

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ MOHAMED KHIDER BISKRA

FACULTÉ DES SCIENCES EXACTES
ET
DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

Département des Sciences de la matière

THESE

Présentée par

ROUAHNA Yasmina

En vue de l'obtention du diplôme de :

DOCTORAT EN SCIENCES

Option :

Chimie informatique et pharmaceutique

Intitulée:

**Étude multivariée de plusieurs séries de composés
hétérocycliques à intérêt thérapeutique.**

Soutenue le :21/02/2016

Devant la commission d'Examen

M. M. OMARI	Prof.	Université de Biskra	Président
M. S. BELAIDI	Prof.	Université de Biskra	Directeur de thèse
M. A. DIBI	Prof.	Université de Batna	Examineur
M. T. LANEZ	Prof.	Université d'El Oued	Examineur
M. B. TERKI	Prof.	Université de Ouargla	Examineur
M. Y. BOUMEDJANE	M.C.A	Université de Biskra	Examineur

A la mémoire de mon frère RABEH

A la mémoire de mon oncle BACHIR

A la mémoire de ma tante AICHA "MAMMA"

A mes très chers parents et grands parents

A mes frères et à mes sœurs

A ma grande famille

À tous ceux que j'aime

A tous ceux qui me sont chers

Remerciements

Ce travail a été réalisé à l'Université Med Khider Biskra au Laboratoire de Chimie Moléculaire et Environnement (LMCE), au sein de l'équipe de Chimie Informatique et Pharmaceutique, Département des sciences de la matière, sous la direction du Mr. le professeur Salah BELAIDI.

Je remercie en premier lieu Dieu de m'avoir donné le courage et la volonté pour réaliser ce travail.

Je tiens à exprimer mes remerciements à Monsieur le professeur Salah BELAIDI pour m'avoir proposé ce sujet, et pour avoir dirigé cette thèse. Je lui exprime toute ma reconnaissance pour m'avoir initié et accompagné tout au long de mon travail de recherche et pour la confiance qu'il m'a accordée durant cette période sous sa responsabilité. Ses compétences, sa rigueur scientifique et sa disponibilité n'ont cessé de me motiver pour l'accomplissement de ce travail. Il a également été d'un précieux conseil pour répondre à mes diverses interrogations et pour la rédaction de cette thèse.

Ma profonde gratitude et ma reconnaissance distinguée vont à Monsieur le professeur OMARI Mahmoud. Qu'il trouve ici l'expression de mes vifs et sincères remerciements pour avoir bien voulu accepter de présider ce jury.

J'exprime également mes chaleureux remerciements aux membres de jury : Monsieur DIBI Ammar, Professeur à l'université de Batna, à Mr LANEZ Touhami, Professeur à l'université d'El-Oued, à Mr TERKI Belkacem, Professeur à l'Université de Ouargla, et à Mr BOUMEDJANE Youcef, Maître de conférences à l'université de Biskra pour ses précieux conseils.

Enfin, j'adresse mes remerciements à tous mes collègues de l'équipe de «chimie informatique et pharmaceutique» du laboratoire de recherche LMCE et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	i
TABLE DES MATIÈRES.....	ii
LISTE DES TABLEAUX.....	vi
LISTE DES FIGURES.....	vii
LISTE DES ABREVIATIONS.....	viii
INTRODUCTION GENERALE.....	1
Références bibliographiques.....	3

CHAPITRE I : Généralités sur les 1,2-dithiole-3-ones

I.1. Introduction.....	4
I.2. Synthèse.....	5
I.2.1. A partir des composés possédants un cycle 1,2-dithiole.....	5
I.2.2. A partir des acides ou dérivés d'acides.....	8
I.2.3. A partir des diènes ou des triènes.....	9
I.3. Réactions.....	10
I.3.1. Formation des sels.....	10
I.4. Utilisations et propriétés pharmacologiques.....	11
Références bibliographiques.....	13

Chapitre II : Modélisation moléculaire

II-1. Introduction.....	15
II.2. Méthodes de la mécanique quantique.....	17
II.2.1. Base de la mécanique quantique.....	17
II.2.2. Approximation de Born-Oppenheimer.....	18
II.2.3. Fonction d'onde électronique.....	19
II.2.4. Méthode quantique : Ab initio.....	20
II.2.4.1. Approximation de Hartree-Fock.....	22
II.2.4.2. Méthode post-Hartree-Fock.....	24
II.2.5. Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)	25
II.2.5.1. Fondements de la théorie de la fonctionnelle de la Densité.....	26
II.2.6. Méthodes semi-empiriques.....	27
II.3. Mécanique moléculaire.....	29
II.3.1. Energie d'interaction entre atomes liés.....	31
II.3.1.1. Energie d'élongation.....	31
II.3.1.2. Energie de flexion.....	32
II.3.1.3. Energie de torsion.....	33
II.3.2. Energie d'interaction entre atomes non liés.....	34
II.3.2.1. Energie de Van der Waals.....	34
II.3.2.2. Interactions électrostatiques.....	35
II.3.2.3. Energie de liaison hydrogène.....	35
II.3.3. Quelques exemples de champs de force utilisés dans la mécanique moléculaire.....	36

II.4. Comparaison sommaire des différentes méthodes.....	38
II.5. Méthode de recherche des minima.....	39
II.5.1. Introduction.....	39
II.5.2. Algorithmes de minimisation.....	40
II.5.3. La méthode de "Steepest descent".....	40
II.5.4. La méthode du gradient conjugué.....	41
II.5.5. La méthode à dérivée seconde.....	42
II.6. Domaine d'application de la modélisation moléculaire.....	43
II.6.1. Introduction.....	43
II.6.2. Etude de structures.....	44
II.6.3. Interprétation de la réactivité.....	44
II.7. Programmes utilisés et matériels.....	45
Références bibliographiques.....	46

Chapitre III : Étude des propriétés structurales, électroniques de 1,2-dithiole-3-one et ses dérivés

III.1. Introduction.....	50
III.2. Méthodes de calcul utilisées.....	51
III.3. Étude des propriétés structurales et électroniques de 3H-1,2-dithiole-3-one.....	51
III.4. Étude de l'effet de la substitution sur le noyau de base de 3H-1,2-dithiole-3-one.....	55
III.4.1. Effet d'un substituant électrodonneur (méthyle et éthyle).....	58
III.4.2. Effet d'un substituant électroattracteur (chlore et fluore).....	60

III.5. Conclusion.....	62
Références bibliographiques.....	63
Chapitre IV : Etude de la relation structure-propriétés d'une série de molécules bioactives des dérivés de 1,2-dithiole-3-one	
IV.1. Introduction	65
IV.2. Paramètres caractérisant la structure moléculaire.....	67
IV.2.1. Volume et surface moléculaire	67
IV.2.2. Polarisabilité et réfractivité molaire.....	69
IV.2.3. Energie d'hydratation	70
IV.2.4. Coefficient de partition (Log P).....	71
IV.3. Les propriétés « drug-like »	74
IV.4. Résultats et discussions.....	76
IV.4.1. Etude des propriétés QSAR de la série des molécules bioactives des dérivés de 1,2-dithiole-3-ones.....	76
IV.4.2. Application de la règle de cinq ou règle de Lipinski.....	83
IV.5. Conclusion.....	85
Références bibliographiques.....	86
CONCLUSION GENERALE.....	89

Liste des tableaux

Chapitre III

- Tableau III.1 Résultats de calcul des longueurs des liaisons, les angles de valence et les angles de torsion de 3*H*-1,2-dithiole-3-one
- Tableau III.2 Résultats de calcul des charges de Mulliken de 3*H*-1,2-dithiole-3-one
- Tableau III.3 Résultats de calcul des paramètres énergétiques et le moment dipolaire des dérivés de 1,2-dithiole-3-one
- Tableau III.4 Valeurs des charges de Mulliken de 1,2-dithiole-3-one et ses dérivés (série1)
- Tableau III.5 Valeurs des charges de Mulliken de 1,2-dithiole-3-one et ses dérivés (série 2)

Chapitre IV

- Tableau IV.1 Série bioactive des 1,2-dithiole-3-ones
- Tableau IV.2 Propriétés physicochimiques des dérivés de 1,2-dithiole-3-one
- Tableau IV.3 Règle de cinq de Lipinski pour des dérivés dithioleones

