :**

Certaines antibiotiques ne sont pas modifiés dans l'organisme, ils sont éliminés inchangés, sous formes actives, par exemple : pénicilline, certaines céphalosporines, aminosides, tétracyclines et polymyxines. D'autres, au contraire, subissent des transformations au niveau hépatique qui peut aboutir à leur inactivation totale ou partielle ; dans le cas d'une insuffisance hépatique, la toxine de cet antibiotique peut être majorée (chloramphénicol, érythromycine et rifampicine) [1].

#### **I-2-5. Classification des antibiotiques :**

Les antibiotiques peuvent être classés selon plusieurs critères : l'origine, la nature chimique, le mécanisme d'action et le spectre d'action, charge électrique, composition chimique et caractère de résistance bactérienne [5, 8]. Parmi les classifications connues : nous classons les antibiotiques comme des grandes familles [4] en citent [5] :

- Les bêtas lactames : Pénicillines (G, M, A) : Amoxicilline; Céphalosporines ; inhibiteurs de Bêta Lactamases ex : Acide Clavulanique; Monobactames.
- Les aminosides ou aminoglycosides.
- Phénicoles (chloramphénicol et thiamphénicol).
- Les tétracyclines.
- Les polypeptides.
- Macrolides, Lincosanides, Synergistines.
- Les quinolones.
- Sulfamides et associations.
- Association sulfamethoxazole-trimethoprime.
- Les nitrofuranes et les nitromidazoles.

- Acide fusidique.
- Novobiocine.
- Les rifamycines.
- Les antituberculeux.

### **I-2-6. Pharmacodynamique des antibiotiques :**

La connaissance des propriétés pharmacodynamiques des antibiotiques permet aujourd'hui d'envisager leur emploi de façon nettement plus rationnelle qu'auparavant en ce qui concerne leur posologie et leur schéma d'administration.

Les travaux expérimentaux et cliniques ont permis de mettre ces propriétés en évidence et d'en apprécier l'importance. Les  $\beta$ -lactames, les glycopeptides, les macrolides et les tétracyclines sont typiquement des antibiotiques à temps-dépendants et le temps pendant lequel la concentration demeure maintenue au de la de la CMI du germe combattu est le meilleur paramètre prédictif de leur efficacité.

Par contre, les fluoroquinolones et les aminoglycosides sont des antibiotiques concentration-dépendants. L'étude justifiée d'employer les fluoroquinolones à une dose journalière suffisante tout en répartissant celle-ci en plusieurs administrations. Par contre, les aminoglycosides seront à la fois plus efficaces et moins toxiques si la dose journalière est rassemblée en un nombre limité d'administrations. Ceci conduit à introduire le concept d'administration unique quotidienne pour ces antibiotiques [9].

### **I-2-7. Résistance bactérienne aux antibiotiques :**

La résistance bactérienne est un concept qui fait de plus en plus parler de lui depuis quelques années. Les conséquences de la résistance bactérienne aux antibiotiques sont considérables : augmentation de la morbidité et dans certains cas, de la mortalité, augmentation des coûts du système de santé. Mais surtout, pourrait-on un jour se retrouver désarmé pour combattre une infection ? On est loin de l'optimisme qui régnait à la fin des années 60, lorsque les infections semblaient pour certain problème en voie d'extinction. En réalité, les maladies infectieuses constituent sans conteste la plus grande menace pour la santé à l'échelle planétaire [10].

#### **I-2-7.1. Résistance naturelle :**

La résistance aux antibiotiques peut être naturelle : par exemple, la paroi des colibacilles est imperméable aux pénicillines G ou M.

Le spectre d'un antibiotique désigne l'ensemble des espèces bactériennes sensibles à l'antibiotique par effet bactéricide ou bactériostatique. Les espèces non sensibles sont dites résistantes.

#### **I-2-7-2. 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.

#### **I-2-7-3. Mécanisme de résistance :**

Il existe plusieurs mécanismes de résistance, dont certains très complexes, qui ne sont que le reflet de l'évolution et de l'adaptation du monde microbien envers les agresseurs tel que les antibiotiques. Il faut voir l'émergence de la résistance bactérienne comme la conséquence d'une évolution dans la nature et les bactéries existent depuis la nuit des temps.

Les mécanismes de résistance principalement invoqués sont :

- La modification de la cible de l'antibiotique (site de liaison ribosomale).
- La production d'enzymes inactivantes.
- L'efflux (phénomène de porte tournante).

Il en existe d'autres, mais leur importance est toutefois moins cruciale pour les agents pathogènes que l'on rencontre dans la pratique courante, surtout extrahospitalière [10,12].

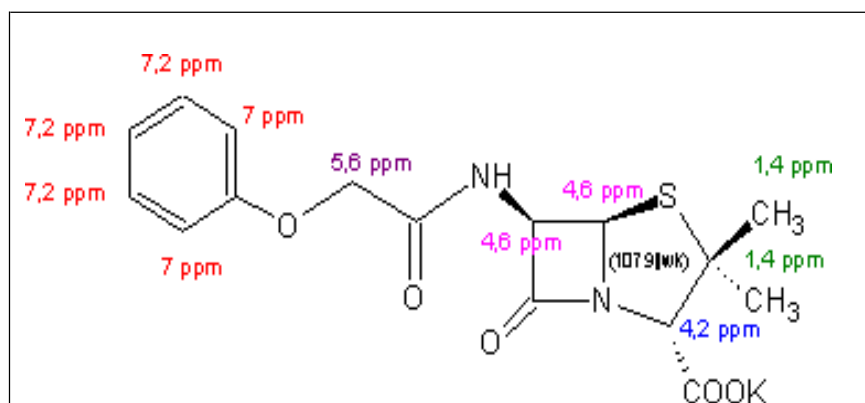
Nous avons un besoin urgent de nouveaux antibiotiques. Mais pour être vraiment innovants ces derniers ne doivent pas se trouver confrontés aux mécanismes de résistance existants vis-à-vis des molécules antérieures. Ils doivent donc viser de nouvelles "cibles" d'action chez les bactéries. Devant l'étendue et la gravité du problème, et donc la possibilité de profit, les laboratoires pharmaceutiques se sont à nouveau mobilisés [7].

Des sociétés de biotechnologies ont vu le jour depuis le début des années 1990, exploitant les acquisitions les plus récentes de la biologie moléculaire, la chimie computationnelle, la chimie combinatoire, la physiologie et de nouvelles technologies, etc....Cependant, ces approches ont été développées récemment dans le but de synthétiser de nouveaux antibiotiques non familiers, donc l'apport important des chimistes de proposer de nouvelles structures [11].

### I-3 Antibiotiques de bêta-lactamine.

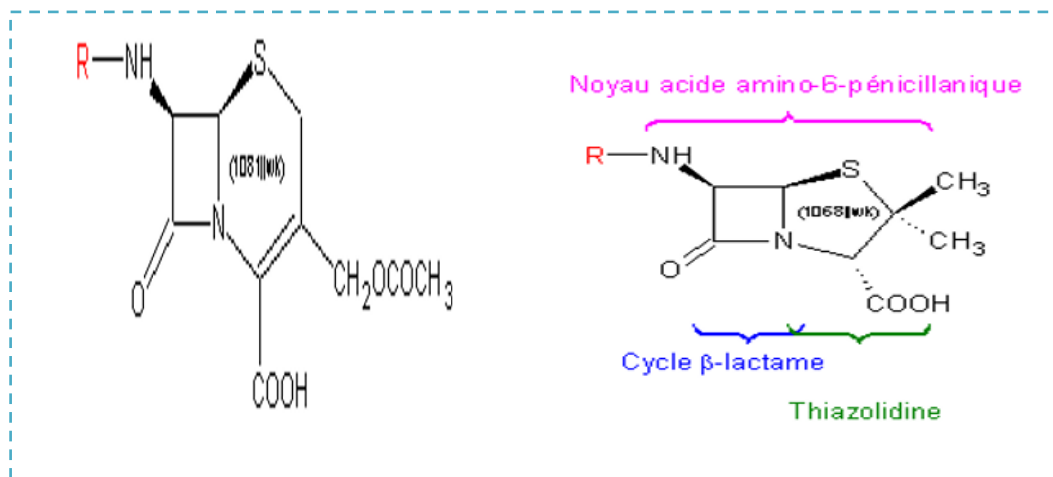
#### I-3-1. Introduction :

La chimie des composés de bêta-lactamine a débuté en 1929 quand A. Fleming pu pliait sa découverte de la pénicilline. Il y a plus de 70 années, Alexander Fleming pu pliait sa découverte de la pénicilline 1929. Chain, Florey et leurs collaborateurs réussissaient à produire les premières pénicillines à partir de cultures de *penicillium notatum* en 1940. En 1957, l'isolement du noyau, l'acide 6-aminopénicillanique, permet le développement de nombreuses penicicide, semi-synthétique. Les céphalosporines se sont développées parallèlement, Brodzu isola en 1945. Le *cephalosporium acremonium* et le noyau commun: l'acide 7-aminocéphalosporanique à la fin des années 50. Les carbapénemes et les monobactames ont été découvertes dans les années 70 [13].



**Figure I-1:** Exemple des composés bêta-lactamine naturel: pénicilline V

*Acide 3,3-Diméthyl-7-oxo-6-[(phénoxyacétyl)amino]-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique*

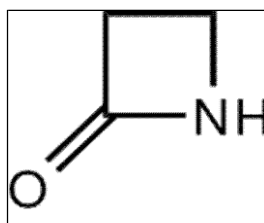


**Figure I.2 :** les noyaux de la pénicilline et de la céphalosporine.

### I-3-2. Définition et utilisations:

Un noyau bêta lactame est une structure cyclique hétéroatomique, constitué de trois atomes de carbone et un d'azote. Le cycle bêta-lactame appartient à divers antibiotiques, tels la pénicilline. Ces antibiotiques agissent par inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire de la bactérie. Ceci à un effet sur les bactéries, en particulier celles qui sont Gram-positif. Les bactéries peuvent devenir résistantes aux antibiotiques bêta-lactame par l'expression d'une bêta- lactamase. Les bêta-lactamines qui comprennent les pénicillines et les céphalosporines, exercent leur effet antibiotique sur les germes possédant une paroi riche en péptidoglycane et sont sans effet sur les organismes dépourvus de paroi, comme les mycoplasmes. Les bêta-lactamines, de par leur structure chimique, inhibent les transpéptidases extra cytoplasmiques à condition d'entrer en contact avec elles (le lactame est un amide interne provenant de l'élimination d'une molécule d'eau entre un groupe-COOH et un groupe-NH<sub>2</sub> de la même molécule).

Dans les bactéries à Gram positif, les différentes bêta-lactamines atteignent les transpéptidases à travers la paroi de péptidoglycane déjà constituée ou en cours de constitution. Par contre, dans les bactéries à Gram négatif, elles n'atteignent ces enzymes qu'après pénétration à travers les canaux porcines de la membrane externe. [14]



**Figure I-3:** Le noyau du bêta-lactamine.



### I-3-3. Les mécanismes de résistance:

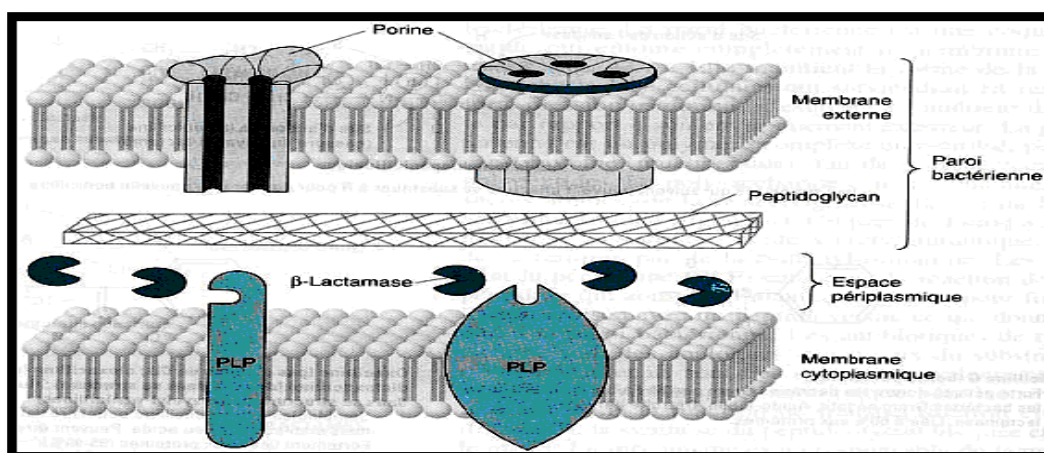
Les bêta-lactamines peuvent perdre leur efficacité du fait de l'apparition d'une résistance des bactéries. Celle-ci est en constante augmentation et la situation devient préoccupante. La relation entre la sur prescription et la progression des résistances est établie.

Il y a trois mécanismes principaux:

- 1- Le plus important est l'hydrolyse enzymatique du noyau bêta -lactame par Les bêta- lactamases. Les bêta-lactamases se tiennent dans l'espace preplasmique. Plus de cent bêta - lactamases différentes ont été identifiées. Ces enzymes, produites par certaines bactéries, hydrolysent et inactivent les bêta-lactamines par ouverture du cycle bêta-lactamine. Les bêta-lactamases sont nombreuses et différent par leur spécificité de substrat.
- 2- Le second mécanisme important consiste à la modification des sites cibles. C'est le principal mécanisme pour les staphylocoques résistants à la methicilline et pour les pneumocoques résistants à la pénicilline.
- 3- Le troisième mécanisme est la réduction de la perméabilité des membranes des bactéries Gram négatif, par altération de certaines porines, résultant en l'incapacité pour l'antibiotique à pénétrer jusqu'à sa cible [15].

### I-3-4 Mécanisme d'action et spectre d'activité :

Tous les antibiotiques de type bêta-lactamines inhibent la croissance bactérienne en interférant avec une étape spécifique de la paroi bactérienne donc cette paroi est une coque externe rigide qui entoure complètement la membrane cytoplasmique (**figureI-4**) [13].



**Figure I-4** : Schéma très simplifié de l'enveloppe d'une bactérie Gram négatif. La membrane externe, bi-couche lipidique, existe chez les bactéries gram négatif mais pas chez les gram positifs.

**I-3-5. Classification des bêta-lactamine:**

Les antibiotiques de type bêta-lactamines sont classés en fonction des différents substituant fixe sur le noyau de base les principaux familles sont rassemblées dans le tableau (I.1).

**Tableau I.1:** Les différentes classes de bêta lactamine.

<b>Pénicillines</b>	Pénicillines G et V	Pénicilline G, Pénicilline v, benzathine
	Pénicillines A (Spectre Élargi)	Ampécilline et ses dirivées, Amoxicilline
	Pénicillines M	Oxacilline , cloxacilline
	Carboxypénicilline	Ticracilline
	Uréidopénicilline	Pipéracilline
	Inibiteurs de bêtalactamases	Acide clavulanique
<b>Carbapénèmes</b>	Carbapénème	Imipénème, éropénème, ertapénème, doripénème
<b>Monobactèmes</b>	Monobctème	Aztréonam
<b>Céphalosporines</b>	1ère génération(C1G)	Céfalaridine, céfadroxil, céfazoline, céfaclor, céfacétrile, céfapirine,
	2ème génération(C2G)	Céfamandole et céfuroxime
	3ème génération(C3G)	C3G injectable: Céfépime, Céfotaxime, Cefpirome, C3G oral : Céfixime
	Activité anti SARM	Céftarolline

**1-3-6. Pharmacocinetique de bêta-lactamine:**

Selon les molécules, l'administration se fait par voie orale ou parentérale. Les bêta-lactamines ont toutes en commun une demi-vie d'élimination courte (30mn pour oracilline, au maximum 8H pour la ceftriaxone).

L'élimination est essentiellement rénale, mais aussi biliaire pour certaine molécules. Il n y a pas ou peu de biotransformation. En cas d'insuffisance rénale sévère, il est nécessaire d'adapter la dose pour certaines spécialités [16].

#### I-4- Exemple d'étude de thiazole.

##### I-4-1-Définition du thiazole :

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

Les thiazoles sont utilisés pour la fabrication de produits pharmaceutiques à savoir, les biocides, les fongicides, ainsi dans la fabrication des colorants et les aromes [17].

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

##### I-4.2.Dérivés thiazoliques :

Pour les dérivés thiazoliques, il existe deux variétés, les thiazolines et les thiazolidines. La figure I.4 montre leurs structures.

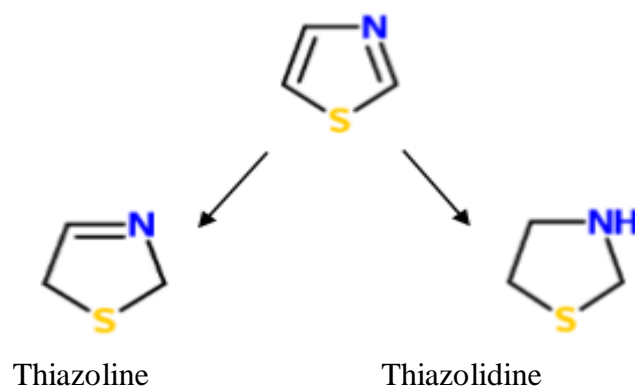


Figure I-5. Structures des principaux dérivés du thiazole.

##### I-4.3.Domains d'application :

Vu l'énorme potentiel biologique des molécules contenant le noyau thiazole, on se limitera ici à donner quelques exemples illustrés dans l'annexe A et qui présentent des activités biologiques importantes.

Ces dernières années le noyau thiazole et ses dérivés sont également utilisés dans la préparation de matériaux supraconducteurs. Ils ont fait ainsi l'objet de plusieurs études pour leurs potentielles applications dans le domaine de l'optoélectronique et le domaine du photovoltaïque [18].



