

N° d'ordre : .....

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**  
**MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR**  
**ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**  
**Université d'EL-Oued**  
**Faculté des Sciences et de la Technologie**



**Mémoire de fin d'étude**

Présenté pour l'obtention du diplôme de

**MASTER ACADEMIQUE**

En : **CHIMIE**

Spécialité : **Chimie Organique**

Par : **Mme HAMMOUDI Anwar**

**Mme BRAHIMI Ikram**

Thème

**ETUDE PAR LA METHODE QSAR DES MOLECULES**  
**INTERET PHARMACEUTIQUE**

Soutenue publiquement le 21/06/2021, devant le jury composé de :

Souyei Belgacem	M.C./A	Université d'EL-Oued	Président
Mazri Radia	M.C. /A	Université d'EL-Oued	Directeur de mémoire
Karassa Aicha	M.C. /A	Université d'EL-Oued	Examinatrice

**Année Universitaire 2020-2021**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ




## *Remerciements*

Nous remercions Dieu Tout-Puissant qui nous a permis de mener à bien cette recherche scientifique.

Nous adressons nos sincères remerciements et notre appréciation aux professeur superviseur, Dr Mazri Radia, pour tous les précieux conseils et informations qu'elle nous a fournis.

Nous adressons également nos remerciements à tous les professeurs du Département de chimie. Qui n'ont jamais été avares de nous enrichir et de nous guider.

Nous exprimons également notre gratitude à tous ceux qui nous ont aidés à produire ce travail.





## *Dédicace*

À qui Dieu a accordé des dons et de la dignité.

A qui je porte fièrement son nom (Mon cher père)

A mon ange dans la vie ; à la source d'amour et de tendresse, au baume de guérison (ma chère mère)

A mon refuge, ma force et mon soutien après Dieu (frères)

A mon âme soeur et la fleur de ma vie (chère soeur)

Aimer avec tout ce qu'il contient et ses significations, au lien et au don (mon mari bien-aimé)

À l'honnêteté et à la loyauté des compagnons de chemin (mes amis)

Au symbole du don, du conseil et de l'orientation (mes professeurs)

A toute ma famille et la famille de mon mari.



**ANWAR**



## *Dédicace*

A ma Chère Mère Nacira

A mon Père Mohammed

Dont le mérite, les sacrifices et les qualités humaines

M'ont permis de vivre ce jour.

A mes Frères et messœurs Fatima, Amina, Mohammed, Abdelkrim, Ibrahim, Hamza, Meriem, Khaoula, Assia.

A mon mari Ibrahim

A mon fils Ali

A mes Amis Meriem, Sihem, Amira, Bouchra, Fatima Zahra, Khadidja.

A tous ceux qui me sont chers



**IKRAM**

# Liste des figures

Figure I-1 : Structure chimique de la 1,3-Diazine.....	4
Figure I-2 : Affiche-le substituant numéro 4.....	5
Figure I-3 : Structure du Brodimoprime.....	7
Figure I-4 : Eicosanoïdes et sites d'action des anti-inflammatoires .....	12
Figure II.1 Energie d'élongation entre deux atomes liés.....	26
Figure II.2: Energie de déformation des angles de valence.....	27
Figure II-3 : Energies de torsion.....	28
Figure II.4: Courbe d'énergie en fonction de la conformation.....	32
Figure III -1 : conformation 3D du noyau de base des pyrimidines (HyperChem 8.03).....	41
Figure III -2 : deux séries des pyrimidines substituées.....	43
Figure III -3 : Les orbitales moléculaires HOMO et LUMO de composé (4) par la méthode (abinitio).....	47
Figure III -4 : Les orbitales moléculaires HOMO et LUMO De composé (7) par (abinitio).48	
Figure III -5 : Structure chimique des dérivés de pyrimidine.....	51

# Liste des tableaux

Tableau I.1 : Démontre la structure des dérivés de pyrimidine.....	5
Tableau I.2: Quelques bactéries et maladies.....	15
Tableau III -1 : Résultats de calcul des longueurs des liaisons (angström) du noyau de base des pyrimidines.....	42
Tableau III -2 : Résultats de calcul des angles de valence du noyau de base des pyrimidines.....	42
Tableau III -3 : Résultats de calcul des angles dièdres du noyau de base des pyrimidines....	42
Tableau III -4 : Résultats de calcul des charges nettes du noyau de base des pyrimidines....	42
Tableau III -5 : Résultats de calcul des paramètres énergétiques et les moments dipolaires des dérivés de pyrimidine (série 1).....	45
Tableau III -6 : Résultats de calcul des paramètres énergétiques et les moments dipolaires des dérivés de pyrimidine (série2).....	46
Tableau III -7 : Valeurs des charges nettes atomiques pour les dérivés méthyléniques de pyrimidine (serie1).....	48
Tableau III -8 : Valeurs des charges nettes atomiques de pyrimidine et ses dérivés de thiol (série2).....	49
Tableau III -9 : les Propriétés physicochimiques des dérivés de pyrimidine.....	54

# Liste des abbreviations et acronymes

3D :3 dimensions.

ADN : acide desoxyribonucleique.

AINS : anti-inflammatoires non steroïdiens.

AIS : anti-inflammatoiressteroïdiens.

AM1 :austsim model 1.

AMBER : assisted model building withenergyrefinement.

ARN :aciderebonucleique.

BAAR :bacteriesalcoolaeresistantes.

CHARMM :chemistryharvadmacromolecularmecanique.

CNDO :completenelect of defferential.

COX : cyclo-oxygenases.

COX2 : cyclo-2-oxygenases.

DFT : theorie de la fonctionnelle de densite.

DM : dynamique moleculaire.

GROMOS : graningenmoleculaire simulation program.

HF :hartree-fock.

$\Delta E$ : HOMO-LUMO Gaps.

HOMO :hightoccupiedmolecular orbital.

HSAB : hard and soft acids and bases.

INDO :intermediatnelect of differentialoverlapping.

LCAO :combinaisonlineaire de lierbiteatomique

LogP : coefficient de partage.

LOX : liposygenases.

LUMO : lowest unoccupied molecular orbital.

$\mu$  : moment dipolaire.

MDR-TB : tuberculose multiresistante.

MNDO : modified neglect of diatomic overlapping.

MM<sup>+</sup> : mecanique molecular.

MM : masse molecular.

MP2 : moller-pleset level 2.

NDDO : neglect of diatomic differential overlapping.

OPLS : optimised potentials for liquid simulation.

PM3 : parametric methode 3.

SAG : surface area gid.

SD : steepest descente.

SPASIBA : spectroscopic potentiel algorithm for simulating biomolecular conformational adaptability.

TB : tuberculose.

VIH : virus de l'immunodeficiency humaine.

# Table des matières

Liste des figures.....	I
Liste des tableaux.....	II
Liste des abbeviations et acronymes.....	III
<i>Introduction générale</i> .....	1
<i>CHAPITRE I : Rappel sur les activités biologiques</i> .....	4
<b>I.1. Activité antalgique</b> .....	7
<b>I.1.1. La douleur</b> .....	7
<b>I.1.2. Définition et physiopathologie</b> .....	7
<b>I.1.3. Les analgésiques :</b> .....	8
<b>I.2. Activité anti-inflammatoire :</b> .....	9
<b>I.2.1. Généralités</b> .....	9
<b>I.2.2. Réactions inflammatoires</b> .....	9
<b>I.2.3. Les différentes réactions inflammatoires</b> .....	9
<b>I.3. Mécanismes de l'inflammation :</b> .....	10
<b>I.3.1. Phase vasculaire de l'inflammation</b> .....	10
<b>I.3.2. Phase cellulaire de l'inflammation</b> .....	10
<b>I.3.3. Cicatrisation</b> .....	11
<b>I.3.3.1. La cicatrisation normale</b> .....	11
<b>I.3.3.2. Cicatrisation pathologique : la fibrose</b> .....	11
<b>I.3.4. Action des prostaglandines sur le muscle utérin</b> .....	11
<b>I.3.5. Les anti-inflammatoires :</b> .....	11
<b>I.4. Activité antibactérienne</b> .....	14
<b>I.4.1. Les antibiotiques</b> .....	14
<b>I.4.1.1. Définition :</b> .....	14
<b>I.4.1.2. Bactéries pathogènes</b> .....	14
<b>I.4.1.3. Classification :</b> .....	15
<b>I.4.1.4. Nature chimique</b> .....	15
<b>I.4.1.5. Mécanisme d'action</b> .....	16
<b>I.4.1.6. Spectre d'action :</b> .....	16
<b>I.4.1.7. Modalité d'action :</b> .....	16

I.5. Les pyrimidines .....	Erreur ! Signet non défini.
I.5.1. Introduction .....	Erreur ! Signet non défini.
I.5.2. Définition de pyrimidine : .....	Erreur ! Signet non défini.
I.5.3. Activités biologiques des pyrimidines .....	Erreur ! Signet non défini.
I.5.4. Action des pyrimidines Tuberculoses .....	Erreur ! Signet non défini.
I.5.5. Synthèse de substitués 2-méthylpyrimidine-5-carboxylique acide éthyle ester derivatives 4 .....	Erreur ! Signet non défini.
I.5.6. Médicaments à base de pyrimidine .....	Erreur ! Signet non défini.
Chapitre II : Modélisation moléculaire .....	19
II.1. Introduction .....	19
II.2. Méthodes de la mécanique quantique .....	20
II.2.1. Bases de la mécanique quantique .....	20
II.2.2. Les méthodes ab-initio .....	23
II.2.3. La théorie de la fonctionnelle de densité (DFT) .....	23
II.2.4. Les méthodes semi-empiriques .....	24
II.3. Mécanique moléculaire .....	25
II.3.1. Énergie d'information entre atomes liés .....	26
a. Énergie d'élongation .....	26
b. Énergie de flexion .....	27
II.3.2. Énergie d'interaction entre atomes non liés .....	28
a. Énergie de Van der Waals .....	28
b. Interactions électrostatiques: .....	29
c. Énergie de liaison hydrogène .....	29
II.3.3. Quelques exemples de champs de force utilisés dans la mécanique moléculaire .....	30
II.4. Méthodes de recherche des Minima .....	31
II.4.1. La méthode de "Steepest descent" .....	32
II.4.2. La méthode du gradient conjugué .....	33
II.4.3. La méthode à dérivée seconde .....	33
II.5. Domaine d'application de la modélisation moléculaire .....	34
II.5.1. Étude de la structure .....	34
II.5.2. Interprétation de la réactivité .....	35
II.5.3. Analyse conformationnelle .....	35
II.6. Grandeurs dérivées de l'énergie stérique .....	36
II.6.1. Enthalpie de formation .....	36

<b>II.6.2. Energie de tension</b> .....	36
<b>II.7. Limitation de la modélisation moléculaire</b> .....	37
<b>II.8. Programmes et matériels utilisés</b> .....	37
<b>CHAPITRE III : Etude des propriétés structurales, électroniques et de la relation structure-activité de pyrimidine et ses dérivés</b> .....	40
<b>III -1. INTRODUCTION :</b> .....	40
<b>III -2. Méthodes de calculs utilisés</b> .....	40
<b>III .3. Etude des propriétés structurales et électroniques de pyrimidine</b> .....	41
<b>III.4 . Etude de l'effet de la substitution sur le noyau de base de pyrimidine</b> .....	43
<b>III.4.1. Effet d'un substituant électrodonneur (méthyle)</b> .....	46
<b>III.4.2. Effet d'un substituant électroattracteur (thiol)</b> .....	49
<b>III .5. Etude de la relation structure-propriétés d'une série des molécules bioactives Des dérivés de pyrimidine</b> .....	50
<b>III.5.1. Sélection d'une série bioactive des pyrimidines :</b> .....	50
<b>III.5.2. Résultats et discussion</b> .....	54
<b>III .6. Conclusion</b> .....	56

## *Introduction générale*

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

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

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

La modélisation offre également de nombreuses opportunités en biologie expérimentale. Ainsi, la modélisation moléculaire, permet d'obtenir par exemple la structure de l'état de transition d'une réaction chimique donnée, Ce qui est difficile, voire impossible, pour la chimie expérimentale.

Le nombre d'études théoriques utilisant ces techniques, pour guider ou expliciter des observations expérimentales [8].

Une recherche effectuée sur la base des données scientifiques orientées sur la biologie et publiée par Pubmed sur les années 2010-2011, recense plus de 1800 études [8].

L'augmentation toujours plus rapide avec la puissance et la capacité de calcul [9].

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

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

Ce travail de recherche s'inscrit dans le cadre d'une étude fondamentale et innovante sur un type de molécule, les pyrimidines. L'objectif principal de ce travail

est d'appliquer diverses méthodes de modélisation moléculaire pour la prédiction des réactivités chimiques et les activités biologiques prédites dans de nouvelles molécules bioactives du type de molécule étudiée.

Le présent travail Ce ouvrage contient trois chapitres. Le premier chapitre est divisé en deux parties: Dans la première partie, nous présentons des généralités sur les activités biologiques. Dans la deuxième partie, nous étudions la molécule de pyrimidine.

Dans le deuxième chapitre, nous décrivons les modalités de la méthodologie étudiée en modélisation moléculaire, qui contient les différentes méthodes de calcul utilisées dans notre travail.

Le troisième chapitre comprend deux parties: la première partie contient une étude structurale, électronique et biologique de la pyrimidine et de ses dérivés. Dans cette section, nous présentons les résultats d'une méthode utilisée dans le calcul, *ab initio*, ainsi que l'effet de la substitution sur les paramètres énergétiques et électroniques du cœur de pyrimidine.

Et la deuxième partie dans laquelle nous présentons une étude qualitative sur les relations structurales et d'activité d'une série biologiquement active de pyrimidine.

## Références

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

# CHAPITRE I : Rappel sur les activités biologiques

## I.1. Les pyrimidines

### I.1.1. Introduction

Les cycles hétérogènes de l'azote en général et de la pyrimidine en particulier se retrouvent dans de nombreux produits naturels bioactifs et envisagent un potentiel thérapeutique important [1]. Compte tenu des larges activités biologiques telles qu'antiallergique, antitumorale, antipyrétique anti-inflammatoire et antiparasitaire [2], qui ont été démontrées par des échafaudages synthétiques à base de pyrimidine.

### I.1.2. Définition de pyrimidine :

La pyrimidine est une base organique polymérique dont la formule générale est  $C_4H_4N_2$ , qui est l'une des unités de base pour la construction de l'ADN et de l'ARN. (Acide désoxyribonucléique et acide ribonucléique), C'est un système hexagonal avec un cycle contenant deux atomes d'azote et deux doubles liaisons, il appartient donc au groupe des composés diazines. Les dérivés de la pyrimidine sont trois composés chimiques : uracile, thymine, cytosine

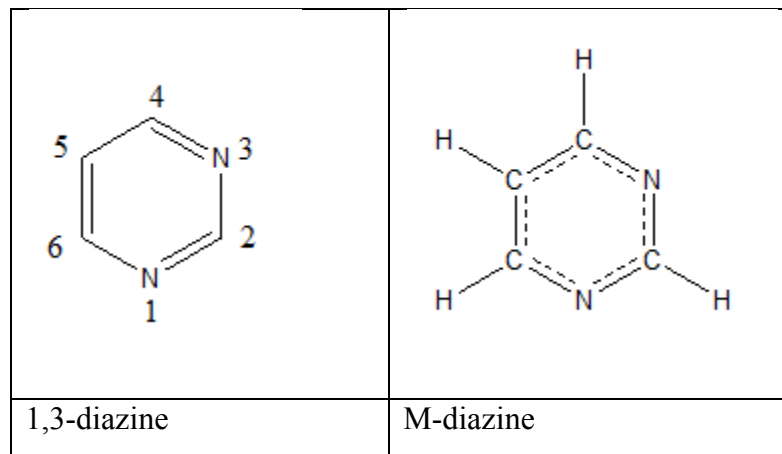
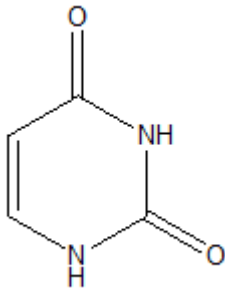
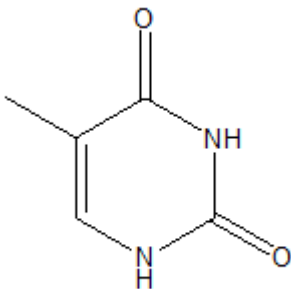
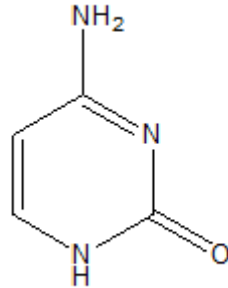


Figure I.1 : Structure chimique de la 1,3-diazine

Tableau I.1 : Démontre la structure des dérivés de pyrimidine

		
<i>Uracil</i>	<i>Thymine</i>	<i>Cytosine</i>

### I.1.3. Activités biologiques des pyrimidines

La bibliographie indique que des molécules contenant de la 1,3-diazine sont utilisées comme intermédiaire de synthèse dans la préparation de nombreux principes actifs médicaux. Il est en effet associé à diverses propriétés pharmacologiques, telles que des propriétés antivirales, antinéoplasiques, antiépileptiques, antiallergiques (antihistaminiques), anti-inflammatoires et antitumorales ; Sur le marché pharmaceutique.