Liste des figures

Chapitre I

- Figure I.1 Formule générale des 1,2-dithiole-3-ones.
Figure I.2 Structure des sels de 1,2-dithiole-3-one
Figure I.3 Structure des dérivées de DTO

Chapitre II

- Figure II.1 Énergie d'élongation entre deux atomes liés
Figure II.2 Énergie de déformation des angles de valence.
Figure II.3 Énergies de torsion

Chapitre III

- Figure III.1 Conformation 3D de 3*H*-1,2-dithiole-3-one (GaussView 3.09).
Figure III.2 Représentation des orbitales frontières HOMO et LUMO de D3O
Figure III.3 Les deux séries des 1,2-dithiole-3-ones substitués

Chapitre IV

- Figure IV.1 Atome entouré par une grille.
Figure IV.2 Atomes A, B et la zone de recouvrement X
Figure IV.3 La liaison hydrogène.
Figure IV.4 Polarité des différents milieux cellulaires.
Figure IV.5 Étapes du processus de découverte des médicaments
Figure IV.6 Structure chimique des dérivés de 1,2-dithiole-3-one.

Liste des principales abréviations

3D	trois dimensions
D3O	3 <i>H</i> -1,2-dithiole-3-thione
DFT	density functional theory
DM	Dynamique moléculaire
ΔE	écart énergétique
CI	la méthode d'interaction de configuration
MP	la perturbation Moller-Plesset
HOMO	Highest occupied Molecular Orbital
CC	la méthode Coupled-Cluster
LUMO	Lowest unoccupied molecular orbital.
B3LYP	Beck3-Parometr Lee-Yang-Parr
LCAO	Linear combination of atomic orbital
μ	moment dipolaire.
MC	Monte Carlo.
MM2	Mécanique moléculaire /2 (champ d'allinger n° 2).
QSAR	Quantitative Structure-activity Relationships
Log P	Logarithme du coefficient de partage.
MW	masse moléculaire
HBD	liaison donneurs de H
HBA	liaison accepteurs de H

INTRODUCTION GENERALE

La chimie informatique, appelée aussi chimie computationnelle (traduction du terme anglais : Computational Chemistry), est une branche de la chimie qui utilise les lois de la mécanique quantique et la mécanique classique ; exploitées dans des programmes informatiques spécifiques afin de calculer à l'aide des ordinateurs, les structures et les propriétés de substances chimiques tels que les molécules libres, les solides, les agrégats atomiques (ou clusters), les surfaces, etc., en appliquant autant que possible ces programmes à des problèmes chimiques réels.

En chimie informatique, les chimistes, les physiciens et les mathématiciens développent des algorithmes et des codes afin de prédire des propriétés atomiques, moléculaires ou autres, et éventuellement des chemins de réactions chimiques. Il existe deux aspects distincts de la chimie numérique :

- les études menées pour trouver un point de départ pour une synthèse de laboratoire, c.à.d. de faire un tri avant de passer au stade expérimentale, ou pour expliciter des résultats expérimentaux, comme la position et la source des pics spectroscopiques.
- les études menées pour prédire la possibilité d'existence pour des systèmes inconnus ou d'explorer des mécanismes réactionnels qui ne peuvent être étudiés par des moyens expérimentaux.
- Les études de corrélation entre la structure chimique et l'activité biologique (méthodes QSAR)

La modélisation moléculaire est un terme général qui englobe différentes techniques de graphisme moléculaire et de chimie computationnelle permettant de dessiner, afficher, simuler, analyser, calculer et stocker les propriétés des molécules.

Le développement des outils informatiques a permis de mettre au point des techniques de calculs de plus en plus poussées, rendant ainsi possible l'étude des systèmes de plus en plus complexes [1, 2]. Actuellement les applications de la chimie computationnelle couvrent en plus des branches de la chimie d'autres disciplines de sciences et de l'environnement. Son but n'est pas seulement l'obtention, par le calcul, de résultats appropriés aux problèmes rencontrés en chimie telles les propriétés thermodynamiques, les grandeurs géométriques,... [2], mais elle s'intéresse à établir des relations mathématiques entre les propriétés

INTRODUCTION GENERALE

physicochimiques des composés et leurs activités biologiques, pharmacologiques et environnementales [3-5].

Les hétérocycles actifs jouent un rôle thérapeutique très important. En raison de leur intérêt pharmaceutique, la chimie des hétérocycles est en développement croissant [6-8].

Les composés 1,2-Dithiole-3-ones ont été connus depuis un temps considérable; dans l'industrie comme des insecticides, portant que leurs mécanisme d'action reste moins claire. [9]. D'autre part, des études ultérieures montrent que les 1,2-dithiole-3-ones sont des inhibiteurs puissants de saFabH et ecFabH et ayant une activité antibactérienne [10,11].

- Dans cette thèse, nous rapportons une étude computationnelle de 1,2-dithiole-3-one et une série de ses dérivés ; donc notre objectif est d'appliquer l'ensemble des méthodes fournies par la chimie informatique pour déterminer les propriétés structurales et électroniques du noyau 1,2-dithiole-3-one ; l'effet de substitution sur ces propriétés est également discuté et enfin des corrélations entre la structure chimique et l'activité biologique d'une série de molécules bioactives.

Le premier chapitre de ce manuscrit sera consacré à une mise au point sur le noyau 1,2-dithiole-3-one. Nous aborderons des généralités sur les propriétés physico-chimiques et quelques voies de synthèses. Nous présenterons également quelques molécules dérivées.

Dans le deuxième chapitre, nous présentons la base théorique des différentes méthodes de la modélisation moléculaire appliquées à fin de réaliser ce travail (la mécanique quantique (MQ) et la mécanique moléculaire (MM)).

Le troisième chapitre comporte une étude des propriétés structurales, électroniques et énergétique sur le D3O et ses dérivés et une étude sur des corrélations QSAR sur une série de dérivés de D3O. Dans ce chapitre nous présentons les résultats d'une étude comparative sur les méthodes utilisées dans le calcul de 1,2-dithiole-3-one et les données expérimentales et enfin une étude sur la relation structure-activité d'une série de dérivés de D3O. (*Ce travail a été accepté dans: Journal of Computational and Theoretical Nanoscience*).

Références bibliographiques

- [1] J. L. Rivail, "Eléments de chimie quantique à l'usage des chimistes", CNRS Edition, Paris, 1999.
- [2] D. A. Mc Quarrie, J. D. Simon, "Chimie Physique Approche Moléculaire", Dunod, Paris, 2000.
- [3] J. Smith; M. Karplus, *Journal of the American Chemical Society*. 114 (1992) 801.
- [4] T. Takigawa; T. Ashida; Y. Sasada; M. Kakudo, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 39 (1966) 2369.
- [5] H. Buyukuslu; M. Akdogan; G. Yildirim; C. Parlak, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 75 (2010) 1362.
- [6] S. Belaidi, A. Dibi, M. Omari, *Turk. J. Chem*, 26 (2002), 491.
- [7] S. Belaidi, M. Omari, T. Lanez, A. Dibi, *J. Soc. Alger. Chem*, 14 (2004) 27.
- [8] F. Van Bambeke, J. Verhaegen, D. Tyteca. R. Auckenthaler, P. M. Tulkens, *Louv. Med.* 119 (2000) 259.
- [9] Shema, B. F., R. H. Brink, Jr., and P. Swered, U.S. patent, 1, 3879513, (1974).
- [10] He, X., and K. A. Reynolds, *Antimicrob Agents Chemother*, 46 (2002) 1310–1318.
- [11] Prigge, S. T., X. He, L. Gerena, N. C. Waters, and K. A. Reynolds. *Biochemistry*, 42, (2003) 1160.

Chapitre I

Généralités sur les 1,2- dithiole-3-ones

Chapitre I

Généralités sur les 1,2-dithiole-3-ones

I.1. Introduction

Les 1,2-dithiole-3-one (dithioleones) sont des hétérocycles soufrés dont la structure générale est présentée sur la figure I.1.

