



**MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

N° d'ordre :

UNIVERSITE CHAHID HAMMA LAKHDAR

EL-OUED

Faculté des Sciences Exactes

Département De Chimie

Mémoire de fin d'étude

Présentée pour l'obtention du diplôme de

MASTER ACADEMIQUE

En : **CHIMIE**

Spécialité : **Chimie Organique**

Par : **M^r DJEMIL MOUSSA**

Thème

Relation structure-activité par la méthode QSAR DES MOLECULES ANTIBIOTIQUE

Soutenue publiquement le : **20 / 20 / 2019**

Devant le jury composé de :

M^{r/me} NEDJIMI Mohammed Said	Professeur	Université d'EL-Oued	Président
M^{r/me} MAZRI Radhia	M.C. /A/B	Université d'EL-Oued	Directeur de mémoire
M^{r/me} KERASSA Aicha	M.C. /A/B	Université d'EL-Oued	Examinatrice
M^{r/me} SOUYI Belgassem	M.C. /A/B	Université d'EL-Oued	Examineur

Année Universitaire 2018 / 2019

Dédicaces

A ceux qui me sont les plus chers au monde

Mes Parents, que Dieu les protège et bénisse;

Ames frères et sœurs qui m'étaient support et aide;

A tous ceux qui m'ont encouragés et conseillés;

Je dédie ce travail

Et je prie Dieu que ce travail soit béni car c'est de lui que je demand

TABLE DES MATIERE

Introduction générale

CHAPITRE I: Généralités sur activités biologiques les benzothiazole

I- Rappel sur les activités biologiques	(1)
I-1- Activité antioxydante	(1)
I-1-1 Généralités:	(1)
I-1-2- Les mécanismes de l'oxydation:	(2)
I-1-3-Mécanismes d'action des antioxydants:	(2)
I-1-4-Sources d'antioxydants:	(2)
I-2- Activité antalgique.....	(6)
I-2-1-La douleur	(6)
I-2-2 -Définition et physiopathologie	(6)
I-2-3-Les analgésiques	(7)
I-3 -Activité anti-inflammatoire:	(8)
I-3-1 Mécanismes de l'inflammation :	(8)
I-3-1-1 Phase vasculaire de l'inflammation	(8)
I-3-1-2- Phase cellulaire de l'inflammation	(9)
I-3-1-3- Cicatrisation	(9)
I-3-1-3-1- La cicatrisation normale	(9)
I-3-1-3-2- Cicatrisation pathologique: la fibrose	(9)
I-3-2- Action des prostaglandines sur le muscle utérin	(10)
I-3-2 Les anti-inflammatoires:	(10)
I-4 Activité antibactérienne	(12)
I-4-1 Les antibiotiques	(12)
I-4-1-1-Définition :	(12)
I-4-1-2-Classification :	(12)
I-4-1-3-Nature chimique	(13)
I-4-1-4-Mécanisme d'action	(13)
I-4-1-5-Spectre d'action :	(13)
I-4-1-6-Modalité d'action :	(13)
I-5-Les antifongiques	(14)
I-5-1-Définition :	(14)
I-5-2-Mécanisme d'action	(14)
I-6 -Les Benzothiazole:	
I – 6 – 1: Définition de Benzothiazole:	(14)
I-6-2-Introduction	(14)
I-7 - Synthèse de dérivés quinoléiques	(14)
II-7-1 - <i>Synthèse d'alkyl / arylidène-2-amino benzothiazole et des</i>	(15)
1-benzothiazole -2-yl -3-chloro -4-substitués azétidine-2-one	(15)
REFERENCES	(17)
Chapitre II: Modélisation moléculaire	
II.1. Introduction	(19)
II.2. Méthodes de la mécanique quantiques.....	(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. Energie d'interaction entre atomes liés	(26)
II.3.2. Energie d'interaction entre atomes non liés	(29)
II.3.3. Quelques exemples de champs de force utilisés dans la mécanique moléculaire	(30)
II.4. Méthodes de recherche des Minima	(32)
II.4.1. La méthode de "Steepest descent"	(33)
II.4.2. La méthode du gradient conjugué	(34)
II.4.3. La méthode à dérivée seconde	(35)
II.5. Domaine d'application de la modélisation moléculaire	(35)
II.5.1. Etude de la structure	(36)
II.5.2. Interprétation de la réactivité	(36)
II.5.3. Analyse conformationnelle	(37)
II.6. Grandeurs dérivés de l'énergie stérique	(38)
II.6.1. Enthalpie de formation	(38)
II.6.2. Energie de tension	(38)
II.7. Limitation de la modélisation moléculaire	(39)
Références bibliographiques	(40)
Chapitre III: Analyse conformationnelle des noyau de base de la molécule Benzothiazole	
III-1-Comparation structurale et électronique du noyau de base	
III-1-1-Introduction	(43)
III-1-2-Etude du noyau de base des Benzothiazole	(44)
III-2-Interprétations des résultats obtenus :	(47)
III – 4 – 1: Effet d'un substituant électrodonneur (méthyle)	(48)
REFERENCES	(50)
Chapitre IV: Etude de la relation Structure-activité dans une benzothiazole qui a une activité biologique	
IV-1- Introduction :	(51)
IV-1-1. Etude des paramètres amphiphiles :	(52)
IV-1-3-2Interprétation des résultats du Tableau IV-2 :	(53)
IV-2- Conclusion	(56)
RÉFÉRENCES	(57)
Conclusion générale	(58)

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 se place dans le contexte d'une quête fondamentale et originale sur deux types de molécules, Les Benzothiazole. Le principal objectif de ce travail est l'application de différentes méthodes de la modélisation moléculaire pour prédire les

réactivités chimiques et les activités biologiques attendues dans des nouvelles molécules bioactives pour La molécule étudiée .

Le présent travail comporte quatre chapitres. Le premier chapitre est scindé en deux parties : dans la première partie, nous allons présenter des généralités sur les activité biologique. Dans la deuxième partie, nous allons s'étaler, sur des généralités concernant la Benzothiazole propriétés pharmacologiques des Benzothiazole.

Dans le deuxième chapitre, nous allons décrire le formalisme de la méthodologie choisie dans la modélisation moléculaire qui comporte les différentes méthodes de calcul utilisées et engagées dans notre travail.

Le troisième chapitre comporte une étude structurale, électronique et énergétique sur le Benzothiazole et ses dérivés. Dans ce chapitre nous présentons les résultats d'une étude comparative sur trois méthodes utilisées dans le calcul, MM⁺ PM 3 et l'ab initio, ainsi, l'effet de substitution sur les paramètres énergétiques et électroniques du noyau de base du Benzothiazole.

Le quatrième chapitre est suivie par une étude qualitative des relations structure-activités dans une série sélectionnée de Benzothiazole.

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 Modelling: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, Chimie pharmaceutique, *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, Wilfried Langenaeker, 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.

I- Rappel sur les activités biologiques**I-1- Activité antioxydante****I-1-1 Généralités:**

L'oxygène est l'accepteur terminal d'électrons au cours de la respiration cellulaire des organismes aérobies. Dans l'organisme absorbé au niveau des alvéoles pulmonaires il est transporté par l'hémoglobine au niveau des organes où il diffuse dans les mitochondries [1] .

Il assure grâce à des enzymes, l'oxydation de divers substrats endogènes: les phospholipides des membranes cellulaires, les protéines, l'ADN. Cette oxydation conduit à la formation radicaux libres ou espèces réactives oxygénées (ERO).

La formation des ERO est un processus tout à fait naturel et joue un rôle essentiel dans l'organisme : efficacité de l'apoptose, prolifération cellulaire normale, régulation de la pression sanguine, état redox normal pour l'expression des gènes, etc. Mais ces ERO peuvent causer des dommages à l'organisme, en effet en cas de stress entraînant un défaut de régularisation de l'oxydation, de conditions environnementales ou de déséquilibre alimentaire ils provoquent des désorganisations cellulaires parfois irréversibles entraînant la mort des cellules[2].

Cela peut conduire à l'apparition de nombreuses pathologies telles que les maladies inflammatoires, l'athérosclérose, l'ischémie cérébrale, le sida et le cancer [3].

Les radicaux libres se définissent comme tout atome ou molécule, neutre ou ionisée, comportant au moins un électron célibataire dans une orbitale externe. Ils sont caractérisés par une grande réactivité chimique et une courte durée de vie. Leurs agressions sur l'organisme sont multipliées sous l'effet de la fumée du tabac, de la pollution, du soleil, d'un effort physique intense.

Les radicaux libres sont : $\text{O}_2^{\cdot -}$ (radical anion superoxyde); $\text{OH}^{\cdot}$ (radical hydroxyle); $\text{H}_2\text{O}^{\cdot}$ (radical perhydroxyle); $\text{RO}^{\cdot}$ (radical alkyle); $\text{ROO}^{\cdot}$ (radical peroxyde).

Les espèces à l'origine de radicaux libres sont: O_2 (oxygène singulet) ; H_2O_2 (peroxyde d'hydrogène) ; ROOH (hydroperoxyde) [2] .

L'organisme limite l'extension des réactions radicalaires par un système important de défense constitué par les antioxydants susceptibles de piéger les radicaux libres sous une forme peu réactive [1] .

I-1-2- Les mécanismes de l'oxydation:

Les radicaux libres sont formés au niveau de divers organites cellulaires: les mitochondries, les microsomes, le cytosol à travers plusieurs enzymes (la xanthine oxydase, la monoamine oxydase, le monoxyde d'azote) [1].

Traditionnellement, on décrit l'oxydation en trois phases distinctes, mais pratiquement simultanées :

- * Initiation : formation d'hydroperoxydes, très réactifs (ROOH et R.). L'oxygène n'oxyde pas directement les molécules.
- * Propagation : destruction des hydroperoxydes.. Les espèces produites vont arracher un hydrogène à une autre molécule ou réagir avec un oxygène triplet.
- * Terminaison : apparition de nouvelles molécules anarhiques. La chaîne de propagation peut s'arrêter par la formation de polymères ou au contact avec un autre radical. Les molécules créées n'ont plus de fonction biologique [2].

I-1-3-Mécanismes d'action des antioxydants:

Un antioxydant peut agir de diverses manières :

- * Il peut empêcher l'oxydation d'un autre substrat en s'oxydant lui-même plus rapidement que celui-ci et en le préservant ainsi de l'oxydation.
- * Il peut arrêter la réaction en chaîne qui préside à la multiplication des radicaux libres, le plus souvent parce que la structure des antioxydants est relativement stable.
- * Il peut absorber l'énergie excédentaire de l'oxygène singulet pour la transformer en chaleur.
- * Il peut aussi agir via chélation avec des métaux, ce qui a pour effet de ralentir les réactions de Fenton (formation de radicaux hydroxyles résultant de la réaction du fer avec le peroxyde d'hydrogène) .

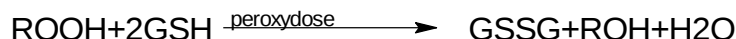
I-1-4-Sources d'antioxydants:

Nous avons principalement trois sources d'antioxydants

- * La première est endogène et se compose de protéines, d'oligoéléments et d'enzymes qui constituent la première ligne de défense en participant à la neutralisation excédentaire en radicaux libres:
- * La S.O.D (superoxyde dismutase) cytoplasmique extracellulaire et mitochondriale, elle contient du zinc, du cuivre et du manganèse. Elle transforme l'anion superoxyde en peroxyde d'hydrogène qui se transforme en O₂ et en eau par catalase.



* Le glutathion-peroxydase ou GSHPX présente dans les mitochondries, elle renferme du sélénium et détruit les peroxydases lipidiques.



* La catalase présente dans les hématies détruit l'eau oxygénée et évite ainsi la formation de radicaux .OH.



* La ferritine, la transferrine, l'albumine qui par liaison aux métaux leur font perdre partiellement ou totalement leur activité de stimulation des réactions radicalaires. Les métallothioéines, protéines qui fixent les métaux jouent un rôle protecteur contre la toxicité des radicaux libres mais peut aussi protéger les tumeurs ; celles qui en sont riches sont peu sensibles aux traitements néoplasiques.

* La deuxième source est notre alimentation, au sein de ce groupe nous pouvons encore établir une distinction entre les nutriments classiques (peptides et acides aminés, vitamines E et C et les composants bioactifs (flavonoïdes, caroténoïdes).

* **Vitamine C** : c'est un antioxydant puissant. Elle travaille avec la vitamine E Et l'enzyme glutathion peroxydase pour arrêter des radicaux. Elle est largement présente dans les fruits et légumes frais (citron, orange, légumes à feuilles vertes). Elle est instable à la chaleur et à la lumière UV.

Le surdosage en vitamine C peut provoquer un risque accru de formation de calculs rénaux, d'hémolyses des globules rouges.

* **Vitamine E ou alpha – tocophérol** : Elle protège les acides gras insaturés au niveau des membranes cellulaires. Il réagit avec un radical d'acide gras avant que ce dernier puisse réagir avec un nouvel acide gras et déclencher une réaction en chaîne oxydante. Elle joue un rôle préventif dans le développement des cancers et sur le vieillissement. Elle limiterait les effets néfastes du cholestérol et donc préviendrait de l'artériosclérose. Elle est essentiellement présente dans les huiles végétales, les noix et les germes de diverses graines. Les fruits, les légumes et la viande contiennent également une petite quantité de vit E.