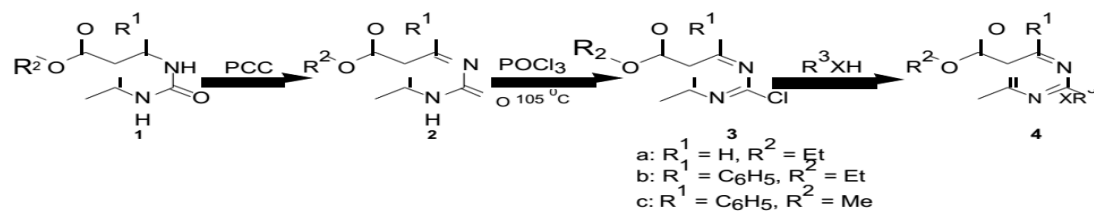
### I.1.4. Action des pyrimidines Tuberculoses

La tuberculose (TB) est une maladie contagieuse mortelle qui se propage par voie aérienne. La tuberculose attaque fréquemment les poumons (comme la tuberculose pulmonaire) mais peut également affecter le système nerveux central, le système circulatoire, le système génito-urinaire, les os, les articulations et le système lymphatique. En 2008, on estimait à 8,9e9,9 millions de cas incidents de tuberculose, 9,6e13,3 millions de cas prévalents et 1,1e1,7 millions de décès parmi les personnes infectées par le VIH. S'ils ne sont pas traités, sur les plus de 2 milliards d'individus infectés par la tuberculose, ceux infectés par la tuberculose pulmonaire active sont potentiellement contagieux et constituent une menace sérieuse [3]. La tuberculose est une maladie de la pauvreté qui touche principalement les jeunes adultes et plus de la moitié de tous les décès surviennent en Asie. Les principales raisons de l'augmentation du nombre de personnes infectées par la bactérie de la tuberculose peuvent être attribuées à une large consommation de médicaments immunosuppresseurs, au VIH/SIDA, à la toxicomanie, à la négligence ou à la mise en œuvre inefficace des programmes de lutte contre la tuberculose, à la mauvaise gestion des patients infectés par la tuberculose, à l'émergence de souches résistantes aux médicaments, etc. Un total cumulé de 36 millions de patients tuberculeux a été traité avec succès et plus de 6 millions de décès ont

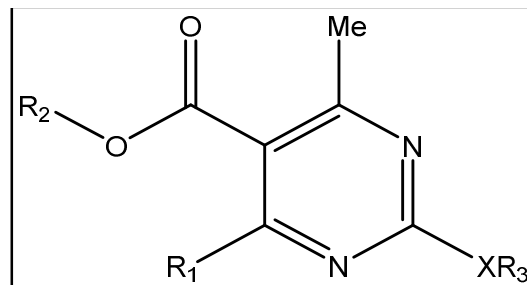
été évités grâce aux programmes de traitement de courte durée sous surveillance directe (DOTS) au cours de 1995-2005 et aux programmes de stratégie Halte à la tuberculose depuis 2006. Près de 30 000 cas de la tuberculose multirésistante (MDR-TB) et la tuberculose ultrarésistante (XDR-TB) ont été notifiées en 2008 [4]

### I.1.5. Synthèse de substitué 2-méthylpyrimidine-5-carboxylique acide éthyle ester dérivés 4

On sait que différentes pyrimidines substituées possèdent une large classe d'activité pharmacologique. Comme anti-tumoral, anti-maux de tête, anti-inflammatoire, anti-allergique. Ainsi, afin d'obtenir de nouveaux agents anti-inflammatoires, synthétiser différents composés selon le schéma réactionnel suivant :



*Schéma.I.1 montrant la synthèse des dérivés 2-méthylpyrimidine-5-carboxylique acide éthyle ester*

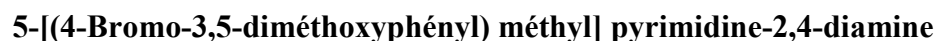


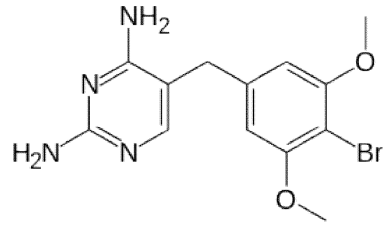
*Figure I.2 : Affiche le substituant numéro 4*

### I.1.6. Médicaments à base de pyrimidine

#### ✓ Brodimoprim

C'est un dérivé du triméthoprime. Il a une classe pharmaceutique d'antibiotiques d'inhibiteurs de dihydrofolate, la formule générale est :





**Figure. I.3:Structure du Brodimoprim**

## **I.2. Activité antalgique**

### **I.2.1. La douleur**

La douleur est un phénomène dont la dualité rend souvent le praticien perplexe. Cette dualité est en fait manifeste à plusieurs égards. Du point de vue sémiologique, la douleur est un symptôme, un signal souvent salvateur car le premier à attirer l'attention sur un phénomène pathologique ; elle peut aussi par son intensité et sa durée, devenir un véritable syndrome, retentissant sur les grandes fonctions organiques, capable à lui seul d'aggraver l'état du malade. Sur le plan physiopathologique, la perception douloureuse est portée par des voies périphériques et centrales définies. Sur le plan thérapeutique, la suppression du symptôme « douleur » est souvent la première et même la seule demande du malade, mais l'établissement du diagnostic et la mise en oeuvre du traitement étiologique sont habituellement les premières préoccupations du praticien [5].

### **I.2.2. Définition et physiopathologie**

La douleur a été définie comme « une expérience sensorielle et émotive désagréable, associée à des lésions tissulaires présentes ou potentielles, ou décrites comme telles ».

Les voies de la douleur : ces voies sont au nombre de quatre :

- Les terminaisons nerveuses périphériques :

Elles sont très nombreuses dans le col, la paroi des vaisseaux, les capillaires, l'ovaire, les trompes, les ligaments, et le péritoine pelvien. Nombreux dans le myomètre et la partie haute du dôme vaginal, ils sont presque absents dans la partie juxtavulvaire du vagin.[6]

- Le relais médullaire
- Les voies ascendantes
- Les voies descendantes.

Les modulateurs et les possibilités d'action :

- Hormones sensibilisant les récepteurs nociceptifs : une agression nociceptive libère des substances algésiques : bradykinine, sérotonine, histamine, prostaglandines et leucotriènes qui déclenchent un train rapide d'influx nociceptif.
- Substances impliquées dans la transmission : élaborées par certaines cellules, elles sont transportées au niveau du neurone médullaire et le long du nerf sensitif, elles ont une propriété excitatrice et provoquent une douleur intense : substance P, capsaïcine.
- Neurotransmetteurs : ce sont des peptides impliqués dans la défense contre la perception douloureuse, elles s'opposent à la substance P par inhibition du message douloureux, mais sans inhibition vraie de la perception : endorphines, enképhalines, Noradrénaline.[7]
- **Types de douleur :**
  - Aiguës : elles sont associées à un traumatisme et ont une cause organique précise. La récupération est complète.
  - Chroniques : elles ont une pathogenèse peu claire, avec souvent une absence de cause organique. Il y a une incapacité à restaurer les effets psychologiques normales.

### **I.2.3. Les analgésiques :**

Deux mécanismes sont impliqués dans la pathogénie de la sensation douloureuse, dont l'approche thérapeutique est différente. Les douleurs par excès de nociception proviennent d'un accroissement de l'information portée par les fibres fines, secondaire à une agression somatique ou viscérale ; elles relèvent d'un traitement par les analgésiques soit de type morphinique soit dérivés de l'acide acétylsalicylique.[8].

Les douleurs par désafférentation, plus rares, résultent d'une lésion des voies afférentes et/ou centrales se traduisent par un défaut des systèmes inhibiteurs de la transcription nociceptive ; elles se manifestent souvent par des crises paroxystiques, et sont calmées par l'administration de médicaments appartenant à d'autres classes pharmacologiques, anticonvulsivants ou antidépresseurs tricycliques, tandis que les analgésiques proprement dits sont inefficaces [9].

Les analgésiques morphiniques : ou analgésiques centraux sont des médicaments symptomatiques qui s'opposent à la neurotransmission des messages nociceptifs, et modifient la réaction psychique du malade à la douleur. Leur emploi est limité par le risque de dépression respiratoire, et le développement d'un état de toxicomanie au cours d'une administration répétée. Leur prescription doit être réservée au traitement des douleurs intenses.[10].

Les analgésiques non morphiniques : Ils sont représentés principalement par les

« Analgésiques périphériques » (dérivés salicylés, dérivés du para-amino-phénol et de la pyrazolone, clométacine), dont l'action antalgique s'exerce, au moins en partie, directement au niveau du foyer lésionnel. Ils sont caractérisés par l'inhibition de la synthèse des prostaglandines. Ils sont utilisés par voie orale dans le traitement des douleurs d'intensité modérée (céphalées, myalgies, arthralgies, ...) et par voie parentérale, plus active, pour éviter le recours aux analgésiques morphiniques [11].

### **I.3. Activité anti-inflammatoire :**

#### **I.3.1. Généralités**

L'inflammation est une réaction des tissus vivants à une lésion ou une stimulation cellulaire excessive ou normale due à une agression d'origine mécanique, chimique ou immunologique. L'inflammation est impliquée dans de nombreuses maladies incluant non seulement des pathologies articulaires mais aussi les maladies cardio-vasculaires ou les cancers[12].

L'inflammation est caractérisée par des niveaux élevés de métabolites de l'acide arachidonique qui sont produits à travers deux voies enzymatiques différentes, celles des Cyclo-oxygénases (COX) et des lipoxygénases. A partir de l'acide arachidonique, les COX (COX2) vont permettre la production des prostaglandines et de thromboxanes, tandis que les lipoxygénases (LOX) vont synthétiser les leucotriènes, les lipoxines et les acides eïcosatétraénoïques.[13].

L'inflammation est un ensemble de réactions dont la finalité peut être :

- **Utile** : réaction de défense de l'organisme pour faire face à une agression
- **Nocive** : inflammation secondaire à un processus auto-immun.

#### **I.3.2. Réactions inflammatoires**

La réaction inflammatoire est une réponse normale de l'organisme à des agressions d'origine immunitaire ou non. C'est aussi une réaction du tissu conjonctif et des vaisseaux. Le déclenchement et le déroulement de l'inflammation sont gouvernés par des réflexes nerveux et surtout par des médiateurs chimiques endogènes (histamine, sérotonine). Des études récentes ont mis en lumière une interaction entre les enzymes pro inflammatoires lipoxygénases (LOX), et des maladies comme des cancers, des maladies de cœur ou l'asthme. Les enzymes cycloxygénases sont également lourdement impliquées dans un certain nombre de maladies

#### **I.3.3. Les différentes réactions inflammatoires**

Il existe deux types d'inflammations :

L'inflammation primaire, de cause immédiate et localisée, et la secondaire est celle qui se développe à distance sous l'influence d'un agent pathogène

#### **I.4. Mécanismes de l'inflammation :**

Le déroulement du processus inflammatoire est toujours le même. Il évolue en trois stades successifs :

- Un stade caractérisé par les réactions vasculo-sanguines
- Un stade caractérisé par les réactions cellulaires (phase productive)
- Un stade de cicatrisation.

##### **I.4.1. Phase vasculaire de l'inflammation**

La congestion active est due à une vasodilatation survenant après une brève phase de vasoconstriction qui favorise l'hémostase. Elle est artériolaire puis capillaire, d'où une augmentation du débit sanguin mais un ralentissement circulatoire. Elle se traduit par une distension des capillaires qui apparaissent gorgés de sang, bordés par un endothélium turgescent. Elle est déterminée par :

- Un mécanisme nerveux (nerfs vasomoteurs)
- Un mécanisme chimique impliquant l'histamine, la sérotonine, les kinines et les prostaglandines. L'action de l'histamine mastocytaire n'explique que les réactions vasculaires précoces, qui sont relayées notamment par les kinines.

L'oedème inflammatoire est un phénomène actif dû au passage, à partir des vaisseaux congestifs, vers le milieu interstitiel, d'un liquide proche du plasma. Ce passage est lié à l'augmentation de la pression hydrostatique et surtout à l'augmentation de la perméabilité de la paroi vasculaire des capillaires et des veinules.

##### **I.4.2. Phase cellulaire de l'inflammation**

Les phénomènes vasculo-exsudatifs initiaux permettent l'arrivée dans le foyer inflammatoire des leucocytes. Les premiers sur place sont les polynucléaires. Ils sont le stigmate morphologique d'une inflammation aiguë. En fonction de la cause de l'inflammation, ceux-ci pourront persister sur place et s'accumuler en étant à l'origine d'une suppuration. Le plus souvent, les polynucléaires sont progressivement remplacés sur le site inflammatoire par les cellules mononuclées (les macrophages par exemple). Lorsque l'inflammation se chronicise, l'infiltrat inflammatoire est généralement constitué d'une majorité de cellules mononuclées.

La composition cellulaire de l'infiltrat inflammatoire varie donc en fonction du temps, de la cause de l'inflammation. Au niveau du site de l'inflammation sont également sécrétés de

nombreux facteurs de croissance qui permettent la multiplication de néovaisseaux, des fibroblastes du tissu interstitiel et éventuellement la régénération du tissu lésé.

### **I.4.3. Cicatrisation**

#### **I.4.3.1. La cicatrisation normale**

Le tissu formé après la phase vasculo-exsudative de l'inflammation est le bourgeon charnu ou blastème de régénération.

L'évolution du processus inflammatoire se fait souvent vers une cicatrisation complète, sans séquelle, c'est-à-dire avec restitution intégrale des tissus préexistants.

#### **I.4.3.2. Cicatrisation pathologique : la fibrose**

Parfois, en particulier lorsque les conditions nécessaires à une bonne cicatrisation ne sont pas remplies, l'évolution est moins favorable. Le bourgeon charnu se développe exagérément.

Beaucoup d'organes détruits n'ont pas la capacité de régénérer du fait de l'existence de cellules spécialisées (fibres myocardiques, glomérules rénaux, neurones...).

Le parenchyme détruit initialement est remplacé par une fibrose [14].

### **I.4.4. Action des prostaglandines sur le muscle utérin**

L'influence des prostaglandines sur le muscle utérin *in vitro* varie selon l'état physiologique du tissu au moment du prélèvement (période du cycle menstruel, grossesse). La PGF<sub>2α</sub> provoque toujours une contraction du muscle utérin qui devient maximale en période prémenstruelle pour l'utérus non gravide et vers la fin de la grossesse pour l'utérus gravide.

*In vivo* l'administration de PG naturelles, provoque une élévation du tonus de la musculature utérine, suivie de contractions rythmiques s'apparentant au travail physiologique qui survient en fin de grossesse [15].

### **I.4.5. Les anti-inflammatoires :**

Les anti-inflammatoires sont des médicaments capables d'atténuer ou de supprimer le processus inflammatoire.

On distingue deux grands groupes d'anti-inflammatoires.

- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

C'est une classe pharmaceutique qui possède des propriétés antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. On y trouve l'aspirine, l'ibuprofène, l'indométacine.

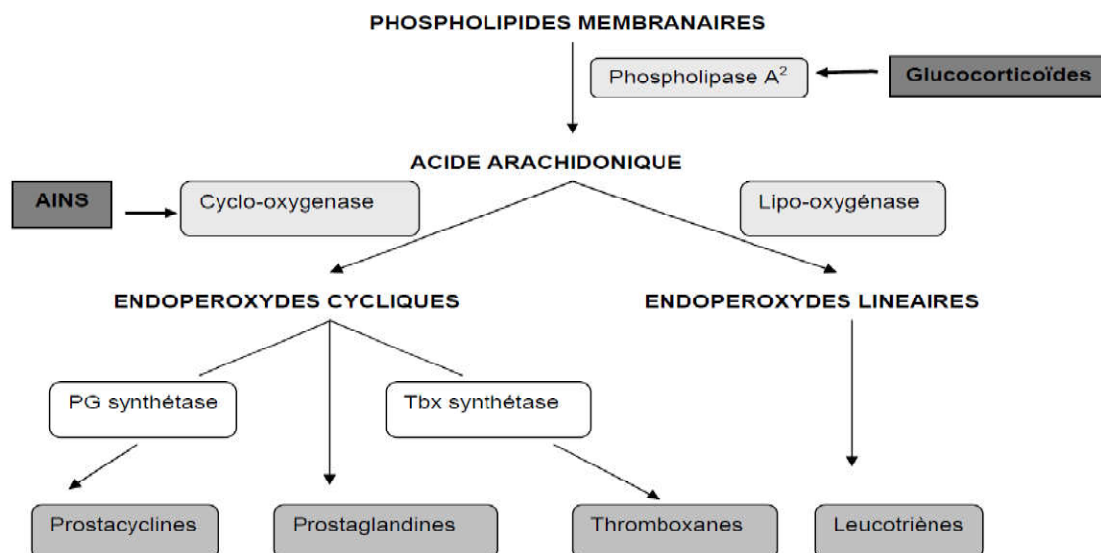
Ils constituent le traitement le plus prescrit contre la douleur et l'inflammation dues à l'arthrite dans le monde. Toutefois, les AINS peuvent causer de sérieux effets secondaires tels que des ulcères et des saignements gastro-intestinaux. Dans certains cas, leur utilisation cause

la mort. Il a été démontré que les AINS exercent leurs actions anti-inflammatoires en partie par l'inhibition de la COX.[13].

- Les anti-inflammatoires stéroïdiens ou gluco-corticoïdes (AIS).

Les gluco-corticoïdes constituent une classe thérapeutique qui a des propriétés antiinflammatoires, anti-allergiques et immunosuppressives.

Ils sont représentés par la cortisone et l'hydrocortisone qui sont des produits naturels sécrétés par la corticosurrénale et les produits synthétiques. En plus des anti-inflammatoires connus, l'utilisation d'inhibiteurs naturels de ces enzymes, comme des extraits de plantes, peut aider à réduire le risque de développement de ces pathologies...[13].