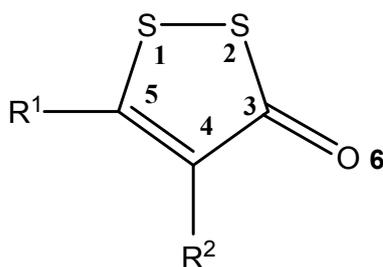


Figure I.1: Formule générale des 1,2-dithiole-3-ones.

Le 3*H*-1,2-dithiole-3-one et ses dérivés sont, en général, synthétisés à partir des 1,2-dithiole-3-thiones analogues par la réaction avec l'acétate de mercure [1].

D'autre part le 1,2-dithiole-3-one est le produit liquide important de la réaction de l'alcool propargyle avec le diméthyle di ou diméthyle trisulfure à 500°C [2] selon :

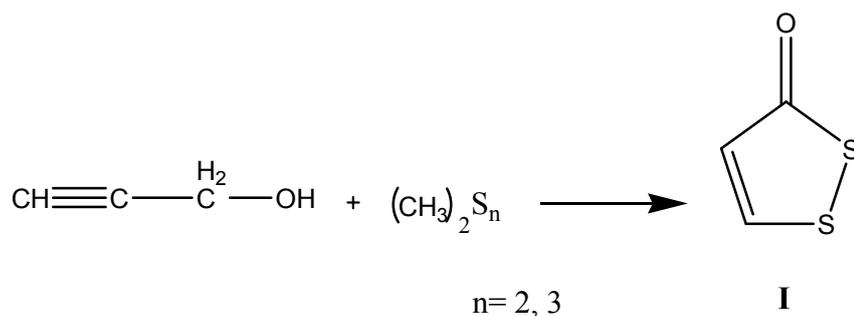


Schéma I.1. La voie générale de la synthèse des 1,2-dithiole-3-ones

Pour n=2 et n=3 le rendement de la réaction varie de 10% à 25% respectivement, ce rendement faible est due a la décomposition thermique des réactifs de départ avec la formation des produits thermolyses gazeux. Un à deux pourcent du thiofène se forme on parallèle avec le 1,2-dithiole-3-one [2].

L'alcool propargyle fonctionne comme piège pour les radicaux perthiyl régénérés durant la décomposition thermique de diméthyle di ou diméthyle trisulfure [2].

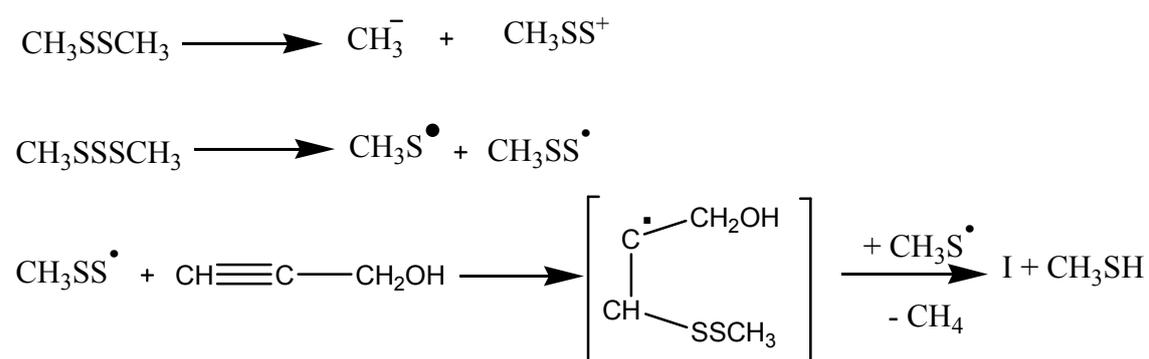


Schéma I.2.mécanisme réactionnel de la synthèse des 1-2dithioles-3-ones

Le 4,5-dichloro 1,2-dithiole-3-one (D3O, R₁=R₂=Cl) est le composés le plus important de cette famille, et qui a été utilisé dans la production du papier come microbiocide [3]. Plus récemment d'autres dérivés ont apparu comme des médicaments vers les années 80s.

Depuis les années quatre-vingts dix, cette classe de composés présente un intérêt plus important dans la biologie comme des nouveaux inhibiteurs d'enzymes [4-6].

I.2. Synthèse

I.2.1. A partir des composés possédants un cycle 1,2-dithiole

A-Les 1,2-dithiole-3-one et les 1,2-dithiole-3-thione sont, souvent, préparés à partir d'une réaction 3-chloro-1,2-dithiolylium avec le zinc [7].

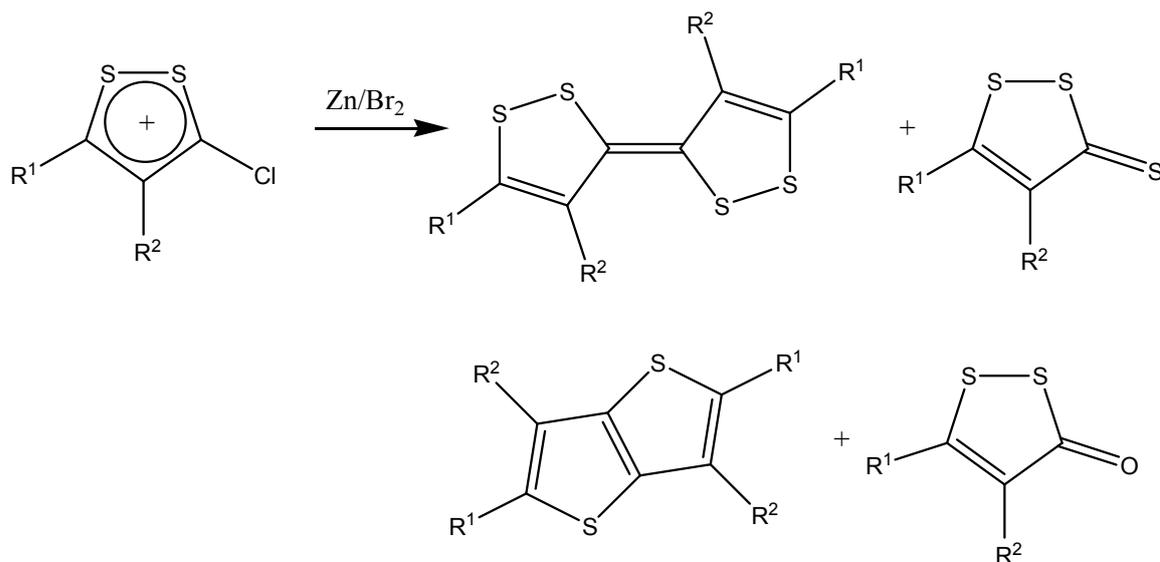


Schéma I.3.

B- Dans un mélange eau-pyridine, les dérivés de sel 3-ethoxy-1,2-dithiolylium réagissent avec le soufre en donnant un mélange de 1,2- dithiole-3-thione et de 1,2-dithiol-3-one (schéma I.2) [8].

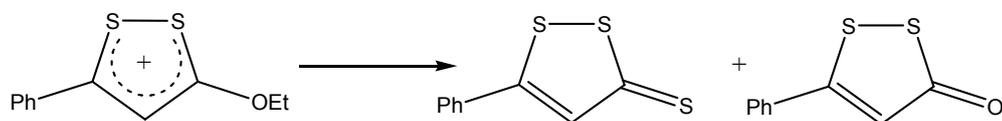


Schéma I.4

C-La 4,5-dichloro-1,2-dithiole-3-one réagit avec la 4-méthyl aniline en présence du bicarbonate de sodium NaHCO₃ dans le méthanol après 20h d'agitation il se précipite un composé de couleur jaune.

La recristallisation dans l'acétate d'éthyle et recristallisation dans le dichloro méthane donne le produit attendu de point de fusion 184 °C avec un rendement de 90 % [9].

