

III-1. INTRODUCTION

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

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

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

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

Pour étudier la réactivité chimique du thiazole et la pénicilline et leur dérivées, on va étudier les effets de la substitution du groupe méthyle sur les noyaux de bases du thiazole et de la pénicilline, par les méthodes (mécanique moléculaire, semi empirique, Ab initio). [6]

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

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

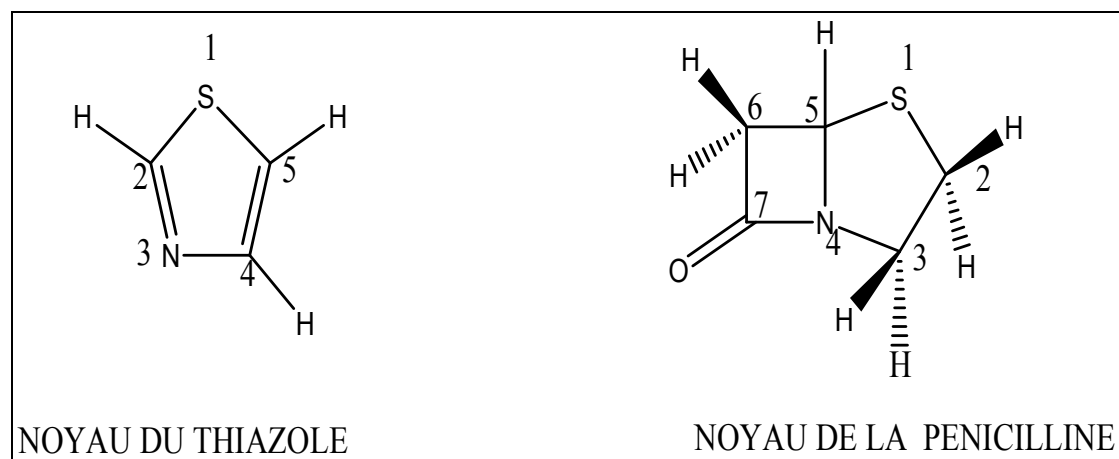


Figure III-1 : Schéma des structures du noyau de la pénicilline et du thiazole.

(CHEM DRAW)

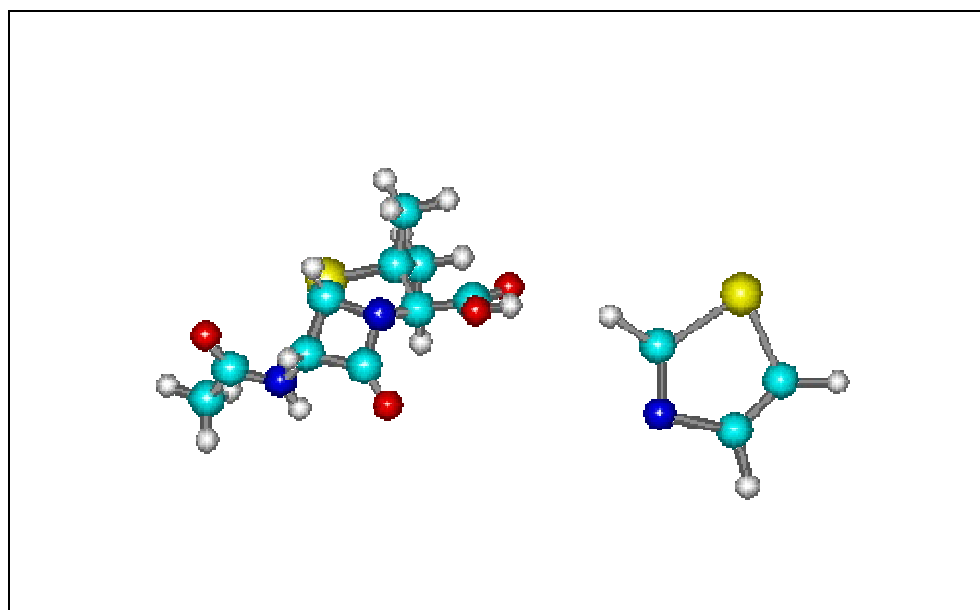
On a utilisé les méthodes théoriques de calcul suivantes :

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

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

Les calculs visent les caractéristiques suivantes :

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



Noyau de la pénicilline

Noyau du thiazole

Figure: III -2 Les structures de la pénicilline et du thiazole (HyperChem).

III-2-1- THIAZOLE

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

Distance	MM	PM3	Ab initio
S1-C2	1.8199	1.7483	1.8166
S1-C5	1.8161	1.7281	1.7973
C2-N3	1.2940	1.3211	1.2686
C2-H6	1.0454	1.0909	1.0652
N3-C4	1.4403	1.4185	1.4123
C4C5	1.3489	1.3709	1.3328
C4-H7	1.0935	1.0921	1.0848
C5-H8	1.0453	1.0887	1.0738

Tableau III-2:Angles de valence en degré.

Angle	MM	PM3	Ab initio
S1-C2-N3	109.108	114.139	114.213
C2-N3-C4	116.026	116.570	112.691
N3-C4-C5	116.366	113.366	115.691
C4-C5-S1	106.957	111.856	110.659
C5-S1-C2	91.538	89.068	86.615

Tableau III-3:Angles dièdres en degré.

Angle	MM	PM3	Ab initio
S1-C2-N3-C4	1.478	1.207	1.911
C2-N3-C4-C5	5.122	8.537	9.883
N3-C4-C5-S1	8.872	8.473	7.402
C4-C5-S1-C2	7.963	5.207	6.352
C5-S1-C2-N3	5.533	4.478	3.066

On remarque que les valeurs des angles dièdres (le tableau III-3) sont faibles et proches de zéro dans quelques cas, donc, on peut conclure que la forme géométrique du thiazole est *pseudo-plane*.