### I-5.REFERENCES :

1. D. Labayle, « Guide Pharmaco », édition lamare, Paris, 2001.
2. N. A. Campbell, "Biology", Deboeck Université, 3ème Ed, Canada, 1995.
3. [www.123bio.net/cours/antibio/](http://www.123bio.net/cours/antibio/), 03/2004.
4. A. Gherib, "Chimie Thérapeutique", Office de Publication Universitaire, Alger, 1983.
5. D. Yala, A. S. Merad, D. Mohamedi, M. N. Ouar Korich, Medicine du Maghreb, 2001.
6. J. G. Benarous, N. E. Todeschi, P. Ladam, G. Bertho, M. Delaforge and J. P. Girault, R. J. Carbajo, J. Chem. Soc., Perkin Trans 2, 1999.
7. Z. R. Boissier, J. Asselimean, J. P. Zalta, "Les antibiotiques, Structures et exemples de mode d'action", Herman, Paris, 1993.
8. M. Neuman, "Vade-Mecum des antibiotiques et agents chimiothérapeutiques anti-infectieux", Maloine S. A. Editeur, 4ème ed, 1979.
9. F. Van Bambeke, D. Tyteca, Y. Ouadhiri, P. M. Tulkens, Louv. Med, 1999.
10. K. Weiss, Le Médecin du Québec, 2002.
11. J. Acar, La recherche, 1998.
12. A. P. Jonson, Hospital Pharmacist, 2003.
13. Piccin Nuovalibraria. Katzung BG. Pharmacologie fondamentale.2000.
14. M. Neuman. Anti-infectieux. Collection d'abrégés de médecine, 1992.
15. M. Schordert, "Pharmacologie des concepts fondamentaux aux applications thérapeutique", Office de Publication Universitaire, Alger, 1989.
16. M. Moulin. Pharmacologie. Editeur Milan Barcelone, Paris.1999.
17. Easyaccess to the family of thiazole .Chemical Communications, 2006.
18. Takahashi K, Kuraya N, Yamaguchi T, Komura T, Murata K. Three-layer organic solar cell with high-power conversion efficiency of 3.5%. Sol Energy Mater Sol Cells. 2000.

---

# CHAPITRE II

## *Modélisation Moléculaire*

---

**II-1.Introduction :**

La recherche et la synthèse de nouveaux composés chimiques et biochimiques sont aujourd'hui souvent associées à une étude par modélisation moléculaire. la modélisation moléculaire est un terme générale qui englobe différentes technique de graphisme moléculaire et de chimie computationnelle permettant de dessiner, afficher, analyser, calculer et stocker les propriétés des molécules.

La modélisation moléculaire implique l'utilisation des méthodes de calcul théoriques (mécanique moléculaire, dynamique moléculaire, mécanique quantique ab-initio ou semi empirique,...) permettant de déterminer la représentation graphique de la géométrie ou de la configuration des atomes d'une molécule et d'évaluer ses propriétés physico-chimiques. la modélisation moléculaire associée à une représentation infographique des stéréochimies permet d'interpréter des phénomènes physico-chimiques, de suggérer des nouvelles expérience et d'analyse ainsi des résultats d'une façon plus critique que les expériences classiquement utilisées, mais ces deux approches purement théoriques ou expérimentales sont complémentaires.

**II-2.Méthodes de la mécanique quantique.****II-2.1.Base de la chimie quantique :**

La chimie quantique repose essentiellement sur les méthodes basées sur la résolution de l'équation de Schrödinger [1], qui décrit le mouvement des électrons et des noyaux d'un système moléculaire. Cette équation dans le cas stationnaire indépendante du temps s'écrit :

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

Où

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

$\Psi$ : est la fonction d'onde du système,

$E$  : est l'énergie totale du système.

Cette équation ne peut être rigoureusement résolue que pour les systèmes monoélectroniques. La description de systèmes plus complexes nécessite la mise en œuvre d'un certain nombre d'approximations [2].

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

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

*Energie cinétique des noyaux*      *Energie cinétique des électrons*      *Interaction noyaux-noyaux*      *Interaction noyaux-électrons*      *Interaction électrons-électrons*

### II-2.2. Fonction d'onde électronique :

La résolution de l'équation aux valeurs propre, impose impérativement une fonction d'onde qui doit satisfaire le principe de Pauli ; pour cela, elle doit inclure le spin de l'électron, sous la forme de spin-orbitale. Sa détermination exigera en outre des approximations qui lui imposent une forme a priori : l'approximation orbitale, et le développement en une combinaison linéaire d'un nombre limité d'orbitales atomiques (LCAO) [3].

### II-3. Comparaison sommaire des différentes méthodes :

Les principales méthodes qui permettent de déterminer la géométrie d'une molécule sont les méthodes de diffractions, les méthodes spectroscopiques et les techniques de calcul.

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

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

La mécanique moléculaire est basée sur un champ de force empirique. C'est une méthode non quantique. En effet le système électronique n'est pas considéré explicitement mais les effets sont pris en compte indirectement. Les atomes sont assimilés à des boules reliées par des tiges ou ressorts. Une déformation de la structure entraîne un changement de l'énergie potentielle du système [4].

Les méthodes semi-empiriques (ex: CNDO, INDO, MNDO, PM3, AM1, ....) ne considèrent que les électrons de valence et néglige certaines intégrales ou les remplacent par une paramétrisation adaptée.

Les méthodes quantiques les plus sophistiquées sont les méthodes dites ab-initio et la DFT qui tiennent compte de tous les électrons mais qui souffrent cependant de certaines limitations, en particulier les résultats dépendent de la base choisie (définition de la fonction d'onde) et nécessitent un temps de calcul très long, même pour des molécules de taille moyenne [5].

Quel que soit la méthode quantique utilisée la différence entre le temps d'un calcul par Mécanique Moléculaire et par une méthode quantique est de l'ordre de quelques puissances de dix. Cette différence énorme augmente en fonction de la taille de la molécule ; ceci explique pourquoi les industriels s'y intéressent [6], elle permet, donc de passer en revue des séries de grosses molécules, des produits pharmaceutiques ou des colorants. La Mécanique Moléculaire permet de faire un tri avant de passer au stade expérimental [7].

## II-4. Représentation des méthodes de calcul.

### II-4.1. Mécanique moléculaire :

La mécanique moléculaire est une méthode non quantique, mais elle a un intérêt pour les grands systèmes, comme dans le cas des systèmes biologiques qu'on ne peut aborder avec les méthodes quantiques [8]. La mécanique moléculaire (MM) est appelée parfois « calcul par champ de force empirique » [9,10].

La mécanique moléculaire est basée sur l'approximation de Born-Oppenheimer selon laquelle les électrons sont beaucoup plus rapides que les noyaux et ces derniers sont donc implicitement traités.

La mécanique moléculaire ressemble aux modèles de type « tiges et boules ». L'idée directrice de cette méthode est d'établir, par le choix des fonctions énergétiques et des paramètres qu'elles contiennent un modèle mathématique, le « CHAMP DE FORCE » qui représente aussi bien que possible les variations de l'énergie potentielle avec la géométrie moléculaire [11].

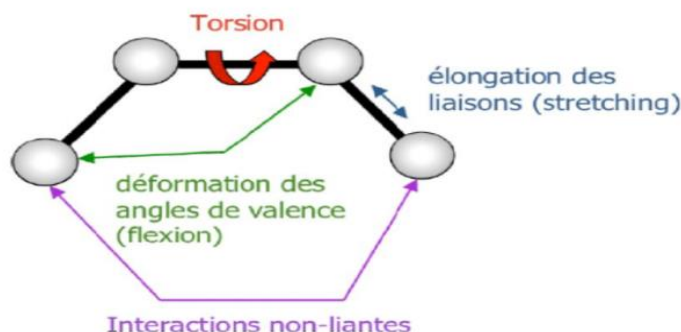


Figure II.1 : Interactions intramoléculaires entre atome liés et non liés.



Cette énergie est donnée par l'expression suivante :

$$E = \underbrace{E_{\text{liaison}} + E_{\text{angle}} + E_{\text{dièdre}}}_{E_{\text{intramoléculaire}}} + \underbrace{E_{\text{van der Waals}} + E_{\text{électrostatique}}}_{E_{\text{intermoléculaire}}} \quad (\text{II.3})$$

#### II-4.1.1. Champ de force en mécanique moléculaire :

On appelle champ de force le modèle mathématique représentant l'énergie potentielle d'une molécule en mécanique moléculaire. Les champs de force expriment réellement la moyenne des interactions électroniques entre les atomes [12]. Il désigne à la fois l'équation mathématique (fonction d'énergie potentielle) et les paramètres qui la composent [13]. Il est important de noter que les champs de forces constituent une approche purement empirique. Ils sont paramétrés de manière à ce que l'ensemble des différentes contributions permette de reproduire une série de résultats expérimentaux. Un champ doit donc toujours être considéré comme une entité indivisible et il est exclu de combiner les termes et/ou les paramètres de deux champs dans l'espoir d'obtenir un meilleur ensemble. En outre, le paramétrage vise souvent à ce que le champ de force puisse traiter de manière réaliste une catégorie particulière de composés.

#### II-4.1.2. Différents champs de force en mécanique moléculaire :

Différents champs de force utilisent le même type de termes énergétiques mais différents paramètres. On peut ainsi trouver des champs destinés plus spécialement à la modélisation de petites molécules organiques, de macromolécules comme les protéines.....

- **MM<sub>2</sub> / MM<sub>3</sub> (Allinger):** champ de force développé par Allinger et Coll. [14] molécules organiques.
- **CHARM (BIO+):** développé par Karplus et Col, pour le calcul de biomolécules.
- **AMBER (Kollman):** protéines et acides nucléiques.

#### II-4.2. Dynamique moléculaire :

La dynamique moléculaire tente à simuler le mouvement des atomes et des molécules. Elle consiste à étudier la trajectoire d'une molécule en appliquant les lois de la mécanique classique Newtonienne et elle permet de simuler les mouvements intramoléculaires que l'on peut visualiser ensuite en temps réel. Ces mouvements correspondent à des vibrations autour d'un minimum d'énergie, ou au passage d'un minimum à un autre minimum [15]. Elle prend en compte l'effet de la température, de la pression et de temps. Elle prend en considération la flexibilité des molécules ainsi que leur comportement en solution.

### II-4.3. Méthode quantique : ab- initio :

Les méthodes ab-initio sont des méthodes non empiriques, toutes les intégrales sont rigoureuses et il n'y a pas d'approximation à faire sauf celle de Born Oppenheimer et l'approximation OM-CLOA.

Dans les méthodes ab-initio, toutes les particules (noyau et électrons) sont traitées explicitement. On n'utilise aucun paramètre empirique dans le calcul de l'énergie.

#### II-4.3.1. La méthode de Hartree-Fock (HF):

Cette méthode est utilisée pour l'étude des systèmes ne possédant pas des électrons célibataires [16,17]. Elle repose sur les deux théories : La théorie de Moller-Plesset (théorie de perturbation) et la théorie des clusters couplés. L'utilité de ces deux théories est la correction de l'expression de l'énergie de Hartree-Fock.

#### II-4.3.2. Méthodes post Hartree-Fock :

Les méthodes post-Hartree-Fock sont un ensemble de méthodes développées afin d'améliorer - de dépasser- la méthode Hartree-Fock (HF), méthode du champ auto-cohérent. Elles y ajoutent la corrélation électronique qui est une façon plus précise d'inclure les répulsions entre électrons que dans la méthode Hartree-Fock où elles sont seulement moyennées. Ce qui la rend relativement restreinte dans le calcul quantitatif des propriétés thermodynamiques telles que l'enthalpie d'activation, l'énergie de Gibbs de réactions, énergies de dissociation. L'énergie de corrélation,  $E_{\text{corr}}$  est la différence entre l'énergie exacte (non-relativiste),  $E$  et l'énergie obtenue en restricted Hartree-Fock,  $E_{\text{H-F}}$  [18]. Parmi ces méthodes on distingue:

- Méthode de perturbation Moller-Plesset d'ordre  $n$  (MP $n$ ,  $n=2, 3, 4, 6$ ) [19].
- Méthode d'Interaction de Configuration (CI) [20].
- Méthode Cluster Couplé (CC) [21].

#### II-4.3.3. La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) :

La théorie de la fonctionnelle de la densité est basée sur le théorème Hohenberg-Kohn [22], Elle établit que l'énergie d'un système dans son état fondamental est une fonctionnelle de la densité électronique de ce système, cette technique malgré son succès, reste coûteuse et demande un temps énorme de calcul.

### II-4.4. Méthodes semi empiriques :

Dans un calcul ab-initio la plus grande proportion du temps de calcul est invariablement pour l'évaluation des intégrales. Le nombre d'intégrales a évalué augmente rapidement d'environ  $N^4$ , où

N est le nombre de fonctions de base des orbitales atomiques. Certaines de ces intégrales sont faciles à calculer, tel que les intégrales monoélectroniques, tandis que d'autres sont beaucoup plus difficiles, en particulier les intégrales bi-électroniques à trois et quatre centres qui apparaissent au cours du processus de résolution. La voie la plus évidente pour réduire ce temps de calcul est de négliger un certain nombre de ces intégrales à évaluer ou encore de les approximer d'une manière efficace, c'est la principale motivation des méthodes semi-empiriques.

Plusieurs méthodes semi-empiriques ont été développées telles que CNDO, MNDO, NDDO, ...etc. Les méthodes les plus connues sont la méthode AM<sub>1</sub> "Austin Model 1" [23] et la méthode PM<sub>3</sub> "Parametrization Model 3" [24] qui offrent des avantages réellement significatifs concernant la rapidité du calcul et une plus grande flexibilité dans la dimension du système à étudier.

#### **II-4.4.1. CNDO : (Complete Neglect of Differential Overlap):**

Première méthode semi-empirique, elle a été proposée par Pople, Segal et Santry en 1965. Méthode présentant certains défauts entre autres : elle ne tient compte de la règle de Hund.

#### **II-4.4.2. PM3 (Parametric Method 3) :**

La méthode a été développée par Stewart et publiée en 1989 [32]. Elle consiste à utiliser une procédure de paramétrisation automatique au cours des calculs. La méthode PM<sub>3</sub> utilise le même formalisme et les équations que ceux de la méthode AM<sub>1</sub>. Les seules différences sont:

1-PM<sub>3</sub> utilise deux fonctions gaussiennes pour la fonction de répulsion de base, au lieu du nombre variable utilisé par AM<sub>1</sub> (elle utilise entre une et quatre gaussiennes par élément).

2- les valeurs numériques des paramètres sont différentes. Les autres différences résident dans la philosophie et la méthodologie utilisées lors du paramétrage: alors que AM<sub>1</sub> prend quelques-unes des valeurs de paramètres à partir des mesures spectroscopiques, PM<sub>3</sub> les traite comme des valeurs optimisables.

#### **II-4.5. Méthodes de corrélation quantitative (QSAR).**

##### **II-4.5.1. Introduction :**

Le modèle QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationships) est une corrélation basée sur un calcul statistique, de paramètres physico-chimiques avec l'activité biologique [25].

La comparaison de l'activité biologique de certaines molécules et de leur structure a permis d'établir dans de nombreux cas des corrélations entre les paramètres structuraux et les propriétés d'une molécule. L'association des variations de l'activité aux paramètres structuraux permet

d'obtenir un système d'équations qui donne, pour une série chimique donnée et pour une activité définie, une équation de corrélation.

L'intérêt essentiel de cette équation est qu'elle doit permettre de déterminer les valeurs des paramètres qui correspondent à une activité maximale et ainsi de prédire l'activité des molécules qui n'ont pas encore été synthétisées [26].

La validité d'un modèle QSAR dépendra donc du choix que l'on aura fait 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 des molécules sélectionnées. Les principaux paramètres entrant en jeu dans l'activité d'une molécule sont :

#### II-4.5.2. Volume et surface moléculaire :

Le volume moléculaire et la surface moléculaire sont défini par détermination du volume (ou la surface) occupé par l'enveloppe de Van der Waals de la molécule considérée. Le volume est défini par la relation :

$$V = \frac{M_w}{d} \quad (\text{II.4})$$

Où:

$M_w$ : est la masse moléculaire.

$d$ : est la densité.

#### II-4.5.3. L'énergie d'hydratation :

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

Les liaisons hydrogènes constituent un cas particulier d'une interaction dipôle – dipôle. Les groupements donneurs sont : F-H, O-H, N-H, C<sub>1</sub>-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.

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.

L'union de deux moléculaires par une liaison hydrogène constitue un cas particulier, de ce que l'on nomme les complexes donneurs-accepteurs qui sont établis par attraction électrostatique entre une molécule riche en électrons et une molécule accepteuse d'électrons [27].

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.

Les premiers correspondent au complexe avec la plus forte liaison hydrogène. Ces molécules hydratées se déshydratent au moins partiellement avant et lors de leur interaction. Ces interactions de faible énergie, que l'on observe notamment entre messagers et récepteurs, sont généralement réversibles [28].

#### II-4.5.4. Paramètre de lipophilie :

Le caractère lipophile d'une molécule traduit souvent des propriétés biologiques comme le métabolisme, 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 (QSAR).

Pour évaluer les effets imputables à la lipophilie, on détermine le coefficient de partage appelé également coefficient de partition P. Le partage d'une molécule entre une phase aqueuse et une phase lipidique conditionne en partie ses propriétés biologiques telles que le transport, le passage à travers les membranes, la biodisponibilité (distribution et accumulation), l'affinité pour un récepteur et la fixation par une protéine, l'activité pharmacologique ou encore la toxicité. S'agissant de contaminants, ce même partage conditionne leur devenir dans notre environnement en particulier leur accumulation dans les organismes aquatiques ; le partage est donc une propriété physicochimique importante qui peut être utilisée pour représenter la nature lipophile ou hydrophile d'une molécule.