*Figure I.4 : Eicosanoïdes et sites d'action des anti-inflammatoires [9].*

- **Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)**

Ils sont mieux définis comme étant la classe médicamenteuse qui possède les mêmes propriétés pharmacologiques que l'acide acétylsalicylique (aspirine) : analgésique, antipyrétique, anti-inflammatoire. Ils ont une action symptomatique rapide. Ils n'ont pas d'action sur les processus pathologiques chroniques. L'arrêt de l'AINS est suivi de la reprise de la symptomatologie inflammatoire.

La diminution de la production tissulaire des prostaglandines et thromboxanes du fait de l'inhibition de la cycloxygénase est le mécanisme d'action commun à tous les AINS [16].

En dehors de l'action sur la cyclooxygénase, d'autres mécanismes d'action à l'échelon cellulaire et moléculaire sont proposés pour expliquer notamment les effets anti-inflammatoires des AINS :

- Découplage de la phosphorylation oxydative : entraînant une diminution de l'énergie nécessaire au processus inflammatoire.
- Action sur les polynucléaires neutrophiles : ce qui a pour conséquence une diminution dans la quantité des différents médiateurs de l'inflammation libérés par les cellules.
- Captation de radicaux libres réactifs : conduisant à l'inhibition de l'activation des cyclooxygénases et à l'élimination de certaines des manifestations de la réaction inflammatoire.

Les AINS ont en commun un certain nombre d'effets secondaires qui obligent à prendre des précautions lors de leur emploi :

- Troubles digestifs sans gravité immédiate : douleurs épigastriques, nausées, vomissements
- Oedèmes de Quincke, rétention hydro sodée
- Accidents cutanés : syndrome de Lyell
- Accidents gastriques : perforation, hémorragies digestives
- Accidents sanguins
- Toxicité hépatique : risque de survenue d'hépatite toxique
- Toxicité rénale : syndrome néphrétique, réduction de la filtration glomérulaire
- Poussées hypertensives : décompensation cardiaque
- Troubles neuropsychiques et neurosensoriels [13,16].

#### - **Les anti-inflammatoires stéroïdiens**

Les anti-inflammatoires stéroïdiens couramment dénommés "corticoïdes" sont des substances ayant en commun une analogie structurale avec une hormone corticosurrénalienne, le cortisol.

Le cortisol est sécrété par les zones fasciculées surtout et réticulées de la corticosurrénale. Il possède des effets physiologiques variés et joue un rôle dans la réponse au stress. Il permet la mobilisation rapide des réserves énergétiques de l'organisme, glucides, lipides, protides et agit sur tous les grands métabolismes de l'organisme [17]. Les glucocorticoïdes inhibent la phospholipase A2 et bloquent ainsi la libération de l'acide arachidonique à partir des fractions phospholipidiques des membranes cellulaires. La synthèse des prostaglandines et des leucotriènes est inhibée [13].

Les effets secondaires liés à l'utilisation des corticoïdes sont entre autres : Désordres hydroélectriques, troubles de régulation avec hyperglycémie, fragilité cutanée, aménorrhée chez la femme et retard de croissance chez l'enfant, ulcères gastroduodonaux, immunodépression.

Quelques Anti-inflammatoires Stéroïdiens : Clobétasolpropiate 0,05%, Bêtaméthasone, Fluocinolone, Dexaméthasone, Cortisone, Prednisolone.

## **I.5. Activité antibactérienne**

### **I.5.1. Les antibiotiques**

#### **I.5.1.1. Définition :**

Ils sont définis par Turpin et Velu comme : « Tout composé chimique, élaboré par un organisme vivant ou produit par synthèse, à coefficient chimiothérapeutique élevé dont l'activité thérapeutique se manifeste à très faible dose, d'une manière spécifique, par l'inhibition de certains processus vitaux, à l'égard des virus, des micro-organismes ou même de certaines cellules des êtres pluricellulaires » [18].

#### **I.5.1.2.. Bactéries pathogènes**

Ce sont des bactéries qui sont responsables de maladies. Elles sont classées en bactéries Gram-négatifs, Gram-positifs et bactéries alcool-résistantes (BAAR).

Le tableau 6 donne la liste de quelques bactéries et les maladies dont elles sont responsables [19].

Tableau I.2 : Quelques bactéries et maladies

Groupe de bactéries	Maladies causées
<b>Bactéries Gram-positifs</b>	
Bacillus cereus	Toxi-infections ; infections oculaires et respiratoires
Staphylococcus aureus	Furoncles, pneumonie
Streptococcus hémolytique	Angine, infection cutanées, rhumatisme
Streptococcus pneumoniae	Pneumonie communautaire
<b>Bactérie Gram négatifs</b>	
Vibrio cholerae	Choléra, gastroentérite
Escherichia coli	Infections urinaires, diarrhées infectieuses
Haemophilus influenzae type b	Méningite, pneumonie
Neisseria meningitidis	Blennorragie
Salmonella typhimurium	Fièvre typhoïde
Pseudomonas aeruginosa	Infections urinaires
Proteus mirabilis	Diarrhées infectieuses (gastro-entérites)
<b>Bactéries acido-alcoolo-résistantes</b>	
Mycobacterium leprae	Lèpre
Mycobacterium tuberculosis	Tuberculose
Mycobacterium avium	Pneumonie

**I.5.1.3. Classification :**

Pour classer un antibiotique actuellement il est fait appel à quatre notions essentielles qui concernent non pas tant son origine que sa nature chimique, son mécanisme d'action, son spectre et ses modalités d'action.[20].

**I.5.1.4. Nature chimique**

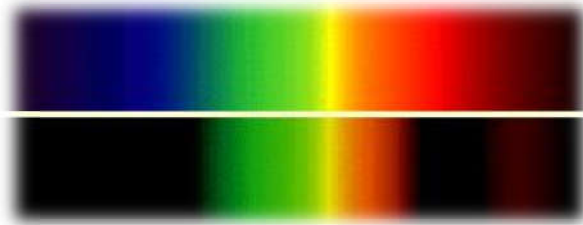
- Les antibiotiques de nature osidique : holosidiques (aminosides), hétérosidiques (macrolides, rifamycine, novobiocine, lincomycine, clindamycine).
- Les antibiotiques de nature protidique : chloramphénicol, les bêta-lactamines, polymyxine.
- Les antibiotiques de nature lipidique (l'acide fusidique).
- Les antibiotiques à cycles condensés (tétracyclines).

**I.5.1.5. Mécanisme d'action**

- Action sur la paroi : bacitracine, vancomycine, ristocétine et bêtalactamines.
- Action sur la membrane cytoplasmique : polymyxines, gramicidine.
- Action sur la réplication de l'ADN : acide nalidixique.
- Action sur la transcription de l'ADN : novobiocine, rifamycine.
- Action sur la traduction de l'ARN messenger : action sur la sous-unité ribosomale
- 30 S (streptomycine, aminosides), action au niveau de la sousunité
- Ribosomale 50 S (tétracyclines, chloramphénicol, macrolides).
- Action sur le métabolisme intermédiaire (bêtalactamines, sulfamides, triméthoprime, isoniazide).

**I.5.1.6. Spectre d'action :**

L'idéal serait d'obtenir un antibiotique capable de détruire toutes les espèces microbiennes pathogènes. Mais l'action varie suivant une répartition limitant ainsi le spectre d'activité qui peut être plus ou moins large. Suivant la possibilité d'action d'une substance antibactérienne sur un échantillonnage de germes, elle est à large spectre ou à spectre étroit voire à action ponctuelle très spécifique. Cette notion de spectre rend compte de la sensibilité ou de la résistance naturelle des différentes espèces microbiennes.

**I.5.1.7. Modalité d'action :**

Interviennent alors les notions de bactériostase et de bactéricide. Comme exemples de bactériostatiques nous avons les macrolides, tétracyclines, chloramphénicol, sulfamides, oxyquinoléines et comme bactéricides les bêtalactamines, aminosides, acide nalidixique, Nitrofurannes [18].

**REFERENCES**

- [1](a) Global Tuberculosis Report: A Short Update to the 2009 Report. WHO, Geneva, Switzerland, 2009;
- (b)D. Maher, M.C. Raviglionem, in: D. Schlossberg (Ed.), Tuberculosis and Nontuberculosis, Mycobacterial Infections, fourth ed. Saunders, Philadelphia,1999, 104p.
- (c)B.R. Bloom, C.J.L. Murray, Science 257 (1992) 1055e1064.
- [2]Y.L. Janin, Bioorg. Med. Chem. 15 (2007) 2479e2513.
- [3]K. Drlica, X. Zhao, Microbiol. Mol. Biol. Rev. 61 (1997) 377e392.
- [4]R. Singh, U. Manjunatha, H.I.M. Boshoff, Y.H. Ha, P. Niyomrattanakit, R. Ledwidge, C.S. Dowd, I.Y. Lee, P. Kim, L. Zhang, S. Kang, T.H. Keller, J. Jiricek, C.E. Barry, Science 322 (2008) 1392e1395.
- [5] -Benoist J. M. (1988). Analgésiques morphiniques, In Pharmacologie clinique, bases de la thérapeutique. Expansion Scientifique Française, 2 eed., 813-863.
- [6] -Moulin M. (1998). Pharmacologie. Masson, Paris, 708 p.
- [7] -www.anapath.necker.fr \*-Boureau F. (1988). Méthodes d'évaluation des analgésiques chez l'homme, in Pharmacologie clinique, bases de la thérapeutique. Expansion Scientifique Française, 2 e ed., 801-812.
- [8] -Bastide P., Belon J. P., Boulu R., Costentin J., Fialip J., Hoin G., Marchand J., Mihout M. F., Thuillez C. (1993). Pharmacologie et pratique officinale. Ellipses, Paris, 332 p
- [9] -Chauvelot-Moachon L., Brouilhet H., Giroud J. P. (1988). Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens, in Pharmacologie clinique, bases de la thérapeutique. Expansion Scientifique Française, 2<sup>e</sup>ed., 709-742 p.
- [10] -www-sante.ujf-grenoble.fr

- [11]-Nevot P., Phillipon A., Paul G. (1979). Agents antibactériens : antibiotiques, antibiomimétiques, in Pharmacologie clinique, bases de la thérapeutique. Expansion Scientifique Française, 1ere ed., Tome 2, 1223-1234 p.
- [12] -<http://sante.lefigaro.fr/sante/traitement/antifongiques/définiton>
- [13] - <http://sante.lefigaro.fr/sante/traitement/antifongiques/mecanisme-daction>
- [14]D.T. Hurst, Introduction to the Chemistry and Biochemistry of Pyrimidines, Purines and Pteridines. John Wiley & Sons, New York, 1980.
- [15]L.F. Jalander, J.E. Longquist, Heterocycles 48 (1998) 743e747.
- [16]P. Biginelli, Gazz. Chim.Ital. 23 (1893) 360e416.
- [17]C.O. Kappe, Tetrahedron 49 (1993) 6937e6963
- [18]M. Ban, H. Taquchi, T. Katsushima, S. Akoki, A. Wantanbe, Bioorg. Med. Chem. 6 (1998) 1057e1067.
- [19]G.E. Wright, J.J. Gombino, J. Med. Chem. 27 (1984) 181e185.
- [20]S.K. Srivastva, A. Agarwal, P.K. Murthy, P.M.S. Chauhan, S.K. Agarwal, A.P. Bhaduri, S.N. Singh, N. Fatima, R.K. Chatterjee, J. Med. Chem. 42 (1999) 1667e1672.

## Chapitre II : *Modélisation moléculaire*

### II.1. Introduction

La modélisation moléculaire est un ensemble de techniques pour modéliser ou simuler le comportement de molécules. Elle est utilisée pour reconstruire la structure tridimensionnelle de molécules, en particulier en biologie structurale, à partir de données expérimentales comme la cristallographie aux rayons X. On l'utilise enfin pour concevoir de nouveaux médicaments.

Elle peut être considérée comme un ensemble de techniques de calcul basées sur des méthodes de chimie théorique qui peuvent être utilisées soit pour analyser des molécules et des systèmes moléculaires, soit pour prédire des propriétés moléculaires, chimiques et biochimiques [1]. Il sert de pont entre la théorie et l'expérience afin de :

1. Extraire résultats pour un modèle particulier.
2. Comparer les résultats expérimentaux du système.
3. Comparer les prédictions théoriques du modèle.
4. Aide à comprendre et interpréter les observations expérimentales.
5. Corrélation entre détails microscopiques au niveau atomique et moléculaire et les propriétés macroscopiques.
6. Fournir de l'information non disponible à partir d'expériences réelles.

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

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

La modélisation moléculaire s'appuie sur la connaissance précise de la stéréochimie des liaisons atomiques au sein des molécules : longueur des liaisons covalentes, angles de valence, angles dièdres, rayons des atomes. Elle réalise aussi des calculs de forces s'exerçant sur les atomes, modélise la distribution des électrons et les charges partielles, et les forces électrostatiques.

Le calcul des forces s'exerçant sur les atomes d'une molécule ou entre atomes de plusieurs molécules permet de déterminer des configurations stables correspondant à des minimums

d'énergie, c'est le domaine de la mécanique moléculaire. Ceci permet aussi de prédire des interactions favorables entre molécules et de réaliser la conception rationnelle de médicaments. Enfin, à partir de ces mêmes champs de force, on peut aussi réaliser des simulations dynamiques pour analyser les mouvements moléculaires, c'est le domaine de la dynamique moléculaire.

La modélisation moléculaire s'intéresse enfin au rendu visuel des molécules et des simulations en 3D, c'est le domaine du graphisme moléculaire.

La modélisation moléculaire est une application des méthodes théoriques et des méthodes de calcul pour résoudre des problèmes impliquant la structure moléculaire et la réactivité chimique [3]. Ces méthodes peuvent être relativement simples et utilisables rapidement ou au contraire elles peuvent être extrêmement complexes et demander des centaines d'heures de temps d'ordinateur, même sur un super-ordinateur. En plus, ces méthodes utilisent souvent des moyens infographiques très sophistiqués qui facilitent grandement la transformation de quantités impressionnantes de nombres en quelques représentations graphiques facilement interprétables [4].

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

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

## II.2. Méthodes de la mécanique quantiques

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

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

Les méthodes de modélisation basées sur la mécanique quantique [8] visent à décrire le système étudié par une fonction d'onde qui peut théoriquement être déterminée par résolution de l'équation de Schrödinger [9]. Cette équation relie les états stationnaires d'un système moléculaire et les énergies qui y sont associées à un opérateur Hamiltonien et à leur fonction d'onde.

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

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

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

*Les approximations de Bourne et Oppenheimer [10] prouvent que la grande différence de masse et donc de vitesse entre les noyaux et les électrons signifie que leurs mouvements peuvent être étudiés séparément. On peut alors considérer le comportement des électrons dans la molécule en supposant que les noyaux occupent des positions fixes dans l'espace. Cela conduit à une équation appelée équation électronique de Schrödinger :*

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

Cet hamiltonien électronique comprend trois contributions,

Le premier concerne l'énergie cinétique des électrons

La seconde est l'attraction entre les noyaux et les électrons

Cette dernière correspond à la répulsion de Coulomb entre les électrons.

Il s'écrit sous la forme suivante :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Avec :

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

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

Dans l'approximation orbitale, la fonction d'onde électronique  $\Psi_{el}$  définie ci-dessus est représentée par un *déterminant de Slater* [11,12], construit à partir de fonctions monoélectroniques produits d'une orbitale spatiale et d'une fonction de spin : les spins orbitales  $\chi$ . Une telle fonction a l'avantage de vérifier le principe d'exclusion de Pauli [13].

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

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

où  $\Psi$  est le polygone électrique ( $n$  nombre d'électrons) dont le déterminant de Slater est construit à partir de  $n$  orbitales de spin. Les méthodes dites de champ auto-cohérent (SCF) utilisent le principe de covariance pour résoudre l'équation (9). Le meilleur ensemble de roulements orbitaux sont ceux qui minimisent l'énergie, tout en vérifiant le principe de l'alignement perpendiculaire pour les autres orbitales.

Cette approche conduit à la définition du facteur Hartree-Fock, ou hamiltonien, qui donne la relation suivante :

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

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

Les équations de Hartree-Fock :

$$F_{\chi_k} = e_k \chi_k \quad (21)$$

Définir un ensemble de fonctions permettant de construire un déterminant de Slater qui se rapproche le mieux de la fonction d'onde multiélectronique du système étudié. En pratique, pour résoudre ces équations, il faut connaître la rotation orbitale solution de l'équation (21) qui définit les opérateurs  $J$  et  $K$ . C'est donc un processus itératif avec une estimation initiale de la matrice densité, jusqu'à ce que le système ait atteint sa symétrie interne, d'où le nom de la méthode pour le champ consistant subjectivement.

L'application de l'approximation LCAO (LinearCombination of Atomic Orbital) aux fonctions propres de l'opérateur de Hartree-Fock mène aux équations de Roothan [14] :

$$FC = SCE \quad (22)$$

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

### II.2.2. Les méthodes ab-initio

Les méthodes ab-initio résolvent l'équation (22) exactement dans une base orbitale atomique donnée. Si les éléments de la matrice de base Hc sont faciles à calculer, le nombre d'intégrales polycentriques (qui augmente d'une puissance de 4 à partir du nombre d'orbitales atomiques) et leur forme mathématique posent un problème subtil, notamment en ce qui concerne le temps de calcul.