Exemples :

- L'angle dièdre S1-C2-N3-C4 = 1.478 ° par la mécanique moléculaire, 1.207 ° par la méthode PM3 et 1.911°par la méthode Ab initio.

Aussi, l'angle dièdre C5-S1-C2-N3 = 5.533° par la mécanique moléculaire, 4.478 ° par la méthode PM3 et de 3.066 ° par la méthode Ab initio.

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

-La population électronique des orbitales atomiques de base est présenté dans l'annexe B.

Les écarts entre les résultats obtenus par les méthodes de calcul MM et Ab initio varient de 0.0033 Å à 0.0285 Å pour les distances, ils varient de 0.023 ° à 4.115°, pour les angles de valences et varient de 0.438° à 2.417° les angles dièdres. Vu

les résultats obtenus on peut conclure qu'il y a une similitude entre les résultats de calcul par les différentes méthodes.

On remarque aussi dans les résultats de calcul par la méthode PM3, que la valeur la plus élevée de la charge nette positive des atomes est celle du soufre n°1 (0.28086) et la valeur la plus négative est celle de l'atome du carbone C5 (-0.332258) ; ceci s'explique par l'existence d'un dipôle très important dans la molécule du thiazole.

III-2-2- Noyau de la pénicilline :

Tableau III-4-: Distances entre les atomes en Angstrom:

Distance	MM	PM3	Ab initio
C1-C2	1.8299	1.9058	1.8199
C2-C3	1.5518	1.5325	1.5524
C3-N4	1.4440	1.4749	1.4532
N4-C5	1.5624	1.5266	1.4695
C5-C1	1.8333	1.8253	1.8987
C5-C6	1.4615	1.5527	1.5488
C6-C7	1.5270	1.5483	1.5105
C7-C4	1.4788	1.4835	1.5483

Tableau III-5:Angles de valence en degré :

Angle	MM	PM3	Ab initio
C1-C2-C3	107.890	109.254	106.457
C2-C3-N4	112.015	110.353	106.445
C3-N4-C5	113.398	117.593	115.396
N4-C5-C1	109.985	109.138	104.835
C5-C6-C7	96.293	93.483	92.422
C6-C7-C4	91.567	91.120	91.690
C7-C4-C5	90.764	94.022	91.321
N4-C5-C6	88.479	89.479	88.178
C5-C1-C2	91.564	93.483	92.422

Tableau III-6:Angles dièdres en degré :

Angle	MM	PM3	Ab initio
S1-C2-C3-N4	22.273	22.192	21.190
C2-C3-N4-C5	20.065	20.346	26.504
C3-N4-C5-S1	5.506	9.273	12.890
N4-C3-C5-S1	5.893	3.448	4.553
C5-N4-C3-S1	14.354	14.577	15.234
C5-C6-C7-N4	4.231	3.684	7.604
C6-C7-N4-C5	3.983	3.737	8.043
C7-N4-C5-C6	3.845	3.683	8.005
N4-C5-C6-C7	4.152	3.578	7.270

Le noyau de base de la pénicilline est constitué par deux cycles : le premier cycle est composé de cinq atomes et le deuxième cycle de quatre atomes .Donc ; on va étudier chaque cycle tout seul.

Pour le premier cycle, on remarque que les résultats obtenus par les trois méthodes de calcul (mécanique moléculaire, semi-empirique PM3, Ab initio) sont semblables, par Exemples:

L'angle dièdre S1-C2-C3-N4 = 22.273 °par la mécanique moléculaire, 22.192° par la méthode PM3 et 21.190°par la méthode Ab initio.

Aussi, l'angle dièdre C5-N4-C3-S1 = 14.354 °par la mécanique moléculaire, 14.577 ° par la méthode PM3 et de15.234 ° par la méthode Ab initio.

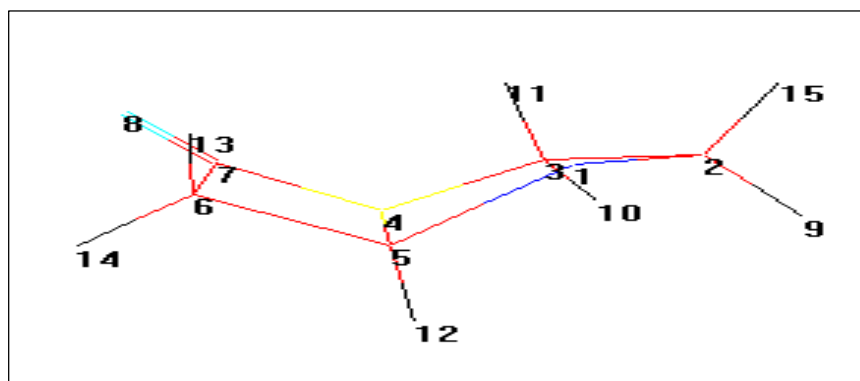
Pour le deuxième cycle, on remarque que les résultats obtenus par les trois méthodes de calcul sont proches, par exemples:

L'angle dièdre C5-C6-C7-N4 = 4.231 ° par la mécanique moléculaire, 3.684 ° par la méthode PM3 et de7.604 ° par la méthode Ab initio.

Aussi l'angle dièdre C5-N4-C3-S1 = 14.354 ° par la mécanique moléculaire, 14.577 ° par la méthode PM3 et de 15.234°par la méthode Ab initio.

L'étude géométrique permet de voir clairement que la forme générale de la pénicilline est pseudo chaise. (Figure III-3)

Figure III-3 : La forme pseudo chaise de pénicilline .



Les valeurs des distances entre les atomes liés et non liés sont proches des valeurs de référence (Tableaux III-4). La population électronique des orbitales atomiques de base pour le calcul est présentée dans l'annexe B, on remarque dans la méthode Ab initio, que le nombre des orbitales atomiques qui définissent la base est cinq fois plus important que celui de la méthode de PM3, dans cette dernière on considère seulement les orbitales de valences.