* **Les caroténoïdes** : Bêta-carotène : c'est un précurseur de la vitamine A (rétinol) et se trouve principalement dans les légumes et fruits (carotte, poivron). Il possède la capacité de capter l'oxygène singulet. Nous avons également l'alpha carotène (mangue), la lutéine (épinards), la lycopène (tomates) [4] .

*** Les polyphénols:**

Les polyphénols doivent leur activité à, comme leur nom, l'indique, un très grand nombre de résidus hydroxyles, qui sont autant de munitions pour lutter contre les radicaux libres et stopper la réaction en chaîne [2].

***Flavonoïdes** : ils agiraient sur la réduction de l'acide déhydroascorbique *via* le glutathion à l'encontre duquel ils se comporteraient comme des donneurs d'hydrogène. Plus généralement, les flavonoïdes sont des piègeurs de radicaux libres. Ils réagissent avec ces derniers, empêchant les dégradations liées à leur intense réactivité au niveau des phospholipides membranaires. Cette capacité antioxydante serait liée à l'affinité pour les radicaux et donc à la structure du flavonoïdes : la présence de 2 hydroxyles en *ortho* sur le noyau B, la conjugaison du noyau B au groupe oxo en 4 *via* la double liaison en 2,3 sont des éléments favorables. Plusieurs flavonoïdes sont de puissants inhibiteurs de la lipooxygénase et / ou de la cyclooxygénase, ce qui pourrait être en relation directe avec leur capacité à piéger les radicaux libres. Ces propriétés démontrées *in vitro* pourraient expliquer, dans la plupart des cas, les activités anti-inflammatoires et antiallergiques reconnues par de nombreux auteurs à plusieurs drogues connues pour renfermer les flavonoïdes [5].

*** Tanins** : ils inhibent la peroxydation lipidique, ce sont des piègeurs de radicaux libres, des inhibiteurs de la formation de l'ion superoxyde [5].

Toutes les plantes en contiennent à un degré plus ou moins élevé. Ces tanins sont des donneurs de protons aux radicaux libres lipidiques produits lors de la peroxydation. Des radicaux tanniques plus stables sont alors formés, ce qui a pour conséquence de stopper la réaction en chaîne de l'auto oxydation des lipides [6].

*** Acides phénoliques** : Ce sont des dérivés de l'acide hydroxycinnamique, plus exactement des dérivés des acides p-coumarique, caféique, férulique et chlorogénique. Ils possèdent des activités antioxydantes et antiradicalaires. De nombreux glycosides du phénylpropane ont montré de fortes activités antioxydantes [6]. Le verbascoside un composé ubiquitaire inhibe l'auto-oxydation de l'acide linoléique et la peroxydation lipidique microsomale. Il possède une forte capacité de capter le radical libre DPPH [7].

*** Phyto-oestrogènes** : nom scientifique (soja).

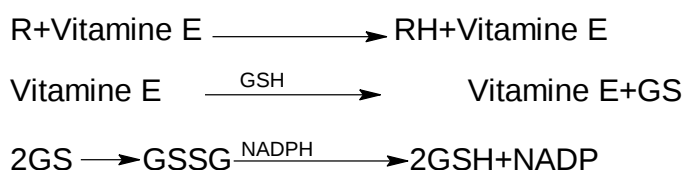
*** Xanthones : Manguiférine** : elle agit par inhibition envers la peroxydation des lipides, elle possède également des propriétés de capteurs de radicaux libres contre les anions superoxydes.

*** Coumarines** : ils possèdent les propriétés de prévenir la peroxydation des lipides membranaires et de capter les radicaux hydroxydes, superoxydes et peroxydes.

* **Lignanes** : les lignanes diaryl furanofuraniques tels que le sésamol ont démontré des propriétés antioxydantes expliquant ainsi la stabilité de l'huile de sésame (*Sesamum indicum* DC., Pedaliaceae) [7] .

* **Les quinones**, en particulier le coenzyme Q ou ubiquinone, et la bilirubine qui est le produit final de la dégradation du métabolisme de l'hème ont aussi un effet antioxydant [1] .

* **Le glutathion** : tout antioxydant peut devenir à tout moment un agent pro oxydant s'il n'est pas régénéré rapidement sous sa forme initiale. Ainsi le glutathion joue un rôle unique et essentiel dans le maintien des propriétés anti oxydantes de différents antioxydants .



* **Sélénium, cuivre, zinc** : ce sont des cofacteurs importants pour l'activité de certaines enzymes antioxydants. Ils se trouvent dans les œufs, le fromage, la levure alimentaire, les céréales complètes, les fruits oléagineux, les graines, le haricot et les légumes. Une augmentation des concentrations plasmatiques ou érythrocytaires de sélénium s'observe au cours de diverses maladies neurologiques, cardiovasculaires et dans divers cancers.

* La troisième source est constituée par les médicaments Plusieurs agents thérapeutiques comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens les antihyperlipoprotéiniques, les bêta-bloquants et les antihypertenseurs ont été évalués pour leurs propriétés antioxydantes [6] .Nous pouvons citer : le probucol, le captopril, la N-acétyl cystéine

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 [8] .

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, le 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.

– 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.

***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.

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 [8] .

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.

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 [8] .

I-3 -Activité anti-inflammatoire:

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. On distingue :
 - l'inflammation localisée ou primaire
 - l'inflammation généralisée ou secondaire (chronique) : c'est le cas dans l'inflammation rhumatismale [9].

I-3-1 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-3-1-1 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-3-1-2- 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-3-1-3- Cicatrisation**I-3-1-3-1- 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-3-1-3-2- 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 [10].

I-3-2- 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 $\text{PGF}_{2\alpha}$ 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.

I-3-2 Les anti-inflammatoires:

Les médicaments anti-inflammatoires permettent de suspendre ou de ralentir le processus d'inflammation, d'en effacer ou d'en atténuer les manifestations cliniques, parfois même d'en guérir les lésions mais non d'en traiter la cause [11].

Ils se classent en deux grandes classes : les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les anti-inflammatoires stéroïdiens.

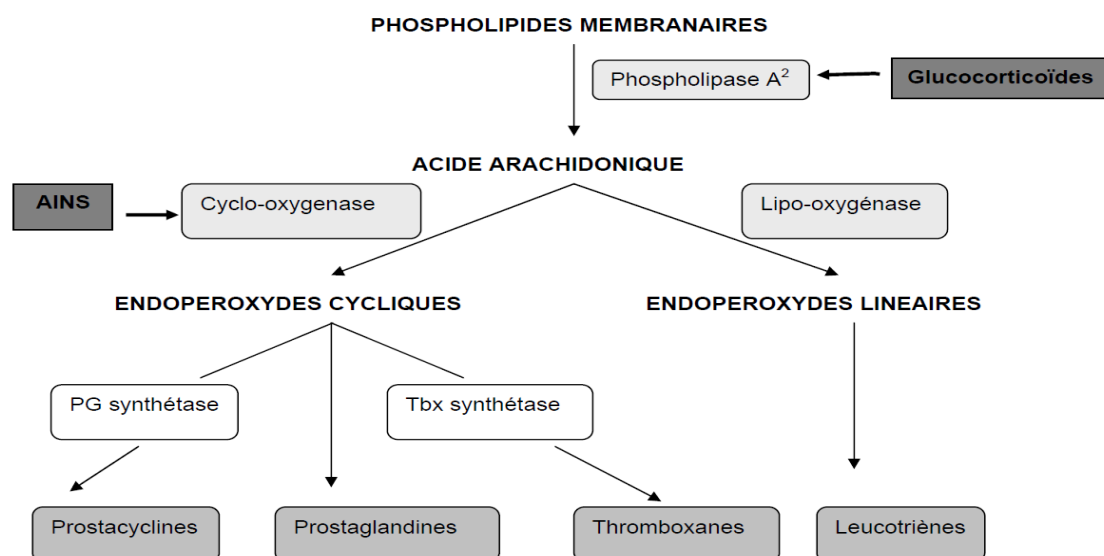


Figure I-1: Eicosanoïdes et sites d'action des anti-inflammatoires [9].

- 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 cyclooxygénase est le mécanisme d'action commun à tous les AINS [12] .

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 antiinflammatoires 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 [9,12].

***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 [13], Les glucocorticoïdes inhibent la phospholipase A2 et bloque ainsi la libération de l'acide arachidonique à partir des fractions phospholipidiques des membranes cellulaires. La synthèse des prostaglandines et des leucotriènes est inhibée [9] .

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 : Clobétasol propiate 0,05%, Bêtaméthasone, Fluocinolone, Dexaméthasone, Cortisone, Prednisolone.

I-4 Activité antibactérienne

I-4-1 Les antibiotiques

I-4-1-1-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 » [14] .

I-4-1-2-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.

I-4-1-3-Nature chimique

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

I-4-1-4-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 messager : action sur la sous-unité ribosomale 30 S (streptomycine, aminosides), action au niveau de la sous-unité ribosomale 50 S (tétracyclines, chloramphénicol, macrolides).
- * Action sur le métabolisme intermédiaire (bêtalactamines, sulfamides, triméthoprim, isoniazide).

I-4-1-5-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-4-1-6-Modalité d'action :

interviennent alors les notions de bactériostase et de bactéricide. Comme exemples de bactériostatiques nous avons les macrolides, tétracyclines, chloramphénicol, sulfamides, oxyquinolones et comme bactéricides les bêtalactamines, aminosides, acide nalidixique, nitrofuranes [14] .

I-5-Les antifongiques**I-5-1-Définition :**

Les antifongiques ou fongicides sont des médicaments possédant la capacité de traiter les mycoses, c'est à dire des infections causées par des champignons microscopiques et levures.

L'amphotéricine B orale et la nystatine sont des dérivés de la famille des polyéniques, ayant des propriétés antifongiques.

Ils s'administrent par voie générale, capsules, comprimés ou suspension buvable et formes à usage local, la forme injectable de l'amphotéricine B étant réservée aux hôpitaux [15] .

I-5-2-Mécanisme d'action

Les antifongiques de structure polyéniques, sont des médicaments fongostatiques. Ils agissent en altérant la membrane des champignons. Ils inhibent la synthèse de l'ergostérol dans la cellule fongique. L'ergostérol est un constituant essentiel de la membrane. L'effet

antifongique résulte de l'inhibition de cette synthèse. Stoppant la croissance des champignons, les dérivés polyéniques sont des fongostatiques [16].

I-6-Les Benzothiazole:

I-6-1-Introduction

le benzothiazole et ses dérivés sont d'une importance connue dans le système biologique comme anti-inflammatoire, agent analgésique et inhibiteurs dans l'activité de l'lipoxigénase [17].

I-6-2- Définition de Benzothiazole:

Un composé liquide C_7H_5NS fabriqué par cyclisation à partir d'ortho-amino-thiophénol et de formaldéhyde bien connu en tant que composé parent du mercaptobenzothiazole et de nombreux colorants.

I-6-3 - Synthèse de dérivés quinoléiques

L'oxydation du 2-(4-hydroxyphényl) benzothiazole par le di-(acétoxy) iodo benzène (DAIB) conduit aux dérivés quinoléiques [18] (**Schéma 1**)