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. [29] Plus communément le logarithme du coefficient de partage, Log P, dans un mélange 1 octanol/eau, en utilisant l'une des méthodes suivantes :

- Méthode de Hansch (méthode semi-empirique):

$$\log P_{RX} = \log P_{RH} + \Pi_X + \Pi_{CORR} \quad (\text{II.5})$$

Où:

$P_{RX}$  et  $P_{RH}$ : représentent respectivement les coefficients de partage des molécules RH et RX dans un système n-octanol/eau.

$\Pi_X$  : est le paramètre lipophile du substituant X.

$\Pi_{CORR}$  : est un terme correctif tenant compte de l'effet entraîné par les ramifications, les doubles liaisons, les fermetures de cycle, les liaisons intramoléculaires, les repliements de molécule ... .

- Méthode de Rekker (méthode fragmentale):

$$\log P = \sum_n a_n F_n + F_{corr} \quad (\text{II.6})$$

Où:

$a_n$ : nombre de fragments identiques dans la molécule.

$F_n$ : constante fragmentale hydrophobe.

$F_{COOR}$  : terme correctif multiple entier d'une constante magique (0,289) et décrivant des caractéristiques structurales spécifiques (atomes d'hydrogène attachés à des groupes polaires, conjugaison aryl-aryl, proximité de groupes polaires, ...).

Il peut être intéressant de remarquer qu'une propriété moléculaire aussi complexe que la lipophilie est, encore aujourd'hui, calculée principalement sur la base de valeurs de fragments ou d'atomes déterminées de façon empirique et en faisant abstraction des processus impliqués dans le phénomène de solvatation et des propriétés moléculaires qui les affectent. [29]

#### II-4.5.5. . Polarisabilité :

On appelle polarisabilité, la facilité avec laquelle un nuage électronique se déforme sous l'influence d'un champ électrique .la molécule subit une certaine déformation et acquiert un moment électrique dipolaire induit proportionnel au champ E [30].

$$P_e = \epsilon_0 \alpha E \quad (\text{II.7})$$

Où :

$P_e$ : Coefficient de polarisabilité.

$\epsilon_0$ : Constante diélectrique.

$\alpha$ : Moment électrique dipolaire induit.

**II-4.5.6. Paramètres associés à la topologie 1D :**

Paramètre de corrélation des forces de dispersion des substituants dans les réactions biochimiques: la réfractivité moléculaire qui est définie par la relation suivante [31] :

$$M_R = \frac{M_W n^2 - 1}{d n^2 + 1} \quad (\text{II.8})$$

Où:

**n:** est l'indice de réfraction.

**M<sub>w</sub>:** est la masse moléculaire.

**d:** représente la densité.

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

**II-5. Domaine d'application de la modélisation moléculaire.****II-5-1. Introduction :**

Les études théoriques s'orientent actuellement vers la conceptualisation rationnelle "Rational design" qui signifie que la connaissance des relations entre les propriétés et la structure moléculaire des molécules connues permet au scientifique de développer des nouvelles molécules, avec une assez bonne anticipation tel que le produit final aura un ensemble sur mesure de propriétés prédéfinies [32].

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 (filtrage) de résultats expérimentaux sur des fonctions mathématiques simples. D'un certain point de vue, on peut considérer la mécanique moléculaire comme un système expert constitué d'un modèle mathématique et d'un jeu de paramètres permettant de représenter différentes molécules. Cet ensemble (potentiel/fonction mathématique) est appelé champ de force.

Il faut remarquer que la mécanique moléculaire ne saurait être un outil isolé ; par exemple on peut faire quelques calculs ab-initio sur des systèmes très simplifiés et intégrer les résultats dans un champ de force de la mécanique moléculaire ; la MM peut aussi constituer une base de départ pour un calcul quantique ultérieur, certains chercheurs ont en effet réalisé le couplage de la Mécanique Moléculaire et la Mécanique Quantique [33]. 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 :

### **II-5-2. Etude de structures :**

Très souvent la Mécanique Moléculaire est utilisée pour obtenir une géométrie à laquelle on attache de l'intérêt. Elle peut en particulier guider l'interprétation des résultats provenant des études de 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.

### **II-5-3. Interprétation de la réactivité :**

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

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

### **II-5-4. Analyse conformationnelle :**

Quand aucune liaison n'est rompue, ni formée et qu'aucun intermédiaire chargé n'intervient, l'interconversion conformationnelle se prête particulièrement bien à une description par la MM. On peut obtenir grâce à cette analyse des informations structurales sous forme d'un profil énergétique (en fonction d'un angle dièdre par exemple) ou des cartes énergétiques 3D.

La recherche multiconformère consiste à trouver un ensemble de conformères. Deux types de méthodes sont possibles: stochastique ou déterministe. Parmi les méthodes stochastiques citons par exemple la dynamique Brownienne, ou Monte Carlo Métropolis. Parmi les méthodes déterministes, il existe en particulier des méthodes de déformations spatiales séquentielles et des méthodes de déformations spatiales temporelles sous le nom générique de D.M. (Dynamique moléculaire).

De toutes ces méthodes il faut retenir qu'aucune d'elles ne permet à coup sûr d'obtenir toutes les conformations réellement existantes dans une fenêtre énergétique donnée quels que soit les durées offertes pour le calcul. Généralement on utilise plusieurs méthodes en même temps pour être plus sûr d'avoir toutes les conformations les plus probables.



Un ensemble de conformères issu de ces calculs peut être scindé en familles conformationnelles caractérisées par une spécificité géométrique donnée et une énergie moyenne.

On utilise, la distribution de Boltzmann [34], pour l'examen du taux de population de chaque type conformationnel.

$$P_i = \frac{e^{(-E_i/KT)}}{\sum_j^n g_j e^{(-E_j/KT)}}$$

(II.9)

Avec 
$$P_i = \frac{n_i}{n_t} \quad \text{(II.10)}$$

$P_i$  : 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.

## II-6. Limitation de la modélisation moléculaire :

La Modélisation Moléculaire s'adresse surtout à des organiciens intéressés par des problèmes de réactivité et de structure de molécules comportant déjà un nombre significatif d'atomes, elle s'adresse aussi au biochimiste 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 (MM2---->MM3) 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 (35), les protéines, les peptides (36) et les polymères,...etc. Enfin il faut toujours valider une étude en Modélisation Moléculaire par confrontation avec l'expérience (RX, RMN....) sur des molécules types.

**II-7. Programmes utilisés et matériel :**

Ce travail de ce mémoire a été réalisé dans laboratoire de Synthèse et Catalyse à l'université de Tiaret.

L'investigation des différentes conformations préférentielles des macrocycles et le calcul structure-activité, a été réalisé par la modélisation moléculaire (mécanique moléculaire, Ab-initio, PM3 et QSAR), en utilisant le logiciel Gaussian (09W) et Gauss view (5.0) et HyperChem (8.06) dans un PC (MICRO PROCESSUS INTEL (R) Core (TM) i3-4005U CPU @ 1.70 G HZ, SYSTEM D'EXPLOITATION 64 bits, 4.00 Go de RAM).

Un calcul type de noyau de la pénicilline d'une première minimisation duré quelques minutes par la mécanique moléculaire.

Pour faire la comparaison électronique d'un exemple type de noyau de la pénicilline, le calcul par la méthode MM est duré 1 min, par la méthode PM3 est duré 4 min, et par les méthodes Ab initia minimal de 6 heure.



### II-8. REFERENCES :

1. a) E. Schrödinger, Ann. Phys, 79-361, 1926.  
b) E. Schrödinger, Ann. Phys, 79-489, 1926.
2. T. Epstein, The Variation Method in Quantum Chemistry, Academic Press, New York, 1974.
3. S. Meskaldji, Thèse de Magistère, Université de Constantine, 2008.
4. A. R. Leach, Molecular Modelling. Principles and Applications, Longman, New York, 1996.
5. W.C. Ripka & J.M. Blaney, Eds .Eliel & Wilen, 1991.
6. J. S. Lomas, act.chimique, 1986.
7. K. B. Lipkowitz et D. B. Boyd, Reviews in Computational Chemistry, 1990.
8. P. Chaquin, Manuel De Chimie Théorique, Application A La Structure Et La Réactivité En Chimie Moléculaire, 190.2000.
9. J. E. Williams, P. Von, R. Schleyer, Ann. Rev. Phys. Chem, 1968.
10. U. Burkert Et N.L. Allinger ;Molecular Mechanics, American Chemical Society, Washington, D, C. 1982.
11. J.S.Lomas, L'actualité Chimique, La Mécanique Moléculaire, Une Méthode Non Quantique Pour Le Calcul De La Structure Et De L'énergie D'entité Moléculaire, 7.1986.
12. F. Jensen ; Introduction To Computational Chemistry, John Wiley And Sons, Chichester. 1999.
13. G.L. Warren, C. Webster Andrews, A.M. Capelli, B. Clark, J. Lalonde, M.H. Lambert, M. Lindvall, N. Nevins, S.F. Semus, S. Senger, G. Tedesco, I.D. Wall, J.M. Woolven, C.E. Peishoff, M.S. Head. A Critical Assessment Of Docking Programs And Scoring Functions. Journal Of Medicinal Chemistry, 2006.
14. B. Coupez, R.A. Lewis. Docking And Scoring - Theoretically Easy, Practically Impossible? Current Medicinal Chemistry, 2006.
15. Job. P, Annal. Chim 1927.
16. L. Liu, X.S. Li, K.S. Song, Q.X. Guo, J. Mol. Struct. (Theochem), 2000.
17. L. Liu, Q.X. Guo, J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem, 2004.
18. J.L. Rivail, "Eléments de chimie quantique à l'usage des chimistes", 2ème édition, EDP Science, Paris 1998.
19. C. Møller, M.S. Plesset, Phys. Rev. 1934.



20. W.J. Hehre, L. Radom, P.V.R. Schleyer, J.A. Pople, "Ab Initio Molecular Orbital Theory", New York. 1986.
21. J. Cizek, Journal of Chemical Physics. 1966.
22. L. Liu, X.S. Li, Q.X. Guo, Y.C. Liu, Chin. Chem. Lett, 1999.
23. M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healy, J. J. P. Stewart, J. Am. Chem. Soc., 1985.
24. J. J. P. Stewart, J. Comput. Chem., 1989.
25. V. N. Viswanadhan, M. R. Reddy, R.J. Bacquet et M.D. Erion, Journal of computational chemistry, 1993.
26. V. N. Viswanadhan , A. K. Ghose et J. N. Weinstein, Biochimica et Biophysica Acta , 1990.
27. Y. Cohen, ‘‘Pharmacologie moléculaire’’, Masson, paris, 1978.
28. S. Belaidi, M. Omari, T. Lanez et A. Dibi, J. Soc.Alger. Chim., 2004.
29. A. Carpy, ANALUSIS © EDP Sciences, Wiley-VCH, 1999.
30. B. Yavorski et A. Detlaf, ‘‘Aide-mémoire de physique’’, p376, Editions Mir, Moscou, 1980.
31. W.C. Still, ‘‘Molecular Mechanics’’, Columbia Univ. Press, 1986.
32. H.R. Allcock, Science, 1992.
33. P. Kollmann, Acc.Chem.Res. 1985.
34. J. Koca, J.Mol.Structr. 1993.
35. N.L. Allinger, F. Li, L.Yan, J.Am. chem. Soc., 1990.
36. P.W. Schiller, M. Goodman, Biopolymers, 1990.

---

# CHAPITRE III

*Etude de l'effet du substituant sur pénicilline et  
thiazole*

---

### III-1.Introduction :

L'inhibition d'un organisme par une hôte a été observée au début par des microbiologistes, et le terme antibiotique ensuite a été utilisé pour signifier "une substance chimique qui a la capacité d'inhiber la croissance et même détruire les autres micro-organismes en solutions diluées". L'agriculture antibiotique est utilisée comme additifs pour l'alimentation animale ou végétale protecteur contre les infections bactériennes, virales et fongiques. D'autres sont utilisées comme conservateurs ou réactifs biochimiques [1].

Les pénicillines sont des antibiotiques de bêta-lactames. A la base, la pénicilline est une toxine qui provient de la moisissure penicillium et qui est inoffensive pour l'homme. Elles sont utilisées dans le traitement d'infections bactériennes, principalement contre des germes gram-positifs. [2].

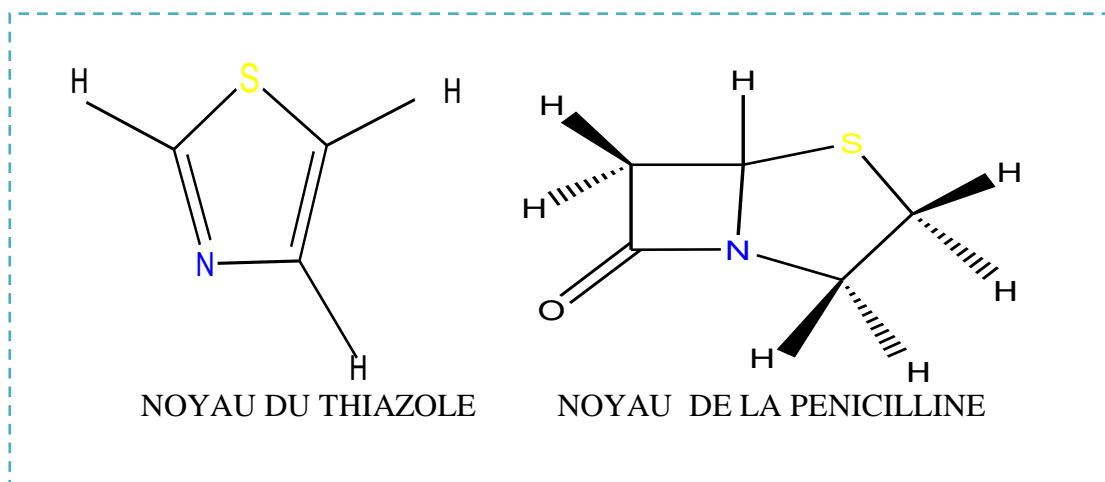
La modélisation moléculaire implique l'utilisation des méthodes de calcul théorique (mécanique moléculaire, dynamique moléculaire, mécanique quantique, semi empirique et QSAR) permettant de déterminer la géométrie d'une molécule et évaluer les propriétés physico-chimiques associées [3].

Les études théoriques s'orientent actuellement vers la conception rationnelle " Rational design " qui signifie que la connaissance des relations entre les propriétés physico-chimiques et la structure moléculaire, permet au scientifique de mettre au point de nouvelles molécules actives, avec une assez bonne anticipation [4,5].

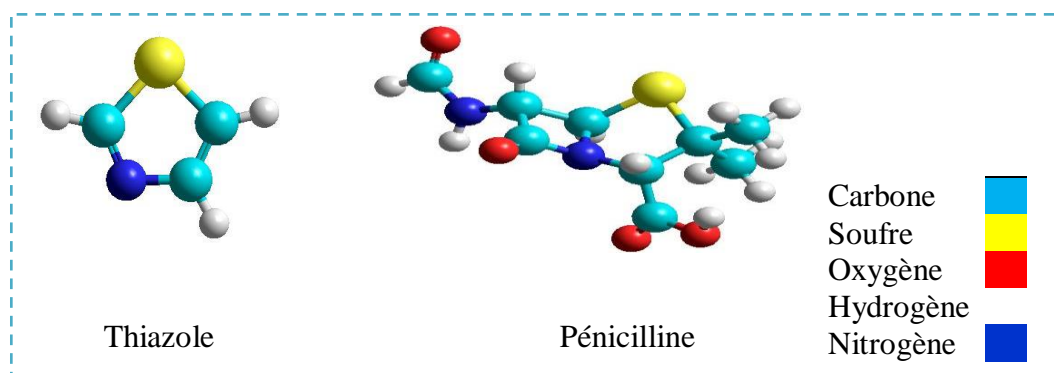
Pour étudier la réactivité chimique du thiazole et la pénicilline et leur dérivées, on va étudier les effets de la substitution du groupe méthyle sur les noyaux de bases du thiazole et de la pénicilline, par les méthodes (mécanique moléculaire, semi empirique, Ab initio).

### III-2. Comparaison structurale et électronique des noyaux de bases du thiazole et de la pénicilline:

Nous avons étudié en détail les paramètres structuraux et électroniques des conformations privilégiées pour des exemples types des noyaux de base de la pénicilline et du thiazole) qui ont les structures suivantes (figure III-1) :



**Figure III-1** : Schéma des structures du noyau de la pénicilline et du thiazole.  
(CHEM DRAW).



**Figure III-2** : Structures de la pénicilline et du thiazole (HyperChem).

On a utilisé les méthodes théoriques de calcul suivantes :

- Mécanique Moléculaire (MM).
- Mécanique quantique : - Ab initio : (base G3-21).
- Semi empirique : PM3.

Le but de notre étude est de calculer les caractéristiques structurales et électroniques avec les différentes méthodes de calcul théorique et d'obtenir une éventuelle similitude entre les résultats des calculs. Les calculs visent les caractéristiques suivantes :

- Les distances entre les atomes liés (Tableaux III-1 ; III-4).
- Les angles de valence formés par trois atomes liés (Tableaux III-2, III-5).
- Les angles dièdres formés par quatre atomes successifs (Tableaux III-3, III-6).
- Les charges, les coordonnées et la masse de chaque atome par la méthode PM3 et la méthode Ab- initio (**annexe B**).

## III-2-1. THIAZOLE :

Tableau III-1 : Distances entre des atomes du Thiazole en Angstrom.