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

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

### II.2.3. La théorie de la fonctionnelle de densité (DFT)

L'étude détaillée des propriétés électroniques d'un système moléculaire nécessite la prise en compte des effets de corrélation électronique et ce, tout particulièrement, si celui-ci contient des métaux. Nous avons vu que les méthodes Post Hartree-Fock permettent d'intégrer ces effets sont souvent lourds et limités quant à la taille des systèmes étudiés. C'est pourquoi, au cours de ces trente dernières années, la Théorie de la Fonctionnelle de la Densité ou DFT de l'anglais DensityFunctionnalTheory a été développée pour l'étude des systèmes chimiques et s'est imposée comme une alternative performante aux méthodes Post HF [15]

Alors que les méthodes Hartree-Fock conduisent à exprimer l'énergie du système comme une fonctionnelle de sa fonction d'onde  $\psi$ , pour les méthodes DFT, l'énergie est une fonctionnelle de la densité électronique ( $\rho$ ) du système. Un des grands attraits des méthodes DFT est de résoudre l'équation de Schrödinger en ne faisant intervenir que l'observable  $\rho$  définie dans l'espace physique R3 qui se substitue dès lors à l'espace de configurations à 3N variables dans lequel est définie la fonction d'onde (Hartree-Fock). Toutefois, cette possibilité de se soustraire au problème à N corps par l'usage de la densité électronique s'effondre

lorsqu'il faut donner une expression analytique de l'énergie comme fonctionnelle de la densité.[16]

Il existe trois types de fonctionnelles énergies d'échange-corrélation :

- ✓ Les fonctionnelles locales,
- ✓ Les fonctionnelles à correction du gradient
- ✓ Les fonctionnelles hybrides.

#### II.2.4. Les méthodes semi-empiriques

Les méthodes quasi-empiriques sont des techniques de résolution de l'équation de Schrödinger pour les systèmes à électrons multiples. Contrairement aux méthodes ab initio, les méthodes quasi-expérimentales utilisent des données appropriées aux résultats expérimentaux afin de simplifier les calculs sur de nombreuses variables [3], et les principales méthodes quasi-expérimentales sont les suivantes :

- CNDO : (Complete Neglect of Differential Overlap) 1ere 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.
- INDO: (Intermediate Neglect of Differential Overlap) Proposée par Pople, Beveridge et Doboshen 1967. Elle permet de distinguer entre les états singulets et les états triplets d'un système en conservant les intégrales d'échange.
- MINDO/3 : Proposée par Bingham, Dewar et Lo en 1975. Paramétrisation effectuée en se référant aux résultats expérimentaux et non pas aux résultats ab-initio, de plus l'algorithme d'optimisation utilisé est très efficace (Davidon-Fletcher-Powell). Cependant, elle surestime la chaleur de la formation des systèmes insaturés et sous-estime celle des molécules contenant des atomes voisins ayant des paires libres.
- MNDO : (Modified Neglect of Diatomic Overlap) Proposée par Dewar et Thiel en 1977. Méthodes basées sur l'approximation NDDO (Neglect of Diatomic Differential Overlap) qui consiste à négliger le recouvrement différentiel entre orbitales atomiques sur des atomes différents. Cette méthode ne traite pas les métaux de transition et présente des difficultés pour les systèmes conjugués.
- AM 1 : (Austin Model 1) Proposée par Dewar en 1985. Il a tenté de corriger les défauts de MNDO.
- PM 3 : (Parametric Method 3) Proposée par Stewart en 1989. Présente beaucoup de points en commun avec AM1, D'ailleurs il existe toujours un débat concernant les mérites relatifs de paramétrisation de chacune d'elles.

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

### II.3. Mécanique moléculaire

L'expression « Mécanique Moléculaire » désigne actuellement une méthode de calcul qui permet, à priori, d'obtenir des résultats de géométries et d'énergies moléculaires en se basant sur la mécanique classique. La MM est apparue en 1930 [17], mais s'est développée à partir des années soixante, quand les ordinateurs ont été plus accessibles et plus performants. La MM est basée sur l'approximation de Born-Oppenheimer selon laquelle les électrons sont beaucoup plus rapides que les noyaux. 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 franchir avec les méthodes quantiques. Dans ces méthodes, sur association une fonction

Énergie potentielle à chaque degré de liberté de la molécule : élongation des liaisons, variation des angles de valence, des dièdres (rotation autour d'une liaison). Ces les fonctions sont antérieures. L'optimisation de tous les paramètres par minimisation de l'énergie fournit la géométrie d'équilibre des divers conformères et leurs énergies les proches. Pour les molécules possédant un grand nombre de conformères, il existe des procédures automatiques de recherche des minimums locaux d'énergie (recuit simulé)

[18].

La mécanique moléculaire ressemble aux modèles de type « tiges et boules ». On calcule MM aboutit à une disposition des noyaux telle que la somme de toutes les contributions énergétiques est minimisée ; ses résultats concernant surtout la géométrie et l'énergie du système. 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 [19].

La mécanique moléculaire pour mais de calculer l'énergie potentielle d'une molécule (ou d'un système de molécules) en fonction des coordonnées des atomes :

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

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

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

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

### II.3.1. Energies d'interaction entre atomes liés

#### a. Energie d'élongation

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

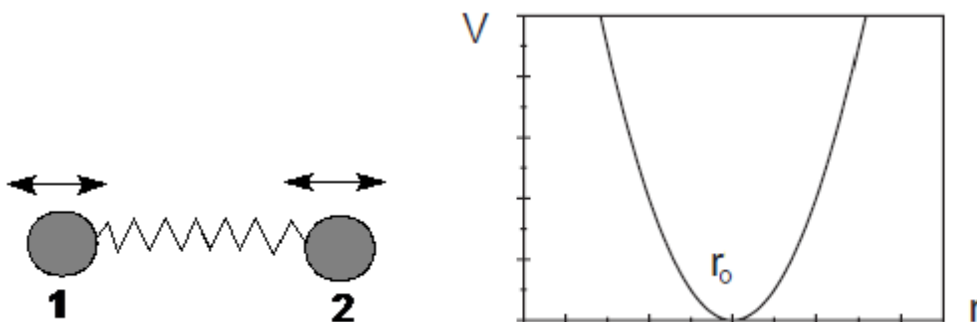


Figure II.1 : Energie d'élongation entre deux atomes liés.

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

$$E(L) = \frac{1}{2} K_r (L - L_0)^2 \quad (23)$$

où

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

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

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

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

### b. Energie de flexion

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

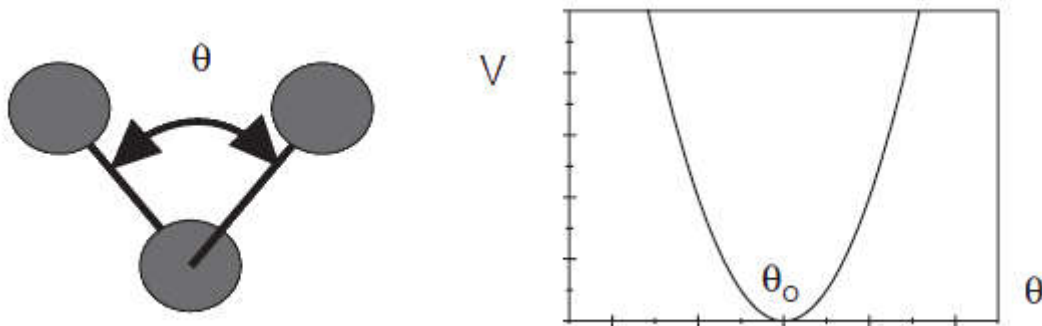


Figure II.2 : Energie de déformation des angles de valence.

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

$$E(\theta) = \frac{1}{2} K_{\theta} (\theta - \theta_0)^2 \quad (24)$$

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

$\theta_0$  : angle de valence de référence.

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

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

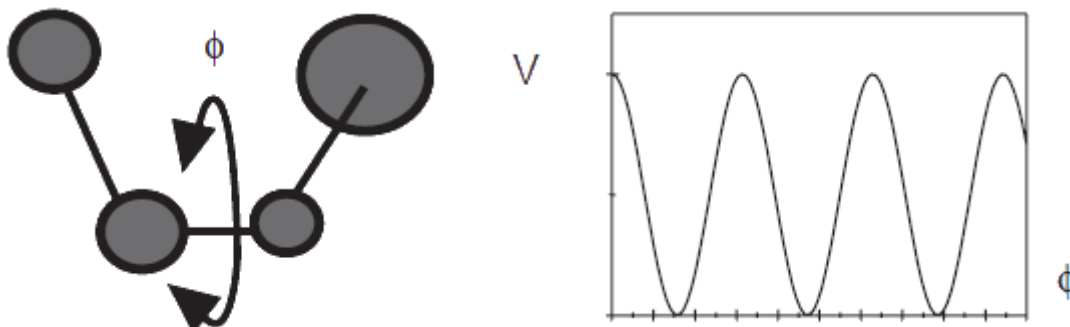
### c. Energie de tension

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

Le terme énergétique représentant la déformation des angles dièdres est représenté par une fonction développée en série de Fourier et il est calculé par la formule [21] :

$$E(\phi) = 1/2 [V_1(1+\cos\phi)+V_2(1 - \cos2\phi)+V_3(1+\cos3\phi)] \quad (25)$$

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



*Figure II.3 : Energies de torsion.*

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

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

#### a. Energie de Van der Waals

Le quatrième terme de la fonction d'énergie est le potentiel de Lennard-Jones qui traduit les interactions de van der Waals. Il est constitué d'un terme répulsif en  $r_{ij}^{-12}$  représentant le principe d'exclusion de Pauli et la répulsion internucléaire à courte distance. Il contient également un terme attractif en  $r_{ij}^{-6}$  représentant les interactions d'origine dipolaire dues aux fluctuations des nuages électroniques de chacun des atomes (forces de London) [22].

La distribution asymétrique des électrons dans les orbitales induits de dipôles instantanés.

Ces dipôles oscillent et produisent une force attractive : la force de dispersion de London. À très courte distance, la répulsion entre les deux nuages électroniques est très forte.

$$E_{ij} = \sum_i \sum_j -\frac{A_{ij}}{r_{ij}^6} + \frac{B_{ij}}{r_{ij}^{12}} \quad (26)$$

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

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

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

Chaque atome possède un rayon de Van der Waals caractéristique.

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

### b. Interactions électrostatiques :

Enfin le cinquième terme est le potentiel coulombien qui traduit les interactions électrostatiques entre les différentes paires d'atomes [23].

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

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

$$E_{elect} = \sum \frac{q_i q_j}{Dr_{ij}} \quad (27)$$

### c. Energie de liaison hydrogène

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

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

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

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

Les coefficients A, B, A', B' sont spécifiques des liaisons hydrogène [24]

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

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

Type de composé : carbohydrate, complexe métallique.

Environnement : gaz, solution.

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

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

- MM2 : Il a été développé par Allinger en 1976 et c'est le champ de force le plus utilisé par la communauté des chimistes organiciens [25]. Il a été conçu au début pour les molécules simples (alcane, alcène et alcyne non conjugués, les composés carbonylés, les sulfures, les amines...), mais ses versions améliorées MM3 (1989) [26] et MM4 (1996) [27] lui permettent de traiter des molécules organiques de plus en plus complexes.
- MM+ est une extension du champ de force MM2, avec l'ajout de quelques paramètres additionnels [28]. MM+ est un champ de force robuste, il a l'aptitude de prendre en considération les paramètres négligés dans d'autres champs de force et peut donc s'appliquer pour des molécules plus complexes tels que les composés inorganiques [27].
- AMBER (Assisted Model Building with Energy Refinement), est un champ de force de mécanique moléculaire mis en point par Kollman [29]. Ce champ de force a été paramétrisé pour les protéines et les acides nucléiques. Il a été utilisé pour les polymères et pour d'autres petites molécules.
- OPLS (Optimised Potentials for Liquid Simulation), comme l'indique son nom, est conçu pour optimiser le potentiel qui permet la description des propriétés de solvation. Il est écrit par W. L. Jorgensen et J. Tirado Rives [30]. Il a été développé par Karplus et al. [31].
- GROMOS (Groningen Molecular Simulation Program Package), est écrit par Van Gunsteren [32] et conçu spécialement pour les biomolécules en milieu aqueux en vue de l'étude des interactions entre les molécules d'eau et les groupements polaires des protéines.

- CHARMM (Bio+) (Chemistry Harvard MacromolecularMechanic), développé par R. Brookset et M. Karplus (1983) [33]. Il utilise une fonction d'énergie empirique pour les systèmes macromoléculaires et molécules biologiques (protéines, acides nucléiques,...). Son concept est semblable à celui d'AMBER.
- SPASIBA (Spectroscopic Potentiel Algorithm for SimulatingBiomolecularconformationalAdaptability). Elaboré par Gérard Vergoten et col. (1995). Il combine les avantages du champ spectroscopique modifié de Urey-Bradley-Shimanouchi [34] et du champ de force de mécanique moléculaire AMBER [29]. Il permet de trouver en même temps les structures, les énergies de conformation et les fréquences vibrationnelles au minimum énergétique d'une molécule [35].
- MMFF94C'est l'un des champs de force de mécanique moléculaire les plus récents, il a été développé par Tom Halgren [36,37]. Les termes d'énergie d'élongation, de valence et de torsion sont les même que ceux de MM3 (expansion de MM2). MMFF94 comprend des termes croisés de liaison-valence [35].
- UFF :(Universal Force Field). A. K. Rappé, C. J. Casewit et collaborateurs ont essayé de concevoir un champ de force universel [38] capable de simuler des molécules contenant n'importe quelle combinaison d'atomes dans le tableau périodique.

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

La mécanique moléculaire a pour but de trouver le minimum de la fonction énergie  $E$ . pour avoir un minimum global de l'énergie, il serait nécessaire de parcourir tout l'espace des variables indépendantes, ce qui est impossible vu leur nombre important.

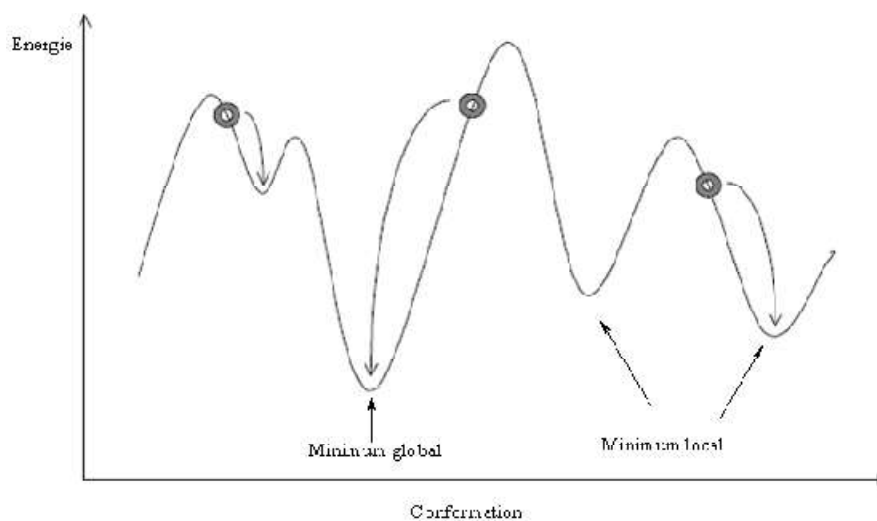
Toutes les méthodes de minimisation ne permettent de trouver que des minimums locaux et la surface d'énergie pour un tel nombre de variables est très accidentée. Les structures trouvées par minimisation d'énergie sont donc toujours relativement proches de la structure de départ.

A partir d'une géométrie très approximative, il faut chercher le jeu de coordonnées qui réduit au minimum la somme de toutes les contributions énergétiques dues aux déformations  $3N-2$  coordonnées internes et aux interactions entre atomes non liés.

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

Il est à noter que le minimum global d'énergie est très difficile a trouver car les paramètres conformationnels a partir desquels la minimalisation va être effectuée sont primordiaux : les

méthodes de minimisation ne font en général que proposer le minimum d'énergie le plus proche (Figure II.4).



**Figure II.4: Courbe d'énergie en fonction de la conformation.**

Les différentes méthodes de minimisation les plus utilisées sont :

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

#### **II.4.1. La méthode de "Steepestdescent"**

Appelée aussi la méthode de la descente rapide, elle a été décrite par Wiberg en 1965 [39] et appliquée aux systèmes organiques par Schéraga [40]. Elle utilise des coordonnées cartésiennes de chaque atome et une série de fonctions potentielles pour décrire les interactions intramoléculaires. Cette méthode permet d'étudier un vecteur à  $3N$  dimensions,  $N$  étant le nombre d'atomes. Les éléments de ce vecteur sont les dérivées partielles de l'énergie par rapport à la variation d'une coordonnée et ceci en déplaçant l'atome d'une faible distance et dans une seule direction jusqu'à l'obtention de l'énergie minimale. Cette méthode consiste donc à calculer d'abord l'énergie initiale  $E_0$  puis chaque atome sera déplacé individuellement selon ses coordonnées  $x, y, z$  d'un facteur de déplacement  $dx, dy, dz$  et l'on recalcule la nouvelle énergie  $E_1$ . La dérivée première de l'énergie potentielle (ou encore gradient d'énergie) est donc :

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

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

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

#### II.4.2. La méthode du gradient conjugué

Appelée aussi méthode de Fletcher-Reeves [41]. Cette méthode est une amélioration de la steepest descente (SD). Elle se base sur le calcul du gradient de la fonction énergétique par rapport aux coordonnées géométriques afin de déterminer la distance au minimum énergétique le plus proche et dans quelle direction modifier les coordonnées de chaque atome de la structure.

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

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

#### II.4.3. La méthode à dérivée seconde

Appelée aussi méthode de Newton-Raphson, elle a été décrite par Boyd [42]. Elle utilise les coordonnées internes et les fonctions potentielles pour décrire les interactions. Cette technique permet à tous les atomes de se mouvoir ensemble, en appliquant le schéma de minimisation dans lequel le gradient de l'énergie potentielle est développé selon une série de Taylor au voisinage de la position d'équilibre des atomes. Un procédé itératif est utilisé jusqu'à l'obtention de la valeur minimale de l'énergie. Cette méthode a recours aux dérivées secondes de l'énergie ou de la dérivée du gradient d'énergie  $d^2(E)/d^2(xyz)$ . Maintenant on fait plutôt appel à cette technique d'optimisation. Elle évalue les dérivées secondes de l'énergie moléculaire par rapport aux paramètres géométriques et converge donc plus rapidement. La programmation de cette procédure est nettement plus difficile que celle des méthodes de

dérivées premières seules, car elle nécessite de temps de calcul très important, c'est pourquoi il est nécessaire de la mettre en œuvre en association avec les méthodes "steepestdescent" ou "gradient conjugué" dans le but de limiter les calculs les plus importants à des structures proches d'un minimum énergétique. Son application est donc réservée aux petites molécules.