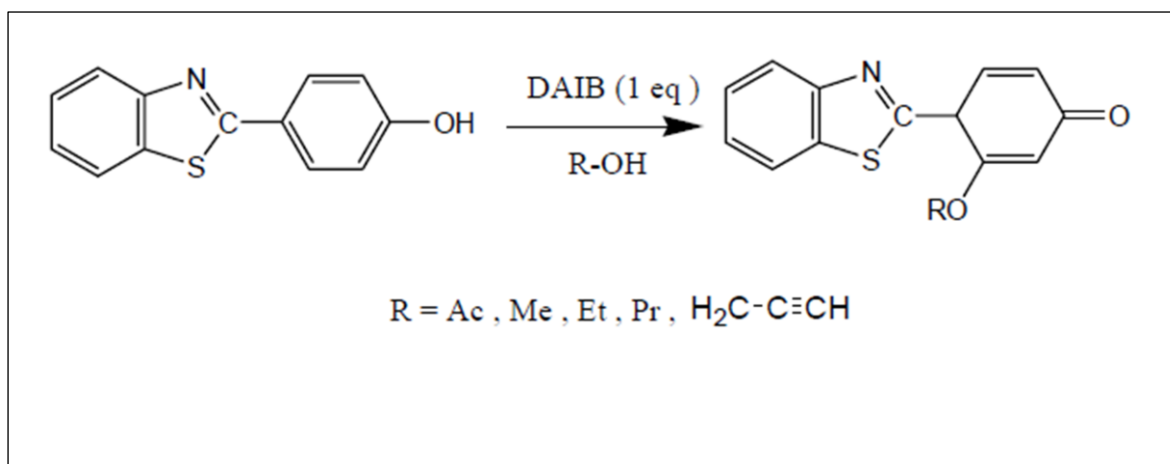


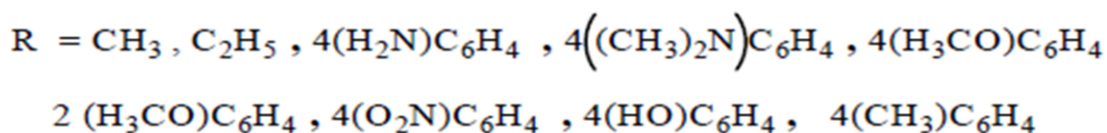
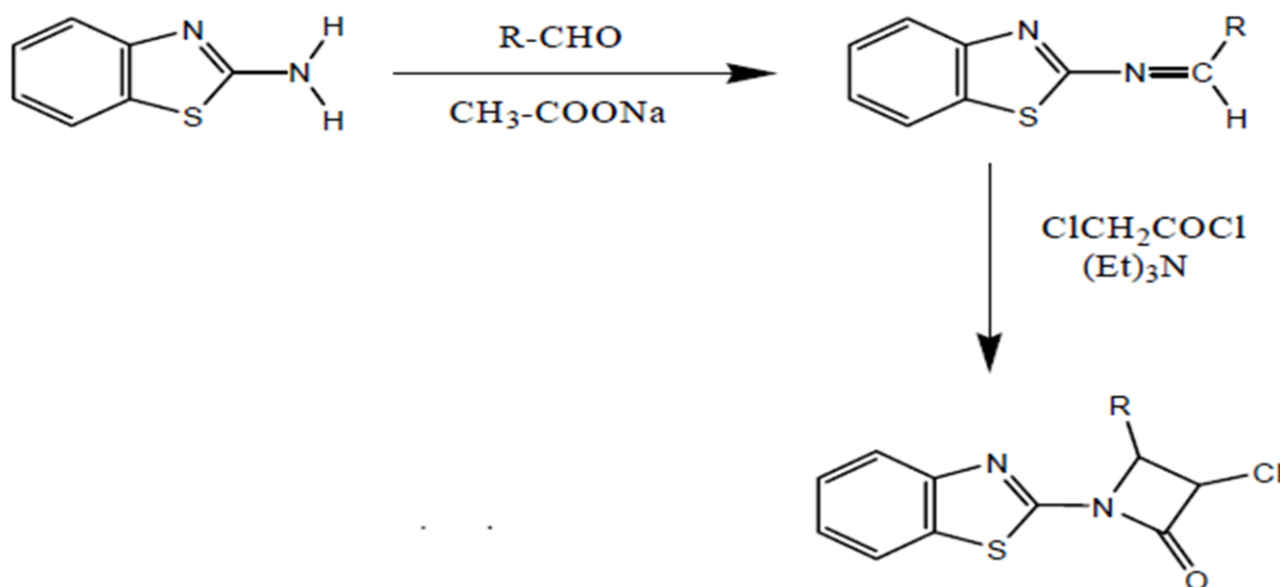
Schéma 1

Il a été montré que ces molécules se distinguent par une activité puissante et sélective, in vitro, contre la cellule tumeur du cancer du colon et du sein par comparaison à la 2-(4-amino phényl) benzothiazole [18].

I-7 - Synthèse d'alkyl / arylidène-2-amino et des benzothiazole**benzothiazole -2-yl -3-chloro -4-substitués azétidine-2-one**

Divers benzothiazoles substitués sont reconnus posséder une large classe d'activité pharmacologique; comme activité antitumorale[19], anti-microbienne[20], anti anthelminthique, analgésique, anti-inflammatoire et anti convulsive[21].

Ainsi dans le but d'obtenir de nouveaux agents anti-inflammatoires, *Pramod. B .Kedekar et coll.*[22] ont synthétisé divers alkyl/arylidène -2-amino benzothiazole et 1-benzothiazole-2-yl,-3-chloro-4-substitués azétidine -2-one, selon le schéma réactionnel suivant :

**Schéma 2**

L'étude in vivo de ces composés montre que le benzothiazole -2-yl -(2-méthoxy) benzylidène] amine et la 3-chloro-4-(2-méthoxy phényle) azétidine-2-one présentent une puissante activité anti-inflammatoire en bloquant le métabolisme de l'acide arachidonique vers les prostaglandines par l'intermédiaire de la cyclogénase[12].

REFERENCES

- [1]-Allain P. (1996). Les médicaments. Editions ESTEM, Paris, 414 p.
- [2]-Rolland Y. (2004). Actualités des lipides en cosmétique : Antioxydants naturels végétaux. OCL. Vol. 11 , n°6, 419 – 424.
- [3]-Diallo D., Martson A., Terreaux C., Touré Y., Smestad Paulsen B., Hostettmann K. (2001). Screening of malian medicinal plants for antifungal, larvicidal, molluscicidal, antioxidant and radical scavenging activities. *Phytotherapy research* 15, 401-406.
- [4]-www.nutri-site.com/dossiers/antioxydants.html
- [5]-Bruneton J. (1993). Pharmacognosie, phytochimie , plantes médicinales. Technique et documentation, Lavoisier, 2 e ed., Paris, 915 p.
- [6]-Cavin A. (1999). Investigation phytochimique de trois plantes indonésiennes aux propriétés antioxydantes et antiradicalaires : *Tinospora crispa* (Menispermaceae), *Marremia emarginata* (Convolvulaceae) et *Orophea anneandra* (Annonaceae). Thèse de doctorat, Lausanne, 243 p.
- [7]-Bathily D. (2002). Etude de deux plantes à activité antioxydante au Mali : *Lannea velutina* A. Rich. (Anacardiaceae), *Psorospermum guineense* Hochr (Hypericaceae). Thèse de pharmacie, FMPOS, Bamako, n° 5, 73 p.
- [8]-Benoist J. M. (1988). Analgésiques morphiniques, In *Pharmacologie clinique, bases de la thérapeutique*. Expansion Scientifique Française, 2 eed., 813-863.
- [9]-Moulin M. (1998). Pharmacologie. Masson, Paris, 708 p.
- [10]-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.
- [11]-Bastide P., Belon J. P., Boulou R., Costentin J., Fialip J., Hoin G., Marchand J., Mihout M. F., Thuillez C. (1993). Pharmacologie et pratique officinale. Ellipses, Paris, 332 p
- [12]-Chauvelot-Moachon L., Brouilhet H., Giroud J. P. (1988). Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens, in *Pharmacologie clinique, bases de la thérapeutique*. Expansion Scientifique Française, 2^e ed., 709-742.
- [13]-www-sante.ujf-grenoble.fr
- [14]-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.

- [15]-<http://sante.lefigaro.fr/sante/traitement/antifongiques/définiton>
- [16]- <http://sante.lefigaro.fr/sante/traitement/antifongiques/mecanisme-daction>
- [17]- G.Nannini, P.N.Giraldi, G.Molgora, G.Belasoli, F.Spinelli, W.Logemann, E.Dradi, G.Zanni, A.Buttinoni et R.Tommasini., *Arzneim-forsch.*, (1973), 23 1090
- [18]- V.B.T.Beneteau, J.Guillard, S.Leance; and all., “Synthesis and in vitro antitumor evaluation of benzothiazole -2carbonitrile derivatives”, *Eur.J.Med.Chem.*, (1999), 34, 1053.
- [19]- A.S.Kabeer, M.A.Baseer, N.A.Mote., “Synthesis and antimicrobial activity of some Schiff bases from benzothiazole”, *Asian.J.Chem.*, (2001), 13, 496.
- [20]- K.H.M.Hassan, A.M.Mahmoud, A.El Sherief., “Synthesis and biological activity of some new benzothiazolazetidin -2-one and benzothiazolothizolidin -4-one”, *IV.Z.Naturforsch.*, (1978), 33b, 1005.
- [21]- A.B.Nadkarni, R.V.Kamath, G.B.Khadse., “Synthesis and anthelmintic activity of substituted -phenyl -imidazo [2, 1-b]benzothiazole”, *Indian.J.Heterocycl. Chem.*, (2000), 9, 309.
- [22]- J.S.Hays, M.J.Rice, D.E.Ortwine et all., “Substituted 2-benzothiazolamines as sodium flux inhibitors quantitative structure –activity relationships and anticonvulsant activity”, *J.Pharm. Sci.*, (1994), 83, 1425.

II.1. Introduction

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

1. Extraire résultats pour un modèle particulier.
2. Comparer les résultats expérimentaux du système.
3. Comparer les prédictions théoriques du modèle.
4. Aide 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 consiste en la construction de modèles tridimensionnels à partir des données. Elle trouve sa raison d'être d'une part dans les limitations expérimentales des méthodes de détermination de structure de protéines et d'autre part dans l'incapacité actuelle de prédire la structure 3D à partir de la seule information de séquence. En outre, elle permet d'investiguer les changements de conformations liées à des mutations à partir de structures 3D expérimentales.

La modélisation moléculaire est une application des méthodes théoriques et des méthodes de calcul pour résoudre des problèmes impliquant la structure moléculaire et la réactivité chimique [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 [5-7], qui a permis d'expliquer de nombreuses propriétés physiques, telles que les propriétés chimiques des éléments et la formation des liaisons chimiques [8].

Les méthodes de modélisation basées sur la mécanique quantique [9] visent à décrire le système étudié par une fonction d'onde qui peut théoriquement être déterminée par résolution de l'équation de Schrödinger [10]. Cette équation relie les états stationnaires d'un système moléculaire et les énergies qui y sont associées à un opérateur Hamiltonien et à leur fonction d'onde.

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

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

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

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

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

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

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

où ∇_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 constant. En conséquence, on peut écrire :

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

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

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

Avec :

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

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

Dans l'approximation orbitale, la fonction d'onde électronique Ψ_{el} définie ci-dessus est représentée par un *déterminant de slater* [12,13], construit à partir de fonctions

monoélectroniques produits d'une orbitale spatiale et d'une fonction de spin : les spins orbitales χ . Une telle fonction a l'avantage de vérifier le principe d'exclusion de Pauli [14].

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

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

où Ψ est la fonction d'onde multiélectronique (n électrons) dont le déterminant de Slater est construit à partir de n spins orbitales. Les méthodes dites du champ auto-cohérent ou SCF (Self Consistent Field) utilisent le principe variationnel pour résoudre l'équation (9). Le meilleur ensemble de spins orbitales est celui qui minimise l'énergie, tout en vérifiant le principe d'orthonormalité des autres spins orbitales.

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

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

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

Les équations de Hartree-Fock : $F_{\chi_k} = e_k \chi_k \quad (21)$

définissent un ensemble de fonctions permettant de construire un déterminant de Slater qui approche le mieux la fonction d'onde multiélectronique du système étudié. En pratique, pour résoudre ces équations, il faut connaître les spins orbitales solution de l'équation (21) et qui définissent les opérateurs J et K. C'est donc un processus itératif avec une estimation initiale de la matrice de densité, jusqu'à ce que le système ait atteint sa cohérence interne, d'où le nom de méthode du champ auto-cohérent.

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

$$FC = SC E \quad (22)$$

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 exactement l'équation (22) dans une base d'orbitales atomiques données. Alors que les éléments de la matrice de cœur H^c se calculent aisément, le nombre des intégrales multicentriques (qui croît comme la puissance 4 du nombre d'orbitales atomiques) et leur forme mathématique posent des problèmes délicats, notamment en termes de temps de calcul.

Les orbitales atomiques sont développées sur des fonctions 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)

La théorie de la fonctionnelle de la densité est basée sur le théorème Hohenberg-Kohn [16], qui établit que l'énergie d'un système dans son état fondamental est une fonctionnelle de la densité électronique de ce système, $\rho(r)$, et que toute densité, $\rho'(r)$, autre que la densité réelle conduit nécessairement à une énergie supérieure. Ainsi contrairement aux méthodes précédentes, la théorie de la fonctionnelle de la densité ne consiste pas à chercher une fonction d'onde complexe, ψ , à $3N$ -dimensions décrivant le système à étudier, mais plutôt une simple fonction à trois dimensions : la densité électronique totale ρ [17].

Il existe trois types de fonctionnelles énergies d'échange-corrélation : les fonctionnelles locales, les fonctionnelles à correction du gradient et les fonctionnelles hybrides.

II.2.4. Les méthodes semi-empiriques

Les termes énergétiques les plus difficile à calculer sont estimés à partir des données expérimentales. Les temps de calculs sont considérablement raccourcis, mais la méthode est tributaire des composés qui ont servi à l'étalonner. Selon la nature des approximations utilisées [3], on distingue plusieurs variantes :

- CNDO : (Complete Neglect of Differential Overlap) 1ère 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 Dobosh en 1967. Elle permet de distinguer entre les états singulets et les états triplets d'un système en conservant les intégrales d'échange.
- MINDO/3: Proposée par Bingham, Dewar et Lo en 1975. Paramétrisation effectuée en se référant aux résultats expérimentaux et non pas aux résultats ab-initio, de plus l'algorithme d'optimisation utilise est très efficace (Davidon-Fletcher-Powell). Cependant, elle surestime la chaleur de la formation des systèmes insaturés et sous-estime celle des molécules contenant des atomes voisins ayant des paires libres.
- MNDO: (Modified Neglect of Diatomic Overlap) Proposée par Dewar et Thiel en 1977. Méthode basée sur l'approximation NDDO (Neglect of Diatomic Differential Overlap) qui consiste à négliger le recouvrement différentiel entre orbitales atomiques sur des atomes différents. Cette méthode ne traite pas les métaux de transition et présente des difficultés pour les systèmes conjugués.
- AM 1 : (Austin Model 1) Proposée par Dewar en 1985. Il a tenté de corriger les défauts de MNDO.
- PM 3 : (Parametric Method 3) Proposée par Stewart en 1989. Présente beaucoup de points en commun avec AM1, D'ailleurs il existe toujours un débat concernant les mérites relatifs de paramétrisation de chacune d'elles.
- SAM 1 : (Semi-ab-initio Model 1) La méthode la plus récente proposée par Dewar en 1993. Elle inclut la corrélation électronique.