Distance	MM	PM3	Ab initio
S <sub>1</sub> -C <sub>2</sub>	1.81504	1.74868	1.81642
C <sub>2</sub> -N <sub>3</sub>	1.35272	1.32380	1.26958
N <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>	1.36144	1.40891	1.40744
C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	1.34535	1.36796	1.33227
C <sub>5</sub> -S <sub>1</sub>	1.81331	1.72797	1.79525
C <sub>2</sub> -H <sub>6</sub>	1.10095	1.09087	1.06480
C <sub>5</sub> -H <sub>8</sub>	1.10156	1.08859	1.06383
C <sub>4</sub> -H <sub>7</sub>	1.10176	1.09189	1.06497

Tableau III-2 : Angles de valence en degré.

Angle	MM	PM3	Ab initio
S <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	111.135	114.118	114.221
C <sub>2</sub> N <sub>3</sub> C <sub>4</sub>	111.633	111.568	112.819
N <sub>3</sub> C <sub>4</sub> C <sub>5</sub>	121.140	113.387	115.680
C <sub>4</sub> C <sub>5</sub> S <sub>1</sub>	106.430	111.843	110.664
C <sub>5</sub> S <sub>1</sub> C <sub>2</sub>	89.661	89.083	86.615

Tableau III-3 : Angle dièdre en degré.

Angle	MM	PM3	Ab initio
S <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> -N <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>	0	0	0
C <sub>2</sub> -N <sub>3</sub> -C <sub>3</sub> -C <sub>5</sub>	0	0	0
N <sub>3</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub> -S <sub>1</sub>	0	0	0
C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub> -S <sub>1</sub> -C <sub>2</sub>	0	0	0
C <sub>5</sub> -S <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> -N <sub>3</sub>	0	0	0

On remarque que les valeurs des angles dièdres (tableau III-3) sont égales à zéro dans tous les cas, donc, on peut conclure que la forme géométrique du thiazole est **plane**.



**Exemples :**

- L'angle dièdre  $S_1-C_2-N_3-C_4 = 0^\circ$  par la mécanique moléculaire,  $0^\circ$  par la méthode PM3 et  $0^\circ$  par la méthode Ab initio.

Aussi, l'angle dièdre  $C_5-S_1-C_2-N_3 = 0^\circ$  par la mécanique moléculaire,  $0^\circ$  par la méthode PM3 et de  $0^\circ$  par la méthode Ab initio.

- Les valeurs des distances entre les atomes liés sont plus proches des valeurs de références (tableau III-1-).

- Les écarts entre les résultats obtenus par les méthodes de calcul MM et Ab initio varient de 0.0013 Å à 0.0831 Å pour les distances, ils varient de  $1.186^\circ$  à  $5.460^\circ$ , pour les angles de valences et il n'y a pas de différence entre les angles dièdres. Vu les résultats obtenus on peut conclure qu'il y a une similitude entre les résultats de calcul par les différentes méthodes.

- On remarque aussi dans les résultats de calcul par la méthode PM3, que la valeur la plus élevée de la charge nette positive des atomes est celle du soufre n°1 (0.281) et la valeur la plus négative est celle de l'atome du carbone  $C_5$  (-0.332) ; ceci s'explique par l'existence d'un dipôle très important dans la molécule du thiazole.

**III-2-2: Noyau de base de la pénicilline :****Tableau III-4 : Distances entre les atomes en Angstrom:**

Distance	MM	PM3	Ab initio
$S_1-C_2$	1.79648	1.82992	1.90486
$C_2-C_3$	1.54652	1.53238	1.55129
$C_3-N_4$	1.45240	1.47542	1.45393
$N_4-C_5$	1.47309	1.52642	1.47050
$C_5-S_1$	1.79341	1.82507	1.89886
$C_5-C_6$	1.56742	1.54851	1.55536
$C_6-C_7$	1.51852	1.52700	1.54796
$C_7-N_4$	1.42995	1.48329	1.40577

**Tableau III-5:Angles de valence en degré :**

Angle	MM	PM3	Ab initio
S <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>	107.126	109.386	106.296
C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub> -N <sub>4</sub>	105.086	110.452	106.304
C <sub>3</sub> -N <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	114.521	113.440	117.509
N <sub>4</sub> -C <sub>5</sub> -S <sub>1</sub>	108.850	109.176	104.904
N <sub>4</sub> -C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub>	88.322	89.118	88.501
C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub> -C <sub>7</sub>	86.392	88.321	85.350
C <sub>6</sub> -C <sub>7</sub> -N <sub>4</sub>	91.859	91.558	91.178
C <sub>7</sub> -N <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	93.380	90.771	93.972
C <sub>5</sub> -S <sub>1</sub> -C <sub>2</sub>	91.773	93.538	92.341

**Tableau III-6:Angles dièdres en degré :**

Angle	MM	PM3	Ab initio
S <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub> -N <sub>4</sub>	37.0988	21.1656	32.4577
C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub> -N <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	30.0271	19.7358	39.7477
C <sub>3</sub> -N <sub>4</sub> -C <sub>5</sub> -S <sub>1</sub>	9.6525	9.3585	25.9354
N <sub>4</sub> -C <sub>5</sub> -S <sub>1</sub> -C <sub>2</sub>	11.6863	2.8544	3.2541
C <sub>5</sub> -S <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>	28.2767	13.6494	16.7311
N <sub>4</sub> -C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub> -C <sub>7</sub>	1.5407	3.5456	7.1038
C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub> -C <sub>7</sub> -N <sub>4</sub>	1.5874	3.6497	7.4318
C <sub>6</sub> -C <sub>7</sub> -N <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	1.6887	3.7013	7.8562
C <sub>7</sub> -N <sub>4</sub> -C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub>	1.6358	3.6489	7.8196

Le noyau de base de la pénicilline est constitué par deux cycles : le premier cycle est composé de cinq atomes et le deuxième cycle de quatre atomes. Donc ; on va étudier chaque cycle tout seul. Pour le premier cycle, on remarque que les résultats obtenus par les trois méthodes de calcul (mécanique moléculaire, semi-empirique PM3, Ab initio) sont proches, par Exemples:

L'angle dièdre S<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-N<sub>4</sub> = 37.0988 ° par la mécanique moléculaire, 21.1656° par la méthode PM3 et 32.4577° par la méthode Ab initio. Aussi, l'angle dièdre C<sub>5</sub>-S<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> = 28.2767 ° par la mécanique moléculaire, 13.6494 ° par la méthode PM3 et de 16.7311° par la méthode Ab initio.

Pour le deuxième cycle, on remarque que les résultats obtenus par les trois méthodes de calcul sont proches, par exemples: L'angle dièdre C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub>-N<sub>4</sub> = 1.58743 ° par la mécanique moléculaire,

3.64976 ° par la méthode PM3 et de 7.4318 ° par la méthode Ab initio. Aussi l'angle dièdre C<sub>7</sub>-N<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> = 1.63585 ° par la mécanique moléculaire, 3.64899 ° par la méthode PM3 et de 7.81969° par la méthode Ab initio.

On remarque, que la valeur la plus élevée de la charge nette positive des atomes par la méthode PM3 est celle du carbone n°7 (0.282) et la valeur la plus négative est celle de l'atome d'oxygène (O) (-0.273) ; ceci s'explique par l'existence d'un dipôle très important dans la molécule du noyau de base de la pénicilline.

Les écarts entre les résultats obtenus par les méthodes de calcul MM et Ab initio varient de 0.00153 Å à 0.10838 Å pour les distances, ils varient 0.179 ° à 3.964° pour les angles de valences et varient de 4.641 ° à 16.282 ° les angles dièdres. Vu les résultats obtenus on peut conclure qu'il y a une similitude entre les résultats de calcul par les différentes méthodes.

L'étude géométrique permet de voir clairement que la forme générale de la pénicilline est pseudo chaise. (Figure III-3). Les valeurs des distances entre les atomes liés et non liés sont proches des valeurs de référence (Tableaux III-4).

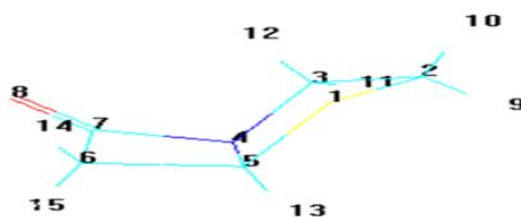


Figure III-3 : La forme pseudo chaise de pénicilline

### III-3. Etude de l'effet du substituant sur les noyaux de base de la pénicilline et du thiazole:

#### III-3-1. substitution du noyau du thiazole:

Dans cette partie, on va étudier les effets de la substitution du groupe méthyle sur le noyau de base du thiazole par les différentes des méthodes de calcul : Semi empirique PM3 et Ab initio, (base G3-21).

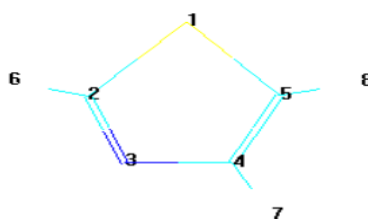


Figure III-4 : Schéma du noyau de thiazole.

**Tableau III-7. Valeurs énergétiques pour les différentes substitutions du noyau du thiazole par PM3 et Ab initio.**

COMPOSES	$\Delta H_f$ (kcal/mol)	HOMO (ev)/PM3	LUMO (ev)/ PM3	$\Delta E$ (ev)	HOMO (ev)/ Ab initio	LUMO (ev)/ Ab initio	$\Delta E$ (ev)/ Ab initio	$\mu$ (debye)
(1) Thiazole	40.183	-10.013	-0.605	9.408	-9.892	3.112	13.004	1.252
(2) Méthyl-2thiazole	32.673	-9.801	-0.579	9.222	-9.526	3.317	12.843	1.039
(3) Méthyl-4thiazole	30.363	-9.686	-0.524	<b>9.162</b>	-9.492	3.316	<b>12.808</b>	1.036
(4) Méthyl-5thiazole	32.476	-9.922	-0.595	9.327	-9.583	3.279	12.862	1.520
(5) Diméthyl- 2,4thiazole	22.899	-9.516	-0.502	<b>9.014</b>	-9.177	3.511	<b>12.688</b>	0.757
(6) Diméthyl- 2,5thiazole	25.004	-9.673	-0.570	9.103	-9.233	3.474	12.707	1.239
(7) Diméthyl- 4,5thiazole	22.674	-9.588	-0.520	9.068	-9.227	3.463	12.690	1.383
(8) Triméthyl-2, 4,5thiazole	15..271	-9.401	-0.495	<b>8.906</b>	-8.926	3.650	<b>12.576</b>	1.032

**Tableau III-8. Valeurs des charges nettes pour les différentes substitutions du thiazole par la méthode Ab initio.**

Position	Composés							
	1	2	3	4	5	6	7	8
S <sub>1</sub>	0.510	0.515	0.506	0.516	0.513	0.523	0.512	0.521
C <sub>2</sub>	-0.220	0.005	-0.219	-0.215	0.005	0.012	-0.216	0.009
N <sub>3</sub>	-0.555	-0.596	-0.574	-0.561	-0.614	-0.603	-0.580	-0.621
C <sub>4</sub>	0.074	0.080	0.287	0.089	0.296	0.094	0.301	0.309
C <sub>5</sub>	-0.663	-0.664	-0.656	-0.489	-0.658	-0.487	-0.484	-0.485
Méthyl-C <sub>2</sub>	-	-0.635	-	-	-0.637	-0.635	-	-0.636
Méthyl-C <sub>4</sub>	-	-	-0.601	-	-0.603	-	-0.601	-0.603
Méthyl-C <sub>5</sub>	-	-	-	-0.606	-	-0.608	-0.607	-0.608

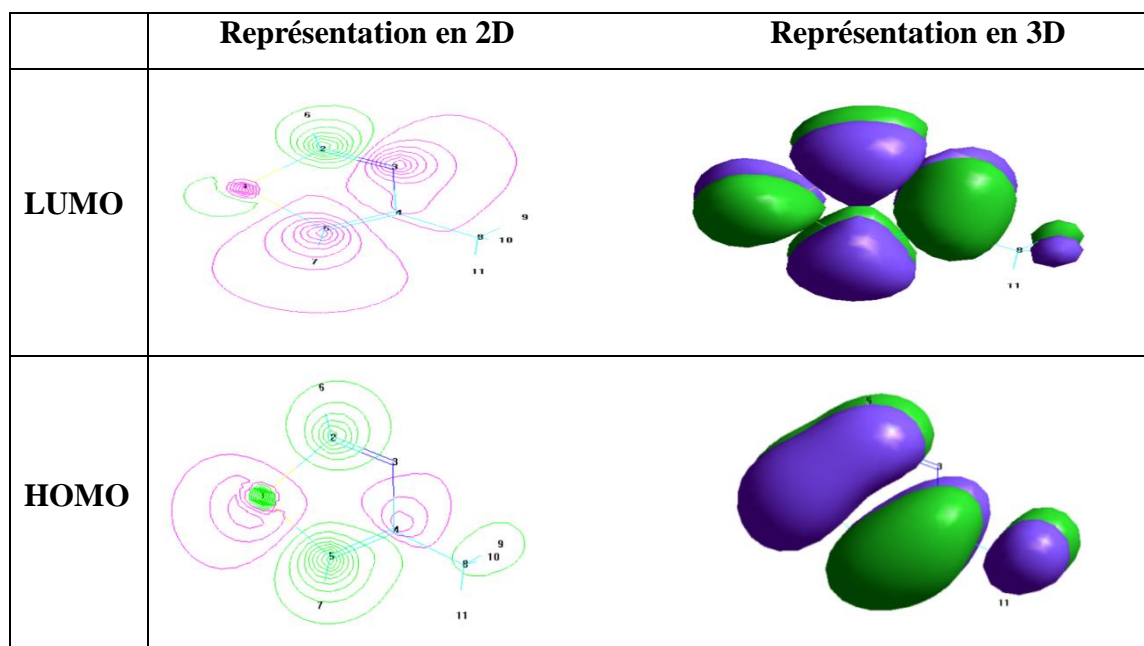
Les valeurs calculées des systèmes substitués méthyliques du thiazole sont indiquées dans les tableaux III-7 et Tableau III-8:

Dans le tableau III-7, les chaleurs de formation, les moments dipolaires, les orbitales moléculaires HOMO, LUMO, et leur différence  $\Delta E$  qui se rapporte au thiazole et ses dérivés.

On remarque que la chaleur de formation diminue approximativement de 7.510 kcal/mol pour chaque addition d'un groupement méthyle.

- Dans les thiazoles monosubstitués, le composé(3), (méthyl-4thiazole) présente la valeur maximale de la charge positive sur le carbone(4) (0.287) tableau III8, donc le composé 3 est préféré pour subir une attaque nucléophile.

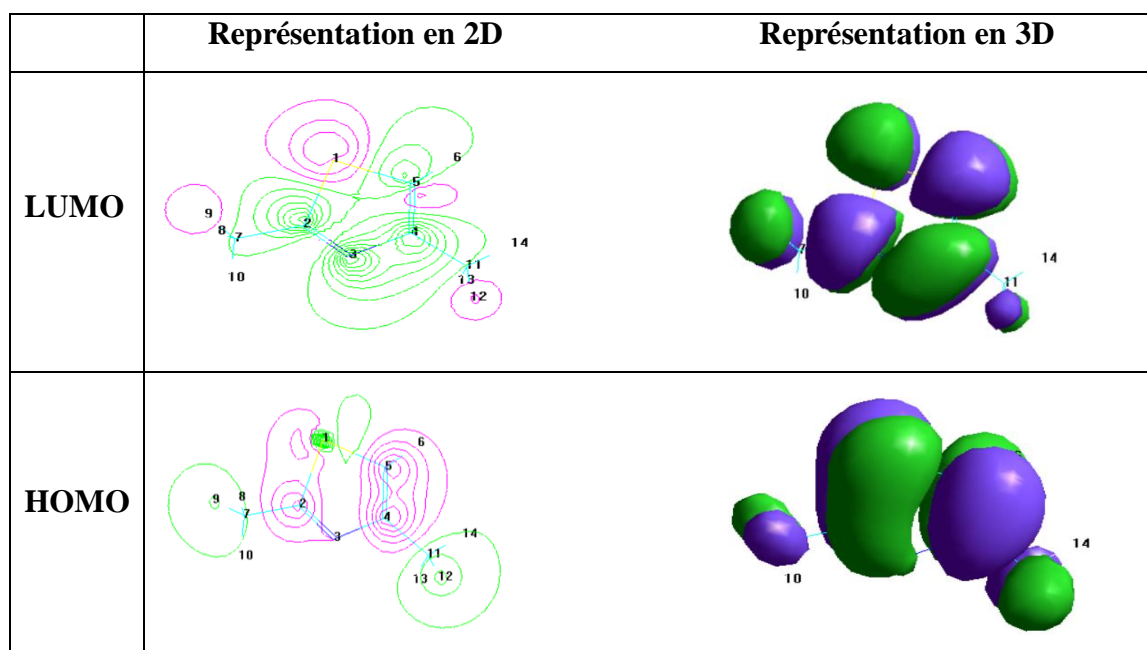
- Ceci est conforté par un gap HOMO-LUMO le plus faible (9.162ev/ PM3, 12.808ev /Ab initio) (Tableau III-7). (Figure: III-5).