### **II.5. Domaine d'application de la modélisation moléculaire**

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 [43].

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 [44]. 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.5.1. Etude de la structure**

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

### II.5.2. Interprétation de la réactivité

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

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

### II.5.3. Analyse conformationnelle

Quand aucune liaison n'est rompue, ni formée et qu'aucun intermédiaire chargé n'intervient, l'interconversion conformationnelle se prête particulièrement bien à une description par la MM. On peut obtenir grâce à cette analyse des informations structurales sous forme d'un profil énergétique (en fonction d'un angle dièdre par exemple) 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 [45], pour l'examen du taux de population de chaque type conformationnel.

$$P_i = \frac{\exp(-E_i / kT)}{\sum_i^n g_i \exp(-E_i / kT)} \quad (29)$$

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

$P_i$  : 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. Grandeurs dérivées de l'énergie stérique

Nous exposons dans cette partie la détermination, à partir de l'énergie stérique totale, de deux autres grandeurs: l'enthalpie de formation qui constitue un point de repère expérimental très important et l'énergie de tension indispensable pour la comparaison des molécules dissemblables [46].

### II.6.1. Enthalpie de formation

Elle s'écrit :

$$\Delta H_f^\circ = E_{\text{tot}} + E(l) \quad (30)$$

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

Les incréments sont déterminés par comparaison entre les  $\Delta H_f^\circ$  expérimentales et les  $E(\text{tot})$  calculées des molécules ayant servi à élaborer le champ de force [47].

$$E(l) = a_{\text{CH}_3} \cdot n_{\text{CH}_3} + a_{\text{CH}_2} \cdot n_{\text{CH}_2} + a_{\text{CH}} \cdot n_{\text{CH}} + \dots \quad (31)$$

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

### II.6.2. Energie de tension

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

En revanche pour toute autre comparaison, il faut avoir recours à une autre grandeur, "l'énergie de tension" définie par l'équation [47] :

$$E(\text{Ten}) = \Delta H_f^\circ - E_{\text{LST}} \quad (32)$$

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

$$E_{\text{LST}} = b_{\text{CH}_3} \cdot n_{\text{CH}_3} + b_{\text{CH}_2} \cdot n_{\text{CH}_2} + b_{\text{CH}} \cdot n_{\text{CH}} + \dots \quad (33)$$

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

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

## II.7. Limitation de la 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 bio-chimistes 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 [48], les protéines, les peptides [49] et les polymères, etc. Enfin il faut toujours valider une étude en Modélisation Moléculaire par confrontation avec l'expérience (RX, RMN, ...) sur des molécules types.

## II.8. Programmes et matériels utilisés

Ce travail a été effectué à l'université hammalakhdar el oued. Les premiers calculs ont été optimisés en utilisant un logiciel HyperChem 8.03, La géométrie des noyaux de base pyrimidine et ses dérivés ; ont d'abord été entièrement optimisées par la mécanique moléculaire, avec le champ de force MM + (rms = 0.001 Kcal / A).

**Références**

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

- [22] H. Dugas, Principes de base en modélisation moléculaire, Aspects théorique et pratiques, Chapitre3 introduction aux méthodes de minimisation d'énergie, quatrième édition, Librairie de L'Université de Montréal, 1996.
- [23] H. Dugas, Principes de base en modélisation moléculaire, Aspects théoriques et pratiques, Hermann Dugas, quatrième édition, librairie de l'université de Montréal, 1996.
- [24] N.L. Allinger, *Q. C. P. E.*, **3**, 32 (1983).
- [25] N.L. Allinger, Y.H. Yuh, J-H.Lii, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 8522 (1989).
- [26] N.L. Allinger, K. Chen, J-H.Lii, *J. Comp. Chem.*, **17**, 642 (1996).
- [27] G.B. Jones, B.J. Chapman, *Synthesis*, 475 (1995).
- [28] A. Hocquet, M. Langgard, *J. Mol. Model.*, **4**, 94 (1998).
- [29] S.J. Weiner, P.A. Kollman, T. Nguyent, D.A. Case, *J. Comput. Chem.*, **7**, 230 (1986).
- [30] W.L. Jorgensen, J.T. Rives, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 1657 (1988).
- [31] J.C. Smith & M. Karplus, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 805 (1992).
- [32] W.F. Van Gusten, M. Karplus, *Macromolecules*, **15**, 1528 (1982).
- [33] B.R. Brooks, R.E. Bruccoleri, B.D. Ofalson, D.J. States, S. Swaminathan, M. Karplus, *J. Comp. Chem.*, **4**, 187 (1983).
- [34] T. Shimanouchi, *Pure Appl. Chem.*, **7**,131 (1963).
- [35] F. Tristram, V. Durier, G. Vergoton, *J. Mol. Struct.*, **378**, 249 (1996).
- [36] T.A. Halgren, *J. Comp. Chem.*, **17**, 490 (1996).
- [37] T.A. Halgren, R.B. Nachbar, *J. Comp. Chem.*, **17**, 587 (1996).
- [38] A.K. Rappé, C.J. Casewit, K.S. Kolwell, W.M. Skiff, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 10028 (1992).
- [39] K.B. Wiberg, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 1070 (1965).
- [40] R.A. Scott, H.A. Schéraga, *J. Chem. Phys.*, **44**, 3054 (1966).
- [41] R. Fletcher, *Practical methods of optimization*, J. Wiley, New York, 1980.
- [42] R.H. Boys, *J. Chem. Phys.*, **49**, 2574 (1968).
- [43] H.R. Allcock, *Science*, **225**, 1106 (1992).
- [44] P. Kollmann, *Acc.Chem.Res.*,**18**,105 (1985).
- [45] J. Koca, *J.Mol.Structr.*,**291**, 255 (1993).
- [46] P.W. Schiller, M. Goodman, *Biopolymers*, **29**, 179 (1990).
- [47] W.F. van Gunsterenet H.J.C. Berendsen, *Computer Simulation of Molecular Dynamics*, Angew. Chem. International Edition, England, 1990.
- [48] N.L. Allinger, F. Li, L.Yan, *J.Am. chem. Soc.*, **117**, 868 (1990).
- [49] P.W. Schiller, M. Goodman, *Biopolymers*, **29**, 179 (1990).

## ***CHAPITRE III : Etude des propriétés structurales, électroniques et de la relation structure-activité de pyrimidine et ses dérivés***

### **III .1. INTRODUCTION :**

La résistance croissante aux médicaments antimicrobiens exige la synthèse et la découverte de nouvelles molécules pour lutter contre les infections microbiennes, résistants aux drogues actuellement disponibles [1].

Les pyrimidines en particulier se retrouvent dans plusieurs produits naturels biologiquement actifs et présentent un potentiel thérapeutique considérable [2]. Compte tenu des activités biologiques à large spectre telles que les activités antiallergiques [3], antitumorales [4], antipyrétiques [5], anti-inflammatoires [5], présentées par les échafaudages synthétiques à base de pyrimidine.

Les méthodes de chimie quantique jouent un rôle important dans l'obtention des géométries moléculaires et prévoir des diverses propriétés. Pour obtenir les géométries et les propriétés physiques et chimiques avec des méthodes précises tel que les méthodes *ab initio*, les corrélations d'électron HF ou MP2 sont exigées [6].

Les méthodes de la théorie de la fonctionnelle de la densité offrent une utilisation alternative des méthodes *ab initio* qui sont peu coûteuses et qui pourraient manipuler des molécules relativement grandes [7].

Les relations quantitatives Structure-Activité (QSAR) sont des tentatives pour établir une corrélation entre la structure moléculaire, ou propriétés dérivées de la structure moléculaire, avec un type particulier d'activité chimique ou biochimique. Le genre d'activité est une fonction de l'intérêt de l'utilisateur : la méthode QSAR est largement utilisée en chimie pharmaceutique, environnementale et agricole dans la recherche des propriétés particulières.

Les propriétés moléculaires utilisées dans les corrélations se rapportent aussi directement aux processus physiques ou chimiques principaux ayant lieu dans l'activité de cible [8].

Dans le cas actuel, nous avons étudié la structure de pyrimidine et certains dérivés de pyrimidine, à l'aide de la méthode du PM3 et *ab initio*. Pour une étude complète et comparative.

### **III .2. Méthodes de calculs utilisés**

Les molécules ont été optimisées initialement par logiciel HyperChem 8.03.

Les géométries de la structure de base des pyrimidines et ses dérivés ; d'abord ont été optimisées par la mécanique moléculaire, champ de force MM<sup>+</sup>.

Nous avons également utilisé la dynamique moléculaire pour la recherche conformationnelle, avec les options suivantes : 1000 K, in vacuo, steep size : 0.001 ps, relaxation time : 0.1 ps. Les structures obtenues ont été ré-optimisés en utilisant la méthode PM3.

Dans l'étape suivante, une étude parallèle a été fait en utiliser la méthode de calcul ab initio/HF (6-31 G \*\*).

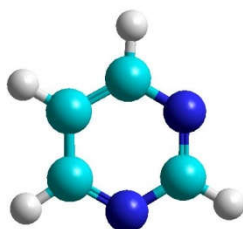
Le calcul des propriétés QSAR a été effectué par le module "propriétés QSAR" de logiciel HyperChem8.03. Ces propriétés sont basées sur des calculs empiriques.

### **III .3. Etude des propriétés structurales et électroniques de pyrimidine**

Les paramètres géométriques du noyau de base des pyrimidines ont été optimisés par les méthodes de calcul : PM3, ab initio/HF, les résultats de calcul sont donnés dans les tableaux III-1, III-2 et III -3. La structure de la molécule est présentée dans la figure III .1

L'efficacité de la méthode PM3 utilisées dans les calculs peuvent être évaluées par comparaison des résultats obtenus avec des résultats calculés par la méthode de calcul plus élaborés tels qu'ab initio/HF.

Les calculs visent les longueurs des liaisons pour le noyau de base de pyrimidine (tableau III -1) et les charges nettes (tableau III-4).



*Figure III -1 : conformation 3D du noyau de base des pyrimidines (HyperChem 8.03).*

**Tableau III -1 : Résultats de calcul des longueurs des liaisons (angström) du noyau de base des Pyrimidines.**

Distance(A°)	MM <sup>+</sup>	PM3	ABInitio /HF (6-31G**)
N1-C2	1.265	1.357	1.318
C2-N3	1.265	1.357	1.318
N3-C4	1.264	1.354	1.321
C4-C5	1.342	1.395	1.382
C5-C6	1.342	1.395	1.382
C6-N1	1.264	1.354	1.321

**Tableau III -2 : Résultats de calcul des angles de valence du noyau de base des pyrimidines.**

Angles	MM <sup>+</sup>	PM3	ABInitio /HF (6-31G**)
N1-C2-N3	127.344	122.438	126.897
C2-N3-C4	116.507	119.080	116.241
N3-C4-C5	121.847	120.714	122.311
C4-C5-C6	115.949	117.979	115.993
C5-C6-N1	121.846	120.714	122.351
C6-N1-C2	116.508	119.075	116.207

**Tableau III -3 : Résultats de calcul des angles dièdres du noyau de base des pyrimidines.**

Angles	MM <sup>+</sup>	PM3	AB Initio / HF(6-31G**)
N1-C2-N3-C4	0	0	0
C2-N3-C4-C5	0	0	0
N3-C4-C5-C6	0	0	0
C4-C5-C6-N1	0	0	0
C5-C6-N1-C2	0	0	0
C6-N1-C2-N3	0	0	0

**Tableau III -4 : Résultats de calcul des charges nettes du noyau de base des pyrimidines.**

Pyrimidine	PM3	ABInitio/HF (6-31G**)
N1	-0.117	-0.513
N3	-0.117	-0.513
C2	-0.028	0.259
C4	-0.022	0.097
C5	-0.201	-0.299
C6	-0.022	0.097

D'après les résultats obtenus, on peut noter : Pour les distances atomiques :

Les valeurs des distances atomiques par les méthodes MM<sup>+</sup> et PM3, ab-initio près que de mêmes valeurs (tableau III-1). Pour les angles de valence :

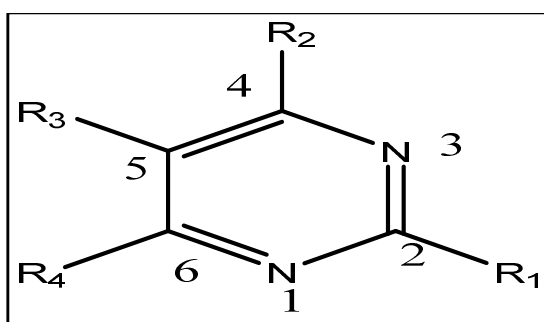
Les valeurs des angles de valence par les méthodes MM<sup>+</sup> et PM3, ab-initio près que de mêmes valeurs (tableau III-2). Pour les angles de torsion on remarque :

Tout les angles de torsion egale zéro (tableau III-3). Donc la géométrie de noyau de base de pyrimidine est plane.

Les écarts inférieurs d'angle dièdres nregistrés par rapport aux valeurs normales ont été principalement imposés par une chaîne cyclique [9].

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

Pour avoir l'effet de la substitution sur les paramètres électroniques et énergétiques et leur incidence sur la stabilité et la réactivité chimique de la molécule étudiée, deux séries de molécules substituées ont été étudiées (figureIII .2). La première série comporte des molécules substituées par des substituants électrodonneurs (méthyles) et la deuxième série comporte des molécules substituées par des substituants électroattracteurs (thiol).



##### Series 1 Series 2

- a / R1=R2=R3=R4= H
- b / R1=CH3, R2=R3=R4=H
- c / R2=CH3, R1=R3=R4=H
- d / R3=CH3, R1=R2=R4=H
- e / R4=CH3, R1=R2=R3=H
- f / R1=R2=CH3, R3=R4=H
- g / R1=R3=CH3, R2=R4=H
- h / R1=R4=CH3, R2=R3=H
- i / R2=R3=CH3, R1=R4=H
- J / R2=R4=CH3, R1=R3=H
- K / R3=R4=CH3, R1=R2=H
- l / R1=R2=R3=CH3, R4=H
- m / R1=R2=R4=CH3, R3=H
- n / R1=R3=R4=CH3, R2=H
- o / R2=R3=R4=CH3, R1=H
- p / R1=R2=R3=R3=R4=CH3

- a' / R1=R2=R3=R4=H
- b' / R1=SH, R2=R3=R4=H
- c' / R2=SH, R1=R3=R4=H
- d' / R3=SH, R1=R2=R4=H
- e' / R4=SH, R1=R2=R3=H
- f' / R1=R2=SH, R3=R4=H
- g' / R1=R3=SH, R2=R4=H
- h' / R1=R4=SH, R2=R3=H
- i' / R2=R3=SH, R1=R4=H
- J' / R2=R4=SH, R1=R3=H
- K' / R3=R4=SH, R1=R2=H
- l' / R1=R2=R3=SH, R4=H
- m' / R1=R2=R4=SH, R3=H
- n' / R1=R3=R4=SH, R2=H
- o' / R2=R3=R4=SH, R1=H
- p' / R1=R2=R3=R3=R4=SH

Figure III -2 : deux séries des pyrimidines substituées.

Chapitre III : Etude des propriétés structurales, électroniques et de la relation structure-activité de pyrimidine et ses dérivés

Les tableaux (III-5 et III-6) présentent les valeurs calculées de différents paramètres énergétiques tels que la chaleur de formation  $H_f$ , le moment dipolaire  $\mu$ , HOMO (orbitale moléculaire plus haut occupée), LUMO (orbitale moléculaire plus bas inoccupée) et la différence  $\Delta E$  entre les énergies des orbitales HOMO et LUMO. Les tableaux (III - 7,III-8), présentent également les valeurs calculées de la charge nette des dérivés méthyle et thiole de pyrimidine.

Les paramètres HOMO, LUMO,  $\Delta E$  et  $\mu$  ont été calculés par la méthode abinitio/HF (6-31 G \*\*) en HyperChem 8.03, par contre la chaleur de formation a été calculée par la méthode semi-empirique PM3.