On remarque aussi, que la valeur la plus élevée de la charge nette positive des atomes par la méthode PM3 est celle du carbone n°3 (0.282063) et la valeur la plus négative est celle de l'atome d'oxygène (O) (-0.272845); ceci s'explique par l'existence d'un dipôle très important dans la molécule (le tableau dans l'annexe B).

Les écarts entre les résultats obtenus par les méthodes de calcul MM et Ab initio varient de 0.00019 Å à 0.56950 Å pour les distances, ils varient 0.023 ° à 1.333° pour les angles de valences et varient de 1.083 ° à 3.128 ° les angles dièdres. Vu les résultats obtenus on peut conclure qu'il y a une similitude entre les résultats de calcul par les différentes méthodes.

-III-3. ETUDE DE L'EFFET DU SUBSTITUANT SUR LES NOYAUX DE BASE DE LA PENICILLINE ET DU THIAZOLE:

II-3-1-: substitution du noyau du thiazole:

Dans cette partie, on va étudier les effets de la substitution du groupe méthyle sur le noyau de base du thiazole par les différentes des méthodes de calcul :

-Mécanique moléculaire, Semi empirique PM3 et Ab initio, (**base G3-21**)

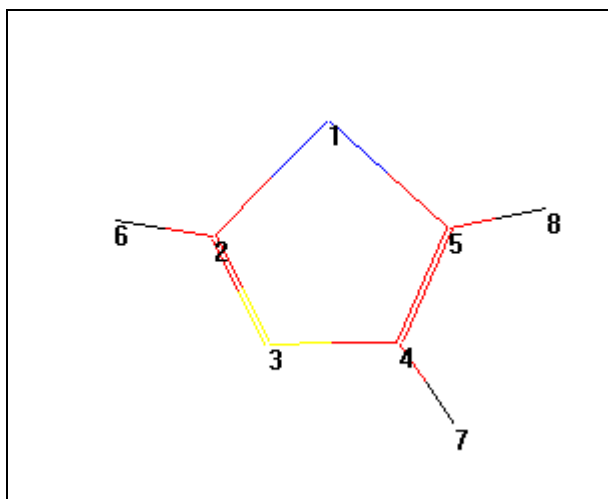


Figure III-4 : Schéma du noyau de thiazole.

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

COMPOSES	ΔH_f (kcal/mol)	HOMO (ev)/PM3	LUMO (ev)/ PM3	ΔE (ev)	HOMO (ev)/ Abinitio	LUMO (ev)/ Abinitio	ΔE (ev)/ Abinitio	μ (debye)
Thiazole (1)	40.184	-0.605	-10.013	9.408	-9.891	3.111	13.002	1.160
Méthyl-2 thiazole(2)	32.670	-0.579	-9.801	9.222	-9.520	3.318	12.838	1.037
Méthyl-4thiazole(3)	30.363	-0.525	-9.688	9.163	-9.491	3.314	12.805	1.067
Méthyl-5thiazole(4)	32.503	-0.594	-9.911	9.317	-9.529	3.308	12.837	1.525
Diméthyl- 2,4thiazole (5)	22.095	-0.535	-9.600	9.065	-9.175	3.510	12.685	0.754
Diméthyl- 2,5thiazole (6)	25.142	-0.566	-9.638	9.072	-9.172	3.494	12.666	1.259
Diméthyl- 4,5thiazole (7)	23.124	-0.510	-9.571	9.061	-9.162	3.445	12.607	1.384
Triméthyl-2, 4,5thiazole (8)	15.729	-0.487	9.386	8.899	-8.862	3.673	12.535	1.037

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

Position	Composés							
	1	2	3	4	5	6	7	8
S-1	0.50147	0.51406	0.50620	0.52687	0.51239	0.53330	0.52500	0.53310
C-2	-0.2195	-0.005353	-0.21941	-0.22063	-0.00581	-0.00508	-0.22150	-0.00409
N-3	-0.55530	-0.56300	-0.57404	-0.56041	-0.61450	-0.61460	-0.60146	-0.62100
C-4	-0.07360	-0.07960	-0.28749	-0.09098	-0.2960	-0.09616	-0.30550	-0.31341
C-5	-0.66300	-0.66370	-0.66626	-0.50365	-0.65855	-0.69210	-0.49820	-0.49869
méthyl2	-	-0.63481	-0.60098	-0.60420	-0.68718	-0.63410	-0.60200	-0.63590
méthyl4	-	-	-	-	-0.60276	-0.60580	-0.60186	-0.60365
méthyl5	-	-	-	-	-	-	-	-0.60315

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

- Dans le tableau (III-7) , (les chaleurs de formation, moment dipolaire ,HOMO (l'orbitale moléculaire occupée la plus haute), LUMO (l'orbitale moléculaire inoccupée la plus basse), et leur différence ΔE qui se rapporte au thiazole et ses dérivés.