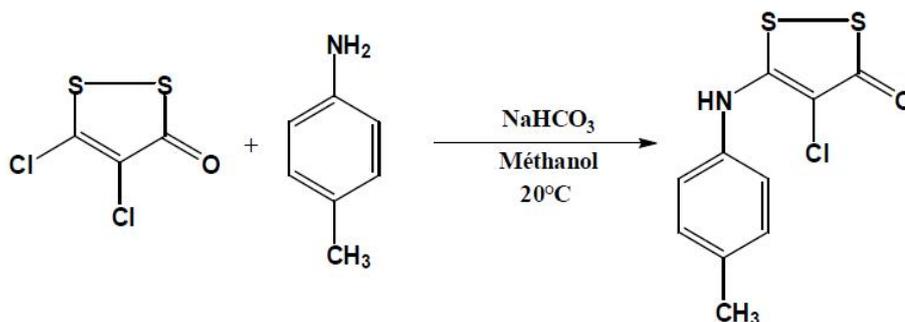


Schéma I.5. Préparation de 5-(méthyl-4-aniline)-4-chloro-1,2-dithiole-3-one

D- Le 1,2-dithiole-3-one peut être préparé par la conversion de 1,2-dithiole-3-thione en présence de CSCl_2 [10].

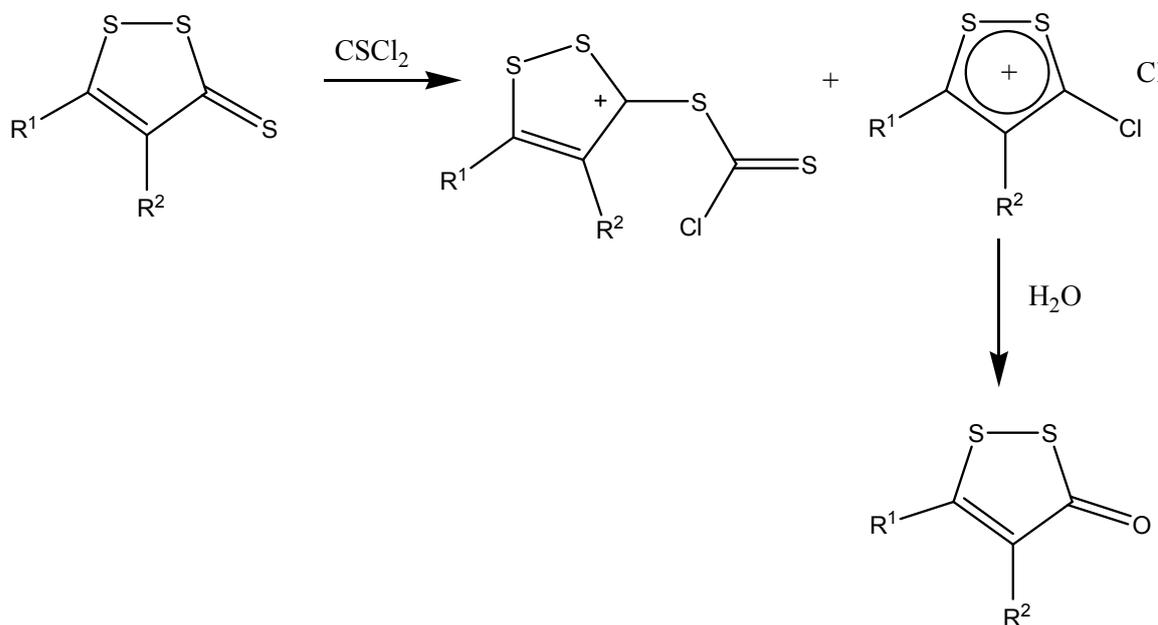


Schéma I.6 :

I.2.2. A partir des acides ou dérivés d'acides

A-La réaction de l'acide 2-Chlorocarboxy-3-bromoselenophene avec le 4-thiopyridine conduit a la formation de 1,2-dithiole-3-one condensé [11].

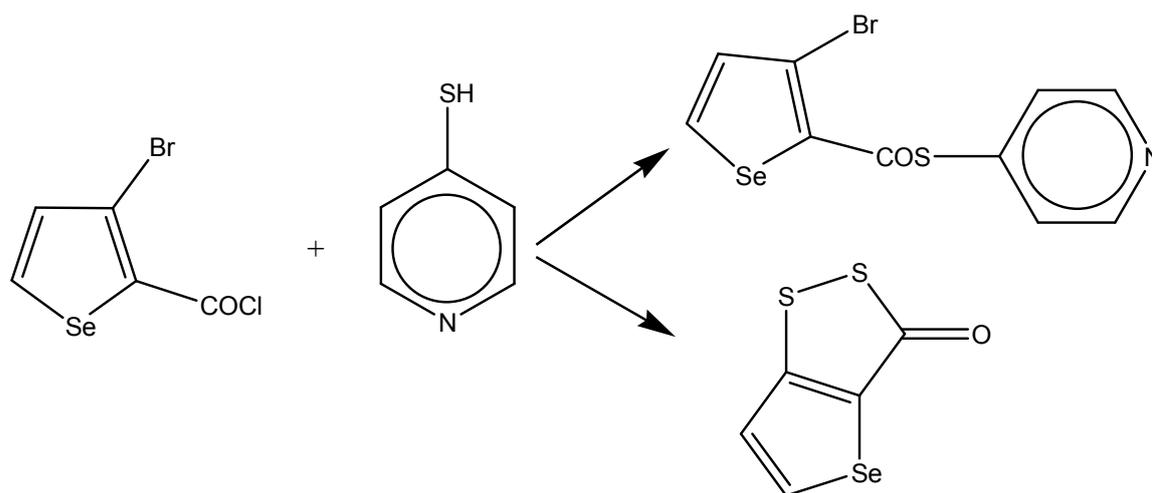


Schéma I.7

B-L'acide 2-Mercaptobenzoïque réagit avec le réactif de Lawson pour donner un mélange de 52% de benzo- 1, 2-dithiole-3-thione et 15% de benzo-1,2-dithiole-3-one [12].

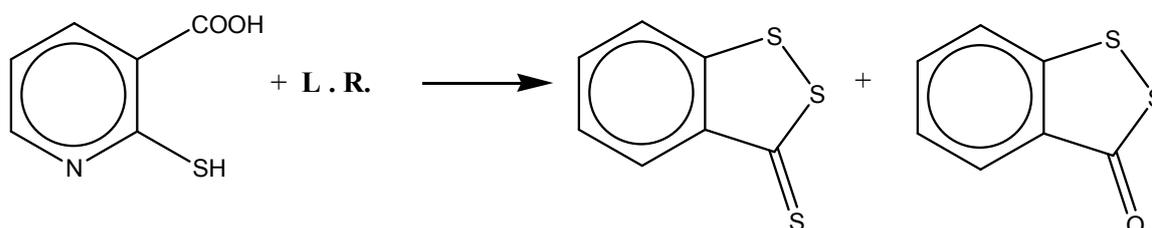


Schéma I.8

Lors de la condensation de l'acide 2-mercaptobenzoïque avec l'acide thioacétique, le benzo- 1,2-dithiole-3-one est formé [13-14]

I.2.3. A partir des diènes ou des triènes

A-La réaction de 2-propynol avec le polysulfure, à haute température, conduit à la formation de 1,2-dithiole-3-ones. Le rendement de cette réaction dépend bien de la nature du polysulfure utilisé [15].

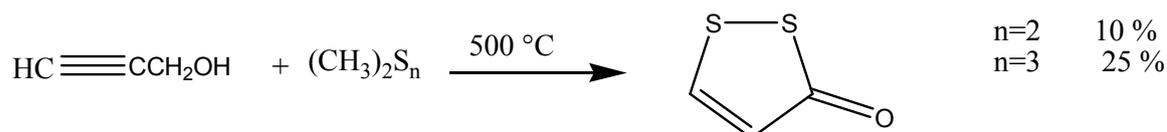


Schéma I.9

B-Le 4,5-dichloro-1,2-dithiole-3-one peut être préparé avec des quantités considérables par la réaction de 1,1,2,3,3,3-hexachloropropène avec le soufre élémentaire et l'eau à 165°C [16].