II.3. Mécanique moléculaire

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

La mécanique moléculaire est apparue en 1930 [18], mais s'est développée à partir des années soixante, quand les ordinateurs furent plus accessibles et plus performants.

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

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

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

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

$\underbrace{\hspace{10em}}_{E_{\text{intramoléculeire}}} \qquad \underbrace{\hspace{10em}}_{E_{\text{intermoléculeire}}}$

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

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

II.3.1. Energie d'interaction entre atomes liés

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

Ces déformations des liaisons et des angles sont représentées par un oscillateur harmonique avec une sommation sur toutes les liaisons covalentes ou sur tous les angles entre atomes liés par liaisons "covalentes" [19].

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).

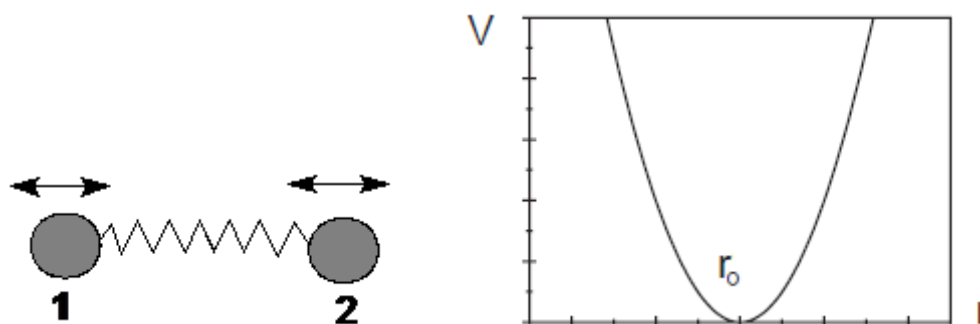


Figure II.1 Energie d'élongation entre deux atomes liés.

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:

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

o□

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).

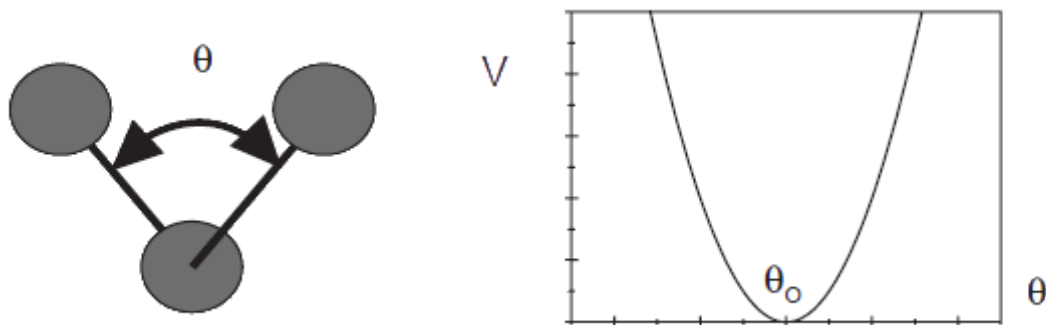


Figure II.2: Energie de déformation des angles de valence.

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_{θ} : constante de flexion.

θ_0 : angle de valence de référence.

θ : angle de valence dans la molécule.

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

c. Energie de torsion

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 Φ (angle dièdre) (figure II-3).

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

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

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

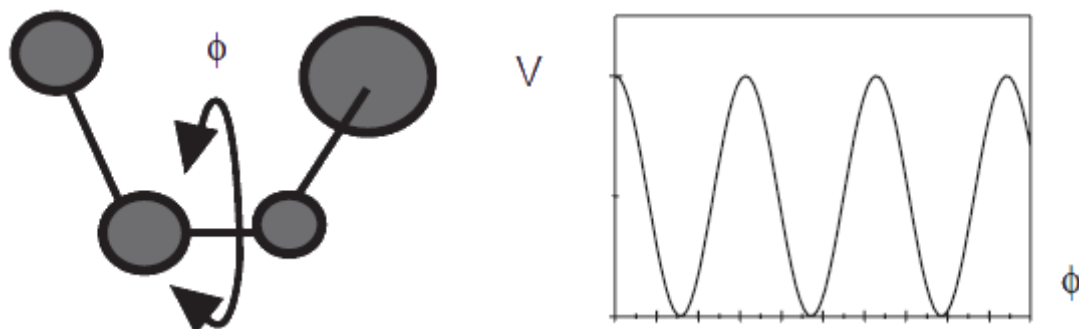


Figure II.3: Energies de torsion.

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) [21].

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 [22].

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

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

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

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⁻¹. Les glucides polaires peuvent ainsi former des liaisons hydrogène entre eux ou avec des molécules d'eau. Ils se dissolvent donc facilement dans l'eau : ils sont hydrophiles.

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

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

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

Les coefficients A, B, A', B' sont spécifiques des liaisons hydrogène [23].

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 [24]. Il a été conçu au début pour les molécules simples (alcane, alcènes et alcynes non conjugués, les composés carbonyles, les sulfures, les amines...), mais ses versions améliorées MM3 (1989) [25] et MM4 (1996) [26] 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 [27]. 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 [28].
- **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 Macromolecular Mechanic), 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 Simulating Biomolecular conformational Adaptability). 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].
- MMFF94 C'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 à trouver car les paramètres conformationnels à partir desquels la minimisation 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).

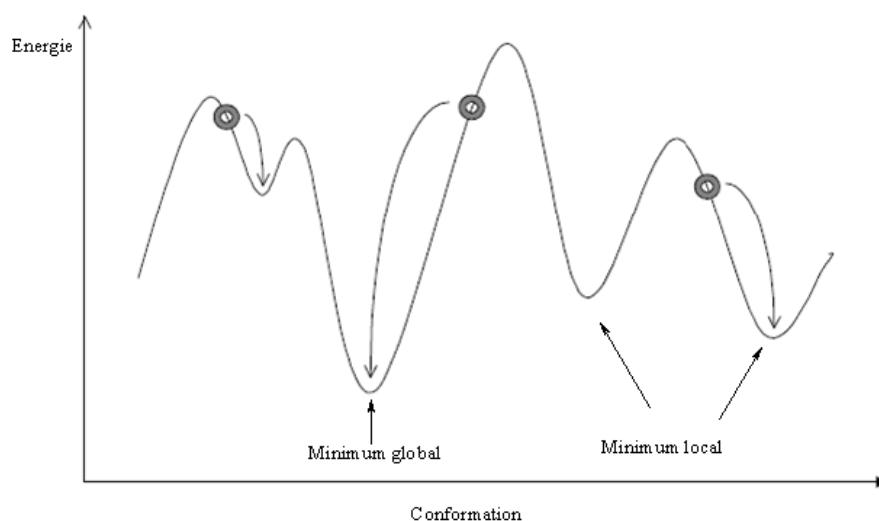


Figure II.4: Courbe d'énergie en fonction de la conformation.

Les différentes méthodes de minimisation les plus utilisées sont :

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

II.4.1. La méthode de "Steepest descent"

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 :

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

- Si le gradient est < 0 , l'énergie diminue avec dx_{yz} .

- Si le gradient est > 0 , l'énergie augmente avec dx_{yz} .

On déplace ensuite chaque atome sur une distance dépendant de dE/dx_{yz} . 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 "steepest descent".

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

II.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 "steepest descent" ou "gradient conjugué" dans le but de limiter les calculs les plus importants à des structures proches d'un minimum énergétique. Son application est donc réservée aux petites molécules.

II.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 $P_i = \frac{n_i}{n_t}$

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

n_i : nombre de conformations d'énergie E_i .

n_t : nombre totale de conformations.

k : constante de Boltzmann.

T : température en degré K.

II.6. Grandeurs dérivés de l'énergie stérique

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

II.6.1. Enthalpie de formation

Elle s'écrit :

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

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 (CH_3 , CH_2 , CH ,...);

Les incréments sont déterminés par comparaison entre les ΔH°_f 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_{CH_3} : nombre de groupes 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 CH_3 , CH_2 , 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] :

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

E_{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.

Références bibliographiques

- [1] H.-D. Höltje, G. Folkeis, Molecular Modeling: Basic Principles and Applications. VCH, New York, 1997.
- [2] C. Audouze, Vers une parallélisation par bandes en chimie quantique, Laboratoire de Mathématique, UMR CNRS 8628, Université Paris-Sud, 2003.
- [3] D. Liotta, Advances in Molecular Modeling, 1, 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, *Mécanique quantique*, Editions Mir, Moscou, 1967.
- [8] C.M. Marle, *De la mécanique classique à la mécanique quantique : pourquoi et comment quantifier?*, Université Pierre et Marie Curie Paris, France, 2003.
- [9] A.R. Leach, *Quantum Mechanical Models*, in *Molecular modelling: Principles and applications*. Addison Wesley Longman Ltd.: Harlow. 1996, 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 Gunsteren et 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).

III-1-Introduction

Dans le chapitre précédent, nous avons vu que les méthodes de chimie quantique, que ce soient celles qui sont basées sur la fonction d'onde ou celles basées sur la théorie de la fonctionnelle de la densité, Les propriétés physiques et chimiques des atomes et molécules tirent leurs origines des interactions de nature coulombienne entre électrons et noyaux. Dans les calculs de la structure électronique ou encore dans la description de la nature des liaisons chimiques entre les atomes d'une molécule, il est essentiel de tenir compte correctement de ces interactions.

La chimie théorique propose deux grandes méthodes pour le calcul de l'énergie potentielle: mécanique classique, mécanique quantique.

Dans la première catégorie, l'énergie potentielle d'une molécule est obtenue par un calcul très rapide (par rapport à un calcul quantique) utilisant ce que l'on appelle un «champ de forces ». La molécule est alors représentée par un ensemble de masses portant des charges (atomes) et reliées entre-elles par des ressorts, L'avantage réside dans la rapidité du calcul et l'inconvénient majeur est la non-description explicite des électrons, et donc l'impossibilité d'obtenir des propriétés électroniques (charges, orbitales donc HOMO/LUMO, cassures ou formation de liaisons) : la réactivité chimique ne peut pas être étudiée par ces méthodes classiques

Dans les méthodes de chimie quantique [1] la théorie de la fonctionnelle de la densité, est une méthode, maintenant standard, acceptée par la communauté de chimie théorique. Il s'agit d'un outil d'étude fiable des réactions chimiques impliquant aussi bien des molécules à couches fermées que des molécules à couches ouvertes (espèces possédant un ou plusieurs électrons célibataires). Il est ainsi possible de caractériser des réactifs, des produits et des états de transition, c'est à dire des mécanismes réactionnels, pour une grande variété de composés grâce à cette méthode [2].

Notre travail pour le but de l'étude de la géométrie et les différents propriétés structurales et électronique du noyau de base Benzothiazole et ses dérivés.

III-1-1-Etude du noyau de base des Benzothiazole

Nous avons étudié en détail les paramètres structuraux et électroniques de la conformation privilégiée pour un exemple type de la molécule de Benzothiazole qui a les structures suivante (Figure III-1) elle présente les noyaux de base de Benzothiazole.

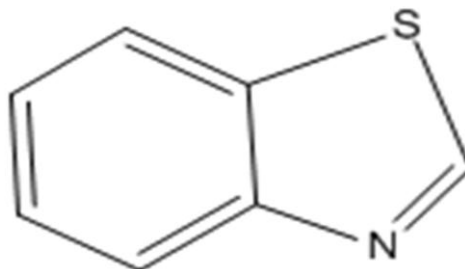


Figure III-1: noyau de base des Benzothiazole

On a utilisé les méthodes de calcul suivantes :

- Mécanique moléculaire (**MM⁺**) ;
- Mécanique quantique :-Ab initio : **minimal** ;
- Semi empirique : **PM3**.

Le but de notre étude est de calculer les caractéristiques structurales et électroniques avec différentes méthodes de calcul théorique et d'obtenir une éventuelle similitude entre les calculs obtenus.

Les calculs visent les caractéristiques suivantes :

Les distances entre les atomes liés pour les deux Benzothiazole (Tableau III-1) ; (Tableau III-4) ;

Les angles de valence par trois atomes liés pour les Benzothiazole (Tableau III-2) ; (Tableau III-5) ;

Les angles dièdres formés par quatre atomes successifs pour les Benzothiazole

(Tableau III-3) ; (Tableau III-6) ;

Signalons enfin qu'il y a une similitude entre les résultats de calcul par les méthode Ab initio (minimal) et par la méthode mécanique moléculaire pour les deux Benzothiazole.