**Figure III-5:** Les orbitales moléculaire HOMO et LUMO du méthyl-4 thiazole.

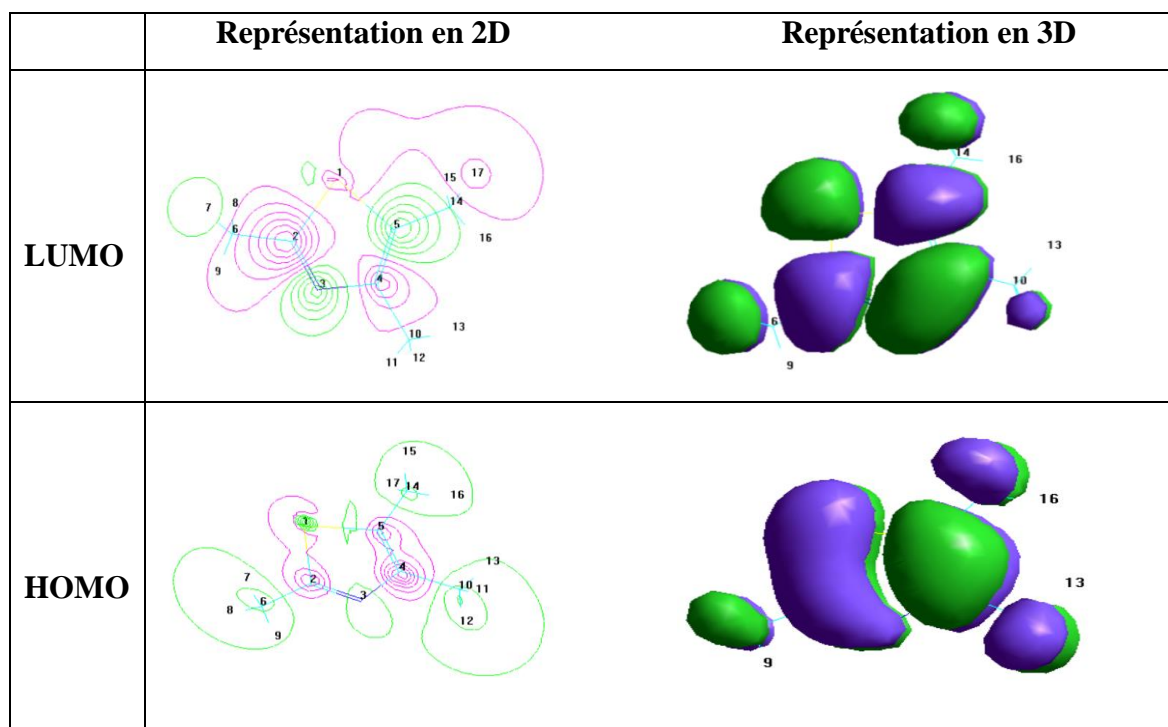
Le soufre présente la charge positive importante, il favorise une attaque nucléophile. (Tableau III-8).

Dans les thiazoles disubstitués, le composé (5), (diméthyl-2, 4thiazole) est le plus actif chimiquement que les deux autres composés (6,7), il présente la valeur la plus faible du gap (HOMO-LUMO) (9.014ev/ PM3, 12.688ev/ Ab initio) (Tableau III-7) et on présente aussi un moment dipolaire important (Figure III-6).



**Figure III-6:** Les orbitales moléculaire HOMO et LUMO du diméthyl-2,4thiazole.

Enfin, on a comparé les composés monosubstitués, di-substitués et tri-substitués, on trouve que le composé (8) (triméthyl-2,4,5 thiazole) est le plus actif, il présente un gap le plus faible que tous les thiazoles (HOMO –LUMO) (8.906ev/ PM3, 12.576ev/ Ab initio) (tableau III-7 ), (figure III-7 ).



**FigureIII-7:** Les orbitales moléculaire HOMO et LUMO du triméthyl-2,4,5 thiazole.

Le composé(8) présente la plus grande charge positive sur l'atome de soufre et la grande charge négative sur l'azote, donc ce sont les plus privilégiées d'être des sites qui subissent des attaques nucléophiles et électrophiles.

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.

### III-3-2. Substitution du noyau de la pénicilline:

On va étudier les effets de la substitution du groupe méthyle sur le noyau de base de la pénicilline par les différentes méthodes de calcul :

- Semi empirique/PM3 et Ab initio (base G3-21).

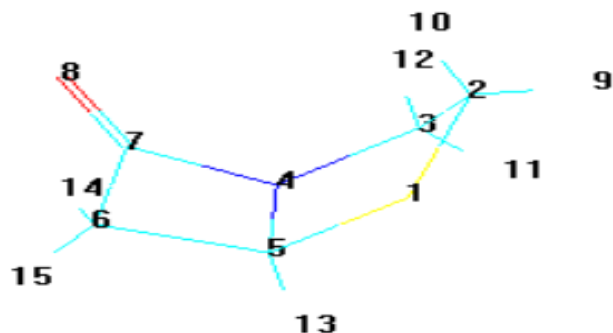


Figure III-8 : Schéma du noyau de base des pénicillines.

Tableau III-9. Valeurs énergétiques pour les différentes substitutions de la pénicilline par les méthodes: PM3 et Ab initio.

Composés	PM3					Ab-initio		
	$\Delta H_f$ (kcal/mol)	HOMO (ev)	LUMO (ev)	$\Delta E$ (ev)	$\mu$ (debye)	HOMO (ev)	LUMO (ev)	$\Delta E$ (ev)
Noyau	-13.969	-9.386	-0.009	9.377	0.986	-9.697	4.515	14.212
(1)Methyl-2pénicilline /C <sub>2</sub> (endo)	-18.224	-9.424	-0.008	9.416	1.070	-9.612	4.535	14.147
(2)Methyl-3pénicilline /C <sub>3</sub> (exo)	-19.551	-9.344	0.031	9.375	1.011	-9.650	4.533	14.183
(3) Methyl-5pénicilline /C <sub>5</sub> (exo)	-19.550	-9.381	-0.043	<b>9.338</b>	1.104	-9.610	4.561	<b>14.171</b>
(4)Methyl-6pénicilline /C <sub>6</sub> (endo)	-18.496	-9.330	0.009	9.339	0.963	-9.636	4.635	14.271
(5)Dimethyl- 2,3pénicilline	-23.652	-9.383	0.034	9.417	1.069	-9.567	4.555	14.122
(6)Dimethyl- 5,6pénicilline	-23.807	-9.329	-0.027	<b>9.302</b>	1.069	-9.560	4.553	<b>14.113</b>
(7)Dimethyl- 3,5pénicilline	-25.271	-9.340	-0.003	9.337	1.202	-9.573	4.573	14.146
(8)Dimethyl- 2,5pénicilline	-23.753	-9.425	-0.041	9.384	1.095	-9.529	4.594	14.123
(9)Dimethyl- 2,6pénicilline	-23.087	-9.368	0.012	9.380	1.074	-9.548	4.651	14.199
(10)Dimethyl- 3,6pénicilline	-24.089	-9.288	0.051	9.339	0.964	-9.591	4.642	14.233

\*exo/endo par rapport au groupement carbonyle.

**Tableau III-10.a** Valeurs des charges nettes pour les différentes substitutions du noyau pénicilline par la méthode Ab initio (1-4).

Positions	Composés				
	Noyau	1	2	3	4
S <sub>1</sub>	0.271	0.280	0.266	0.287	0.273
C <sub>2</sub>	-0.681	-0.545	-0.649	-0.680	-0.680
C <sub>3</sub>	-0.186	-0.158	-0.065	-0.186	-0.186
N <sub>4</sub>	-0.756	-0.765	-0.750	-0.749	-0.765
C <sub>5</sub>	-0.248	-0.246	-0.250	-0.138	-0.220
C <sub>6</sub>	-0.541	-0.543	-0.542	-0.515	-0.432
C <sub>7</sub>	0.842	0.852	0.843	0.843	0.885
O <sub>8</sub>	-0.588	-0.595	-0.590	-0.592	-0.595
Methyl	-	-0.564	-0.553	-0.535	-0.567

**Tableau III-10.b** Valeurs des charges nettes pour les différentes substitutions du noyau pénicilline par la méthode Ab initio (5-10).

Positions	Composés					
	5	6	7	8	9	10
S <sub>1</sub>	0.277	0.290	0.286	0.297	0.281	0.267
C <sub>2</sub>	-0.515	-0.679	-0.651	-0.544	-0.544	-0.648
C <sub>3</sub>	-0.037	-0.186	-0.062	-0.158	-0.156	-0.064
N <sub>4</sub>	-0.759	-0.756	-0.737	-0.755	-0.773	-0.758
C <sub>5</sub>	-0.247	-0.113	-0.143	-0.137	-0.217	-0.221
C <sub>6</sub>	-0.544	-0.404	-0.516	-0.516	-0.431	-0.432
C <sub>7</sub>	0.854	0.885	0.840	0.853	0.894	0.886
O <sub>8</sub>	-0.597	-0.598	-0.593	-0.600	-0.603	-0.597
Methyl	-0.564	-0.532	-0.559	-0.565	-0.567	-0.552
Methyl	-0.551	-0.566	-0.538	-0.535	-0.571	-0.567

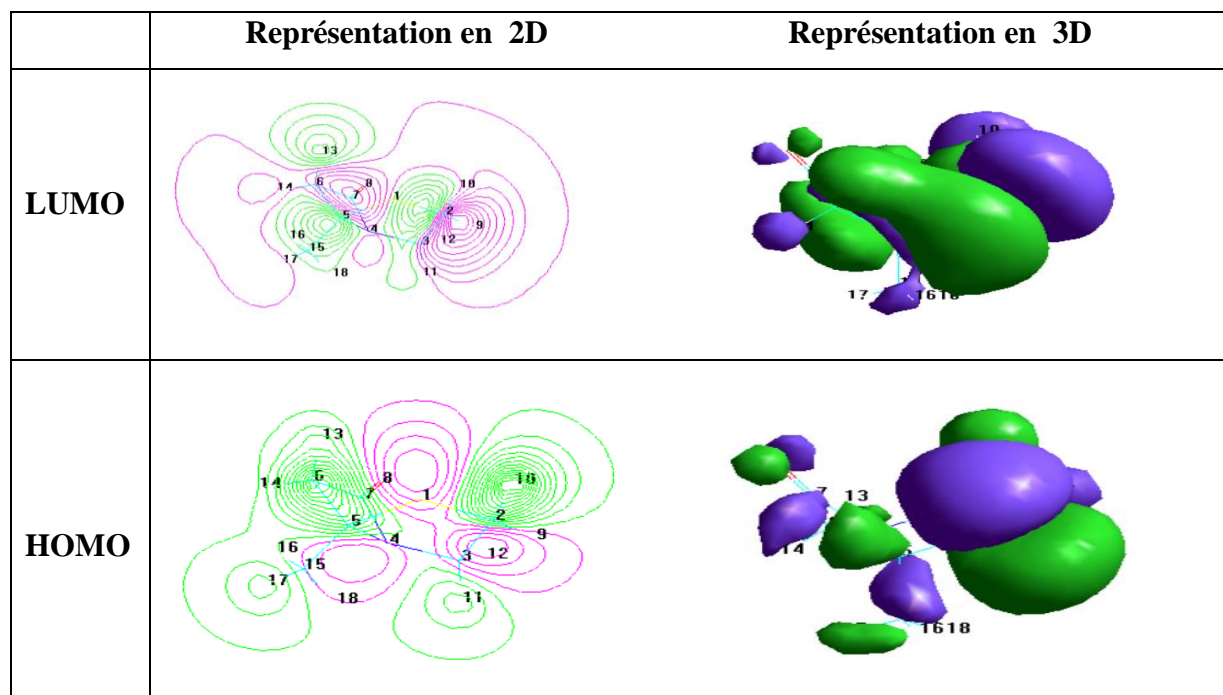
- Les valeurs calculées des systèmes substitués méthyliques de la pénicilline sont indiquées dans les tableaux (Tableau III-9) et (Tableau III-10).

Dans le tableau III-9, les chaleurs de formation, les moments dipolaire, HOMO/ LUMO, et leur différence  $\Delta E$  qui se rapporte à la pénicilline et ses dérivés.

- La chaleur de formation en valeur absolue a augmenté approximativement de 5.582kcal/mol pour chaque addition d'un groupement méthyle mais diminué en valeur algébrique.

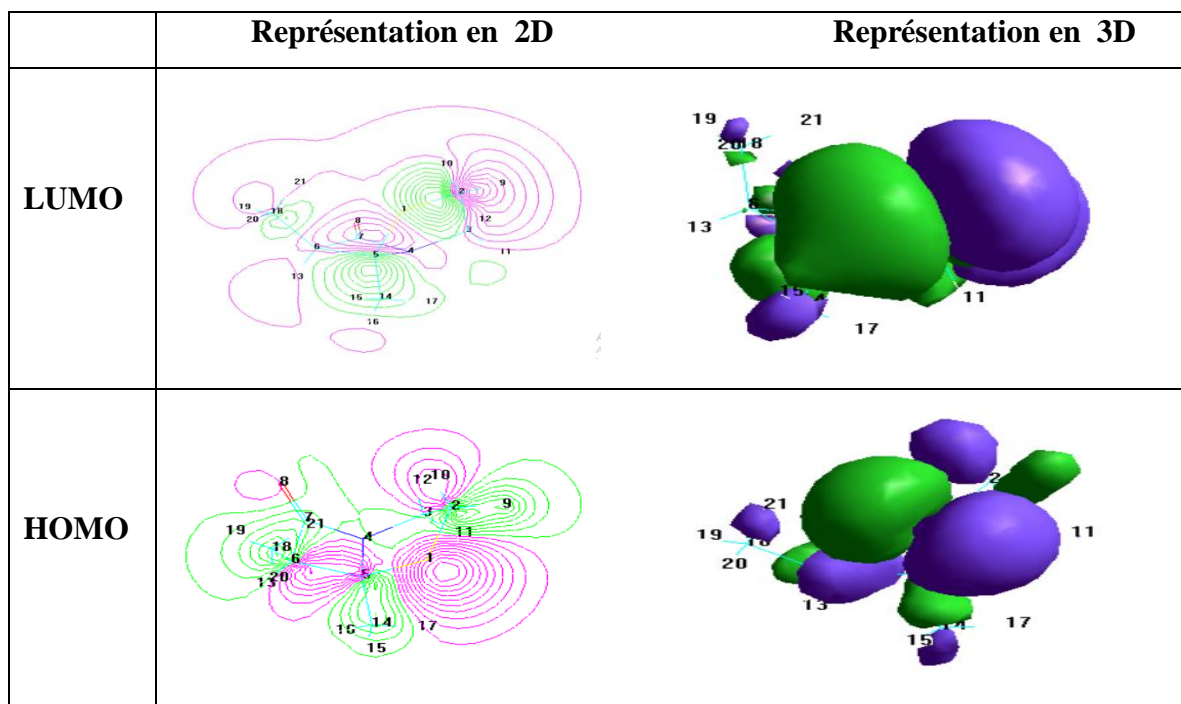


- Dans les pénicillines monosubstitués, le composé (3) (méthyl-5pénicilline) est plus active chimiquement que les composés 1,2 et 4 le carbone C<sub>7</sub> dans le composé (3) présente de la charge positive maximale (0.843), donc il est le préféré pour subir une attaque nucléophile. Ceci est conforté par un gap HOMO-LUMO le plus bas (9.338ev/ PM3, 14.171ev/ Ab initio), (Tableau III-9). (Figure III-9).



**Figure III-9:** Les orbitales moléculaire HOMO et LUMO du méthyl-5pénicilline.

Dans les pénicillines disubstitués, le composé(6), (diméthyl -5,6pénicilline) est le plus actif chimiquement par rapport les autres composés, il présente le plus faible gap HOMO-LUMO (9.302ev/ PM3, 14.113ev/ Ab initio) (Tableau III-9) et un moment dipolaire important. (Figure III-10)



**Figure III-10** : Les orbitales moléculaire HOMO et LUMO de la diméthyl-5,6 pénicilline.

Le carbone C<sub>7</sub> dans le composé (6) présente la charge positive maximale (0.885), il est le plus préféré pour subir une attaque nucléophile mais les charges négatives les plus importantes présentent sur l'azote et l'oxygène, les deux atomes favorisent des attaques électrophile.

#### III-4. COMPARAISON STRUCTURALE DES PENICILLINES ET DES THIAZOLES

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 [3,6].

De nombreuses corrélations ont été établies entre l'activité biologique d'une molécule et la surface accessible de certains de ses substituant non polaires. La surface accessible et la lipophilie de groupements non polaires sont très étroitement liées [7,8].

La représentation volumique d'une molécule : forme, volume et surface accessible au milieu (solvant, récepteur), permet une approche de la complémentarité des interactions drogues-récepteur est assurée lorsqu'il y a ajustement optimal de la surface de contact des deux partenaires [9].

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 antibiotiques pour lutter contre le phénomène qui a pris récemment de l'ampleur, qui est la résistance des bactéries aux antibiotiques.

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

Deux paramètres caractérisant l'hydrophobicité (lipophilie) d'un composé sont: le coefficient de partition (Log P) entre l'octanol et l'eau d'une part et la balance amphiphilique (hydrophile/hydrophobe) à l'interface lipide/eau d'autre part [10].

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 fragmentables.