**Tableau III -5 : Résultats de calcul des paramètres énergétiques et les moments dipolaires des dérivés de pyrimidine (série 1)**

Composé	Système	$\Delta H_f$ (Kcal /mol)	$E_{-HOMO}$ (eV)	$E_{LUMO}$ (eV)	$\Delta E$ (ev)	$\mu$ (D)
1	Pyrimidine	37.840	10.260	3.026	13.286	2.423
2	2-méthyle pyrimidine	28.420	9.892	3.132	13.024	1.863
3	4-méthyle pyrimidine	28.242	10.017	3.253	13.270	2.627
4	5-méthyle pyrimidine	28.078	9.809	3.057	12.866	2.794
5	6-méthyle pyrimidine	28.243	10.018	3.252	13.270	2.628
6	2,4-diméthyle pyrimidine	18.925	9.680	3.328	13.008	2.078
7	2,5-diméthyle pyrimidine	18.703	9.482	3.170	12.652	2.234
8	2,6-diméthyle pyrimidine	18.933	9.697	3.352	13.049	2.110
9	4,5-diméthyle pyrimidine	19.609	9.588	3.275	12.863	2.928
10	4,6-diméthyle pyrimidine	18.704	9.807	3.457	13.264	2.928
11	5,6-diméthyle pyrimidine	19.009	9.619	3.285	12.904	2.925
12	2,4,5-triméthyle pyrimidine	10.328	9.286	3.375	12.661	2.375
13	2,4,6-triméthyle pyrimidine	9.500	9.505	3.515	13.020	2.152
14	2,5,6-triméthyle pyrimidine	9.750	9.326	3.387	12.713	2.375
15	4,5,6-triméthyle pyrimidine	10.829	9.423	3.481	12.904	2.930
16	2,4,5,6- titraméthyle pyrimidine	1.667	9.148	3.559	12.707	2.400

**Tableau III -6 : Résultats de calcul des paramètres énergétiques et les moments dipolaires des dérivés de pyrimidine (série 2)**

Composé	Système	$\Delta HF$ (kcal/mol)	$E_{HOMO}$ (eV)	$E_{LUMO}$ (eV)	$\Delta E(eV)$	$\mu(D)$
1	Pyrimidine	37.840	10.260	3.026	13.286	2.423
2	2-thiole pyrimidine	42.757	9.238	2.801	12.039	3.277
3	4-thiole pyrimidine	41.027	9.535	2.878	12.413	1.110
4	5-thiole Pyrimidine	42.522	9.134	2.744	11.901	1.750
5	6-thiole pyrimidine	41.027	9.536	2.878	12.414	1.110
6	2,4-dithiole pyrimidine	46.333	9.222	2.679	11.901	2.054
7	2,5-dithiole pyrimidine	47.479	8.734	2.526	11.260	2.887
8	2,6-dithiole pyrimidine	46.072	9.231	2.691	11.922	2.010
9	4,5-dithiole pyrimidine	46.445	8.989	2.632	11.621	1.058
10	4,6-dithiole pyrimidine	44.438	9.484	2.753	12.237	0.167
11	5,6-dithiole pyrimidine	48.107	8.982	2.646	11.628	0.891
12	2,4,5-trithiole pyrimidine	51.779	8.714	2.437	11.151	2.254
13	2,4,6-trithiole pyrimidine	49.850	9.241	2.585	11.826	1.068
14	2,5,6-trithiole pyrimidine	53.158	8.713	2.458	11.171	1.988
15	4,5,6-trithiole pyrimidine	52.451	8.714	2.437	11.151	2.254
16	2,4,5,6- tithiole Pyrimidine	57.875	8.713	2.374	11.087	1.847

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

La chaleur de formation est diminuée de 10 kcal/mol pour chaque addition d'un groupement méthyle.

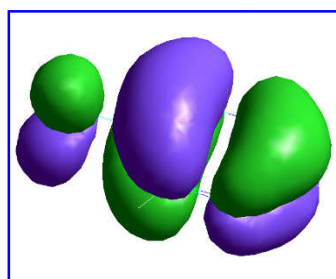
La charge négative atomique sur l'azote est considérablement augmentée pour les dérivés méthyléniques (Tableau III -7).

Dans les dérivés méthyléniques monosubstitué, le composé (4), 5-méthylpyrimidine présente la valeur maximale de la charge négative sur le carbone (5) (-0.1693) (Tableau III -7)

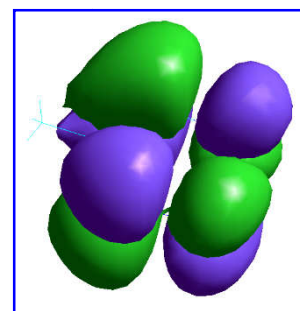
donc le composé (4) est préféré pour subir une attaque électrophile ; Ceci est encore supporté par le moindre espace d'énergie d'HOMO-LUMO (12.652eV) par la méthode ab initio (TableauIII -5) ce qui montre la réactivité chimique du composé (4).

c à d, Quand l'écart énergétique HOMO-LUMO est élevé, l'écoulement des électrons n'est pas facile, qui rend la molécule dure et moins réactive, par contre quand le gap énergétique HOMO-LUMO est faible, a pour conséquence un écoulement facile des électrons, ce qui rend la molécule molle, ceci est gouverné par le principe de HSAB (principe: hard and soft acids and bases)les bases dures ont leurs orbitales moléculaires occupées les plus élevés (HOMO) à un niveau faible d'énergie et les acides durs ont leurs orbitales moléculaires inoccupées les moins élevés (LUMO) à un niveau élevé d'énergie.[10].

Composé 3 et 4 montres aussi la valeur maximale de moment dipolaire.



HOMO 3D



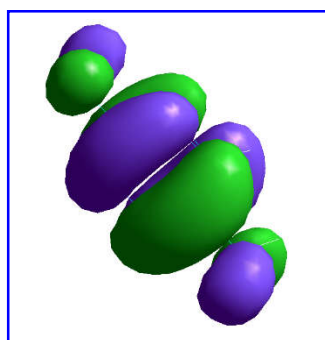
LUMO 3D

**Figure III -3 : Les orbitales moléculaires HOMO et LUMO de composé (4) par la méthode (abinitio)**

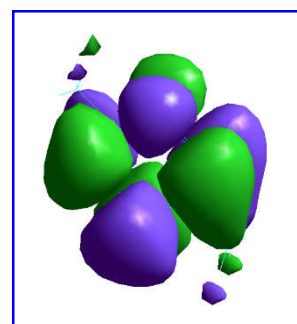
**Tableau III -7 : Valeurs des charges nettes atomiques pour les dérivés méthyléniques de pyrimidine (serie 1).**

	N1	C2	N3	C4	C5	C6	C-2- méthyle	C-4- méthyle	C-5- méthyle	C-6- méthyle
1	-0.1175	-0.0285	-0.1174	-0.0221	-0.2020	-0.0221	-	-	-	-
2	-0.1182	-0.0032	-0.1171	-0.0182	-0.2123	-0.0177	-0.0625	-	-	-
3	-0.1255	-0.0243	-0.1162	0.0060	-0.2085	-0.0172	-	-0.0748	-	-
4	-0.1115	-0.0379	-0.1122	-0.0268	-0.1693	-0.0280	-	-	-0.0541	-
5	-0.1162	-0.0243	-0.1257	-0.0173	-0.2083	0.0060	-	-	-	-0.0748
6	-0.1258	0.0003	-0.1144	0.0092	-0.2185	-0.0131	-0.0626	-0.0747	-0.0739	-
7	-0.1118	-0.0123	-0.1116	-0.0228	-0.1800	-0.0228	-0.0604	-	-0.0512	-
8	-0.1164	0.0005	-0.1243	-0.0140	-0.2178	0.0096	-0.0625	-	-	-0.0748
9	-0.1194	-0.0332	-0.1146	0.0045	-0.1697	-0.0263	-	-0.0741	-0.0584	-
10	-0.1239	-0.0202	-0.1240	0.0102	-0.2141	0.0102	-	-0.0745	-	-0.0744
11	-0.1128	-0.0330	-0.1207	-0.0231	-0.1722	0.0017	-	-	-0.0545	-0.0746
12	-0.1189	-0.0084	-0.1129	0.0081	-0.1799	-0.0216	-0.0603	-0.0556	-0.0739	-
13	-0.1232	0.0040	-0.1216	0.0130	-0.2233	0.0137	-0.0625	-0.0743	-	-0.0744
14	-0.1127	-0.0080	-0.1188	-0.0198	-0.1815	0.0062	-0.0519	-	-0.0747	-0.0605
15	-0.1211	-0.0284	0.1231	0.0077	-0.1696	0.0027	-	-0.0745	-0.0606	-0.0752
16	-0.1199	-0.0040	-0.1204	0.0107	-0.1785	0.0067	-0.0601	-0.0743	-0.0581	-0.0753

Dans le cas des pyrimidines di méthyléniques, le composé (7), présente la valeur maximale de la charge négative sur le carbone (2 et 5) (-0.0604 et -0.0512) et valeur élevée de moment dipolaire (tableauxIII-6 etIII-7) qui mène au site préférentiel de l'attaque électrophile. Et Les orbitales moléculaires HOMO de type  $\pi$  sont localisés sur les quatre carbones C2, C4, C5etC6 (FigureIII -4)



**HOMO 3D**



**LUMO 3D**

**Figure III -4 : Les orbitales moléculaires HOMO et LUMO De composé (7) par (abinitio).**

Dans le cas de pyrimidine triméthyléniques, le compose(12) 2,4,5-triméthylepyrimidines plus réactif et moins énergétique (12.661 eV) (tableauxIII- 5) qui mène au site préférentiel de l'attaque électrophile.

Le 2, 4, 5,6-titraméthylpyrimidine (composé 16) est prévu pour être le plus réactif avec le moindre écart d'énergie HOMO-LUMO de tous les systèmes de pyrimidine et C4, C6, C5, C2 sont respectivement les sites plus préférentiels pour une attaque électrophile (tableau-III-6). Ces résultats sont en accord avec l'expérience [13] et nous avons trouvé dans notre littérature que la majorité des titra-substitué pyrimidines possèdent une activité biologique (4, 5 et 8), Nous notons également que les substituants méthyles (effet donneur) ont un effet sur l'énergie des orbitales frontières. la présence de ces groupes dans la structure des pyrimidines provoque l'augmentation des énergies des orbitales HOMO, avec un peu de changement de la LUMO (Tableau III -5).

### III.4.2. Effet d'un substituant électroattracteur (thiol)

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

La chaleur de formation augmentée de 10 Kcal/mol pour chaque addition d'un groupement thiol.

Dans les dérivés monosubstitués du thiol, le 5-thiole pyrimidine (composé 4) est prévu pour être plus réactif chimiquement, ce composé présente un faible gap énergétique HOMO-LUMO (11.901 eV) (Tableau III -6).

**Tableau III -8 : Valeurs des charges nettes atomiques de pyrimidine et ses dérivés de thiol (série 2)**

	N1	C2	N3	C4	C5	C6	C-2-thiole	C-4-thiole	C-5-thiole	C-6-thiole
1	-0.1175	-0.0285	-0.1174	-0.0221	-0.2020	-0.0221	-	-	-	-
2	-0.0824	-0.1058	-0.1406	-0.0029	-0.2105	-0.0109	0.1576	-	-	-
3	-0.1228	-0.0084	-0.1385	-0.1008	-0.1768	-0.0100	-	0.1243	-	-
4	-0.1040	-0.0320	-0.1010	-0.0343	-0.2870	0.0052	-	-	0.1402	-
5	-0.1384	-0.0084	-0.1229	-0.0099	-0.1769	-0.1006	-	-	-	0.1242
6	-0.0883	-0.0862	-0.1642	-0.0821	-0.1858	0.0002	0.1645	0.1302	-	-
7	-0.0700	-0.1122	-0.1252	-0.0152	-0.2976	0.0157	0.1680	-	0.1458	-
8	-0.1058	-0.0868	-0.1481	0.0088	-0.1867	-0.0892	0.1588	-	-	0.1283
9	-0.1088	-0.0147	-0.1226	-0.1180	-0.2555	0.0141	-	0.1091	0.1309	-
10	-0.1477	0.0128	-0.1473	-0.0895	-0.1541	-0.0895	-	0.1322	-	0.1322
11	-0.1291	-0.0134	-0.1091	-0.0228	-0.2654	-0.0832	-	-	0.1589	0.1686
12	-0.0744	-0.0946	-0.1491	-0.0996	-0.2660	0.0234	0.1369	0.1138	0.1731	-
13	-0.1151	-0.0659	-0.1739	-0.0710	-0.1641	-0.0788	0.1372	0.1358	-	0.1647
14	-0.0975	-0.0946	-0.1335	-0.0038	-0.2767	-0.0719	0.1656	-	0.1620	0.1732
15	-0.1367	0.0038	-0.1337	-0.1053	-0.2354	-0.0744	-	0.1131	0.1663	0.1575
16	-0.1047	-0.0762	-0.1600	-0.0870	-0.2454	-0.0641	0.1176	0.1693	0.1620	0.1698

Le carbone C5 dans le 5-thiole-pyrimidine présente une charge positif maximale (0.1402), ce composé est privilégié pour subir une attaque nucléophile (Tableau III -8).

Dans les dérivés de thiol di substitués, le 2,5-dithiolpyrimidine (composé 7) est plus réactif que les autres composés cela expliquer par le plus faible gap énergétique HOMO-LUMO (11.260eV) (tableau III -6).

Dans les dérivés de thiol trisubstitués, le 2,4,5-dithiolpyrimidine (composé 7) est plus réactif que les autres composés cela expliquer par le plus faible gap énergétique HOMO-LUMO (11.151 eV) (Tableau III -6).

Le 2, 4, 5,6-titathiolpyrimidine (composé 16) est prévu pour être le plus réactif avec le moindre écart d'énergie HOMO-LUMO (11.087 eV) de tous les systèmes de pyrimidine et C4, C6, C5, C2 sont respectivement les sites plus préférentiels pour une attaque nucléophile (tableau III -6).

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

### **III .5. Etude de la relation structure-propriétés d'une série des molécules bioactives Des dérivés de pyrimidine**

#### **III.5.1. Sélection d'une série bioactive des pyrimidines :**

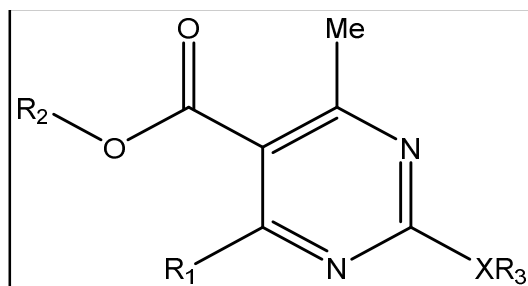
Basé sur nos conclusions sur l'effet de la substitution sur les propriétés physicochimiques des pyrimidines.

Nous avons choisi une série de dérivés de pyrimidine, certains ont une activité biologique. Cette série de dérivés de pyrimidine qui ont été synthétisés et caractérisés par Drach et al.[11, 12].Et Schoenleber et al. [13].

Ces molécules bioactives sont représentées dans le tableauIII-9Les structures correspond aux ces molécules sont représentées dans la figureIII -6.

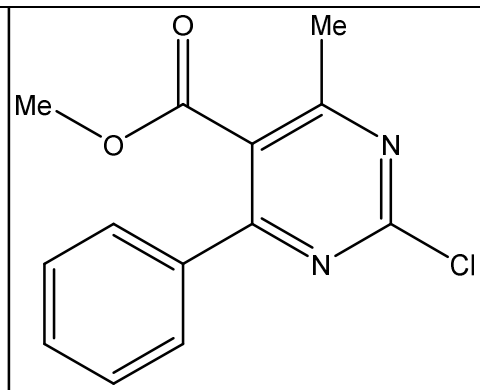
Tout d'abord, les dix-huit dérivés sélectionnés de pyrimidine ont été optimisées par la méthode de mécanique moléculaire (champ de force MM<sup>+</sup>) en utilisant un logiciel HyperChem 8.03.

Après cela, le module propriétés QSAR de l'HyperChem 8.03 a été utilisé pour calculer les paramètres suivants : la polarisabilité (Pol), le coefficient de partage octanol/eau (log P), l'énergie d'hydratation (HE), le volume molaire (MV), la surface moléculaire (SAG) et la masse moléculaire (MM). Les résultats de calculs des paramètres physicochimiques de la série sélectionnées sont représentés dans le tableauIII -9.