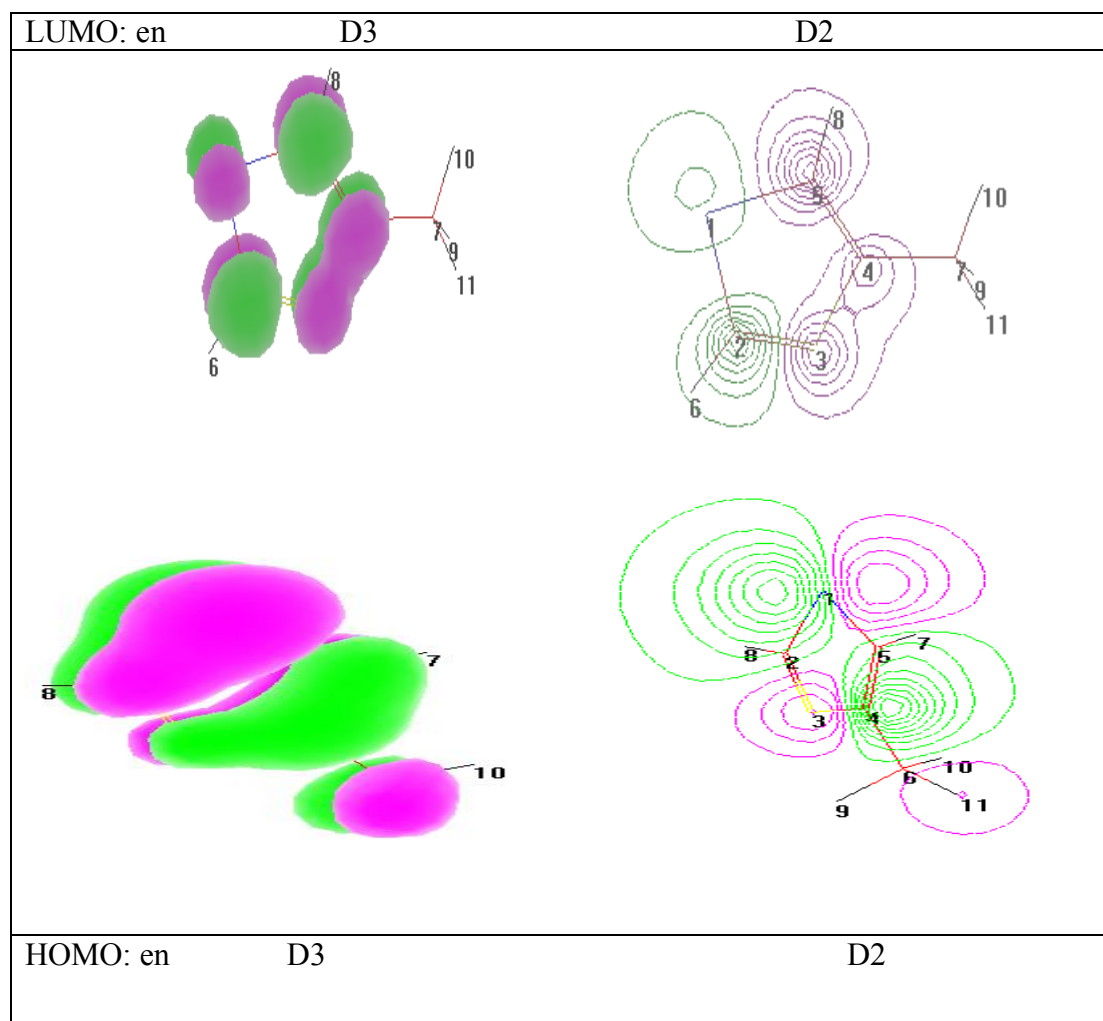
On remarque que la chaleur de formation diminue approximativement de 7.514 kcal/mol pour chaque addition d'un groupement méthyle.

- Les valeurs de potentielle d'ionisation dans les composés (1-8) montrent une tendance décroissante qui correspond à une tendance croissante des distributions des charges dans les états d'énergie les plus élevées de ces composés.

- Le soufre et l'azote contribuent successivement avec seize et sept électrons dans la densité électronique dans les différents thiazoles.

- Les charges nettes en valeur absolue dans les thiazoles substitués sont considérablement augmentés pour l'azote et le soufre par rapport aux thiazoles non substitués.

- Dans les thiazoles monosubstitués, le composé(3), (méthyl-4thiazole) a la charge négative maximale sur l'azote mais la charge négative maximale sur les carbones se trouve sur le carbone C5 (-0.66626), donc il recevoir une attaque électrophile dans cette position ce qui a pour conséquence d'avoir des dérivés sulfonés, halogénés et azotés.
- Ceci est conforté par un gap HOMO-LUMO le plus faible (9.163ev/ PM3, 12.805ev /Ab initio) (Tableau III-7). (**Figure: III-5**)



. **Figure: III-5** Les orbitales moléculaire HOMO et LUMO du méthyl-4 thiazole
 Le soufre présente la charge positive importante, il favorise une attaque nucléophile. (Tableau III-8).

Dans les thiazoles disubstitués du thiazole, le composé (7), (diméthyl4,5thiazole) est le plus actif chimiquement que les deux autres composés (5.6), il présente la valeur la plus faible du gap (HOMO-LUMO) (9.061ev/ PM3, 12.607ev/ Ab initio) (Tableau III-7) et on présente aussi un moment dipolaire important. (**Figure III-6**).