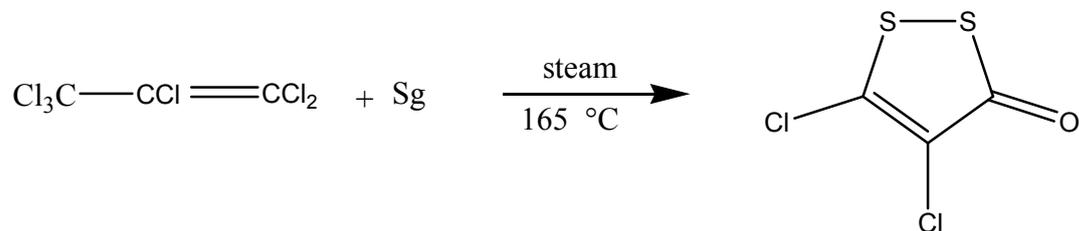


Schéma I.10

C-Durant la synthèse de 1,2-dithiolan-3-one substitué par un halogène dans la position 4, il a été observé que la présence d'un hydrogène en position 4 rend le composé instable et il subit une dihydro halogénéation avec formation de 1,2-dithiole-3-one [17].

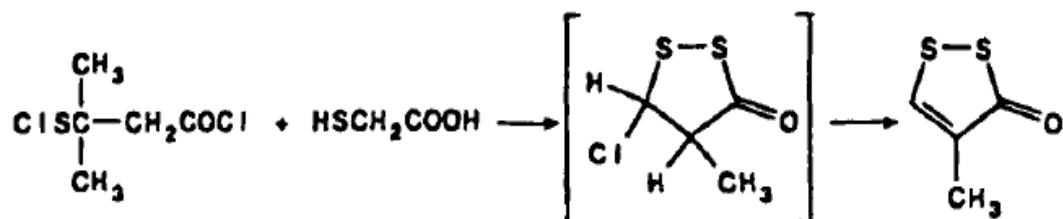


Schéma I.11

D-Certains dérivés de 1,2-dithiole-3-ones peuvent être obtenus à partir des carboxyles selon le Schéma I.11 ; où : LDA présente le diisopropylamide de lithium [18].

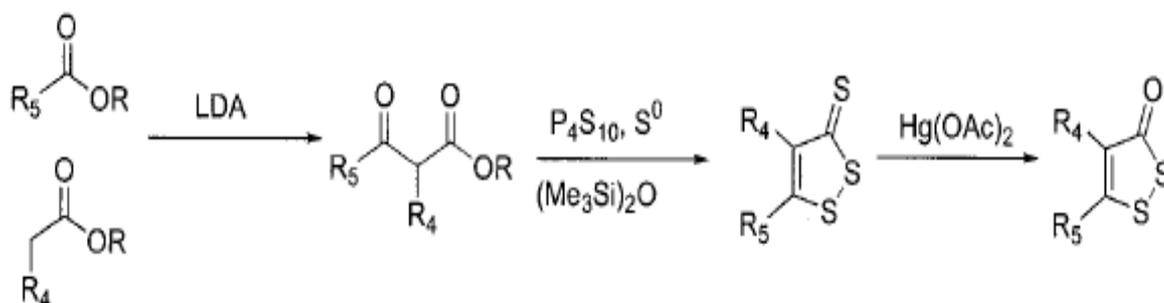


Schéma I.12

I.3. Réactions

I.3.1. Formation des sels

Deux classes essentielles de dérivés des sels 1,2-dithiolylium peuvent être préparées à partir des 1,2-dithiole-3-ones. Dans la première classe l'oxygène de one reste intacte dans la structure du sel [16]; dans la deuxième classe l'atome d'oxygène est substitué par un halogène ou un hydrogène [19].

Les sels 3-méthylthio-1,2-dithiolylium sont préparés à partir d'une réaction de méthylation du groupe thione (figure I.12).

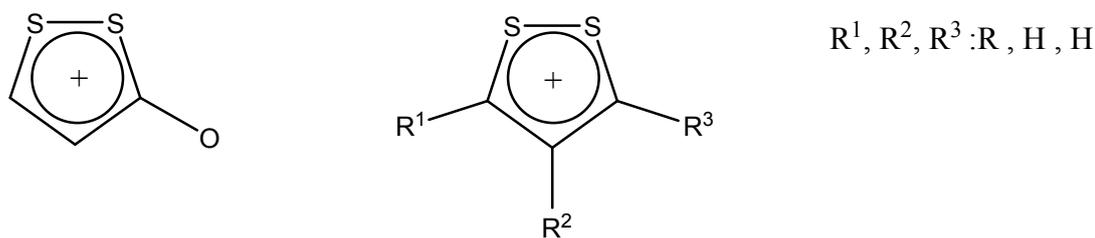


Figure I. 2: Structure des sels de 1,2-dithiole-3-one

I.4. Utilisations et propriétés pharmacologiques

Plusieurs utilisations industrielles et pharmaceutiques ont été reconnues pour ces composés. Certains dérivés de 4-chloro-1,2-dithiole-3-one sont déjà connus par F. – BOBERG [20], *Annalen der Chemie* 681, 169-177 (1965) ainsi que par les brevets allemands 1 242 324 et 1 278 701 et le certificat d'addition n° 94 485 au brevet français 1 498 374. Le premier document ne donne aucune application pour les produits décrits, et d'après les trois brevets mentionnés les produits revendiqués possèdent des propriétés pesticides, fongicides et antimicrobiens agricoles c'est-à-dire des propriétés rendant les produits utilisables dans le domaine phytosanitaire. Les plus connus sont les dérivés mono et dichloro 1,2-dithiole-3-one et le 5-thioethers-1,2-dithiol-3-one.

Il a maintenant été trouvé, et c'est ce qui fait la caractéristique principale de l'invention, que les produits de formule générale (I) présentés sur la figure I.3, ainsi que leurs sels, lorsqu'ils existent, présentent des propriétés pharmacologiques intéressantes susceptibles de les rendre utiles dans le traitement de fond de la maladie rhumatismale.

Ainsi les produits de formule générale (I) se sont montrés actifs à des concentrations de 10^{-5} à 10^{-10} M dans le test de J. Schnyder et M. Baggiolini [21] (*J. Exp. Med.* 148, 1449, 1978) permettant de mesurer l'effet de produits sur l'activation des macrophages *in vitro*.

En outre, les produits de formule générale (I) présentent une toxicité faible. Leur DL50 est généralement supérieure à 900 mg/kg par voie orale chez la souris en administration unique. Pour l'emploi médicinal, il peut être fait usage des produits de formule générale (I) tels quels ou, lorsqu'ils existent, à l'état de sels pharmaceutiquement acceptables, c'est-à-dire non toxiques aux doses d'utilisation. Comme sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être cités par exemple les sels d'addition avec les acides minéraux tels que chlorhydrates, sulfates, nitrates, phosphates ou organiques tels que acétates, propionates, succinates, benzoates, fumarates, maléates, méthanesulfonates, iséthionates, théophylline-acétates, salicylates, phénolphtalines, méthylène-bis-oxy-naphtoates ou des dérivés de ces composés.