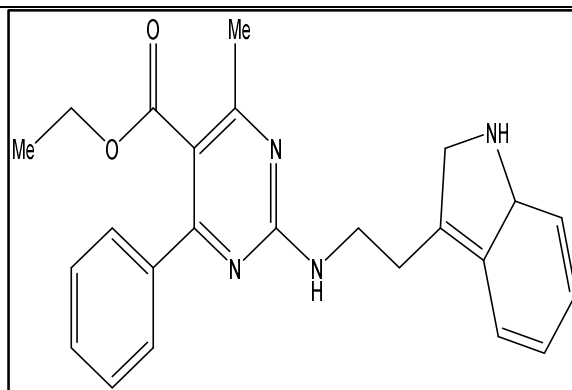


*Figure III -5 : Structure chimique des dérivés de pyrimidine*

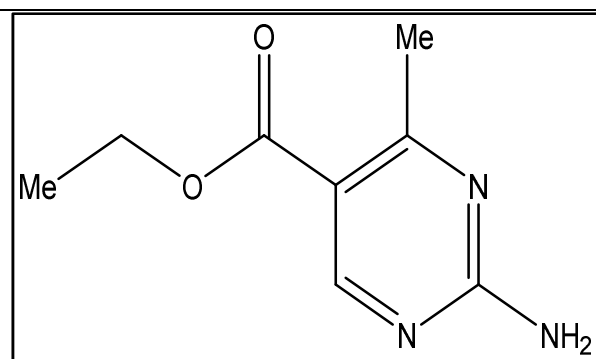
1/ 2-Chloro-méthylpyrimidine-5-carboxylique acide éthyle ester	10/ 2-Isopropylamino-4-méthyl-6-phenylpyrimidine-5-carboxylique méthyle ester
2/ 2-Chloro-4-méthyl-6-phenylpyrimidine-5-carboxylique acide éthyle ester	11/ 2-Butylamino-4-méthyl-6-phenylpyrimidine-5-carboxylique méthyle ester



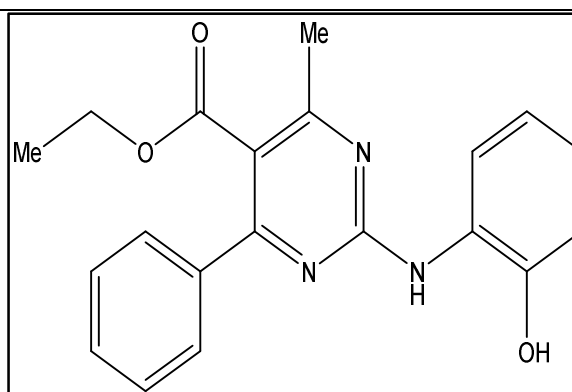
3/ 2-Chloro-4-méthyl-6-phenylpyrimidine-5-carboxylique méthyle ester



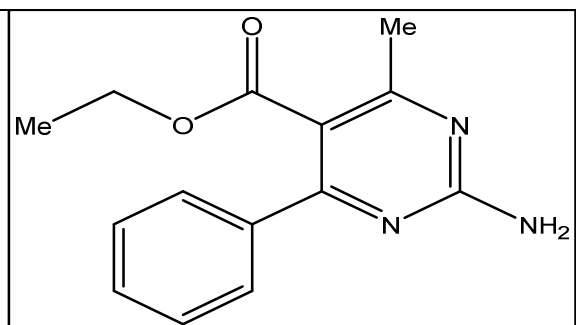
12/ 2-[2-(1H-Indol-3-yl)-éthylamino]-4-méthyl-6-phenylpyrimidine-5-carboxylique méthyle ester



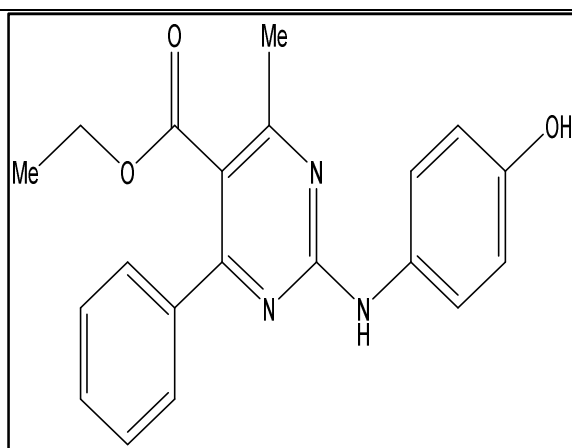
4/ 2-Amino-4-méthylpyrimidine-5-carboxylique éthyle ester



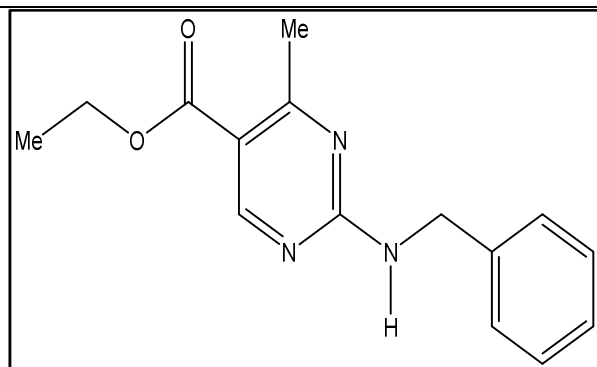
13/ 2-(2-Hydroxyphenylamino)-4-méthyl-6-phenylpyrimidine-5-carboxylique méthyle ester



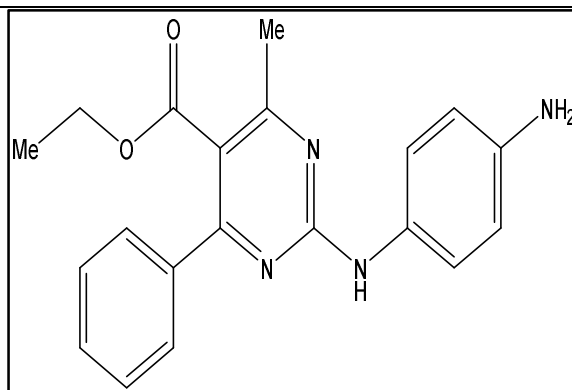
5/ 2-Amino-4-méthyl-6-phenylpyrimidine-5-carboxylique éthyle ester



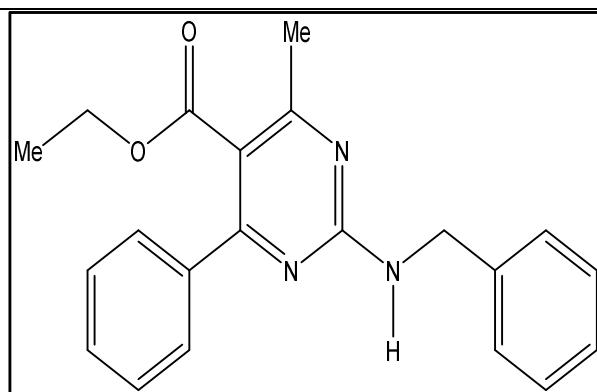
14/ 2-(4-Hydroxyphenylamino)-4-méthyl-6-phenylpyrimidine-5-carboxylique méthyle ester



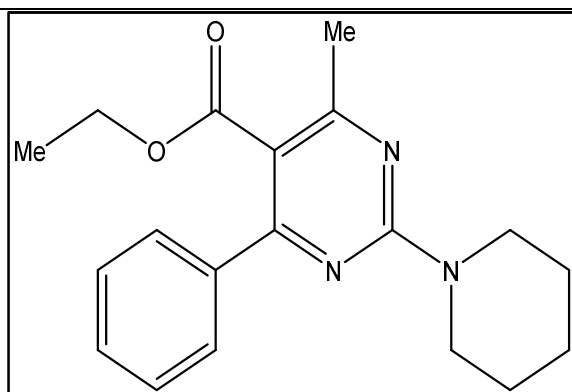
6/ 2-Benzylamino-4-méthylpyrimidine-5-carboxylique éthyle ester



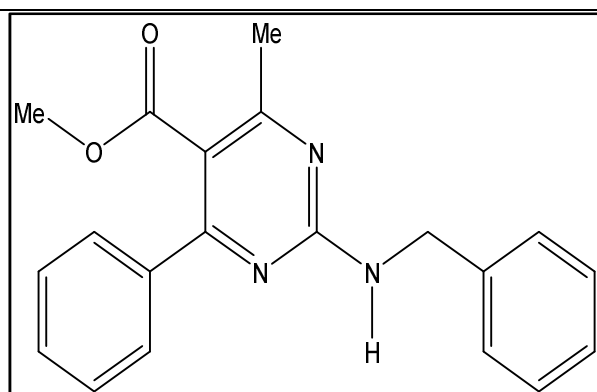
15/ 2-(3-Aminophenylamino)-4-méthyl-6-phenylpyrimidine-5-carboxylique méthyle ester



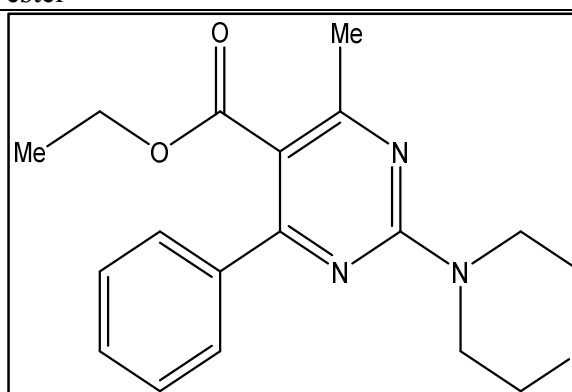
7/ 2-Benzylamino-4-méthyl-6-phenylpyrimidine-5-carboxylique éthyle ester



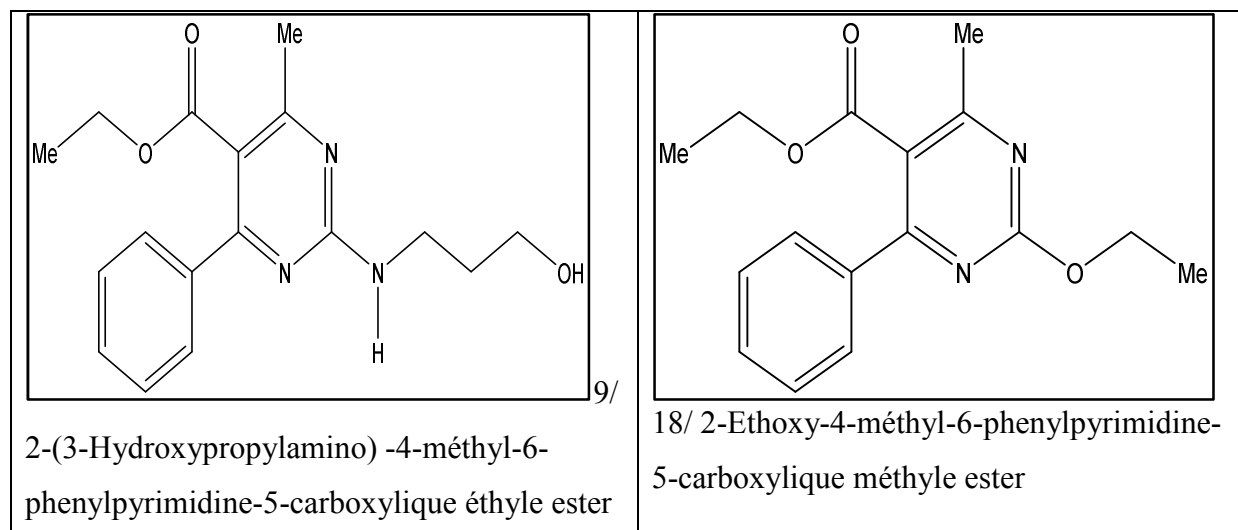
16/ 2-(Piperidin-1-yl) amino-4-méthyl-6-phenylpyrimidine-5-carboxylique méthyle ester



8/ 2-Benzylamino-4-méthyl-6-phenylpyrimidine-5-carboxylique méthyle ester



17/ 2-Morpholino-4-méthyl-6-phenylpyrimidine-5-carboxylique méthyle ester



**Tableau III -9 : les Propriétés physicochimiques des dérivés de pyrimidine**

Dérivés de pyrimidine	Volumes Moléculaire (Å <sup>3</sup> )	Surface Moléculaire (Å <sup>2</sup> )	Masse Moléculaire (uma)	Coefficient de partition (Log P)	Energie D'Hydratation (Kcal/mol)	Polarisabilité (Å <sup>2</sup> )
S <sub>1</sub>	574.54	340.54	200.62	0.74	-2.25	19.01
S <sub>2</sub>	761.48	399.18	276.72	2.85	-2.14	28.67
S <sub>3</sub>	711.08	371.24	262.70	2.51	-2.77	26.83
S <sub>4</sub>	570.47	321.72	181.19	-0.43	-7.92	18.43
S <sub>5</sub>	732.06	343.87	257.29	1.68	-8.19	28.09
S <sub>6</sub>	819.26	411.95	271.32	0.99	-4.11	29.92
S <sub>7</sub>	996.36	441.61	347.42	3.10	-3.80	39.59
S <sub>8</sub>	942.45	419.20	333.39	2.76	-4.31	37.75
S <sub>9</sub>	945.19	511.77	315.37	1.70	-9.44	34.23
S <sub>10</sub>	909.11	476.80	299.37	2.85	-2.52	33.59
S <sub>11</sub>	969.51	531.12	313.40	3.30	-1.93	35.43
S <sub>12</sub>	1113.07	466.56	399.49	1.82	-4.24	45.96
S <sub>13</sub>	970.00	468.44	349.39	1.70	-9.49	38.39
S <sub>14</sub>	973.66	483.65	349.39	1.70	-11.85	38.39
S <sub>15</sub>	984.40	473.32	348.40	1.00	-9.99	39.10
S <sub>16</sub>	964.38	465.00	325.41	3.17	-0.42	36.49
S <sub>17</sub>	935.20	458.12	327.38	2.11	-2.94	35.29
S <sub>18</sub>	848.06	451.89	286.33	2.75	-2.83	31.05

### III.5.2. Résultats et discussion

La polarisabilité augmente relativement avec la taille et le poids moléculaire des thiazoles étudiés (Tableau III-9). Ce résultat est en accord avec la formule de Lorentz-Lorenz qui donne une relation entre polarisabilité, la réfractivité molaire et le volume [14].

Cette relation montre la polarisabilité sont proportionnelles avec le volume et la masse moléculaire. Par exemple, le composé 12 et le composé 7 sont des pyrimidines substituées par

des radicaux volumineux, ces deux composés possèdent des grandes valeurs de polarisabilité ( $45.96\text{\AA}^2$ ,  $39.59\text{\AA}^2$ ) (Tableau III-9).

Le composé  $S_1$  c'est le petit dérivé dans la série étudiée de pyrimidine, il possède une petite valeur de la polarisabilité ( $19.01\text{\AA}^2$ ).

La présence des groupes hydrophobes dans la structure des pyrimidines provoque la diminution de l'énergie d'hydratation ; ainsi que, la présence des groupes hydrophiles augmentent l'énergie d'hydratation (Figure III-5 et Tableau III-9).

L'énergie d'hydratation en valeur absolue, la plus importante est celle de la  $S_{14}$  ( $11.85\text{Kcal/mol}$ ) et la plus faible est celle de la  $S_{16}$  ( $0.42\text{Kcal/mol}$ ). 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 de sites donneurs de protons.

En effet, dans les milieux biologiques, les molécules polaires sont entourées par les molécules d'eau où les liaisons hydrogènes peuvent être établies entre les molécules d'eau et ces molécules. Les sites donneurs de protons interagissent avec l'atome d'oxygène de l'eau et les sites accepteurs de protons interagissent avec l'atome d'hydrogène. Ces molécules hydratées sont partiellement déshydratées avant et lors de leurs interactions. Ces interactions de faible énergie et généralement réversibles, que l'on observe généralement avec les différents récepteurs biologiques [15].

Le  $S_4$  présente le coefficient de partage (Log P) le plus bas ( $-0.43$ ), vient ensuite le  $S_1$  ( $0.74$ ) ; ces molécules sont les produits les plus hydrophiles.

La lipophile est un facteur important dans les processus de solubilité, d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion, ainsi que, l'activité pharmacologique. Hansch et Leo ont démontrés que les molécules très lipophiles se réparties et conservées à l'intérieur des couches lipidiques des membranes cellulaires [16].

Pour une bonne biodisponibilité orale, le log P doit être supérieur à zéro et inférieur à 3 ( $0 < \log P < 3$ ). En effet, Pour un log P trop élevé, le médicament présente une faible solubilité aqueuse. Dans le cas d'un log P très faible, le médicament présente une difficulté de se pénétrer dans les bicouches lipidiques des membranes cellulaires [17].

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

Les composés 11 et 16 possèdent des valeurs élevées de logP ( $3.30$ ,  $3.17$  respectivement). Ces composés possèdent généralement une bonne absorption intestinale, en raison d'un bon équilibre entre la solubilité et la perméabilité par diffusion passive ; l'élimination métabolique est faible, en raison de faibles liaisons avec les enzymes

métaboliques. En outre, ces molécules ont tendance à être libéré par le rein, en raison de leur polarité.

### **III .6. Conclusion**

Les résultats obtenus de calcul par les méthodes ab initio et la théorie de la fonctionnelle de la densité nous permet de déterminer plusieurs propriétés moléculaires de pyrimidine.

La comparaison structurale et électronique de noyau de base de de pyrimidine présente des résultats obtenus par (PM3, ab initio).

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

Le 2,4,5,6-titraméthylpyrimidine est prévu d'être le plus réactif avec un faible gap énergétique HOMO-LUMO par rapport aux autres dérivés de pyrimidine substitués.

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

## Références bibliographiques

- [1] A. Dina, Bakhotmah, M. Reda Abdul-Rahman, S. MohammadMakki, A. Mohamed El-Zahabi, and S. Mansor, *ISRN OrganicChemistry*, vol. 2011, Article ID 184754, 11 pages, 2011. Doi :10.5402/2011/184754
- [2] D.T Hurts, *Introduction to the Chemistry and Biochemistry of pyrimidines, Purines and Pteridines*. John Wiley & Sons, New York, 1980.
- [3] M. Ban, H. Taquchi, T. Katsushima, S. Akoki, A. Wantanbe, *Bioorg. Med. Chem.* 6(1998) 1057-1067.
- [4] G.E Wright, J.J. Gombino, *J. Med Chem.* 27(1984) 181-185.
- [5] L.F. Jalander, J.E. Longquist, *Heterocycles* 48(1998) 743-747.
- [6] W.J. Hehre, *Practical Strategies for Electronic Structure Calculations*, Wave functions", Inc., Irvine, California, 1995.
- [7] E. R. Davidson, *Chemical Reviews*, 91, 649, 1991.
- [8] Y. C. Martin, *Quantitative Drug Design*, Marcel Dekker, New York, NY, USA, 1978.
- [9] TAMMO (*Theoretical Analysis of Molecular Membrane Organization*) Editions CRC Press: Boca Raton, Florida, USA, 1995.
- [10] G.L. Miessler and D. A. Tarr, *Inorganic Chemistry*, 2nd ed. Prentice-Hall, 185,1999.
- [11] O.V. Shablykin, V. S. Brovarets, and B. S. Drach, *Russian Journal of General Chemistry*, 77, 1309, 2007.
- [12] O. V. Shablykin, V. S. Brovarets, and B. S. Drach, *Russian Journal of General Chemistry*, 77, 939, 2007.
- [13] V. B. Rybakov, E. V. Babaev, A. A. Tsisevich, A. V. Arakcheeva, and A. Schoenleber, *Crystallography Reports*, 47, 978,2002.
- [14] G.L. Patrick, H.D. Winter, W. Langenaeker, J.P. Tollenaere, *Computational Medicinal Chemistry for Drug Discovery*, Marcel Dekker, New York, 1995.
- [15] L.B. Kier ,*Molecular Orbital Theory in Drug Research*, Academic Press, New York, NY, USA, 1981.
- [16] H. Pajouhesh, G.R. Lenz., *J. Am. Soc. Exp. NeuroTherap.*, 2, 541 , 2005.
- [17] E.H. Kerns, L. Di, *Drug-like Properties: Concepts, Structure Design and Methods: from ADME to Toxicity Optimization*, Academic Press, USA, 2008.