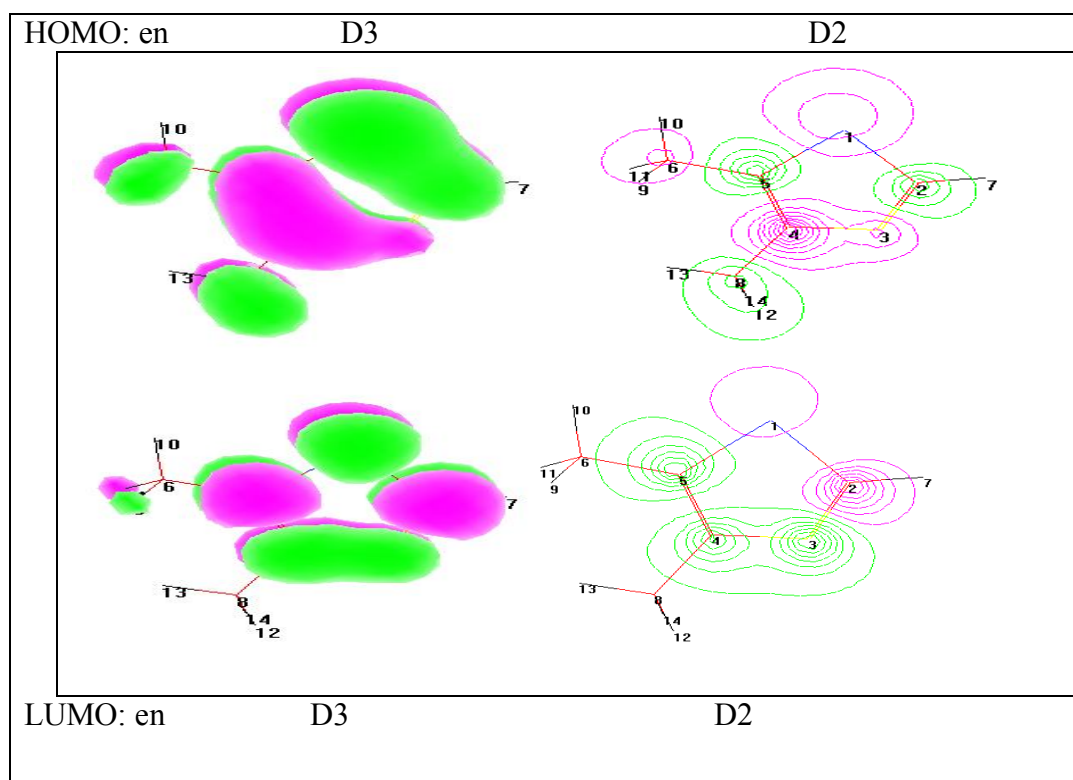
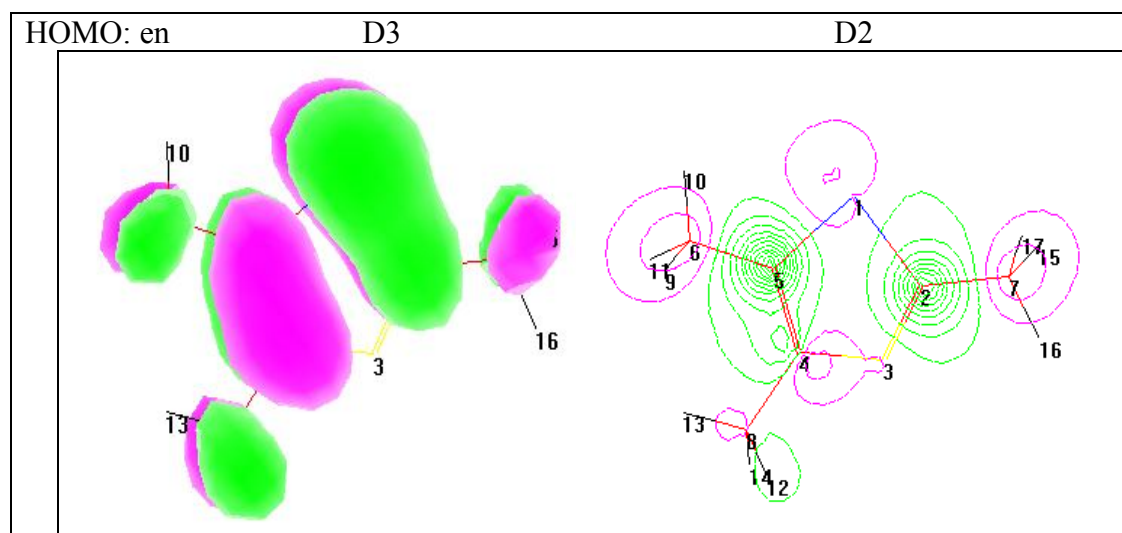


Figure III-6.: Les orbitales moléculaire HOMO et LUMO du diméthyl-4,5thiazole .

Enfin, on a comparé les composés monosubstitués , disubstitués et trisubstitués , on trouve que le composé (8)(triméthyl-2,4,5thiazole) est le plus actif, il présente un gap le plus faible que tous les thiazoles (HOMO –LUMO) (8.899ev/ PM3, 12.535ev/ Ab initio)(tableau III-7) ,(figure III-7) .



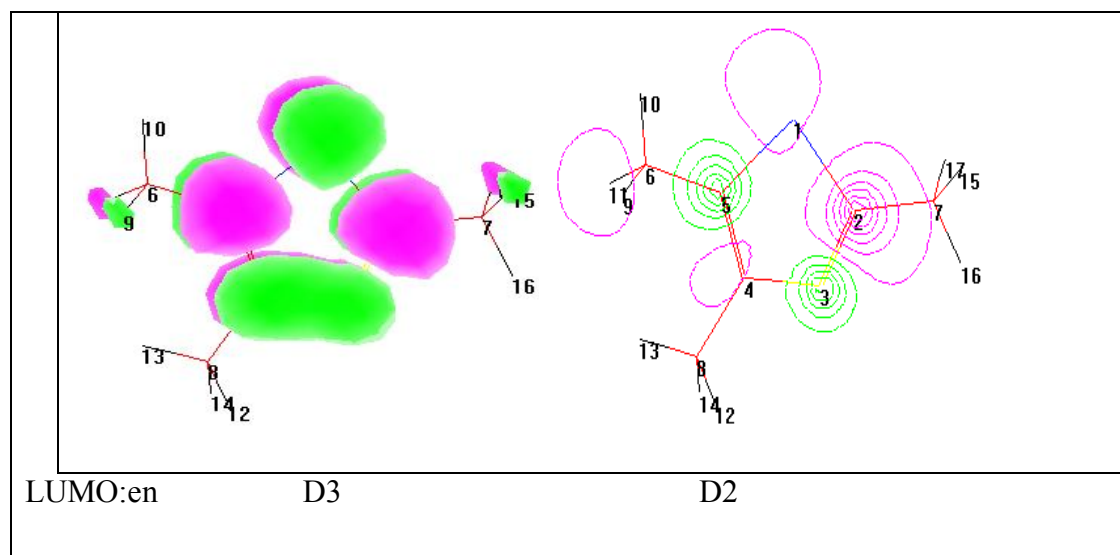


Figure III-7: Les orbitales moléculaire HOMO et LUMO du triméthyl-2,4,5 thiazole

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

Quand l'écart énergétique HOMO-LUMO est élevé, l'écoulement des électrons n'est pas facile, qui rend la molécule dure et moins réactive, par contre quand le gap énergétique HOMO-LUMO est faible, a pour conséquence un écoulement facile des électrons, ce qui rend la molécule molle, ceci est gouverné par le principe de HSAB (Hard Soft Acid and Base).