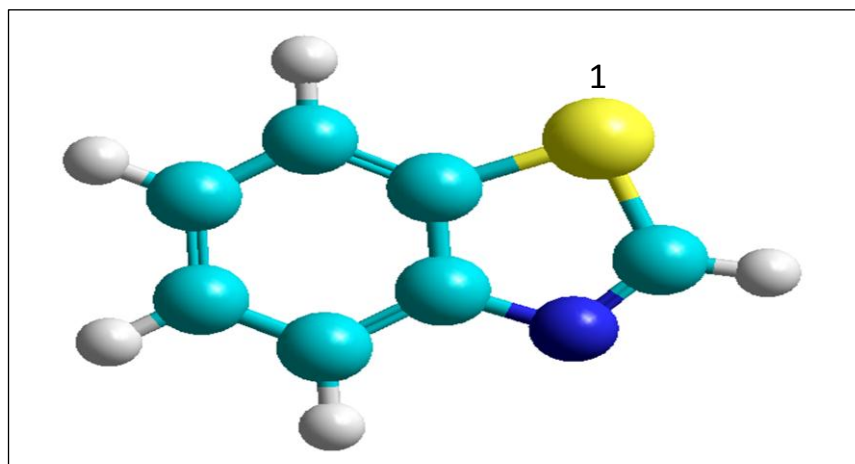


Figure III-2: noyau de base des Benzothiazole

Tableau III-1: Distances entre atomes en Å°

Distances	MM ⁺	PM3	Ab initio
S – C ₂	1.81659	1.76803	1.26545
C ₂ – N3	1.35372	1.31192	1.74729
N3 – C _{3a}	1.36305	1.42642	1.74601
C _{3a} – C ₄	1.34166	1.39725	1.39021
C ₄ – C ₅	1.34506	1.38641	1.3777
C ₅ – C ₆	1.34566	1.39957	1.39921
C ₆ – C ₇	1.3436	1.38691	1.37616
C ₇ – C _{7a}	1.33694	1.39389	1.39368
C _{7a} – S	1.81077	1.75059	1.38925

Tableau III-2 : Angles de valence en degré

Angles	MM ⁺	PM3	Ab initio
S – C ₂ – N ₃	111.352	115.765	117.091
C ₂ – N ₃ – C _{3a}	89.0565	88.9968	88.1054
N ₃ – C _{3a} – C ₄	128.279	129.748	129.582
C _{3a} – C ₄ – C ₅	116.89	118.811	118.071
C ₄ – C ₅ – C ₆	120.531	121.202	120.926
C ₅ – C ₆ – C ₇	121.221	121.037	120.84
C ₆ – C ₇ – C _{7a}	119.349	117.985	118.794
C ₇ – C _{7a} – S	122.191	125.302	124.846

Tableau III-3 : Angles diédres en degré

Angles	MM ⁺	PM3	Ab initio
S – C ₂ – N ₃ – C _{3a}	0	0	0
C ₂ – N ₃ – C _{3a} – C ₄	180	180	180
N ₃ – C _{3a} – C ₄ – C ₅	180	180	180
C _{3a} – C ₄ – C ₅ – C ₆	0	0	0
C ₄ – C ₅ – C ₆ – C ₇	0	0	0
C ₅ – C ₆ – C ₇ – C _{7a}	0	0	0
C ₆ – C ₇ – C _{7a} – S	180	180	180

III-2-Interpretations des resultats obtenus :

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

les valeurs des distances atomiques par les méthodes MM^+ et PM3 , Ab-initio pres que de même valeurs.

Pour les angles de valence :

les valeurs des angles de valence par les méthodes MM^+ et PM3 ,Ab-initio pres que de même valeurs.

Pour les angles de torsion on remarque:

que tous les angles est un des valeurs (180^0 et 0^0), donc on peut dire que les Benzothiazole a une structure plane parfaite.

III-3:Etude de l'effet de la substitution sur le noyau de base de Benzothiazole

Pour avoir l'effet de la substitution sur les paramètres électroniques et énergétique et leur incidence sur la stabilité et la réactivité chimique de la molécule étudiée, une séries de molécules substituées ont été étudiées (figure 2. La première série comporte des molécules substituées par des substituées électrodonneurs (méthyles) .

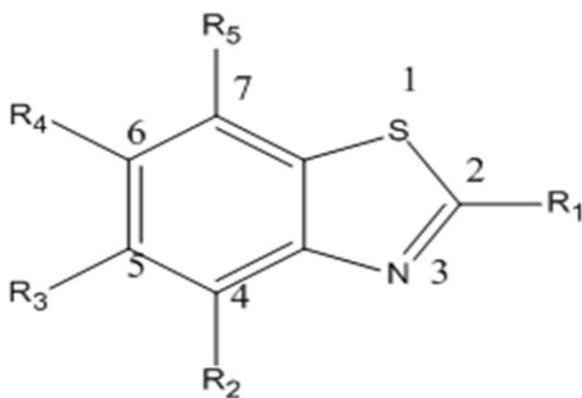


Figure 2: Série des Benzothiazole

Series

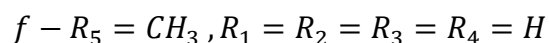
$$a - R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = H$$

$$b - R_1 = CH_3, R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = H$$

$$c - R_2 = CH_3, R_1 = R_3 = R_4 = R_5 = H$$

$$d - R_3 = CH_3, R_1 = R_2 = R_4 = R_5 = H$$

$$e - R_4 = CH_3, R_1 = R_2 = R_3 = R_5 = H$$



Les tableau (III – 4) présentent les valeurs calculées de différents paramètres énergétiques tels que la chaleur de formation H_f , le moment dipolaire μ , HOMO (orbitale moléculaire plus haut occupée), LUMO (orbitale moléculaire plus bas inoccupée) et la différence ΔE entre les énergie des orbitales HOMO et LUMO. Les tableau (III – 4), présentent également les valeurs calculées de la charge nette.

Les paramètres HOMO, LUMO, ΔE et μ ont été calculés par la méthode Ab initio/HF (6 – 31 G**) en HyperChem 8.03, par contre la chaleur de formation a été calculée par la méthode semi-empirique PM3.

Tableau III – 4: Résultats de calcul des paramètres énergétiques et les moments dipolaires des dérivés de Benzothiazole.

		ΔH_f (Kcal/mol)	HOMO (eV)	LUMO (eV)	ΔE (eV)	$\mu(D)$
1	Benzothiazole	53.88980044	-9.237576	-0.7321119	8.5054641	1.252
2	2-méthyle Benzothiazole	46.39289205	-9.185276	-0.6972881	8.4879879	0.8093
3	4 –méthyle Benzothiazole	45.80768745	-9.091055	-0.7012888	8.3897662	1.054
4	5-méthyle Benzothiazole	44.41768847	-9.120927	-0.693698	8.427229	1.455
5	6-méthyle Benzothiazole	44.42053393	-9.194951	-0.7128021	8.4821489	1.596
6	7-méthyle Benzothiazole	45.41760768	-9.116742	-0.6887119	8.4280301	1.486

III-4-1- Effet d'un substituant électrodonneur (méthyle)

La chaleur de formation est augmentée approximativement de pour chaque addition d'un groupement méthyle.

HOMO: (highest occupied molecular orbital)

LUMO: (Lowest unoccupied molecular orbital)

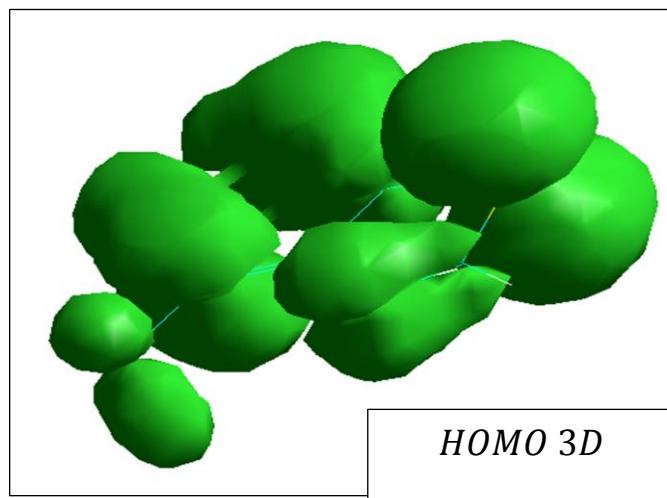
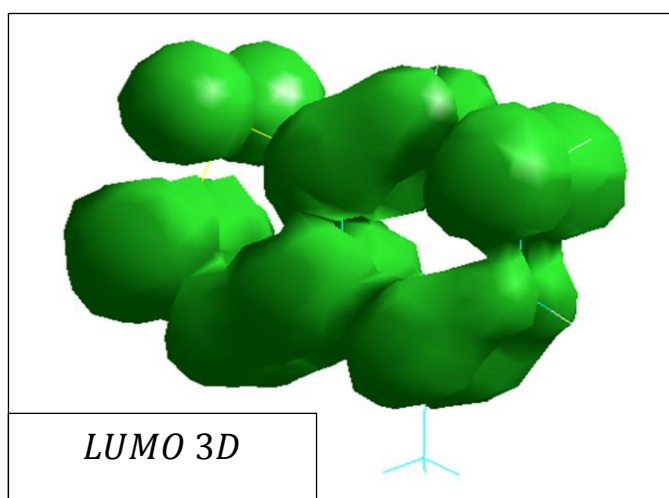
ΔE : est utilisé Pour savoir comment la stabilité de Véhicules.

Dans les dérivés méthyléniques mono - substitué. Le composé 4, 5 -méthyle Benzothiazole présente les orbitales moléculaire HOMO de type π sont localisés sur les quatre carbone composé 3 ; donc le composé 3 est préféré pour subir une attaque nucléophile ;Ceci est encore supporté par le moindre espace d'énergie de HOMO – LUMO (8.427229 ev) par la méthode AB initio (Tableau III – 4) se qui montre la réactivité chimique du composé 3.

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 élevées (HOMO) à un niveau faible d'énergie et les acides durs ont leurs orbitales moléculaires inoccupées les moins élevées d'énergie .

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



REFERENCES

- [1] Atelier thématique « Modélisation des propriétés de molécules : pratique du logiciel Gaussian » Reims -2009.
- [2] Frisch J.M. et al. Gaussian 03, Revision B.05, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.
- [3] C. Li, M. G. Finn, J. Polym., Sci. Pol. Chem., 2006, 44, 5513-5518.

IV-1- Introduction :

Dans cette partie du travail, nous nous intéressons à l'étude de la lipophilie des Benzothiazole biologiquement actives à une interface hydrophobe/hydrophile.

La première caractéristique physico-chimique à prendre en compte dans cette étude est l'hydrophobicité qui signifie la tendance qu'à un composé à réduire son aire de contact avec une phase aqueuse.

Deux paramètres caractérisant l'hydrophobicité (lipophilie) d'un composé sont: la balance amphiphilique (hydrophile/hydrophobe) à l'interface lipide/eau d'une part et le coefficient de partition (Log P) entre l'octanol et l'eau d'autre part [1].

La manière la plus courante de caractériser le comportement d'un composé dans ce domaine est l'expression de son coefficient de partition entre l'octanol et l'eau.

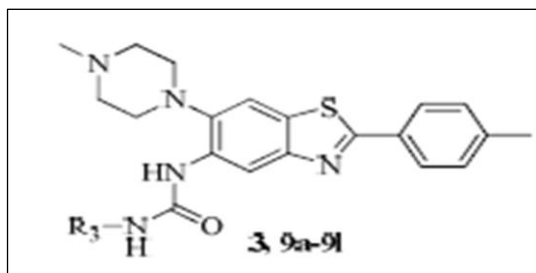
En effet le composé se répartie entre les deux liquides non miscibles en fonction de son affinité pour l'une et l'autre des deux phases. La détermination de Log P se fait par un calcul à l'aide des constantes hydrophobiques fragmentales.

IV-1-1. Etude des paramètres amphiphiles :

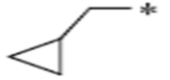
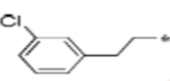
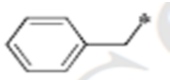
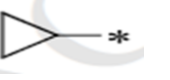
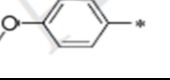
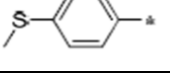
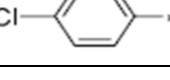
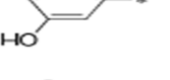
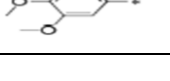
L'estimation des paramètres amphiphiles a été réalisée par la méthode QSAR en utilisant le logiciel HyperChem8. 0 [2] pour le calcul des paramètres à l'interface octanol/eau.

La polarisabilité a été calculée à l'aide d'une formule empirique par addition d'incréments Atomiques suivant la méthode de Miller [3], avec une précision sur le calcul de 3%. Dans le Tableau(IV-2), sont rassemblées les paramètres amphiphiles.

Tableau IV-2:Propriétés QSAR des dérivés des Benzothiazole qu' ont un activité biologique.