#### III-4-1. Comparaison des thiazoles:

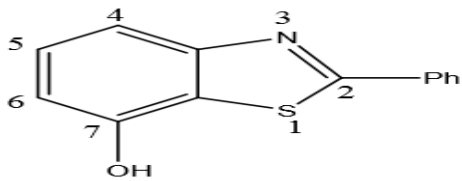
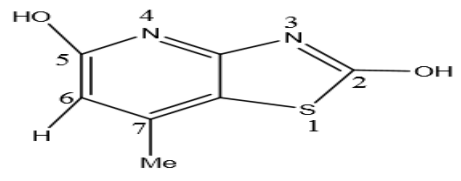
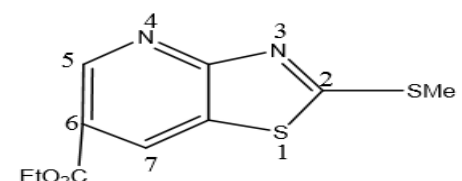
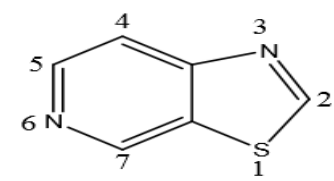
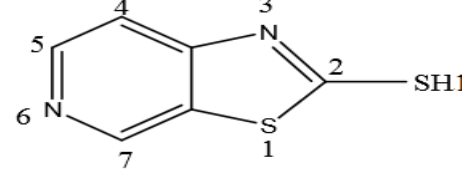
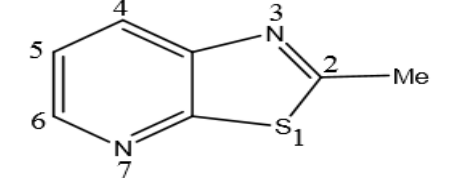
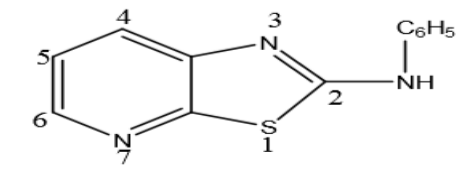
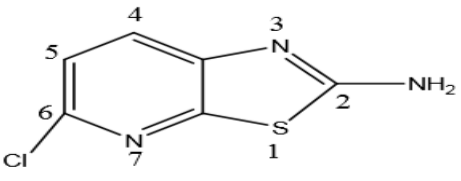
On a fait une comparaison structurale entre les huit composés .On a trouvé une différence dans la position de l'atome d'azote et les radicaux.

Les thiazolopyridines 110, 104,100 sont constituées par le même noyau de base, mais elles se différent dans les radicaux, pour la thiazolopyridine110 présente le groupe phényle au carbone C2 et une fonction d'alcool au carbone C7, la thiazolopyridine104 présente un groupe méthyl au carbone C7et deux fonctions d'alcool aux carbones (C2, C5).

La thiazolopyridine100 présente le groupe méthysulfanyl au carbone C2et une fonction hydroxy au carbone C6.

Les thiazolopyridines140, 126 ,124 sont constituées par le même noyau de base. La thiazolopyridine140 présente un groupe de méthyl au carbone C2 et la thiazolopyridine126 présente un groupe d'aminophenyl au carbone C2 et la thiazolopyridine 124 présent un groupe d'amino au carbone C2 et un composé halogéné (chlore) au carbone C6. Les autres thiazolopyridines (136, 128) sont constituées par le même noyau de base, mais le seul différence, c'est le groupe thiol sur la thiazolopyridine128.

La Représentation structurale des composés des dérivés du thiazole schématisé dans la figure suivant:

 <p>thiazolopyridine:110. 2-phenyl-1,3benzothiazol-7-ol</p>	 <p>thiazolopyridine: 104. 7-methylthiazolo[4,5-b]pyridine-2,5diols</p>
 <p>thiazolopyridine:100. Ethyl-2-(methylthio)thiazolo[4,5-b]pyridine-6-carboxylate</p>	 <p>thiazolopyridine : 136. thiazolo[5,4-c]pyridine</p>
 <p>thiazolopyridine:128. thiazolo[5,4-c]pyridi-2-thiol</p>	 <p>thiazolopyridine: 140. 2-methylthiazolo[5,4-b]pyridine</p>
 <p>thiazolopyridine:126. N-phenyl[1,3]thiazolo[5,4-b]pyridin-2-amine</p>	 <p>thiazolopyridine:124. 5-chlorothiazolo[5,4-b] pyridin-2-amine</p>

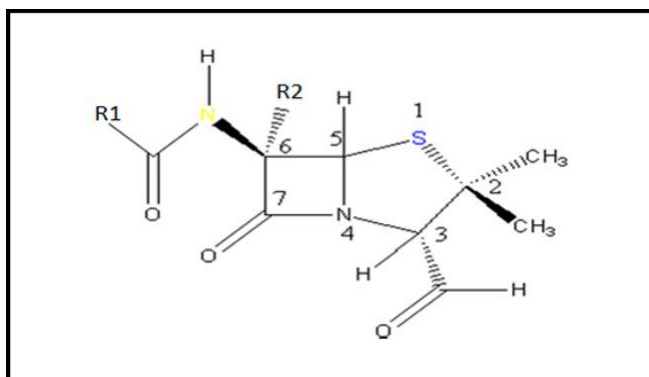
**Figure III-11** : La Représentations structurales des thiazolopyridines.

**III-4-2. Comparaison des pénicillines:**

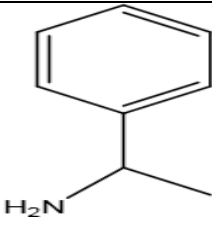
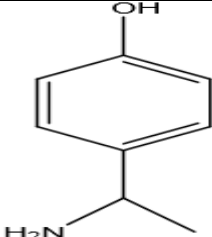
La pénicilline G présente un groupe benzyl, la pénicilline V présente le groupe phénoxy-méthyle. La Méthicilline présente le diméthoxybenzyl, L'oxacilline présente les groupes (phényl, méthyl-5-isoxazol), la Temocilline présente les groupes (méthoxy, thiophène et acétate de sodium).

La carbenicilline présente un groupe benzyle et une fonction carboxy, l'amoxicilline présente les groupes (amino, hydroxyphényl). L'ampicilline présente le groupe aminophényl.

La Représentation structurale des composés des dérivés de la pénicilline est schématisée dans la figure suivante:



**Figure III-12 :** Noyau de base de pénicilline

Nom générique	R1	R2
Pénicilline	H	H
Ampicilline		H
Amoxicilline		H

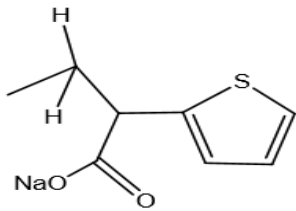
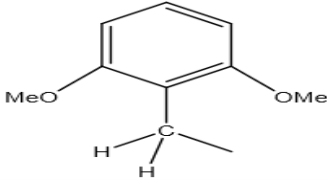
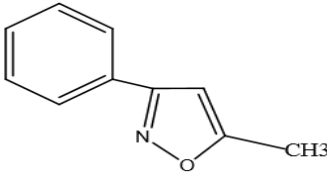
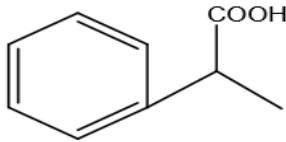
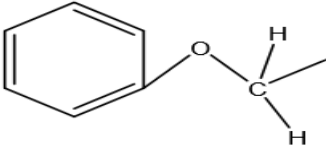
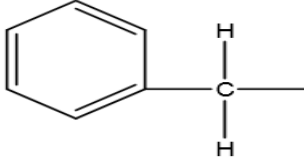
Temocilline		OCH <sub>3</sub>
Methicilline		H
Oxacilline		H
Carbenicilline		H
Pénicilline V		H
Pénicilline G		H

Figure III-13 : La Représentation structurales des pénicillines.

### III -5. Modélisation des conformations des pénicillines et des Thizolopyrridines une interface hydrophobe / hydrophile

#### III-5. Etude des paramètres amphiphiliques:

L'estimation des paramètres amphiphiles a été réalisée par la méthode QSAR en utilisant le logiciel HyperChem 8.06 [11] pour un calcul des paramètres à l'interface octanol/eau.

La polarisabilité a été calculée à l'aide d'une formule empirique par addition d'incrément atomiques suivant la méthode de Miller [12], avec une précision sur le calcul de 3%. Dans les tableaux III-11 et III-12 sont rassemblés les paramètres amphiphiles.

**Tableau III-11:** Paramètres amphiphiles des thiazoles.

Thiazoles	Volume Moléculaire (Å <sup>3</sup> )	Surface Moléculaire (Å <sup>2</sup> )	Masse Moléculaire (uma)	LogP	Energie d'hydratation (Kcal/mol)	Polarisabilité (Å <sup>3</sup> )
<b>Thiazolopyridine136</b>	403.36	201.16	136.17	-1.67	-5.99	14.72
<b>Thiazolopyridine140</b>	459.50	241.25	150.20	0.23	-4.10	16.56
<b>Thiazolopyridine128</b>	463.41	241.03	168.23	-0.63	-7.30	17.72
<b>Thiazolopyridine104</b>	498.35	264.40	182.20	1.51	-17.14	17.83
<b>Thiazolopyridine124</b>	488.50	244.67	185.63	1.14	-10.02	18
<b>Thiazolopyridine110</b>	651.04	313.91	227.28	0.14	-9.55	25.73
<b>Thiazolopyridine126</b>	655.17	311.41	227.28	1.04	-8.19	25.73
<b>Thiazolopyridine100</b>	702.15	397.24	254.32	1.08	-4.71	25.78

**Tableau III-12 :** Paramètres amphiphiles des pénicillines.

Pénicillines	Volume Moléculaire (Å <sup>3</sup> )	Surface Moléculaire (Å <sup>2</sup> )	Masse Moléculaire (uma)	LogP	Energie d'hydratation (Kcal/mol)	Polarisabilité (Å <sup>3</sup> )
<b>Pénicilline</b>	651.47	379.53	244.27	-1.14	4.57	22.34
<b>Pénicilline G</b>	919.56	488.40	334.39	0.15	-10.37	33.38
<b>Pénicilline V</b>	953.72	519.75	350.39	-0.62	-12.40	34.47
<b>Ampicilline</b>	941.21	461.01	349.40	-0.63	-13.92	35.18
<b>Amoxicilline</b>	964.60	494.65	365.40	-1.65	-20.22	35.82
<b>Carbenicilline</b>	981.28	501.52	378.40	-0.06	-16.58	36.39
<b>Methicilline</b>	1005.51	532.36	380.42	-1.77	-11.13	36.94
<b>Temocilline</b>	1012.66	510.48	436.43	-0.53	-14.57	38.19
<b>Oxacilline</b>	1046.03	519.64	401.44	0.74	-14.04	39.94

A lumière de ces résultats, on remarque que les valeurs de la polarisabilité sont généralement proportionnelles aux valeurs des surfaces et des volumes, l'ordre croissant de la polarisabilité pour les thiazolopyridines et les pénicillines comme dans les deux tableaux (III-11, III-12).

Pour les thiazoles l'ordre décroissant est : Thiazolopyridine 100, Thiazolopyridine 126, Thiazolopyridine 110, Thiazolopyridine 124, Thiazolopyridine 104, Thiazolopyridine 128 Thiazolopyridine140, Thiazolopyridine 136. Pour les pénicillines l'ordre décroissent est : Oxacilline, Temocilline, Methicilline, Carbenicilline, Amoxicilline, Ampicilline, Pénicilline V, Pénicilline G, Pénicilline.

L'ordre de la polarisabilité est différent par rapport l'ordre les volumes et l'ordre des surfaces ; cela est dû essentiellement au repliement des surfaces de quelque structures par rapport à la majorité des structures étendus. Ceci s'explique aussi par la relation entre la polarisabilité et le volume, pour les molécules relativement non polaires. Ces derniers sont liés directement, car les centres de gravité des charges négatives et positives, en absence de champ extérieur se coïncident et le moment dipolaire de la molécule est nul. La polarisabilité de la molécule ne dépend que de son volume, l'agitation thermique des molécules non polaires n'a aucune influence sur l'apparition de moments dipolaires dans ces molécules, donc la polarisabilité ne dépend pas de la température. Par contre pour les molécules polaires, la polarisabilité de la molécule ne dépend pas uniquement du volume mais dépend aussi d'autres facteurs à savoir la température, en raison de la présence du dipôle permanent [13].

On remarque aussi que la surface et le volume de distribution de ces molécules sont très importants. Nous avons trouvé que les surfaces varient de 201.16 à 397.24 Å<sup>2</sup> pour les thiazolopyridines et 379.53 à 532.36Å<sup>2</sup> pour les pénicillines. Ces antibiotiques ont une grande variation de volume de distribution, le volume pour les thiazolopyridines varie de 403.36 à 702.15 Å<sup>3</sup> et pour les pénicillines varie de 651.47 à 1046.03 Å<sup>3</sup>. (Tableau III-11, III-12).

L'énergie d'hydratation en valeur absolus, la plus importante dans les thiazolopyridines est celle de thiazolopyridine104 (17.14kcal/mol) et la plus faible est celle de la thiazolopyridine140 (4.10kcal/mol) et la plus importante dans les pénicillines est celle d'amoxicilline (20.22kcal/mol) et la plus faible est celle de la pénicilline (4.57kcal/mol).

La thiazolopyridine104 possède trois sites accepteurs et deux donneurs de proton (2 sites donneurs du 1er degré (2OH), 3 sites accepteurs de 2ème degré (2N, 1S)) mais la thiazolopyridine 140 possède trois sites accepteurs de proton de 2ème degré (2N, 1S). L'amoxicilline possède quatre sites donneurs de proton (2 sites donneurs de 1er degré (2OH) ,2 sites donneurs de 2eme degré



(2NH)) et cinq sites accepteurs de proton (3 sites accepteurs de 1er degré (3CO), 2 sites accepteurs de 2eme degré (N,S)) mais la pénicilline possède un site donneur de proton ( un site de 2eme degré (NH) ) et cinq sites accepteurs de proton (3 sites accepteurs de 1er degré (3CO), 2 sites accepteurs de 2eme degré (N,S)).

Dans les thiazolopyridines et les pénicillines, la différence essentielle entre la première molécule et la dernière molécule qui a la valeur d'énergie d'hydratation la plus faible est le manque des sites donneurs de protons. Ces propriétés favorise les premiers composés des thiazoles et des pénicillines qui ont des activités biologiques toxiques vis-à-vis des bactéries, non seulement par la fixation sur le récepteur, mais en plus l'active, c'est-à-dire il déclenche une série de réactions enzymatiques. Il s'agit donc d'un antagoniste par rapport au récepteur.

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. Les premiers correspondent au complexe avec la plus forte liaison hydrogène. Ces molécules hydratées se déshydratent au moins partiellement avant et lors de leurs interactions. Ces interactions de faible énergie, que l'on observe notamment entre les messagers et les récepteurs, sont généralement réversibles. [9]

Le LogP est égal au logarithme du rapport des concentrations de la substance étudiée dans l'octanol et dans l'eau.  $\text{LogP} = \text{Log} (\text{Coct}/\text{Ceau})$ . Cette valeur permet d'appréhender le caractère hydrophile ou hydrophobe (lipophile) d'une molécule. En effet, si LogP est positif et très élevé, cela exprime le fait que la molécule considérée est bien plus soluble dans l'octanol que dans l'eau, ce qui reflète son caractère lipophile, et inversement. Une valeur de  $\text{LogP}=0$  signifie que la molécule se répartit de manière égale entre les deux phases et  $\text{Coc}=\text{Ceau}$ . [14]

A partir des résultats obtenus dans les deux tableaux, on peut dire que les deux types d'antibiotiques leur caractère sont hydrophiles. La thiazolopyridine 136 présente le coefficient de partage (Log P) le plus bas (-1.67), vient ensuite la thiazolopyridine 128 (-0.63) ; ces molécules sont les produits les plus hydrophiles. Pour les pénicillines, la methicilline présente le coefficient de partage (Log P) le plus bas (-1.77), vient ensuite l'amoxicilline (-1.65) ; ces molécules aussi sont les produits les plus hydrophiles. Quand le coefficient de partage est assez bas, il a pour conséquence une meilleure tolérance gastrique.

**III-6. Conclusion :**

On a réalisé une comparaison structurale et électronique pour des exemples types en employant des différentes méthodes théoriques (MM, PM3, Ab initio) et on a trouvé une similitude entre leurs résultats.

L'étude de l'influence de la substitution sur la pénicilline, qui représente le noyau de base de la plus part des pénicillines antibiotiques, a permis de définir les motifs structuraux intervenant dans les propriétés antibiotiques et tensioactives des nouvelles pénicillines.

Dans les pénicillines monosubstitués, le composé (3) (méthyl-5pénicilline) est plus active chimiquement que les composés 1,2 et 4. Ceci est conforté par un gap HOMO-LUMO le plus bas (9.338ev/ PM3, 14.171ev/ Ab initio). Dans les pénicillines disubstitués, le composé(6), (diméthyl - 5,6pénicilline) est le plus actif chimiquement par rapport les autres composés, il présente le plus faible gap HOMO-LUMO (9.302ev/ PM3, 14.113ev/ Ab initio).

L'étude réalisée sur les thiazoles indique que la substitution du thiazole avec le groupe méthylique n'affecte pas la chaleur de la formation mais les paramètres électroniques dus à la perturbation de charge dans le cycle.

L'étude de l'influence de la substitution sur le thiazole, qui représente le noyau de base du la plus part des thiazoles antibiotiques, a permis de définir les motifs structuraux intervenant dans les propriétés antibiotiques et tensioactives des nouveaux thiazoles. En effet dans ces thiazoles monosubstitués, le composé (3), méthyl-4 thiazole présente le plus faible gap HOMO-LUMO (9.162ev), donc il est le plus actif chimiquement. Dans les thiazoles disubstitués du thiazole, le composé (5), (diméthyl2,4 thiazole) est le plus actif chimiquement que les deux autres composés (6.7), il présente la valeur la plus faible du gap (HOMO-LUMO) (9.014ev/ PM3, 12.688ev/ Ab initio) .

On a comparé les composés monosubstitués , disubstitués et trisubstitués , on a trouvé que le composé triméthyl-2, 4,5thiazole est le plus actif, il présente un gap (HOMO –LUMO) le plus faible que tous les autres thiazoles.