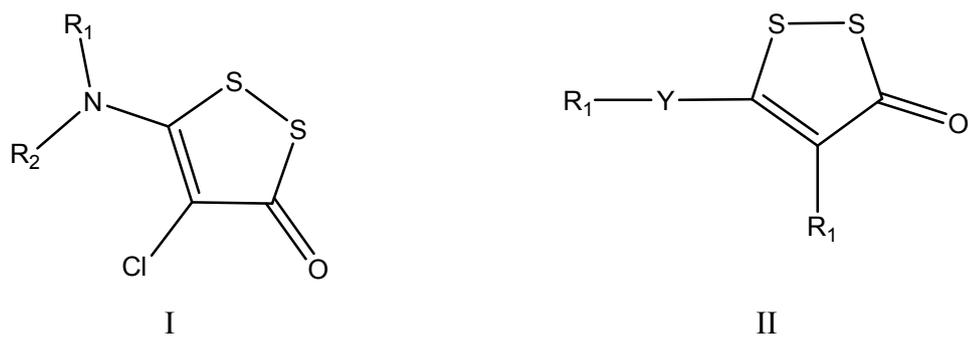


Figure I.3 : Structure des dérivées de DTO

References bibliographiques

- [1] E. Meinetsberger, A. Schoffer, and H. Behringer, *Synthesis*, 11 (1977) 802.
- [2] L. A. Ostroukhova, L. P. Turchaninova, N. A. Korchevin, E. N. Deryagina, and M. G. Voronkov (1987).
- [3] C. Th. Pedersen. *sulfur rep*, 16, (1995) 173.
- [4] Baum, E. Z., D. A. Montenegro, L. Licata, I. Turchi, G. C. Webb, B. D. Foleno, and K. Bush. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 45, (2001) 3182.
- [5] He, X., and K. A. Reynolds.. Purification, characterization, and identification of novel inhibitors of the beta-ketoacyl-acyl carrier protein synthaseIII (FabH) from *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother*, 46, (2002) 1310.
- [6] Prigge, S. T., X. He, L. Gerena, N. C. Waters, and K. A. Reynolds.. Theinitiating steps of a type II fatty acid synthase in *Plasmodium falciparum* arecatalyzed by pfACP, pfMCAT, and pfKASIII. *Biochemistry* 42, (2003) 1160.
- [7] H. Behringer and E. Meinetsberger, *Liebigs Ann. Chem.* (1981) 1928.
- [8] C. Bouillon, J. Vialle, *Bull.Soc. Chim. Fr.* (1968) 45601.
- [9] M. Boukebbous Khaled, mémoire de magister, université de Constantine, (2009).
- [10] F. Boberg, U. Potters, W. Schmidt and K.-F. Torges, *Phosphorus SuZfir* 17, (1983) 135.
- [11] K. Beelitz and K. Praefcke, *Liebigs Ann. Chem.* (1980) 1620.
- [12] A. A. El-Barbary and S. - O. Lawesson, *Tetrahedron* 37, (1981) 2641.
- [13] J. B. Regan, L. R. Phillips and S. L. Beaucage, *Urg. Prep. Proced. Inr.* 24, (1992) 488.
- [14] R. P. Iyer, L. R. Phillips, W. Egan, J. B. Regan and S. L. Beaucage, *J. Urg. Chm.* 55, (1990) 4693.
- [15] R.-M. Olk, B. Olk, W. Dietzsch, R. Kirmse and E. Hoyer, *Coord. Chen Rev.* 117, (1992) 99.
- [16] L. A. Ostroukhova, L. Turchaninova, N. A. Korchevin, E. Deryagina and M. G. Voronkov, *Khim. Getemtsikl. Soedin.* 1988,; *C.A.* 111, (1989) 999.
- [17] T. P. Vasil'eva, M. G. Linkova, O. V. Kil'disheva and I. L. Knunyants, *Izv. A M. Nuuk SSSR, Ser.Khim.* 1980, *C.A.* 94, (1981), 2108.
- [18] Xin He, Anne McElwee Reeve, Umesh R. Desai, Glen E. Kellogg, and Kevin A. Reynolds , 8 (2004) 3093.
- [19] A. G. Casella, Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 58,124,782; *C.A.* 100, (1984) 6492.

[20] F. Boberg , *Annalen der Chemie* , 681, **(1965)** 169.

[21] J. Schnyder and M. Baggiolini, *J. Exp. Med.* 148, **(1978)** 1449.

Chapitre II

Modélisation moléculaire

Chapitre II

Modélisation moléculaire

II-1. Introduction

Avec l'arrivée de méthodes théoriques de calcul de plus en plus sophistiquées et les ressources de computation plus accessibles, la chimie informatique est maintenant devenue un outil de plus en plus utile à la fois pour l'industrie et le milieu académique [1].

La modélisation par ordinateur d'une molécule implique généralement une présentation graphique de la géométrie ou de la configuration des atomes de la molécule, suivie de l'application d'une méthode théorique [2].

La modélisation moléculaire constitue une approche scientifique novatrice, originale, qui permet de travailler *in silico* dans des domaines extrêmement variés, que ce soit dans un but très fondamental, ou beaucoup plus appliqué.

La modélisation moléculaire est un terme général qui englobe les différentes techniques de graphisme moléculaire et de chimie computationnelle permettant d'afficher, simuler, analyser, calculer et stocker les propriétés des molécules [3].

La modélisation moléculaire (Mécanique et Dynamique Moléculaire) est une méthode qui permet la détermination de la structure et de l'énergie d'entités moléculaires.

La modélisation moléculaire a pour but de prévoir la structure et la réactivité des molécules ou des systèmes de molécules.

La recherche et la synthèse de nouveaux composés chimiques et biochimiques sont aujourd'hui souvent associées à une étude par modélisation moléculaire.

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 [4].

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 [5]. 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 superordinateur. 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 [6].

Les trois méthodes de la modélisation moléculaire peuvent être rangées en trois catégories [5]:

- La mécanique moléculaire

- Les méthodes quantiques.
- La dynamique moléculaire.

II-2. Méthodes de la mécanique quantique

II-2-1. Base de la mécanique quantique

La chimie quantique repose essentiellement sur les méthodes basées sur la résolution de l'équation de Schrödinger [7], qui décrit le mouvement des électrons et des noyaux d'un système moléculaire. Cette équation dans le cas stationnaire indépendante du temps s'écrit :

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

où

- \hat{H} est l'opérateur hamiltonien non relativiste du système,
- Ψ est la fonction d'onde du système, - E est l'énergie totale du système.

Cette équation ne peut être rigoureusement résolue que pour les systèmes monoélectroniques. La description de systèmes plus complexes nécessite la mise en œuvre d'un certain nombre d'approximations [8].

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

$$\hat{H} = \underbrace{-\frac{1}{2} \sum_{k=1}^{n_e} \frac{\hbar^2}{m_e} \cdot \nabla_k^2}_{\text{opérateur cinétique des électrons}} - \underbrace{\sum_{k=1}^{n_e} \sum_{A=1}^N \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \cdot \frac{Z_A}{r_{kA}}}_{\text{opérateur d'attraction des électrons par les noyaux}} + \underbrace{\sum_{k=1}^{n_e} \sum_{l>k}^{n_e} \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \cdot r_{kl}}_{\text{opérateur de répulsion entre les électrons}} - \underbrace{\frac{1}{2} \sum_{A=1}^N \frac{\hbar^2}{M_A} \nabla_{R_A}^2}_{\text{opérateur cinétique des noyaux}} + \underbrace{\sum_{A=1}^N \sum_{B>A}^N \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \cdot \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}}}_{\text{opérateur de répulsion entre les noyaux}} \quad (2)$$

II-2-2. Approximation de Born-Oppenheimer

L'approximation de Born-Oppenheimer (1927) [9] consiste à simplifier la résolution de l'équation de Schrödinger en séparant la partie électronique de la partie nucléaire dans la fonction d'onde. Cette approximation est basée sur le fait que les électrons étant plus légers que les noyaux (la masse d'un proton est égale à 1836 fois celle de l'électron), ils se déplacent plus rapidement et par conséquent réagissent instantanément à toute modification de la position des noyaux.

L'équation de Schrödinger peut ainsi être séparée en une partie nucléaire et une partie électronique. La fonction d'onde approchée du système, solution de cette équation, s'écrit alors sous la forme d'un produit de deux fonctions :

$$\Psi (R, r) = \Psi_e (r, R) \cdot \Psi_N (R) \tag{3}$$

où $\Psi_N (R)$ est la fonction d'onde nucléaire et $\Psi_e (r, R)$ la fonction d'onde électronique pour des positions données des noyaux figés. Les positions des électrons et des noyaux sont désignées respectivement par r et R .

L'hamiltonien dans ce cas s'écrit:

$$\hat{H} = \hat{H}_N + \hat{H}_e (r, R) \tag{4}$$

où \hat{H}_N est l'opérateur nucléaire et \hat{H}_e l'opérateur électronique.