Structure	R ₃	Volume Moléculaire	Surface Moléculaire	Masse Moléculaire (umn)	LogP	-Énergie d'hydratation (Kcal/mol)	Polarizability
S 1		1309.743	731.458	487.619	-2.251	-7.635	54.782
S 2		1349.068	765.341	482.603	-1.535	-11.436	54.162
S 3		1408.229	793.965	541.591	-0.316	-8.394	54.509
S 4		1262.371	738.852	474.450	-2.115	-5.128	43.069
S 5		1307.769	742.662	475.584	-1.859	-6.346	52.219
S 6		1361.891	774.897	510.029	-2.081	-6.135	54.147
S 7		1378.359	772.628	506.065	-1.327	-5.368	56.073
S 8		1352.594	747.044	526.483	-1.703	-6.255	56.166
S 9		1458.585	826.714	517.646	-3.244	-9.258	57.254

S 11		1266.837	718.504	435.587	-1.039	-4.413	49.216
S 12		1446.255	822.530	520.092	-0.707	-5.486	57.908
S 13		1305.511	717.694	471.620	-0.736	-5.634	54.145
S 14		1209.636	687.216	421.560	-1.353	-4.595	47.381
S 15		1375.599	777.393	487.619	-2.251	-8.439	54.782
S 16		1421.389	807.878	503.680	-1.908	-6.899	57.145
S 17		1317.208	734.632	492.038	-1.480	-6.449	54.238
S 18		1338.558	762.544	473.592	-2.283	-13.658	52.947
S 19		1506.671	839.771	547.672	-4.237	-8.537	59.726

IV-1-3-2Interpretation des résultats du Tableau IV-2 :

A lumière de ces résultats, on remarque que les valeurs de la polarisabilité sont généralement proportionnelles aux valeurs des surfaces et des volumes, l'ordre décroissant de la polarisabilité pour ces composés est: S_{10} , S_{19} , S_{12} , S_9 , S_{16} , S_8 , S_7 , S_1 et S_{15} , S_3 , S_{17} , S_2 , S_6 , S_{13} , S_{18} , S_5 , S_{11} , S_{14} , S_4 ..

L'ordre de la polarisabilité est presque le même pour les volumes, mais il est un peu différent pour l'ordre des surfaces; ce la est dû essentiellement au repliement des surfaces de quelque structures par rapport à la majorité des structures étendus. Ceci s'explique aussi par la relation entre la polarisabilité et le volume, pour les molécules relativement non polaires. Ces derniers sont liés directement, car les centres de gravité des charges négatives et positives, en absence de champ extérieur se coïncident et le moment dipolaire de la molécule est nul.

La polarisabilité de la molécule ne dépend que de son volume, l'agitation thermique des molécules non polaires n'a aucune influence sur l'apparition de moments dipolaires dans ces molécules, donc la polarisabilité ne dépend pas de la température.

Par contre pour les molécules polaires, la polarisabilité de la molécule ne dépend pas uniquement du volume mais dépend aussi d'autres facteurs à savoir la température, en raison de la présence du dipôle permanent [4].

On remarque aussi que la surface et le volume de distribution de ces molécules sont nettement plus élevés que celui de molécules moins polaires comme les lipopeptides. Par exemple, Deleu et al.

Ces Benzothiazole ont une grande variation de volume de distribution, en particulier les molécules de la S₁₉ et la S₁₄ ont des volumes respectifs: 1506.671 et 1209.63Å³ (tableau IV-2).

L'énergie d'hydratation en valeur absolue, la plus importante est celle de la S₁₈ (13.658 kcal/mol) et la plus faible est celle de la S₁₁ (4.413 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 la manque de sites donneurs de protons. Cette propriété favorise le premier Benzothiazole qu' a un activité biologique antifongique , non seulement par la fixation sur le récepteur, mais en plus l'active, c'est-à-dire déclenche une série de réactions enzymatiques. Il s'agit donc d'un antagoniste par rapport au récepteur.

En effet dans les milieux biologiques les molécules polaires, s'entourent de molécules d'eau. Il s'établit des liaisons hydrogènes entre une molécule d'eau et ces molécules.

Les sites donneurs de proton interagissent avec l'atome d'oxygène de l'eau et les sites accepteurs de proton avec l'atome d'hydrogène.

Les premiers correspondent aux complexes avec la plus forte liaison hydrogène. Ces molécules hydratées se déshydratent au moins partiellement avant et lors de leurs interactions.

Ces interactions de faible énergie, que l'on observe notamment entre messagers et récepteurs, sont généralement réversibles [6].

Le S₁₉ présente le coefficient de partage (Log P) le plus bas (-4.237), vient ensuite le S₃ (-0.316); ces molécules sont les produits les plus hydrophiles. Quand le coefficient de partage est assez bas, il a pour conséquence une meilleure tolérance gastrique.

IV-2- Conclusion

Les valeurs de la polarisabilité sont presque proportionnelles aux valeurs des surfaces, des volumes, et même pour les valeurs des masses.

L'énergie d'hydratation en valeur absolue, la plus importante dans les deux séries est celle de S₁₈ (13.658Kcal/mol), et la plus faible est celle de S₁₁ (4.413 Kcal/mol). Donc le S₁₈ a par conséquence une meilleure distribution dans les tissus.

Le composé 10 (-4.237) possède la valeur la plus basse de Log P. Ce composé sont trop hydrophiles (mauvaise perméabilité de bicouche lipidique).

RÉFÉRENCES

- [1]. S.Morimoto ,T. Nagate , K. Sugita ,T. Ono, K. Numata ,Y. Miyachi , S. Omura, J. Antibiot. Tokyo, 1990, 43, 295.
- [2]. HyperChem7. 0 (Molecular Modelling System) Hypercube, Inc. , 1115 NW 4th Street, Gainesville, FL 32601; USA, (2002).
- [3]. K.J. Miller,J. Am. Chem. Soc, 1990, 112, 8533
- [4]. B. Yavorski et A. Detlaf, ‘’Aide-mémoire de physique’’ , p.376, Editions Mir, Moscou, 1980.
- [5]. TAMMO (Theoretical Analysis of Molecular Membrane Organization) Editions CRC Press: Boca Raton, Florida, USA (1995).
- [6]. S. Belaidi, M. Omari, T. Lanez et A. Dibi, J. Soc. Alger. Chim., 2004, 14, 27.

Conclusion générale

Dans ce travail, nous avons appliqué les méthodes de la chimie informatique sur Les Benzothiazole. Cette étude comporte :

- une étude qualitative de la relation structure-activités des Benzothiazole.

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

Les méthodes de mécanique quantique ont été utilisées dans l'étude de la réactivité chimique des Benzothiazole et ces dérivés. PM3, ab initio ont été utilisées pour déterminer les paramètres structurales, électroniques et énergétiques associés aux molécules étudiées.

L'efficacité de ces méthodes utilisées a été confirmée par la comparaison des paramètres structuraux entre les données expérimentales et les résultats obtenus par les méthodes théoriques abinitio. La nature de type de substituant (donneur) influe sur les paramètres électroniques et énergétiques de noyau de base du Benzothiazole.

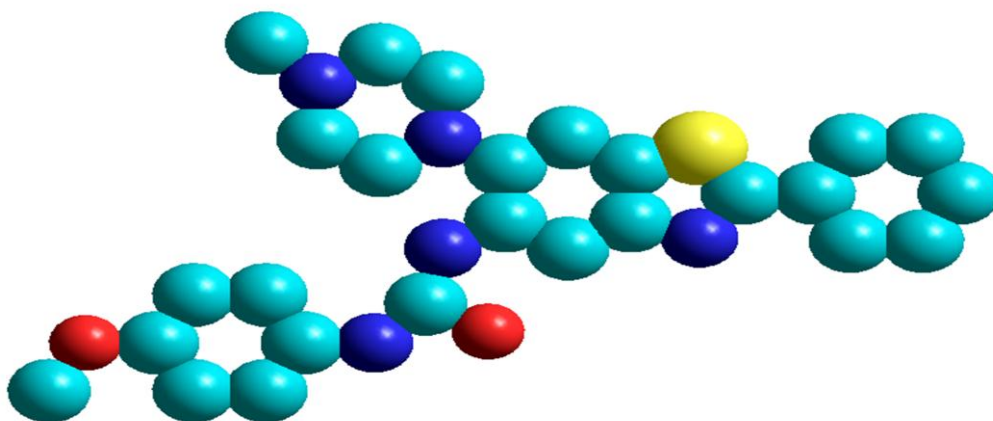
En effet, cette étude nous permet de prédire la réactivité chimique des dérivés de Benzothiazole.

L'étude qualitative de la relation structure-propriétés a été réalisée sur les Benzothiazole et. Les molécules utilisées dans cette étude possèdent des activités pharmacologiques. La nature des groupements qui se lient sur le noyau de base des molécules étudiées affecte sur leurs propriétés physicochimiques et par conséquent sur leurs propriétés pharmacologiques.

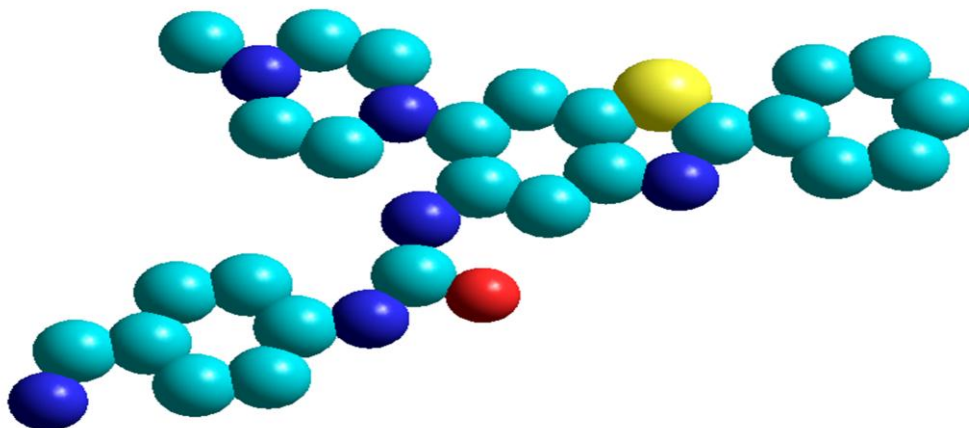
Le travail actuel sur les Benzothiazole indique que la substitution par des substituants électrodonneurs (méthyles) et n'affecte pas la chaleur de formation mais les paramètres électroniques dus à la perturbation de charge dans l'anneau, Le composé 5-méthyl Benzothiazole est le plus actif chimiquement dans tous les systèmes Benzothiazole cela expliquer par le plus faible gap énergétique HOMO-LUMO. La méthodes Ab initio et permet tout à fait satisfaisante pour prédire la réactivité chimique des molécules et l'effet de substitution des substituants ou électro donneurs (méthyles). Le composé S₃ dans la série des dérivés Benzothiazole, présente le plus faible coefficient de partage (Log P). Cette molécule est le produit plus absorbant. Le Composé S₁₈ a une énergie d'hydratation importante. Il a par conséquent une meilleure distribution dans les tissus.

Annaexe

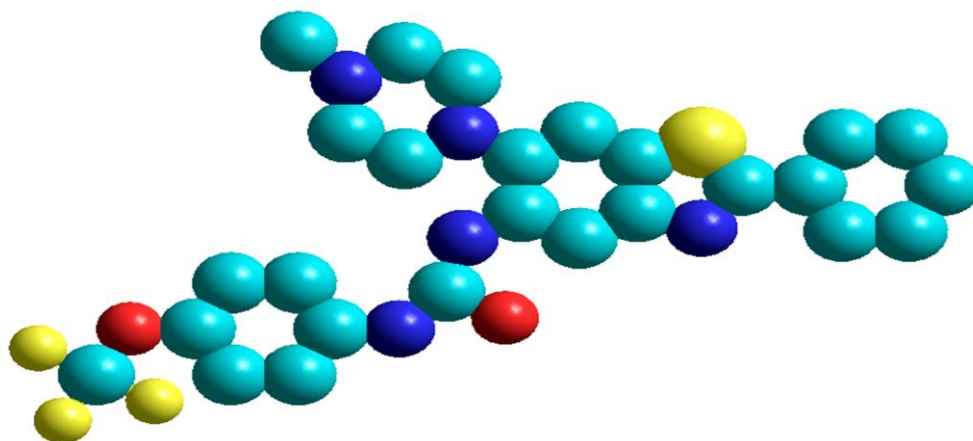
Présentation en 3D des structures des série des Benzothiazole