On a fait une comparaison structurale entre les huit composés des thiazolopyridines ; on a trouvé une différence dans la position de l'atome d'azote et les radicaux, on a fait le même travail pour les pénicillines, on a trouvé que tous les composés des pénicillines ont le même noyau de base avec une différence dans 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 dans les thiazolopyridines est celle de thiazolopyridine 104 (17.14 kcal/mol) et la plus importante dans les pénicillines est celle d'amoxicilline (20.22 kcal/mol).

La thiazolopyridine 136 présente le coefficient de partage (Log P) le plus bas (-1.67), vient ensuite la thiazolopyridine 128 (-0.63) ; ces molécules sont les produits les plus hydrophiles. Pour les pénicillines, la méthicilline présente le coefficient de partage (Log P) le plus bas (-1.77), vient ensuite l'amoxicilline (-1.65) ; ces molécules aussi sont les produits les plus hydrophiles. Il se traduit par une meilleure tolérance gastrique.



### III-7.REFERENCES :

1. R. C. Jadulco, thèse de doctorat, Université de Würzburg, 2002.
2. M.Moulin. "Pharmacologie". Editeur Milan Barcelone, Paris.1999.
3. G. Grant W. Richards, "Computational Chemistry", Oxford Chemistry Primers, Oxford, 1995.
4. R. E. Taylor, Y. Chen, and A. Beatty, J. Am. Chem. Soc.,2003, 125, 26
5. P. D. Mosier and P. C. Jurs, J. Chem. Inf. Comput. Sci., 2002, 42, 1460.
6. N. H. de Leeuw D. Mkhonto, and C. R. A. Catlow ,J. Phys. Chem. B., 2003, 107, 1.
7. M. Deleu, thèse de doctorat es sciences, FUSAGx, Belgique, 2000.
8. K. B. Lipkowitz, J. Chem. Educ, 1995, 72, 1070.
9. S. Belaidi, M. Omari, T. Lanez et A. Dibi, J. Soc. Alger. Chim., 2004, 14, 27.
10. S.Morimoto, T. Nagate, K. Sugita, T. Ono, K. Numata, Y. Miyachi, S. Omura, J. Antibiot. Tokyo, 1990, 43, 295.
11. HyperChem 7.5 (Molecular Modelling System) Hypercube, Inc., 1115 NW 4th Street, Gainesville, FL 32601; USA, (2005).
12. K.J. Miller, J. Am. Chem. Soc, 1990, 112, 8533.
13. B. Yavorski et A. Detlaf, "Aide-mémoire de physique", p.376, Editions Mir, Moscou, 1980.
14. « <http://fr.wikipedia.org/wiki/LogP> »16 avril 2008.

---

# **CONCLUSION GENERALE**

---

## CONCLUSION GENERALE

---

Le présent travail se place dans le contexte d'une recherche sur les nouveaux antibiotiques comme les pénicillines et les thiazoles.

La comparaison structurale et électronique du noyau de base des pénicillines et du thiazole présente des résultats similaires entre les différentes méthodes : la méthode empirique (MM); la méthode semi-empirique (PM3) et la méthode quantique pure Ab initio

Nous avons étudié l'influence d'un substituant sur la stéréosélectivité où on a introduit un radical méthyle dans diverses positions sur les noyaux de la pénicilline et du thiazole. Enfin nous avons établis des corrélations (structure-activité) entre l'activité biologique des pénicillines antibiotiques et des thiazoles antibiotiques et leurs structures chimiques.

En effet, l'étude de l'influence de la substitution sur le thiazole et la pénicilline a été effectuée dans les macrocycles monosubstitués, les composés (3,3), méthyl-4thiazole et méthyl-5 pénicilline présentent les plus faibles gaps (HOMO-LUMO) par rapport aux autres composés dans cette famille, donc ils sont les plus actifs chimiquement.

Dans les macrocycles disubstitués, les composés (5,6), diméthyl-2,4thiazole et diméthyl-5-6 pénicilline présentent les plus faibles gaps (HOMO-LUMO), donc ils sont les plus actifs chimiquement.

Lors de la comparaison entre les composés monosubstitués, disubstitués et trisubstitués, on a trouvé que le composé triméthyl-2, 4,5thiazole est le plus actif, il présente un gap (HOMO – LUMO) le plus faible composé dans la série des thiazoles.

L'étude la relation Structure-Activité est la détermination des propriétés bioactives pour les pénicillines et les thiazoles à partir ses paramètres structuraux pour décrire l'activité biologique et les propriétés tensioactives des pénicillines et des thiazoles à l'interface hydrophobe/hydrophile.

La comparaison structurale entre les dérivés de thiazole, permet de dégager une différence dans la position de l'atome d'azote et les radicaux. Même travail a été réalisé pour les pénicillines, nous a permis de trouver que tous les composés des pénicillines ont le même noyau de base mais avec une différence dans les radicaux.

Les valeurs de la polarisabilité sont presque proportionnelles aux valeurs des volumes de distribution. L'énergie d'hydratation en valeur absolue, la plus importante est pour les thiazoles celle de la thiazolopyridine104 (17.14 kcal/mol). Pour les pénicillines celle

## CONCLUSION GENERALE

---

l'amoxicilline (20.22 kcal/mol). Ils ont par conséquent une meilleure distribution dans les tissus.

La thiazolopyridine 136 présente le coefficient de partage (Log P) le plus bas (-1.67), vient ensuite la thiazolopyridine128 (-0.63) ; ces molécules sont les produits les plus hydrophiles. Pour les pénicillines, la methicilline présente le coefficient de partage (Log P) le plus bas (-1.77), vient ensuite l'amoxicilline (-1.65) ; Ces molécules sont les produits les plus hydrophiles. Il se traduit par une meilleure tolérance gastrique.

La thiazolopyridine 104 et l'oxacilline possèdent des valeurs élevées de log P (1.51, 0.74 respectivement) sont les produits les plus hydrophobes. Ces composés possèdent généralement une bonne absorption intestinale.

---

# **Annexes**

---



## Annexe A

Tableau présente Quelques exemples de molécules organiques dérivés du thiazole et leurs activités biologiques.

Structure	Activité biologique
	Antibactérienne (E. coli ATCC 35218) (2,4-dibromo-6-[(E)-[[4-(3,4-dichlorophenyl)-1,3-thiazol-2-yl]hydrazinylidene]methyl]phenol)
	Antifongique (N-(cyclohexylideneamino)-4-(4-methoxyphenyl)-1,3-thiazol-2-amine)
	Anti-inflammatoire (3-(3-fluoro-4-hydroxyphenyl)-2,2-dimethyl-3-phenyl-N-(1,3-thiazol-2-yl)propanamide)
	Antimalarique (N-[4-(aminomethyl)-1,3-thiazol-2-yl]-2-benzyl-5-tert-butylpyrazole-3-carboxamide)
	Anti-VIH (virus de l'immunodéficience humaine) (1-(4-cyano-1,3-thiazol-2-yl)-3-[2-(2,6-difluorophenyl)ethyl]ethene-1,1-diamine)
	Antivirale (Inhibiteur de virus de l'herpès (HSV) Herpes simplex virus) (4-(4-chlorophenyl)-1,3-thiazol-2-amine)
	Antibiotique ( <i>(2S,5R,6R)</i> -6-formamido-3,3-dimethyl-7-oxo-2-[(2-phenoxyacetyl)amino]-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid.)

## Annexe B

Tableau B1:Charges, coordonnées et la masse de chaque atome par la méthode :  
Ab initio (HyperChem8.06) du thiazole.

Atom	Coordinats (Angstrom)					Mass
	Z	Charge	X	Y	Z	
1(S)	16	0.510	-0.01684	0.06414	-0.00002	32.064
2(C)	6	-0.220	-0.01473	0.00463	-0.00000	12.011
3(N)	7	-0.555	0.09028	-0.08046	0.00001	14.007
4(C)	6	0.074	-0.01679	-0.00805	0.00001	12.011
5(C)	6	-0.663	-0.05514	-0.18932	-0.00000	12.011
6(H)	1	0.291	-0.03042	0.03991	-0.00001	1.008
7(H)	1	0.275	-0.01028	0.17205	0.00002	1.008
8(H)	1	0.288	0.05391	-0.00290	-0.00001	1.008

Tableau B2:Charges, coordonnées et la masse de chaque atome par la méthode :  
Ab initio (HyperChem8.06) du Pénicilline.

Atom	Coordinats (Angstrom)					Mass
	Z	Charge	X	Y	Z	
1(S)	16	0.271	0.00126	-0.20488	-0.03750	32.064
2(C)	6	-0.681	0.07463	-0.02995	-0.02479	12.011
3(C)	6	-0.186	-0.03896	0.13626	0.08041	12.011
4(N)	7	-0.756	0.12365	0.22175	-0.11784	14.007
5(C)	6	-0.248	-0.03705	-0.06362	-0.14615	12.011
6(C)	6	-0.541	0.04586	0.11303	0.01584	12.011
7(C)	6	0.842	0.03270	-0.11448	0.09775	12.011
8(O)	8	-0.588	-0.01101	0.02681	0.01861	15.999
9(H)	1	0.264	-0.06527	0.01283	0.05158	1.008
10(H)	1	0.266	-0.05827	0.05516	-0.04545	1.008
11(H)	1	0.255	0.10343	-0.04063	-0.07087	1.008
12(H)	1	0.270	-0.04460	0.02812	0.11329	1.008
13(H)	1	0.277	-0.08064	0.07283	0.09921	1.008
14(H)	1	0.282	-0.06070	-0.09166	-0.04836	1.008
15(H)	1	0.273	0.01496	-0.12156	0.01426	1.008








Tableau B3:Charges, coordonnées et la masse de chaque atome par la méthode :  
PM3 (HyperChem8.06) du thiazole.

Atom	Coordinats (Angstrom)					Mass
	Z	Charge	X	Y	Z	
1(S)	16	0.281	0.00975	0.10873	0.00000	32.064
2(C)	6	-0.236	0.07486	-0.14994	-0.00000	12.011
3(N)	7	-0.059	0.18295	0.04733	0.05455	14.007
4(C)	6	-0.107	0.03671	0.03088	0.00000	12.011
5(C)	6	-0.332	-0.13494	-0.09128	0.00000	12.011
6(H)	1	0.155	-0.10913	0.05607	-0.00000	1.008
7(H)	1	0.143	-0.09810	-0.01638	-0.00000	1.008
8(H)	1	0.155	0.03791	0.01459	-0.00000	1.008

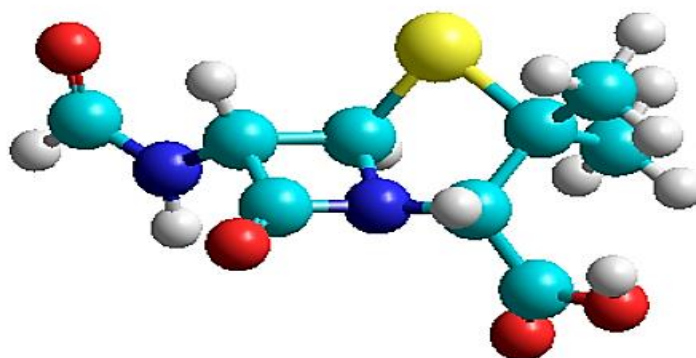
Tableau B4:Charges, coordonnées et la masse de chaque atome par la méthode :  
PM3 (HyperChem8.06) du Pénicilline.

Atom	Coordinats (Angstrom)					Mass
	Z	Charge	X	Y	Z	
1(S)	16	-0.009	-0.03021	-0.00589	-0.06674	12.064
2(C)	6	-0.195	-0.19961	0.08062	-0.09506	12.011
3(C)	6	-0.051	0.25054	-0.09383	0.13564	12.011
4(N)	7	-0.118	-0.21771	0.27691	-0.01989	14.007
5(C)	6	-0.135	-0.03582	-0.09326	0.09100	12.011
6(C)	6	-0.151	0.01226	-0.07801	-0.02558	12.011
7(C)	6	0.282	0.20695	0.01382	0.02962	12.011
8(O)	8	-0.273	-0.00185	0.02277	0.01765	15.999
9(H)	1	0.096	0.08578	-0.08019	0.06590	1.008
10(H)	1	0.084	-0.09401	-0.02003	0.06047	1.008
11(H)	1	0.076	0.04693	-0.01157	-0.01261	1.008
12(H)	1	0.079	0.00906	-0.05119	-0.04516	1.008
13(H)	1	0.121	-0.03833	0.05753	-0.12675	1.008
14(H)	1	0.102	0.01981	-0.06723	-0.09156	1.008
15(H)	1	0.0923	-0.01379	0.04955	0.08306	1.008

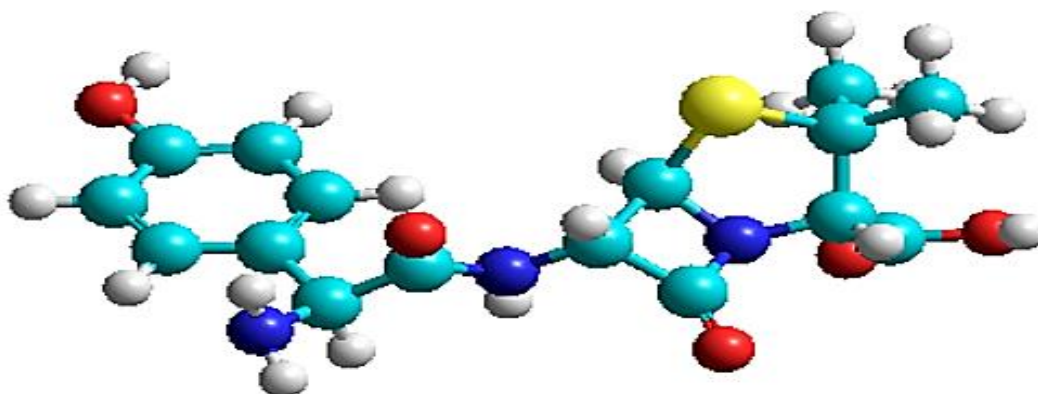
## Annexe C

Atome	La Couleur
Carbone	
Soufre	
Oxygène	
Hydrogène	
Nitrogène	
Sodium	
chlore	

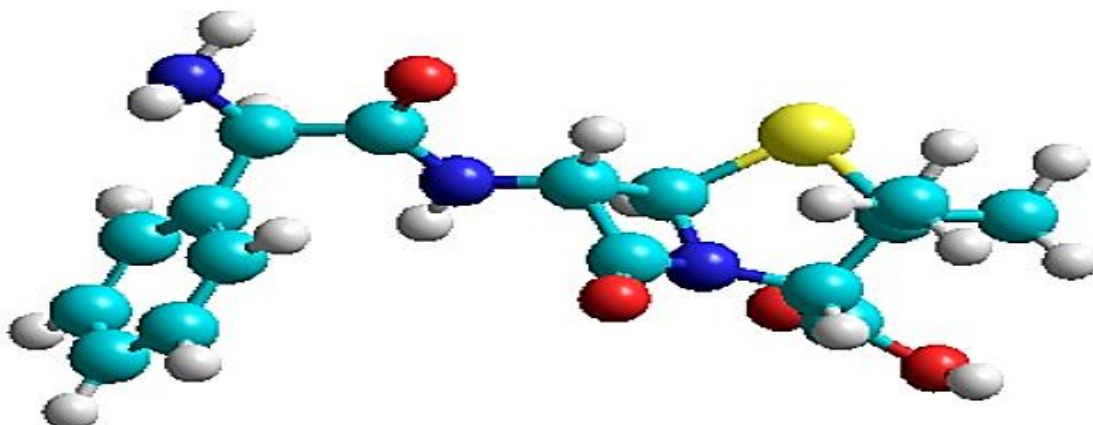
Pénicilline : (2S,5R,6R)-6-formamido-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid.



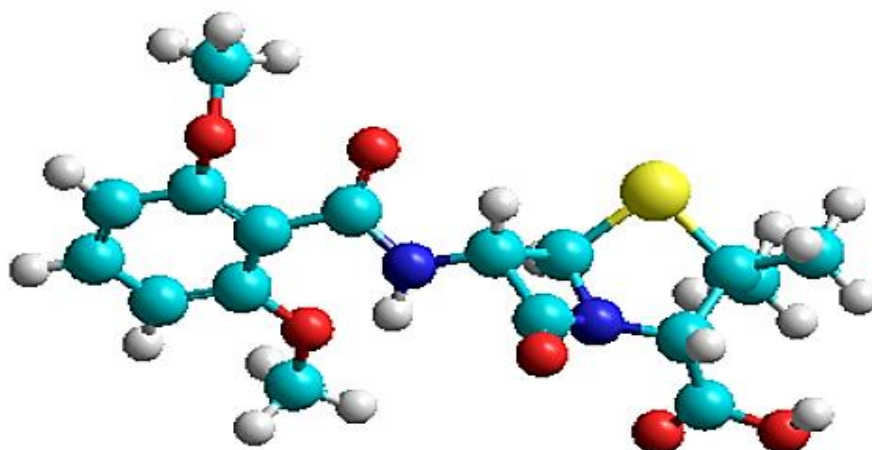
Amoxicilline : acide 7-[2-amino-2-(4-hydroxyphényl)-acétyl]amino-3,3-diméthyl-6-oxo-2-thia-5-azabicyclo[3.2.0]heptane-4-carboxylique.