Par suite, l'équation de Schrödinger électronique s'écrit :

$$\hat{H}_e (r, R) \Psi_e (r, R) = \varepsilon(R) \Psi_e (r, R) \tag{5}$$

L'énergie de Born-Oppenheimer, pour un ensemble de positions R des noyaux fixés est :

$$E(R) = \varepsilon(R) + \sum_{A=1}^N \sum_{B \neq A}^N \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \cdot \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \tag{6}$$

Cette énergie permet, pour la totalité des positions des noyaux, de définir la surface d'énergie potentielle dite de Born-Oppenheimer dont le minimum de plus basse énergie correspond à la géométrie d'équilibre du système. Connaissant cette énergie, on peut résoudre l'équation nucléaire (7) et avoir ainsi accès aux constantes de force du système et à ses fréquences de vibration.

$$\left[-\frac{1}{2} \sum_{A=1}^N \frac{\hbar^2}{M_A} \nabla_{R_A}^2 + E(\mathbf{R}) \right] \cdot \psi_N(\mathbf{R}) = E_N \cdot \psi_N(\mathbf{R}) \quad (7)$$

Cependant, l'équation ainsi formulée ne peut être résolue de manière exacte que pour les systèmes hydrogénoïdes. Pour un système polyélectronique, il est indispensable d'introduire de nouvelles approximations afin de décrire les électrons en interaction. Deux approches sont connues, la première fait appel à la fonction d'onde, l'autre à la densité électronique.

II-2-3. Fonction d'onde électronique

La résolution de l'équation aux valeurs propre, impose impérativement une fonction d'onde qui doit satisfaire le principe de Pauli ; pour cela, elle doit inclure le spin de l'électron, sous la forme de spin-orbitale. Sa détermination exigera en outre des approximations qui lui imposent une forme a priori : l'approximation orbitale, et le développement en une combinaison linéaire d'un nombre limité d'orbitales atomiques (LCAO) [10].

II-2-4. Méthode quantique : *Ab initio*

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 [11-12-13], qui a permis d'expliquer de nombreuses propriétés physiques, telles que les propriétés chimiques des éléments et la formation des liaisons chimiques [14].

Les méthodes de modélisation basées sur la mécanique quantique [15] visent à décrire le système étudié par une fonction d'onde qui peut théoriquement être déterminée par résolution de l'équation de Schrödinger [16]. 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.

$$H \Psi = E \Psi \quad (1)$$

L'un des principaux avantages de la mécanique quantique, par rapport aux autres techniques de modélisation moléculaire, est qu'elle ne fait appel qu'à un nombre minimal d'approximations et considère de manière explicite les électrons de la molécule étudiée. Ceci permet le calcul de propriétés importantes telles que les charges atomiques, le potentiel électrostatique moléculaire ou la topologie et l'énergie des orbitales frontières (HOMO, LUMO...). Son principal inconvénient est d'être particulièrement coûteux du point de vue du temps de calcul. Malgré ce problème, le traitement d'un système par mécanique quantique reste la méthode de référence pour le calcul des propriétés moléculaires, comme le rappelle cette citation de Burkert et Allinger [17]:

"For calculating molecular properties, quantum chemistry seems to be the obvious tool to use. Calculations that do not use the Schrödinger equation are acceptable only to the extent that they reproduce the results of high level quantum mechanical calculations."

En termes simples....

Le point de départ de toute discussion en mécanique quantique est donc l'équation de Schrödinger.

$$[(-\hbar^2 \nabla^2 / 2m) + v]\psi(r,t) = i\hbar \partial\psi(r,t) / \partial t$$

Où \hbar est la constante de Planck et m est la masse de la particule traitée.

Dans sa forme indépendante du temps, cette équation peut être écrite :

$$H\Psi(r) = E\Psi(r)$$

Ces expressions font intervenir la fonction d'onde du système, ψ , qui en tant que telle n'a aucune signification physique. Son carré représente par contre une probabilité de présence d'un électron au sein d'un volume donné. La détermination de la fonction d'onde permet donc en théorie de calculer l'énergie associée au système auquel elle s'applique.

L'approximation de Born-Oppenheimer [18] permet de traiter séparément le mouvement des noyaux et des électrons. Le terme d'énergie cinétique contenu dans l'opérateur Hamiltonien (H) fait en effet intervenir, au sein de son dénominateur, la masse de la particule traitée. Les protons et les neutrons étant 1836 fois plus lourds qu'un électron, la contribution des noyaux atomiques dans cet opérateur peut être donc considérée comme négligeable. En pratique, ceci revient à postuler que les électrons, de masse beaucoup plus faible, peuvent s'adapter de manière quasiment instantanée aux changements de position des noyaux et que l'énergie d'une molécule peut donc être écrite comme une fonction des seules coordonnées nucléaires.

La résolution exacte de l'équation Schrödinger n'est possible que pour l'atome d'hydrogène et les systèmes hydrogénoïdes. Pour les systèmes poly-électroniques, on fait appel aux méthodes d'approximation [19-20].

Les principales variantes sont la méthode de Huckel et les méthodes de champ auto cohérent (Self consistent Field, SCF) [10].

Les méthodes Ab initio sont caractérisées par l'introduction d'une base arbitraire pour étendre les orbitales moléculaires et alors le calcul explicite toutes les intégrales exigées qui impliquent cette base.

Les calculs Ab initio peuvent être exécutés au niveau d'approximation de Hartree-Fock, qui est équivalent à un calcul du champ auto – cohérent SCF (*Self Consistent Field*). L'option et Les niveaux Hartree-Fock inclut les effets de corrélation qui n'est pas incluse au niveau d'approximation d'Hartree-Fock d'une solution non - relativiste pour l'équation de Schrödinger.

II-2-4-1. Approximation de Hartree-Fock

L'approximation orbitalaire, introduite par Hartree en 1928 [21], consiste à écrire la fonction d'onde pour un système polyélectronique sous forme de produit de spin-orbitales monoélectroniques supposées normalisées.

$$\Psi_e(1,2,3,\dots,n_e) = \varphi_1(1) \cdot \varphi_2(2) \cdot \varphi_3(3) \cdot \dots \cdot \varphi_{n_e}(n_e) \quad (8)$$

Sachant que chaque spin-orbitale est le produit d'une fonction de position de l'électron φ et d'une fonction de spin $\eta(s_i)$.

$$\varphi_i(n_i) = \phi_i(r_i) \cdot \eta(s_i)$$

On associe à la fonction de spin η (s) deux formes : α pour le spin $\left(\frac{1}{2}\right)$ et β pour le spin $\left(-\frac{1}{2}\right)$.

Ce concept a été ensuite généralisé par Hartree et Fock [22] en écrivant la fonction d'onde sous forme d'un déterminant de Slater construit sur la base des fonctions d'onde de chaque électron pour satisfaire le principe de Pauli [23]. Il est possible, dans ce cas, d'évaluer la meilleure fonction d'onde, pour un tel système en minimisant, l'énergie à l'aide du principe variationnel.

$$\Psi_e(1, 2, 3, \dots, n_e) = \frac{1}{\sqrt{n_e!}} \begin{vmatrix} \varphi_1(1) & \varphi_2(1) & \varphi_3(1) & \dots & \varphi_{n_e}(1) \\ \varphi_1(2) & \varphi_2(2) & \varphi_3(2) & \dots & \varphi_{n_e}(2) \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ \varphi_1(n_e) & \varphi_2(n_e) & \varphi_3(n_e) & \dots & \varphi_{n_e}(n_e) \end{vmatrix}$$

$\frac{1}{\sqrt{n_e!}}$ est le facteur de normalisation

Malgré les résultats très satisfaisants obtenus, cette approche négligeant le terme de corrélation, présente une limitation majeure : elle surestime la distance moyenne entre les électrons puisque l'on suppose que chaque électron se trouve dans un champ moyen créé par tous les autres sans tenir compte des interactions interélectroniques et elle surestime l'énergie de répulsion électronique. Pour décrire correctement le système, Löwdin [24] a défini l'énergie de corrélation E_{corr} comme étant la différence entre l'énergie définie par la méthode Hartree- Fock (EHF) et l'énergie exacte non relativiste du système.

$$E_{\text{corr}} = E_{\text{exacte}} - E_{\text{HF}}$$

Ces interactions électroniques, qui ne sont pas négligeables, ont été prises en compte pour améliorer les résultats et ont donné naissance aux nouvelles méthodes dites post-Hartree-Fock dont la méthode d'interaction de configuration (CI) [25], la méthode multi-configuration SCF (MC-SCF) [26], la perturbation Moller-Plesset (MP) [27] et la méthode Coupled-Cluster (CC) [28]. La fonction d'onde s'exprime sous forme d'une combinaison linéaire de plusieurs déterminants de Slater.