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

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

-Mécanique moléculaire, Semi empirique/PM3 et Ab initio (**base G3-21**).

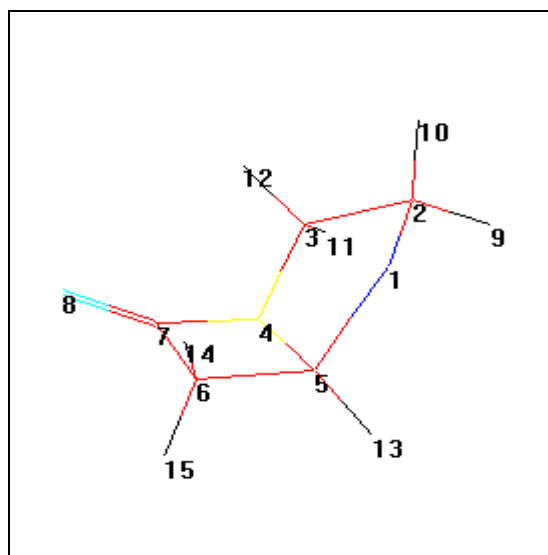


Figure III-8 : Schéma du noyau de base des pénicillines.

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

Composés	ΔH_f (kcal/mol)	HOMO (ev)/PM3	LUMO (ev)/ PM3	ΔE (ev)	HOMO (ev) / Ab-initio	LUMO (ev)/ Ab-initio	ΔE (ev)	μ (debye)
noyau	-13.959	-9.38937	0.00987	9.39900	-9.69422	4.51645	14.2106	1.570
Composé 1 / C2 endo	-18.0651	-9.32526	-0.01111	9.31415	-7.06560	8.02826	15.0912	1.6443
Composé 2 / C3 exo	-19.563	-9.34084	0.03298	9.37379	-7.09720	8.05474	16.0268	1.5609
Composé 3 / C5 exo	-19.5419	-9.38422	-0.04433	9.33989	-7.06276	8.06623	15.1290	1.6119
Composé 4 / C6 endo	-20.3847	-9.3537	0.01962	9.37309	-7.07038	8.07103	15.7748	1.5169
Composé 5 / C2-C3	-23.661	-9.38123	0.03443	9.41567	-7.03081	8.07129	15.1094	1.586
Composé 6 / C6-C5	-23.813	-9.32822	-0.02492	9.30329	-7.02137	8.04279	15.0641	1.779
Composé 7 / C3-C5	-25.2720	-9.33875	0.10258	9.44133	-7.03369	8.09653	15.1302	1.809
Composé 8 / C2-C5	-23.761	-9.42147	-0.04228	9.37918	-6.99336	8.08634	15.0795	1.725
Composé 9 / C2-C6	-23.091	-9.36700	0.01502	9.38260	-7.00828	8.11966	15.1279	1.608
Composé 10 / C2-C6	-23.382	-9.30367	0.05346	9.35602	-7.03400	8.12943	15.1634	1.432

**exo/endo par rapport au groupement carbonyle.*

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

Positons	Composés				
	Noyau	1	2	3	4
S-1	0.270565	0.139937	0.147212	0.138659	0.147178
C-2	-0.680552	-0.119981	-0.205653	-0.203744	-0.203124
C-3	-0.181850	-0.029067	0.052766	-0.026048	-0.025843
N-4	-0.758328	-0.285542	-0.288874	-0.288987	-0.285564
C-5	-0.247412	-0.054253	-0.054253	0.025824	-0.058105
C-6	-0.547413	-0.141757	-0.142016	-0.144821	-0.060134
C-7	0.843325	0.289128	0.287923	0.286817	0.282543
O-8	-0.588046	-0.241902	-0.242291	-0.242242	-0.243826
Méthyl	-	-0.183311	-0.179713	-0.182992	-0.182620

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

Positons	Composés					
	5	6	7	8	9	10
S-1	0.137949	0.138604	0.137144	0.128869	0.136402	0.144300
C-2	-0.122700	-0.206320	-0.203698	-0.128869	-0.119915	-0.205848
C-3	0.049734	0.052359	-0.026093	-0.029108	-0.028838	0.053778
N-4	-0.290594	-0.293549	-0.290595	-0.290742	-0.287511	-0.290542
C-5	-0.053738	0.024787	-0.021251	-0.026360	-0.059359	-0.057887
C-6	-0.141891	-0.145474	-0.063043	-0.144289	-0.143589	-0.136548
C-7	0.288762	0.289868	0.281048	0.287866	0.283824	0.282009
O-8	-0.243713	-0.243560	-0.245592	-0.243872	-0.245768	-0.246128
méthyle	-0.183665	-0.183213	-0.183303	-0.182608	-0.183458	-0.183608
méthyle	-0.179027	-0.179809	-0.182996	-0.182959	-0.183486	-0.183486

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

Dans le tableau (III-9), (les chaleurs de formation, moment dipolaire, HOMO (l'orbitale moléculaire occupée la plus haute), LUMO (l'orbitale moléculaire inoccupée la plus basse), et leur différence ΔE qui se rapporte à la pénicilline et ses dérivés.