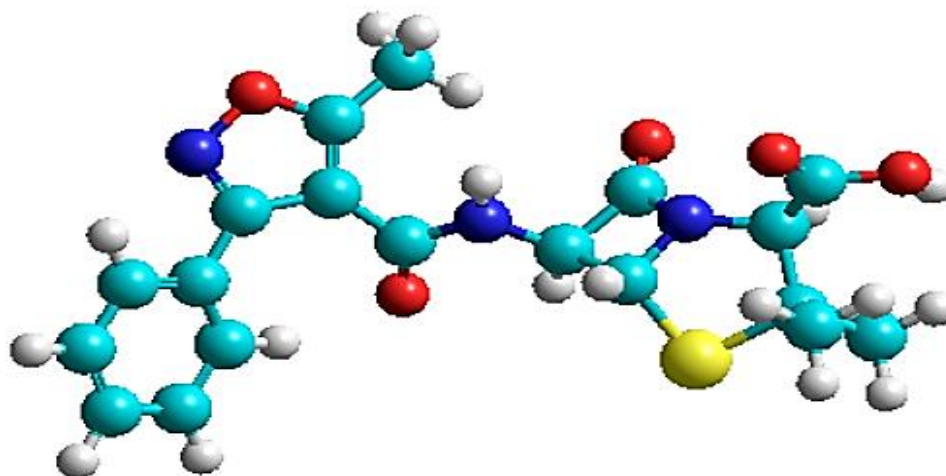
Ampicilline : acide (2S,5R,6R)-6-([(2R)-2-amino-2-phénylacetyl]amino)-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique.



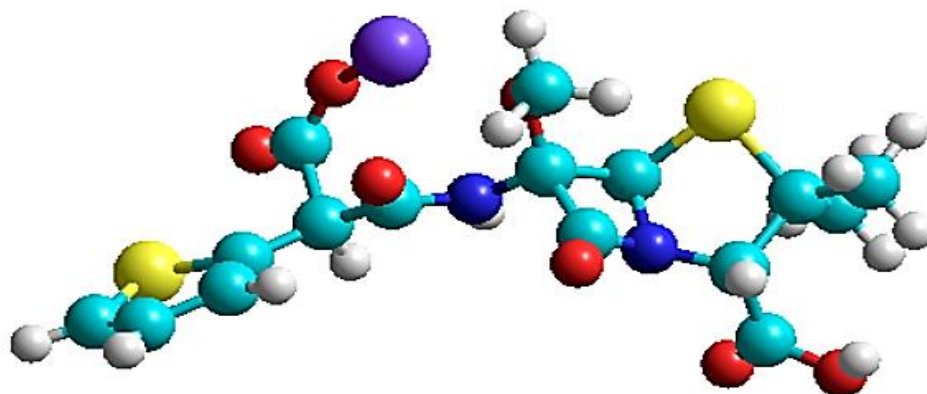
Methicilline : (2S,5R,6R)-6-(2,6-diméthoxybenzamido)-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid.



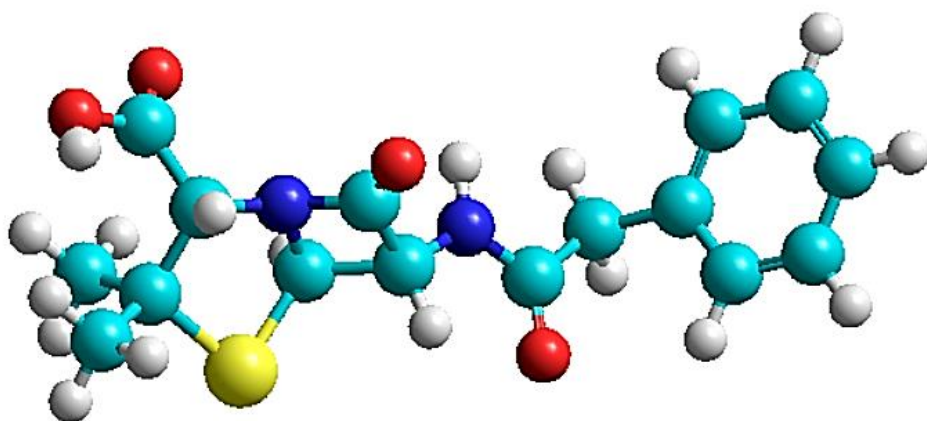
Oxacilline : acide(2S,5R,6R)-5-hydroxy-3,3-diméthyl-6-[[5-méthyl-3-phényl-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl]amino}-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique.



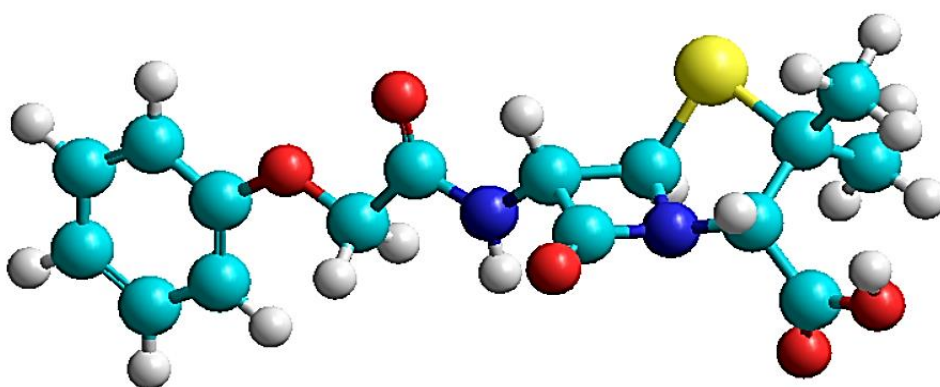
Temocilline : sodium;(2S,5R,6S)-6-[(2-carboxylato-2-thiophen-3-ylacetyl)amino]-6-methoxy-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid.



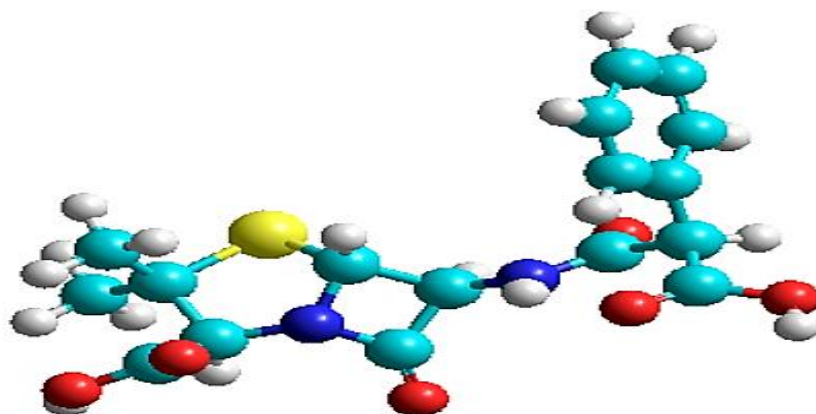
Pénicilline G : acide 2,2-diméthyl-6β-(phénylacétamido)penam-3α-carboxylique.



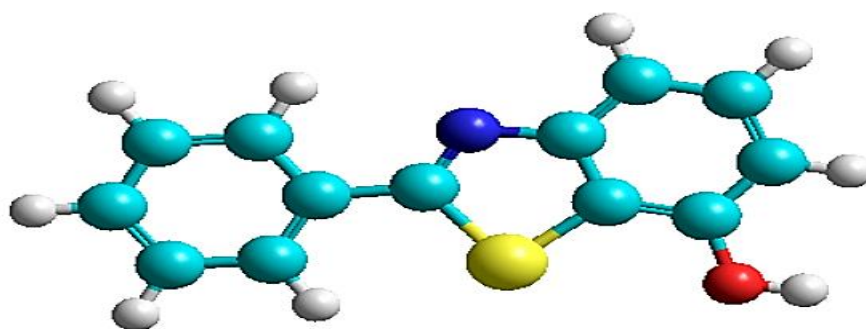
Pénicilline V : (2S,5R,6R)-6-formamido-3,3-diméthyl-7-oxo-2-[(2-phenoxyacetyl)amino]-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid.



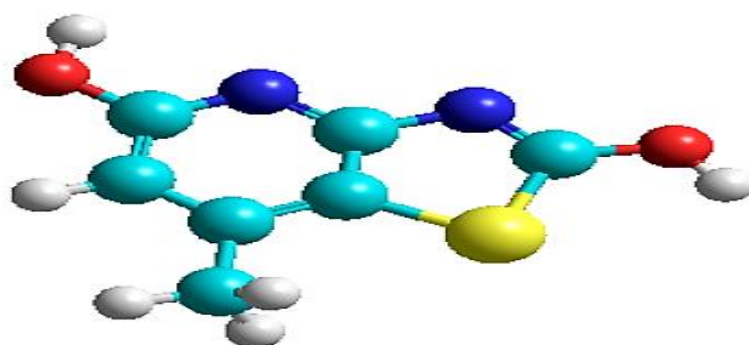
Carbenicilline : (2S,5R,6R)-6-[(2-carboxy-2-phenylacetyl)amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid.



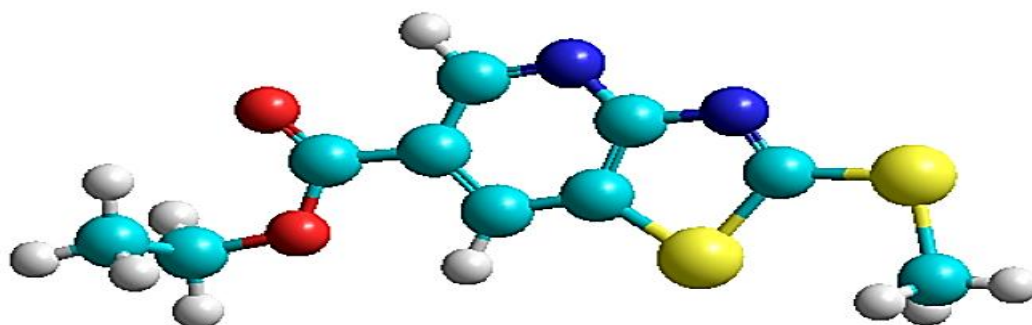
Thiazolopyridine 110 : 2-phenyl-1,3benzothiazol-7-ol



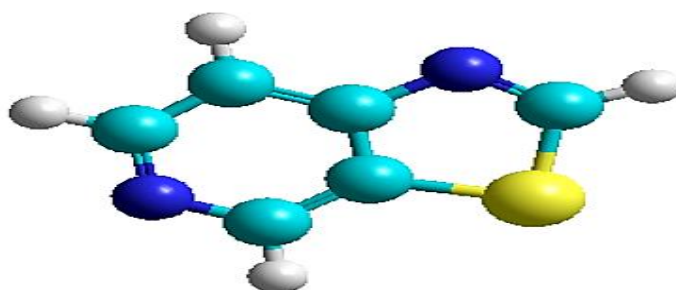
Thiazolopyridine 104 : 7-methylthiazolo[4,5-b]pyridine-2,5diols



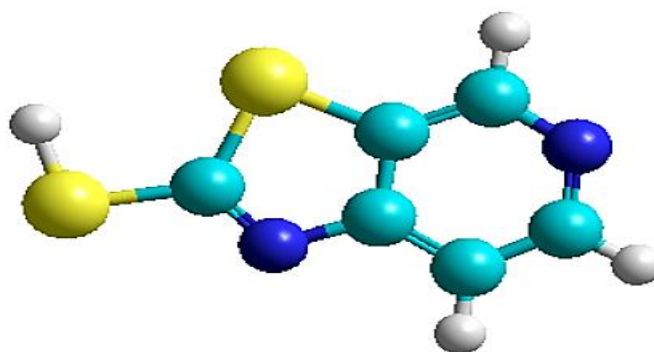
Thiazolopyridine 100 : ethyl 2-(methylthio)thiazolo[4,5-b]pyridine-6-carboxylate



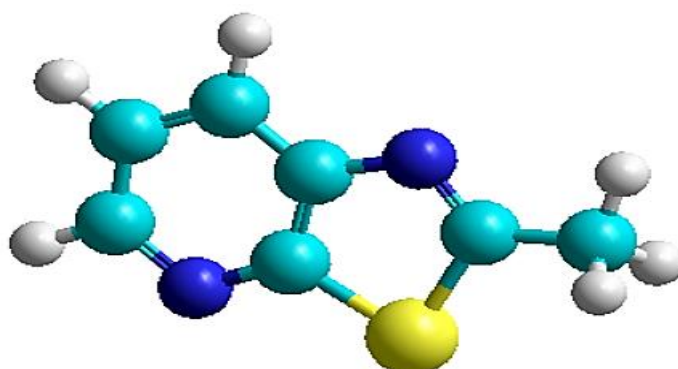
Thiazolopyridine 136 : thiazolo[5,4-c]pyridine



Thiazolopyridine 128 : thiazolo[5,4-c]pyridi-2-thiol

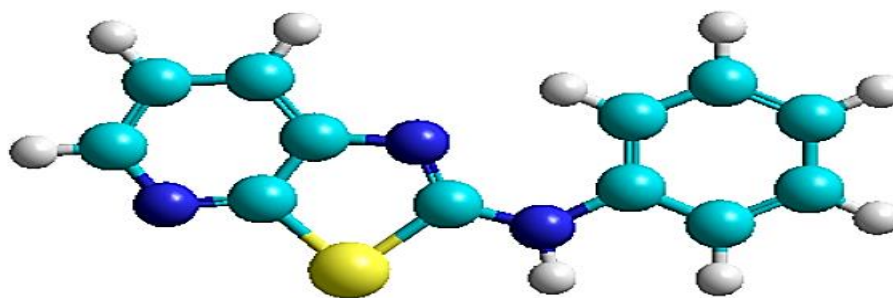


Thiazolopyridine 140 : 2-methylthiazolo[5,4-b]pyridine

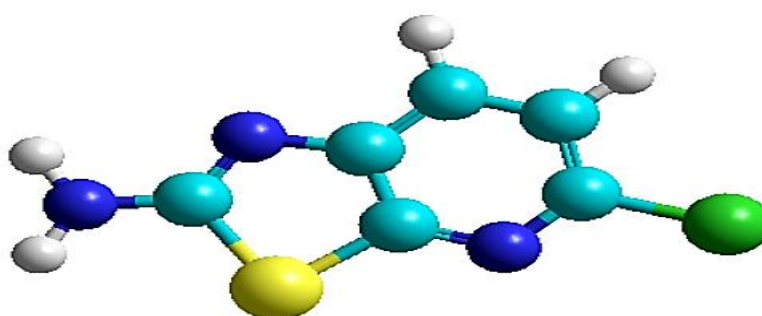




Thiazolopyridine 126 : N-phenyl[1,3]thiazolo[5,4-b]pyridin-2-amine



Thiazolopyridine 124 : 5-chlorothiazolo[5,4-b] pyridin-2-amine



## Résumé

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

Les méthodes de modélisation moléculaire utilisées dans notre travail sont : PM3, abinitio et QSAR. 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. En effet, cette étude nous permet de prédire la réactivité chimique des dérivés de ces types de molécule. Une étude qualitative de la relation structure -activité a été effectuée également pour une séries bioactives de dérivés des pénicillines et thiazoles. Dans la série des pénicillines, la methicilline présente le coefficient de partage le plus bas (-1.77), vient ensuite la l'amoxicilline (-1.65). Tandis que, dans la série des thiazoles, La thiazolopyridine 136 présente le coefficient de partage le plus bas (-1.67), vient ensuite la thiazolopyridine128 (-0.63). Ces molécules sont les produits les plus hydrophiles, il se traduit par conséquence une meilleure tolérance gastrique.

**MOTS CLES:** pénicilline, thiazole, thiazolopyridine, structure-activité, QSAR, modélisation moléculaire.

## Summary

The present work involves fundamental and original research on a class of compounds "penicillins and thiazoles", with the aim of predicting the chemical reactivity and biological activity in new bioactive molecules.

The molecular modeling methods used in our work are: PM3, abinitio and QSAR. These methods were used to determine the structural, electronic and energy parameters associated with the molecules studied.

This study presents similar results between these different calculation methods. Indeed, this study allows us to predict the chemical reactivity of derivatives of these types of molecules. A qualitative study of the structure-activity relationship was also carried out for a bioactive series of penicillin and thiazole derivatives. In the penicillin series, methicillin has the lowest partition coefficient (-1.77), followed by amoxicillin (-1.65). While, in the thiazole series, thiazolopyridine 136 has the lowest partition coefficient (-1.67), followed by thiazolopyridine128 (-0.63). These molecules are the most hydrophilic products, resulting in a better gastric tolerance.

**KEY WORDS:** penicillin, thiazole, thiazolopyridine, structure-activity, QSAR, molecular modeling.

## ملخص :

يتضمن العمل الحالي بحثاً أساسياً وأصلياً على فئة من المركبات "البنسلين والثيازول"، بهدف التنبؤ بالتفاعل الكيميائي والنشاط البيولوجي في الجزيئات النشطة بيولوجياً الجديدة.

طرق النمذجة الجزيئية المستخدمة في عملنا هي PM3 و abinitio و QSAR. تم استخدام هذه الطرق لتحديد المعلمات الهيكلية والإلكترونية والحيوية المرتبطة بالجزيئات المدروسة.

تقدم هذه الدراسة نتائج مماثلة بين طرق الحساب المختلفة هذه. في الواقع، تسمح لنا هذه الدراسة بالتنبؤ بالتفاعل الكيميائي لمشتقات هذه الأنواع من الجزيئات. كما تم إجراء دراسة نوعية للعلاقة بين البنية والنشاط لسلسلة نشطة بيولوجياً من البنسلين ومشتقات الثيازول. في سلسلة البنسلين، يمتلك الميثيسيلين أدنى معامل تقسيم (-1.77)، يليه أموكسيسيلين (-1.65). بينما في سلسلة الثيازول، يحتوي ثيازولوبيريدين 136 على أقل معامل تقسيم (-1.67)، يليه ثيازولوبيريدين 128 (-0.63)، وهذه الجزيئات هي أكثر المنتجات المحبة للماء، مما يؤدي إلى تحسن تحمل المعدة.

الكلمات الرئيسية: بنسلين، ثيازول، ثيازولوبيريدين، نشاط التركيب، QSAR، النمذجة الجزيئية.