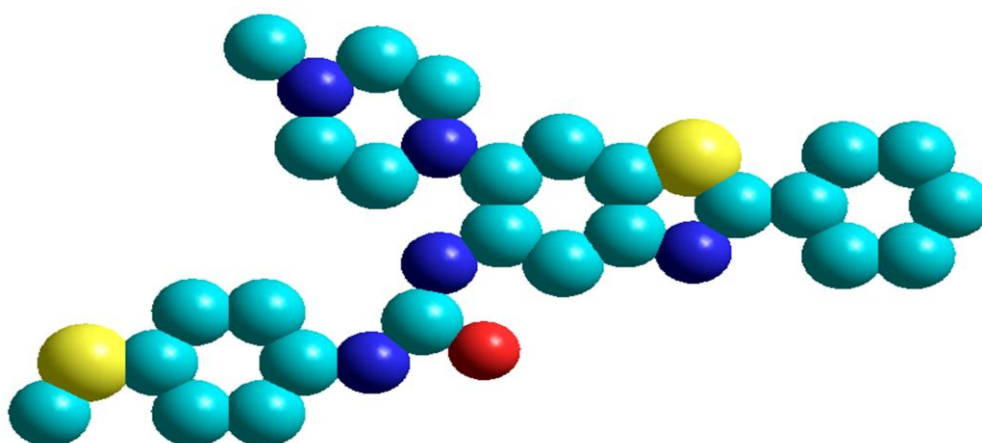
Composé 1



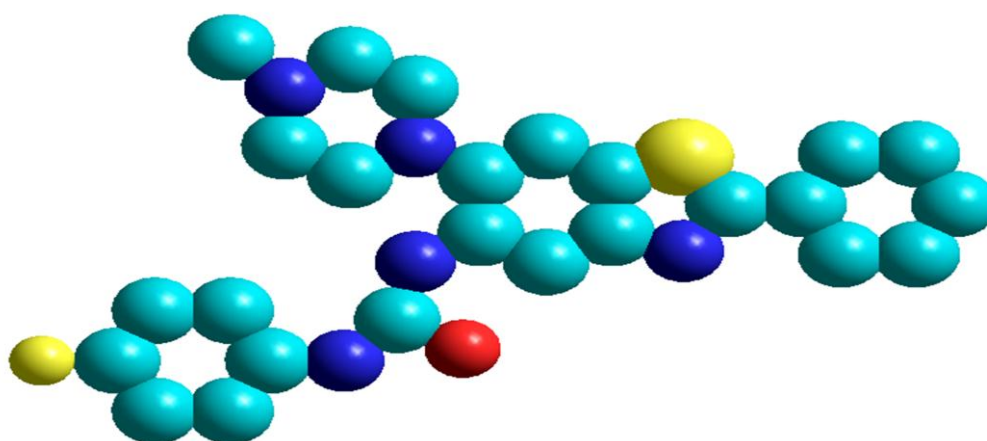
Composé 2



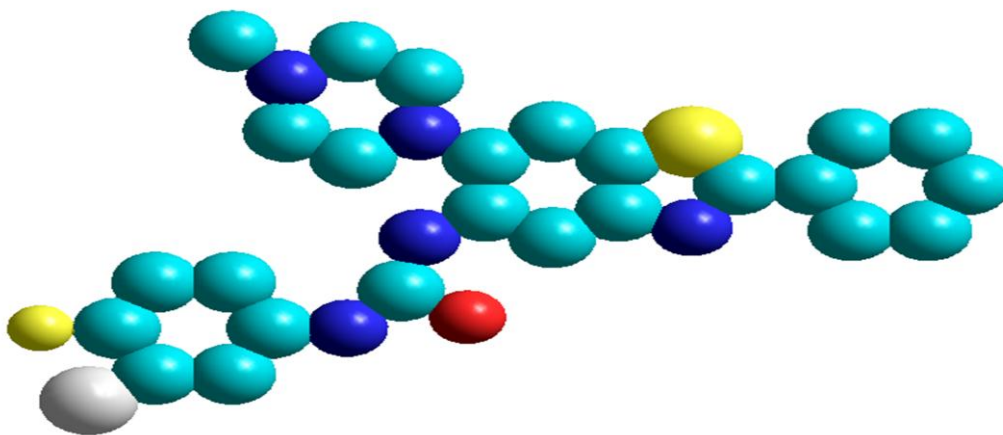
Composé 3



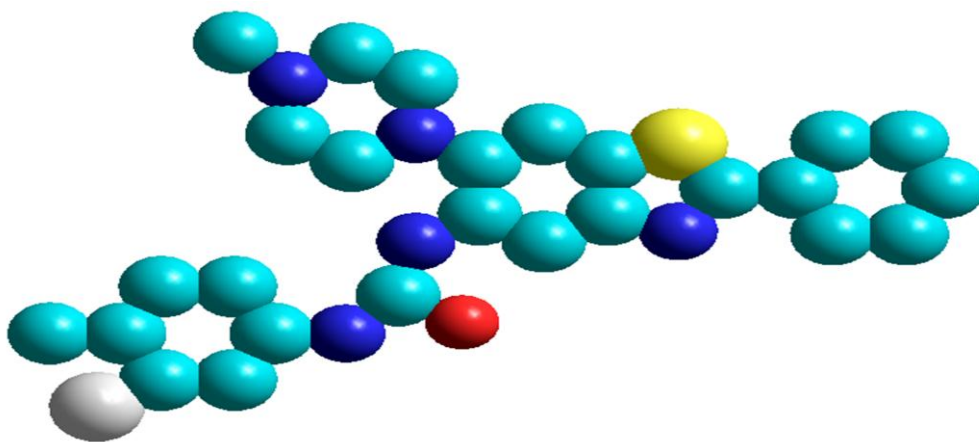
Composé 4



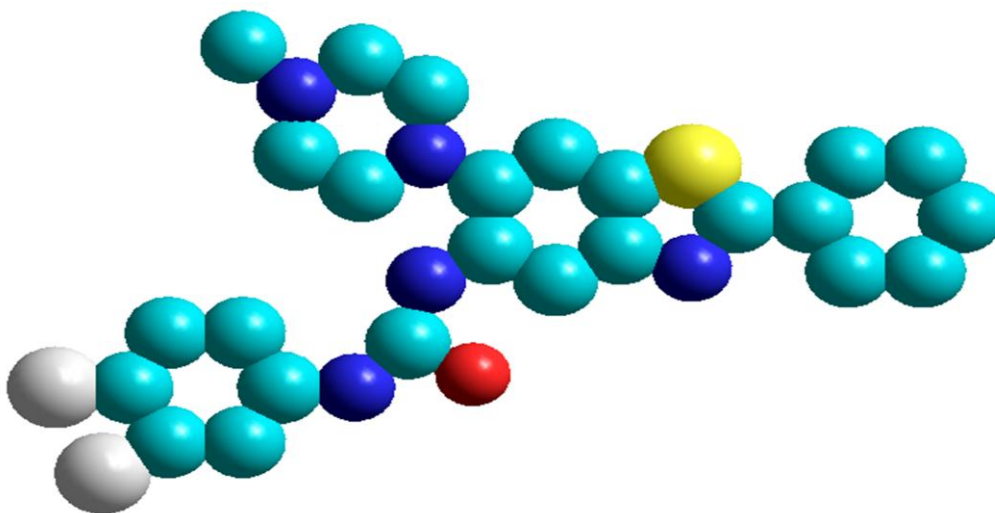
Composé 5



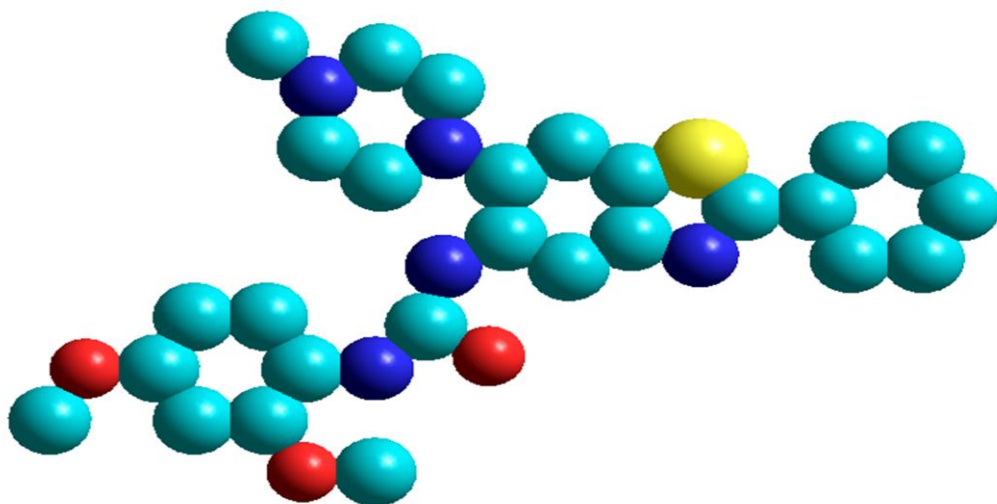
Composé 6



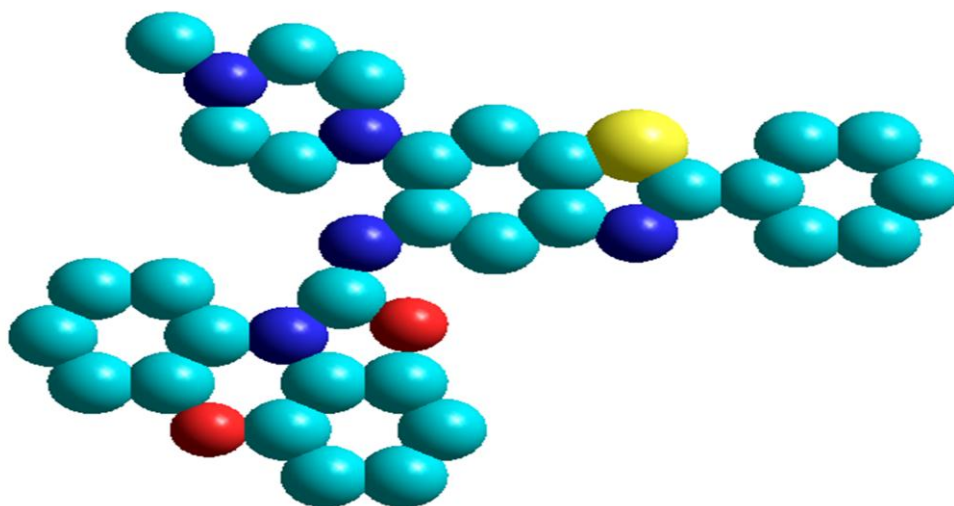
Composé 7



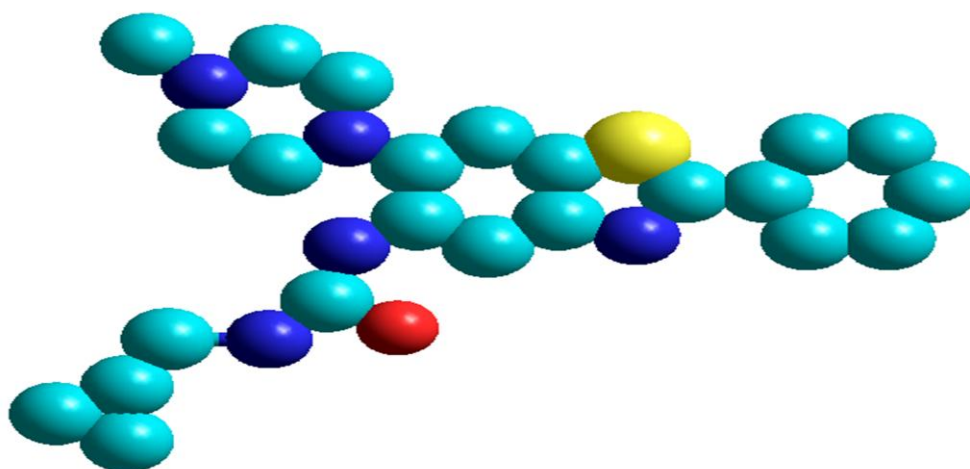
Composé 8



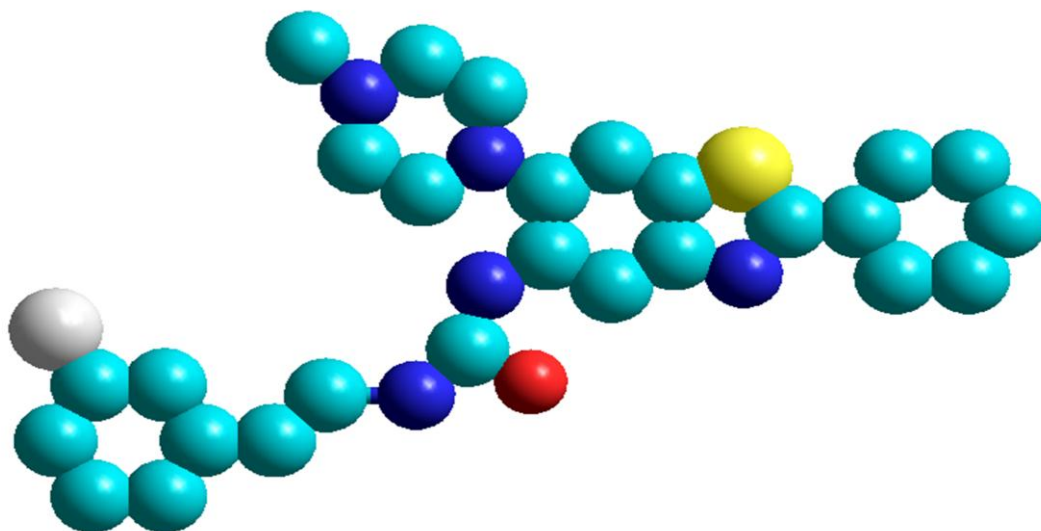
Composé 9



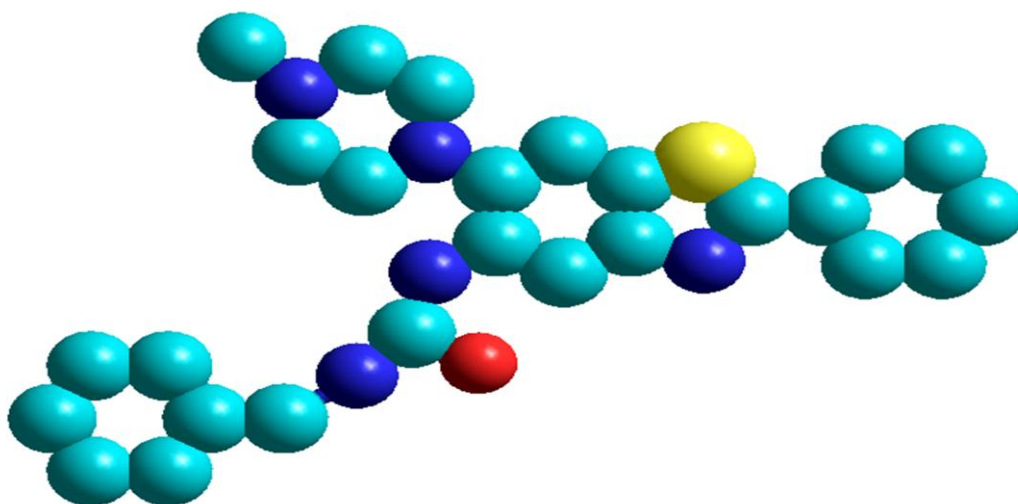
Composé 10



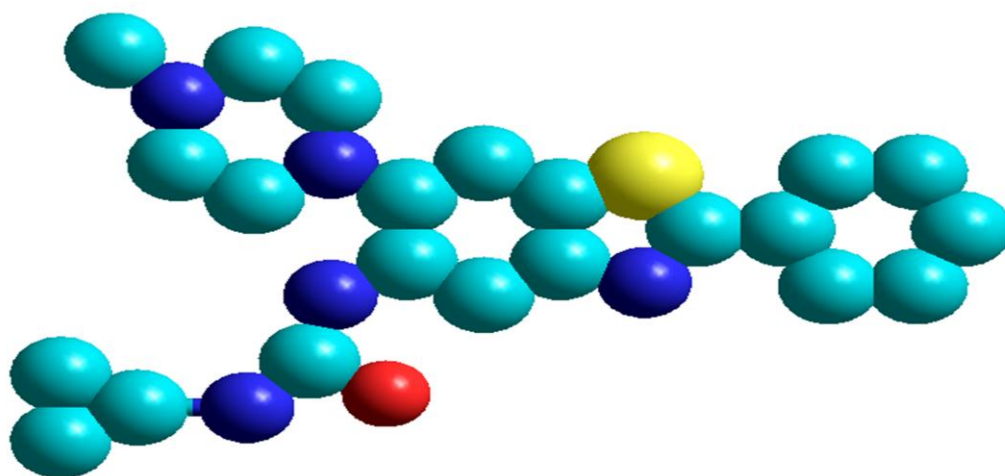
Composé 11



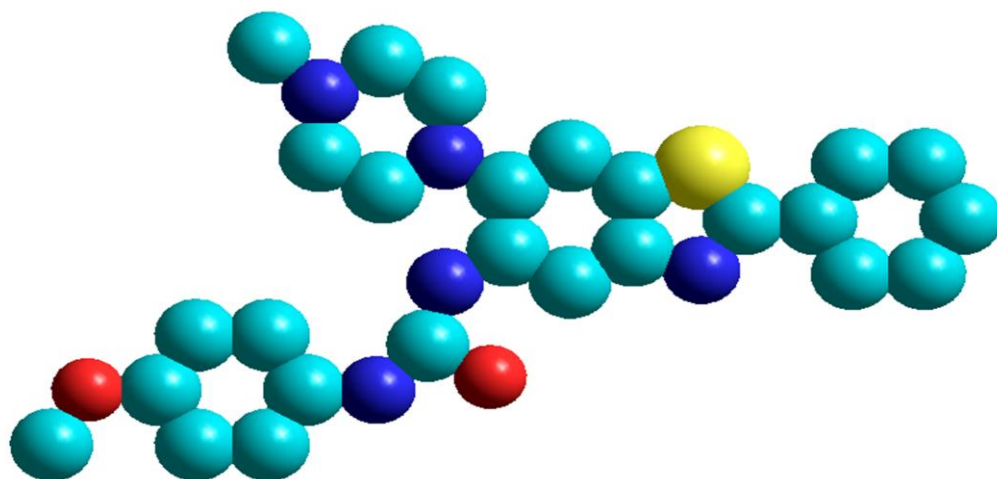
Composé 12



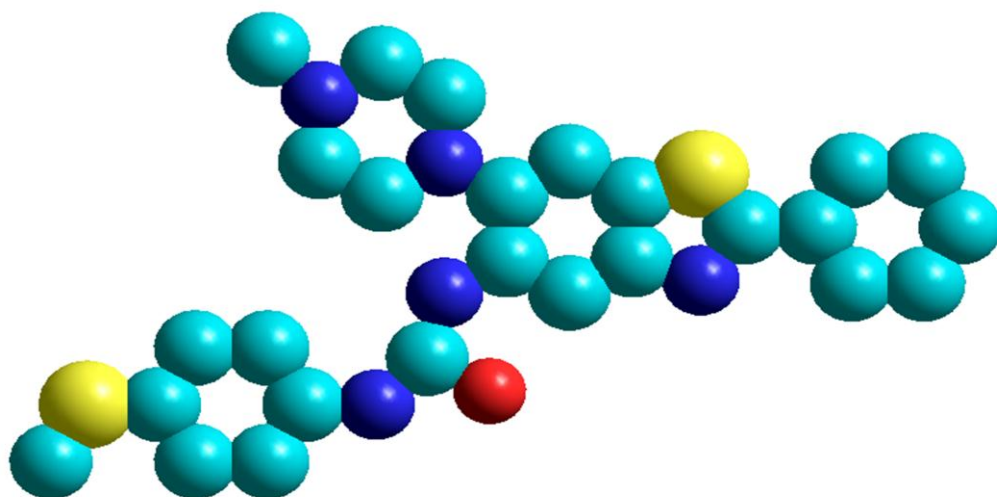
Composé 13



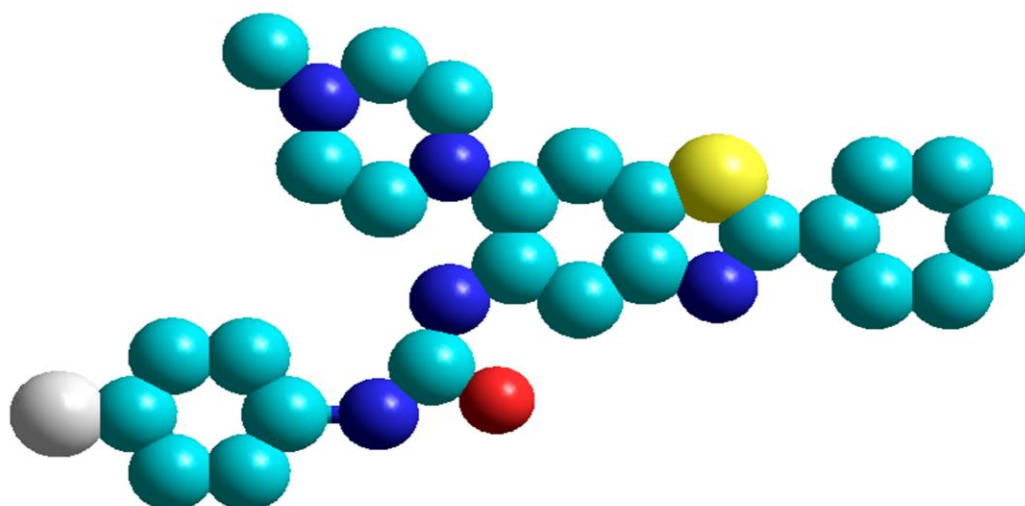
Composé 14



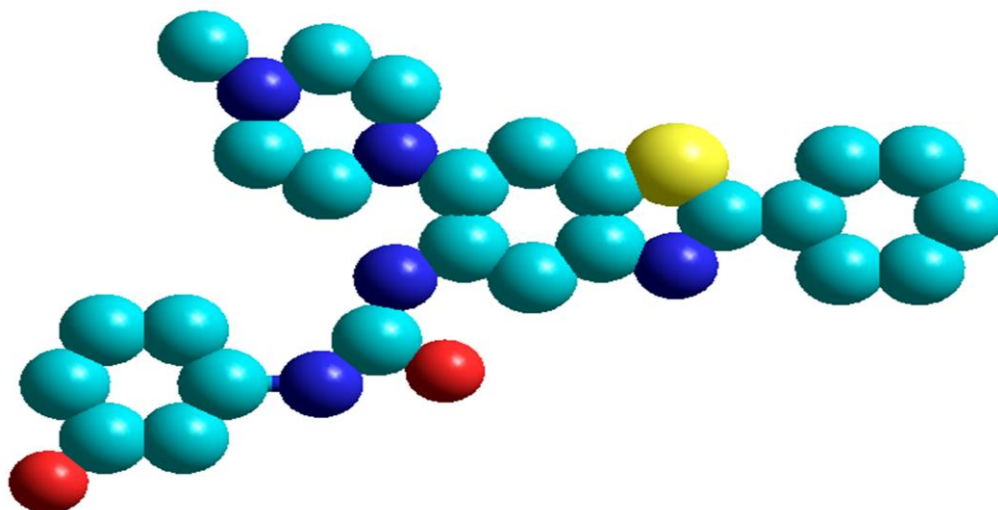
Composé 15



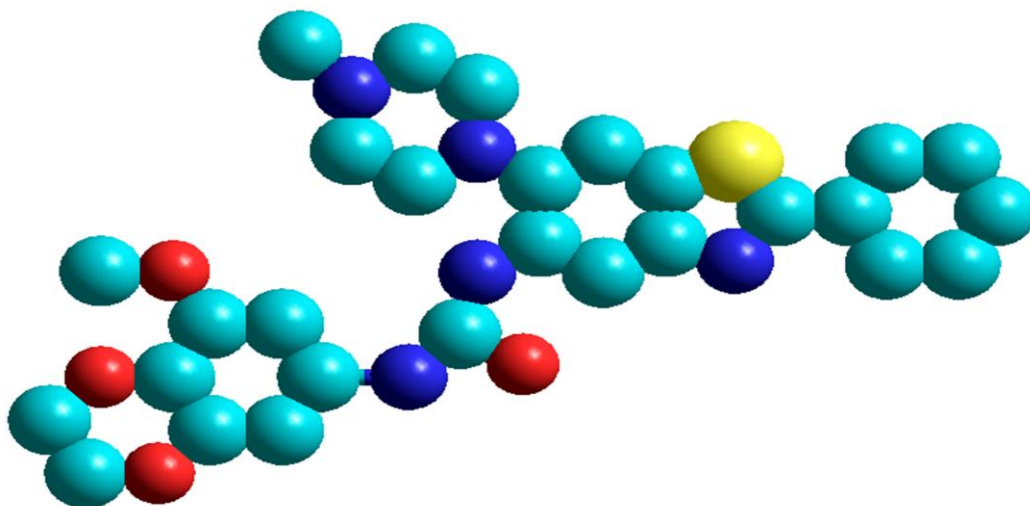
Composé 16



Composé 17



Composé 18



Composé 19

Résumé

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

Les méthodes de modélisation moléculaire utilisées dans notre travail sont : PM3,abinitio et QSAR. Ces méthodes ont été utilisées pour déterminer les paramètres structuraux, électroniques et énergétiques associés aux molécules étudiées.

Cette étude présente des résultats similaires entre ces différentes méthodes de calcul. En effet, cette étude nous permet de prédire la réactivité chimique des dérivés de ce types de molécule. Une étude qualitative de la relation structure -activité a été effectuée également pour une séries bioactives de dérivés des benzothiazole. Les molécules utilisées dans cette étude possèdent des activités pharmacologiques. La nature des groupements sur le noyau des molécules étudiées affecte leurs propriétés physicochimiques et par conséquence sur leurs propriétés pharmacologiques.