- La chaleur de formation en valeur absolue a augmenté approximativement de 4.780kcal/mol pour chaque addition d'un groupement méthyle mais diminué en valeur algébrique.
- Les valeurs de potentielle d'ionisation dans les composés (1-8) montrent une tendance décroissante qui correspond a une tendance croissante des distributions des charges dans les états d'énergie les plus élevée de ces composés .
- Le soufre, l'azote et l'oxygène contribuent successivement avec seize, sept et huit électrons à la densité électronique pour les différents substitués de pénicillines.
- Les charges nettes en valeur absolu dans les pénicillines substitués sont considérablement diminuée pour l'azote, l'oxygène et le soufre par rapport aux pénicillines non substitués
- Dans les pénicillines monosubstitués, le composé (1) (méthyl-2 pénicilline) est plus active chimiquement que les composés 2,3 et 4 le carbone C7 dans le composé (1) présente de la charge positive maximale (0.289128), donc il est le préfère pour subir une attaque nucléophile. Ceci est conforté par un gap HOMO-LUMO le plus bas (9.31415ev/ PM3, 15.0912ev/ Ab initio), (Tableau III-7). (**Figure III-9**).

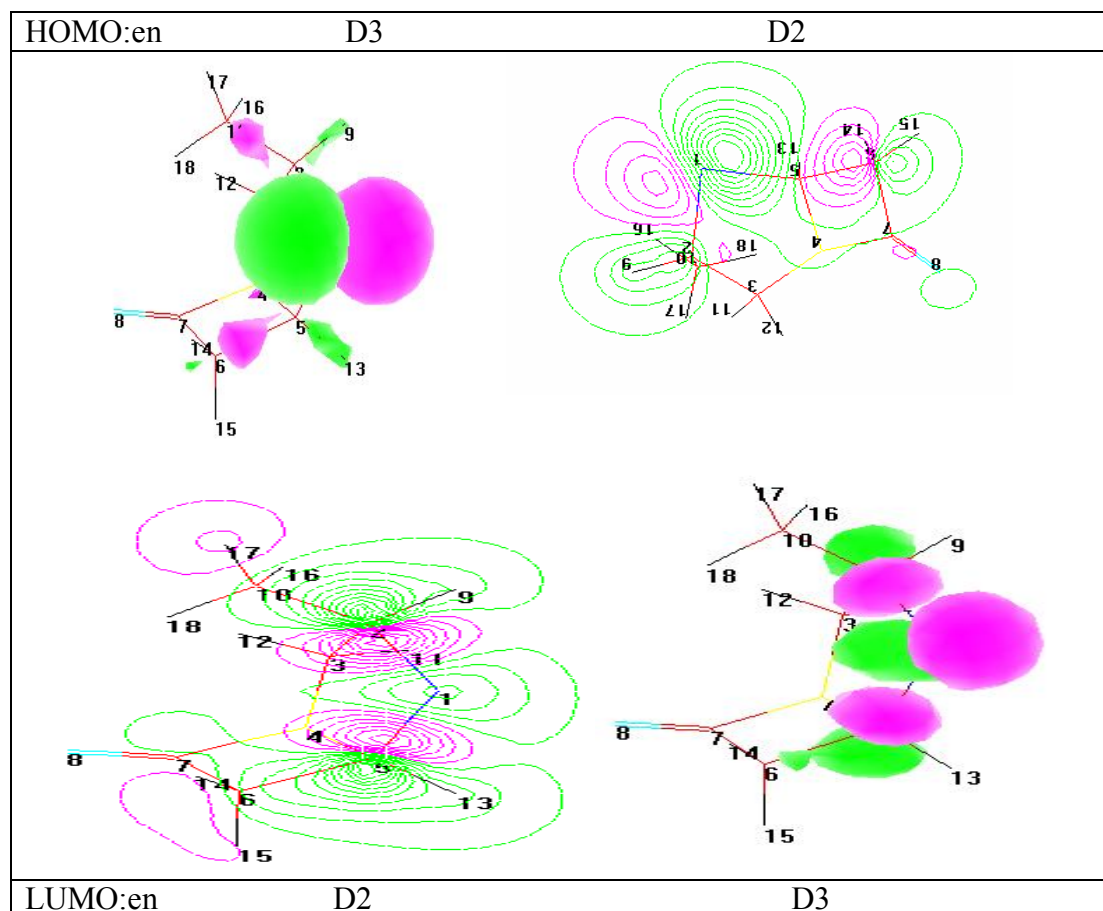


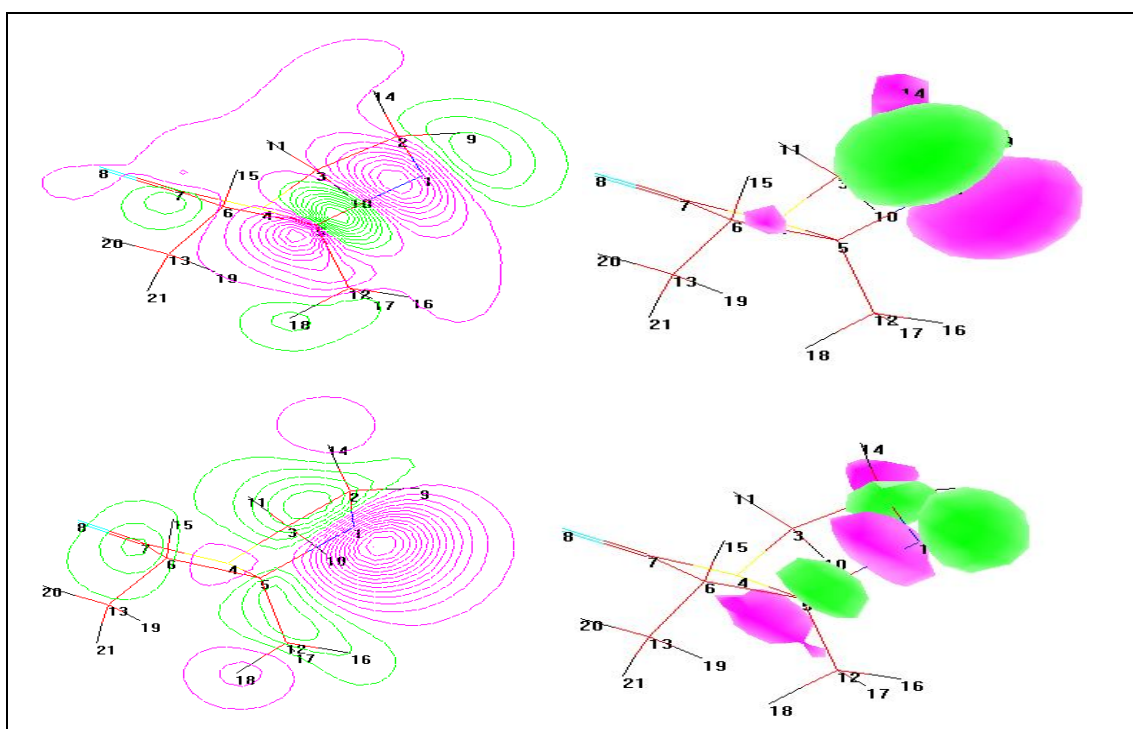
Figure III-9: Les orbitales moléculaire HOMO et LUMO du methyl-2 pénicilline