## Conclusion générale

Dans ce travail, nous avons appliqué des méthodes de chimie computationnelle à un type de molécule : les pyrimidines. Cette étude comprenait :

- Etude des propriétés structurales et électroniques du noyau basique : pyrimidine
- Une étude qualitative de la relation entre structure et activité des pyrimidines

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

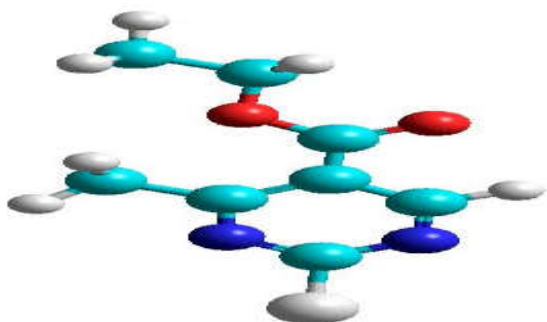
Les méthodes de la mécanique quantique ont été utilisées pour étudier la réaction chimique du pyrimidine et de ses dérivés. La méthode *ab initio* a été utilisée pour déterminer les paramètres structuraux, électroniques et énergétiques associés aux molécules étudiées.

En effet, cette étude nous permet de prédire la réaction chimique des dérivés des noyaux basiques, aux pyrimidines.

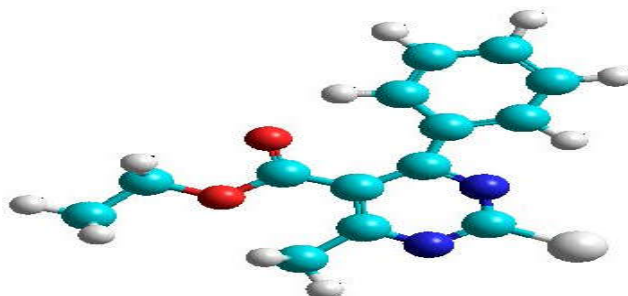
L'étude qualitative de la relation entre composition et propriétés a été menée sur la pyrimidine. Les molécules utilisées dans cette étude ont des activités pharmacologiques. La nature des groupements attachés au noyau central des molécules étudiées affecte leurs propriétés physiques et chimiques et, par conséquent, leurs propriétés pharmacologiques.

Le présent travail sur les pyrimidines indique que la substitution par des substituants électrodonneurs (méthyle) et électroattracteurs (thiol) n'affecte pas la chaleur de formation mais les paramètres électroniques dus à une perturbation de charge dans le cycle, le 2,4,5,6-tétraméthyle pyrimidine. Le composé est le plus chimiquement actif de tous les systèmes pyrimidiques, ce qui s'explique par le faible écart énergétique HOMO-LUMO. La méthode *ab initio* permet de prédire de manière tout à fait satisfaisante la réaction chimique des molécules et l'effet de substitution de l'électroattractif (thiol) ou électrosubstituant.

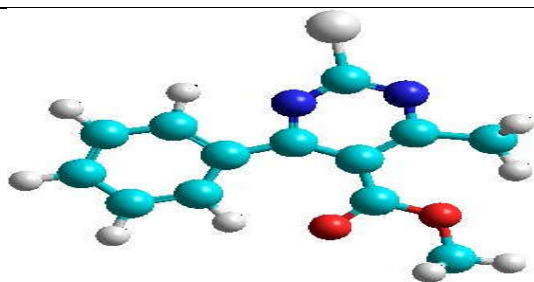
# Annaxe



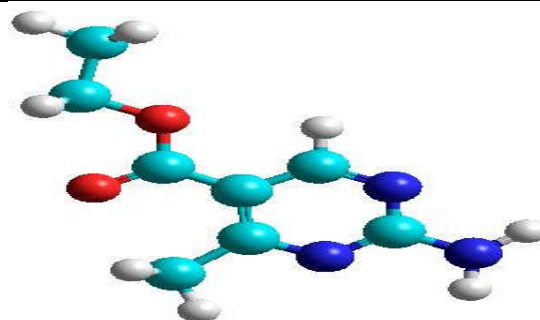
Composé 1



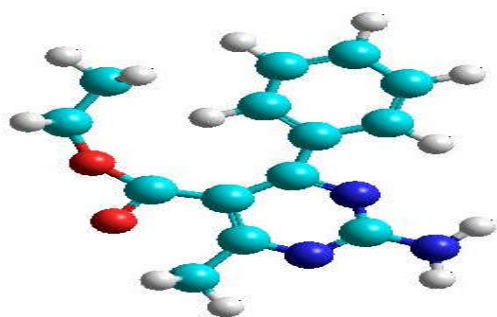
Composé 2



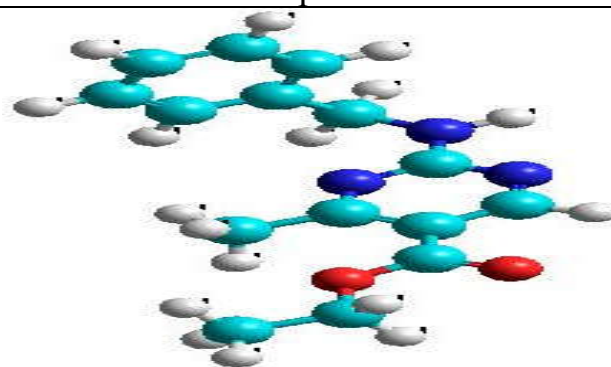
Composé 3



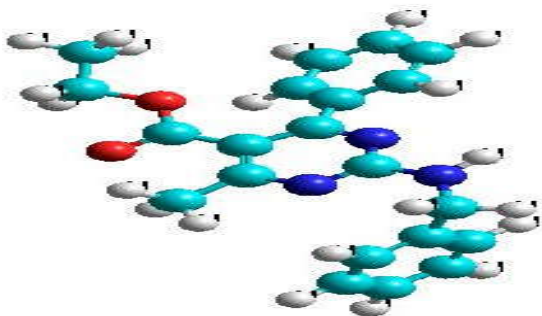
Composé 4



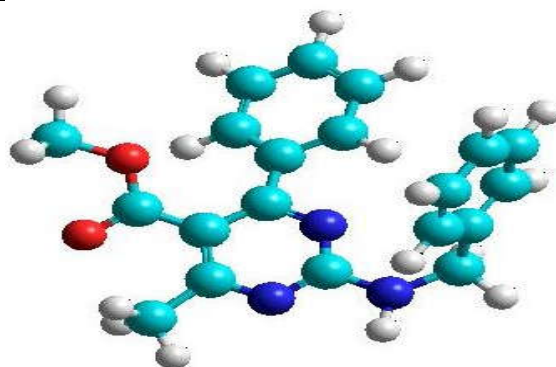
Composé 5



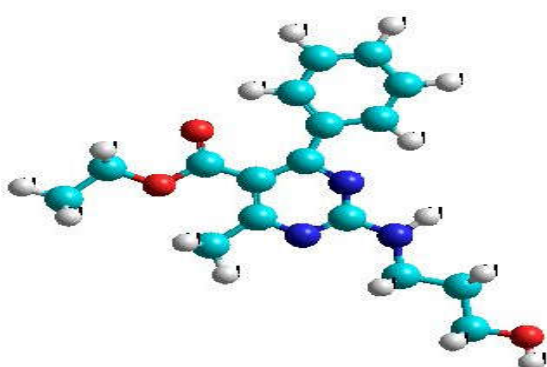
Composé 6



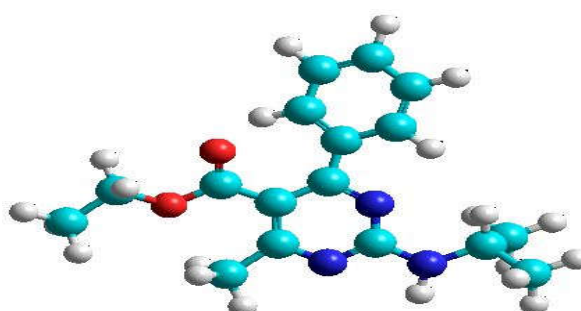
Composé 7



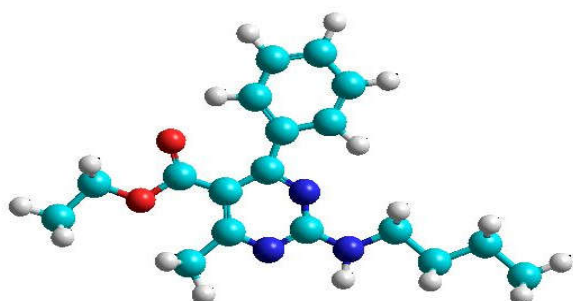
Composé 8



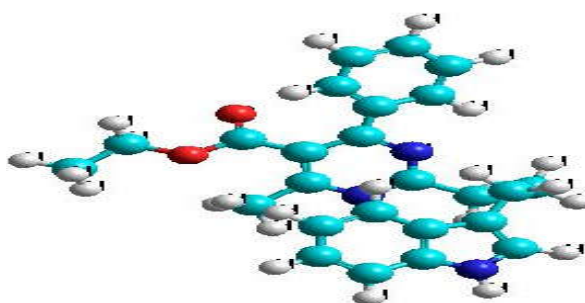
Composé 9



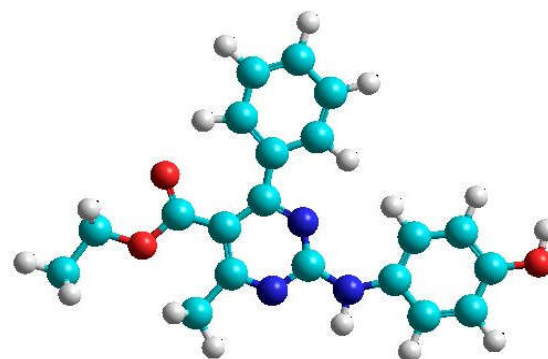
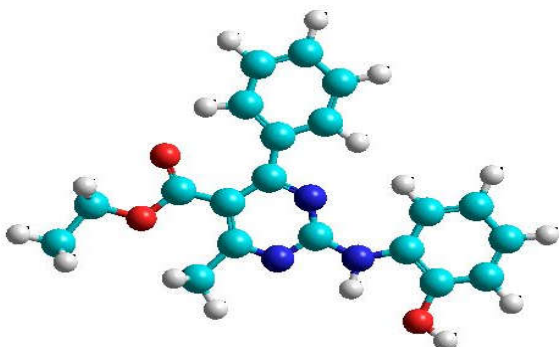
Composé 10

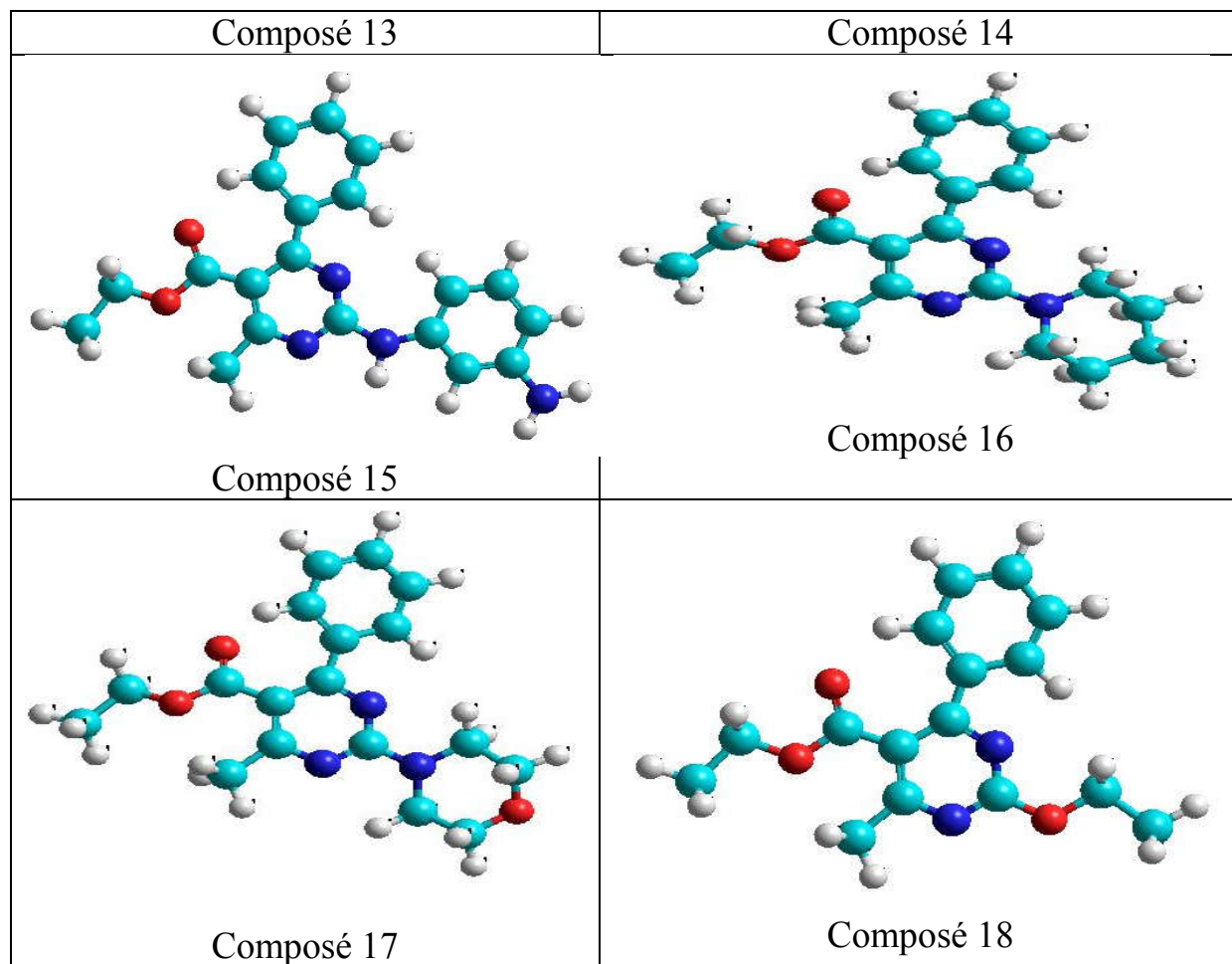


Composé 11



Composé 12





## Résumé

Le présent travail contient des recherches fondamentales et originales sur le composé, la pyrimidine, dans le but de prédire l'interaction chimique et l'activité biologique dans de nouvelles molécules bioactives.

Méthodes de modélisation moléculaire utilisées dans nos travaux Ab initio/HF (6-31 G\*\*) : Ces méthodes ont été utilisées pour déterminer les facteurs structuraux, électroniques et énergétiques associés aux molécules étudiées.

La nature du type de substituant (le donneur, l'accepteur) qui affecte les facteurs électroniques et énergétiques du noyau de base du composé. En effet, cette étude nous permet de prédire l'activité chimique de ce type de dérivés hétérocycliques. Une étude qualitative de la relation structurepropriété a également été présentée pour deux séries de dérivés de pyrimidine biologiquement actifs. La molécule utilisée dans cette étude a une activité pharmacologique et la nature des groupements sur la structure cyclique de la molécule étudiée affecte ses propriétés physiques, et donc ses propriétés pharmacologiques

### Les Mots clés:

Pyrimidine - Ab initio/HF (6-31 G\*\*) - dérivés hétérocycliques - structure cyclique

### Abstract

The present work contains fundamental and original research on the compound, pyrimidine, with the aim of predicting the chemical interaction and biological activity in new bioactive molecules.

Molecular modeling methods used in our work Ab initio / HF (6-31 G \*\*): These methods were used to determine the structural, electronic and energy factors associated with the molecules studied.

The nature of the type of substituent (donor, acceptor) that affects the electronic and energetic factors of the basic nucleus of the compound. Indeed, this study allows us to predict the chemical activity of this type of heterocyclic derivatives. A qualitative study of the structure-property relationship was also presented for two series of biologically active pyrimidine derivatives. The molecule used in this study has pharmacological activity and the nature of the groups on the cyclic structure of the molecule studied affects its physical properties, and therefore its pharmacological properties.

### Key words:

pyrimidine - Ab initio / HF (6-31 G \*\*) - heterocyclic derivatives - cyclic structure

### ملخص

العمل الحالي يحتوي على بحوث أساسية وأصلية على مركب، البريميدين بهدف التنبؤ بالتفاعل الكيميائي والنشاط البيولوجي في الجزئيات الجديدة النشطة بيولوجيا.

أساليب النمذجة الجزئية المستخدمة في عملنا: Ab initio/HF (6-31 G \*\*) وقد استخدمت هذه الأساليب لتحديد العوامل الهيكلية والإلكترونية والعوامل الطاقية المرتبطة بالجزئيات المدروسة.

طبيعة نوع مستبدل (المانح، المستقبل) الذي يؤثر على العوامل الإلكترونية والطاقة للنواة الأساسية للمركب. وفي الواقع، هذه الدراسة تسمح لنا بالتنبؤ بالفاعلية الكيميائية لهذا النوع من مشتقاته الحلقية الغير متجانسة. دراسة نوعية للعلاقة هيكل - خاصية قدمت أيضا لسلسلتين من مشتقات البريميدين النشطة بيولوجيا. الجزئ المستخدم في هذه الدراسة له نشاط دوائي وطبيعة المجموعات على الهيكل الحلقي الجزئي المدروس تؤثر على خصائصه الفيزيائية، وبالتالي على خصائصه الدوائية.

### الكلمات المفتاحية:

البريميدين - Ab initio / HF (6-31 G \*\*) - مشتقات حلقية غير متجانسة - هيكل حلقي جزئي