MOTS CLES: benzothiazole, structure-activité , QSAR, modélisation moléculaire.

Abstract

This work involves a fundamental and original research on classes of compounds, benzothiazoles, the aim is to predict the chemical reactivity and biological activity expected in new bioactive molecules.

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

This study shows similar results between these various methods of calculation.. Indeed, this qualitative study allows us to predict the chemical reactivity of derivatives of one types of heterocycles. A study of the structure-activitis has been carried out for a series of bioactive derivatives benzothiazole. The molecules used in this study have pharmacological activities. The nature of the groups on the core molecules studied affects their physico-chemical properties and by consequence on their pharmacological properties.

KEYWORDS: benzothiazole, structure-activity, QSAR, molecular modeling.

ملخص

العمل الحالي يحتوي على بحوث اساسية وأصلية على فئة من المركبات، بهدف التنبؤ بالتفاعل الكيميائي والنشاط البيولوجي في الجزيئات الجديدة النشطة بيولوجيا.

أساليب النمذجة الجزيئية المستخدمة في عملنا: (PM3,abinitio , QSAR) و قد استخدمت هذه الأساليب لتحديد العوامل الهيكلية والإلكترونية و العوامل الطاقة المرتبطة بالجزيئات المدروسة.

هذه الدراسة بينت نتائج مماثلة بين هذه الأساليب المختلفة للحساب. و في الواقع، هذه الدراسة تسمح لنا بالتنبؤ بالفاعلية الكيميائية لهذين النوعين من المشتقات الحلقية غير المتجانسة. دراسة نوعية للعلاقة هيكل — خاصية قدمت لسلسلة من مشتقات البنزوتيازولات النشطة بيولوجيا. الجزيئات المستخدمة في هذه الدراسة لها نشاط دوائي و طبيعة المجموعات على الهيكل الحلقى الجزيئات المدروسة تؤثر على خصائصها الفيزيائية، وبالتالي على خصائصها الدوائية.

الكلمات المفتاحية: بنزوتيازول، البنية-النشاط، QSAR ، النمذجة الجزيئية.