Dans les pénicillines disubstitués, le composé(6), (diméthyl -5,6pénicilline) est le plus actif chimiquement par rapport les autres composés, il présente le plus faible gap HOMO-LUMO (9.30329ev/ PM3, 15.0641ev/ Ab initio) (Tableau III-9) et un moment dipolaire important. (**Figure III-10**)

HOMO:en

D2

D3



LUMO: en

D2

D3

Figure III-10 :Les orbitales moléculaire HOMOet LUMO du diméthyl-5,6 pénicilline

Le carbone C7 dans le composé (5) présente la charge positive maximale (0.288762), il est le plus préféré pour subir une attaque nucléophile mais les charges négatives les plus importantes présentent sur l'azote et l'oxygène, les deux atomes favorisent des attaques électrophile.

III-4. CONCLUSION

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

L'étude de l'influence de la substitution sur la pénicilline, qui représente le noyau de base de la plus part des pénicillines antibiotiques, a permis de définir les motifs structuraux intervenant dans les propriétés antibiotiques et tensioactives des nouvelles pénicillines. En effet dans ces pénicillines monosubstitués, le composé (1), méthyl-2 pénicilline présente le plus faible gap HOMO-LUMO (9.31415eV/ PM3), donc il est le plus actif chimiquement.

Dans les pénicillines disubstitués, le composé (6), diméthyl-5,6 pénicilline présente le plus faible gap HOMO-LUMO (9.30329eV/ PM3), donc il est aussi le plus actif chimiquement.

Dans le composé (3), méthyl-5 pénicilline, les charges négatives les plus importantes se trouvent sur l'oxygène et sur l'azote N4 qui a la charge négative la plus importante (-0.288987), donc la position N4 est la plus privilégiée pour subir une attaque électrophile; ceci a pour conséquence la formation de pénicillines sulfonées, halogénées et azotées en N4.

Le carbone C7 a une charge positive la plus grande (0.289128), ce carbone est le plus privilégié de recevoir une attaque nucléophile.

Dans le composé (6), diméthyl-5,6 pénicilline, les charges négatives les plus importantes se trouvent sur l'oxygène, mais l'azote N4 a la charge négative la plus importante (-0.293549), donc la position N4 est la plus privilégiée pour subir une attaque électrophile; ceci a pour conséquence la formation de pénicillines sulfonées, halogénées et azotées en N4.

Le carbone C7 a une charge positive la plus grande (0.289868), ce carbone est le plus privilégié de recevoir une attaque nucléophile.

L'étude réalisée sur les thiazoles indique que la substitution du thiazole avec le groupe méthylique n'affecte pas la chaleur de la formation mais les paramètres électroniques dus à la perturbation de charge dans le cycle. Les composés, méthyl-4 thiazole et diméthyl-4,5thiazole substitués s'avèrent plus actifs chimiquement. Les méthodes PM3 et Ab initio peuvent être utilisés tout à fait d'une manière satisfaisante en prévoyant la réactivité chimique des molécules et l'effet de la substitution avec des groupements donneurs des électrons ou des groupements accepteurs des électrons.

L'étude de l'influence de la substitution sur le thiazole, qui représente le noyau de base du la plus part des thiazoles antibiotiques, a permis de définir les motifs structuraux intervenant dans les propriétés antibiotiques et tensioactives des nouveaux thiazoles. En effet dans ces thiazoles monosubstitués, le composé (3), méthyl-4 thiazole présente le plus faible gap HOMO-LUMO (9.163ev), donc il est le plus actif chimiquement.

Dans le composé (3), méthyl-4 thiazole, les charges négatives les plus importantes se trouvent sur l'azote, mais le carbone C5 a la charge négative la plus importante (-0.66626), donc la position C5 est la plus privilégiée pour subir une attaque électrophile; ceci a pour conséquence la formation des thiazoles sulfonés, halogénés et azotés en C5.

Dans les thiazoles disubstitués, le composé (7), diméthyl-4,5 thiazole présente le plus faible gap HOMO-LUMO (9.061ev), donc il est le plus actif chimiquement.

Dans le composé (7), diméthyl-4,5 thiazole, les charges négatives les plus importantes se trouvent sur l'azote, mais le carbone C5 a la charge négative le plus importante (-0.69210), donc la position C5 est la plus privilégiée pour subir une attaque électrophile.

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

III-5. RÉFÉRENCES

1. R. C. Jadulco, *thèse de doctorat*, Université de Würzburg, 2002.
2. M.Moulin. "Pharmacologie ".*Editeur Milan Barcelone, Paris.1999.*
3. G. Grant W. Richards, "Computational Chemistry", *Oxford Chemistry Primers*, Oxford, 1995.
4. R. E. Taylor, Y. Chen, and A. Beatty ,*J. Am. Chem. Soc.*,2003, 125, 26
5. P. D. Mosier and P. C. Jurs, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 2002, 42, 1460.
6. A.Kumar. .B.P .Yadav .and D. Tripathi, *Asian J. Chem.*, 2006, 4, 2458-2462.