Cependant, ces méthodes sont très faramineuses en terme de temps et en puissance de calculs et ne sont, par conséquent, applicables que pour de petits systèmes.

II-2-4-2. Méthode post-Hartree-Fock

Les méthodes les plus importantes, dans l'utilisation courante, pour introduire la corrélation électronique sont d'une part les méthodes appelées post-HF avec l'interaction de configuration (CI), les méthodes de "coupled cluster" (CC) et les "many-body perturbation theory" (MP2, MP4, ...) et, d'autre part, les méthodes qui dérivent de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT).

La résolution des équations d'HF donne une fonction d'onde de référence sous la forme d'un déterminant de Slater.

La fonction d'onde de la méthode CI est une combinaison linéaire de déterminants de Slater représentant l'état fondamental et des configurations excitées. Ces dernières correspondent à l'excitation d'un, de deux ou plus électrons d'une orbitale occupée à une virtuelle. Les coefficients de cette combinaison linéaire sont déterminés selon le principe variationnel; l'énergie qui en découle est donc une limite supérieure à l'énergie exacte. L'IC totale ("Full CI") est la limite que l'on peut atteindre dans une base donnée, c'est à dire qu'elle comprend toutes les excitations possibles des n électrons. Cependant l'IC totale accroît énormément les calculs avec le nombre d'électrons et la dimension des bases

utilisées. Pour ces raisons de tels calculs servent habituellement de référence pour des systèmes comprenant un petit nombre d'électrons ($n \leq 20$). La méthode CI limitée à un nombre d'excitation inférieure à la totalité des possibilités ("truncated CI) n'est pas "size consistent" (c'est à dire, par exemple, que l'énergie d'un dimère placé à distance infinie n'est pas égale à deux fois l'énergie du monomère). Cette propriété importante est garantie par des méthodes non variationnelles comme "many-body perturbation theory" ou "coupled cluster methods".

Dans le formalisme de Moller-Plesset, l'hamiltonien est représenté comme la somme de l'hamiltonien HF de l'état fondamental et d'une différence, entre l'hamiltonien exact et HF, traitée comme une perturbation. Dans la théorie de perturbation, la fonction d'onde et l'énergie, pour un état donné, donnent l'état appelé "zéro" ou fondamental auquel est ajouté des corrections successives résultant des différents ordres de perturbation pour le traitement du système. L'approximation MP2 comprend des substitutions simples et doubles, la théorie des perturbations d'ordre 4 (MP4) ajoute des substitutions triples et quadruples.

Les méthodes "coupled cluster" (CC) sont actuellement les plus puissantes des méthodes ab initio. La théorie CC commence par un postulat sur la fonction d'onde à n électrons à savoir que cette fonction d'onde est multipliée par une exponentielle naturelle d'une somme d'opérateurs d'excitation d'électrons (T); T2 implique une double substitution. CCSDT comprend jusqu'à un opérateur de triple excitation.

II-2-5. Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)

En mathématique, une fonction f fait correspondre à la variable x le nombre $f(x)$. Une fonctionnelle F est une fonction de fonctions qui fait correspondre à une fonction f un nombre noté $F[f]$.

Avant d'aborder la théorie de la fonctionnelle de la densité, il paraît évident de définir son élément central : la densité électronique.

La densité électronique notée ρ , est une fonction positive qui dépend de trois variables seulement, les coordonnées d'espace. Cette quantité, intégrée sur tout l'espace est égale au nombre total des électrons et s'annule à l'infini.

$$\int \rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r} = n_e$$

$\rho(\mathbf{r})$ représente, par définition, la probabilité de présence d'un électron dans un élément de volume défini par \mathbf{r} . Elle permet la description d'un système chimique et la détermination complète de ses propriétés contrairement à la fonction d'onde ; c'est pour cette raison que plusieurs recherches ont été entreprises pour la mise en place d'un formalisme se basant sur cette quantité et qui ont abouti à la théorie de la fonctionnelle de la densité.

II-2-5-1. Fondements de la théorie de la fonctionnelle de la densité

Les méthodes de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT de l'anglais Density Functional Theory) ont acquis une popularité grandissante pendant ces dernières années. Elles constituent une alternative de choix aux méthodes ab-initio citées précédemment. Elles utilisent L'énergie est donc une fonctionnelle de la densité électronique et s'écrit $E[\rho]$.

Par suite, l'énergie électronique totale s'écrit sous forme d'une somme de fonctionnelles : énergies cinétique et potentielle d'attraction électron-noyaux et de répulsion électron-électron

$$E[\rho] = T[\rho] + E_{ne}[\rho] + E_{ee}[\rho] \quad (9)$$

La DFT a été introduite à l'origine par Thomas [29] et Fermi [30] en 1927 ; quand ils proposèrent de décrire les propriétés électroniques d'un système en terme de fonctionnelles de

la densité. En considérant un gaz homogène à électrons libres non interagissant, ils ont pu donner l'expression analytique de l'énergie dans laquelle l'interaction électronique est limitée seulement à la répulsion coulombienne classique. En 1930 Dirac [31], compléta cette théorie, en introduisant une fonctionnelle d'échange, mais ces deux modèles étaient insuffisants pour traiter la liaison chimique. Ils furent complétés par les travaux de Wigner (1932) [32] et de Von Weizsäcker (1935) [33] qui eurent l'idée de prendre en compte l'hétérogénéité de la distribution électronique dans la molécule et de rajouter un terme non local dépendant du gradient de la densité électronique à la fonctionnelle énergie cinétique, celle-ci étant très grande devant les autres composantes de l'énergie électronique du système. Il est en effet, très important de calculer le plus précisément possible l'énergie cinétique et toute approximation conduit à des erreurs sur l'énergie totale du système.

Un peu plus tard, Hohenberg et Kohn en 1964 [34], ensuite Kohn et Sham en 1965 [35] ont pu définir les bases modernes de la DFT.

II-2-6. Méthodes semi-empiriques

La mécanique quantique est une technique mathématique rigoureuse basée sur l'équation de Schrödinger. La solution de cette équation permet d'obtenir des informations précises sur les propriétés géométriques et électroniques de la molécule. Les calculs peuvent être de type *ab initio* ou semi-empirique (ex : *CNDO*, *PM3*). En *Ab initio* on tient compte de tous les électrons de la molécule et on vise une solution rigoureuse de l'Hamiltonien [23].

Les calculs semi-empiriques traitent seulement les électrons de valence et utilisent un Hamiltonien plus simple ayant des facteurs de correction basés sur des données expérimentales. L'équation de Schrödinger d'un système moléculaire peut être résolue sans approximation (*ab initio*) ou en introduisant des approximations (*semi-empirique*).

En mécanique quantique on se préoccupe de la distribution des électrons (orbitales) dans l'espace. Les meilleurs programmes comportent des processus d'optimisation de la géométrie [36].

L'objectif de la mécanique quantique est principalement de déterminer l'énergie et la distribution électronique. Ainsi les énergies moléculaires sont calculées en utilisant l'équation de Schrödinger avec le formalisme des orbitales moléculaire (MO). Par les méthodes MO, les énergies peuvent être extraites via le formalisme SCF ("*Self Consistent Field*") ou par une méthode de perturbation comme PCILO.

En mécanique quantique, on étudie la distribution électronique (orbitale) dans l'espace. Les propriétés moléculaires qui peuvent être calculées sont la géométrie, les spectres de vibration, les spectres d'absorption UV, les moments dipolaires, les spectres électroniques et les fonctions responsables de la réactivité chimique (Orbital HOMO, LUMO).

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 [5], on distingue plusieurs variantes :

- **CNDO** : (Complete Neglect of Differential Overlap) 1^{ere} 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) Proposé 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 utilisé est très efficace (Davidon-Fletcher-Powell).

Cependant, elle surestime la chaleur de la formation des systèmes insaturés et sous-estime celle des molécules contenant des atomes voisins ayant des paires libres.

- **MNDO:** (Modified Neglect of Diatomic Overlap) Proposée par Dewar et Thiel en 1977. 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. PM3 et AM1 généralement sont les méthodes les plus rigoureuses dans le logiciel HyperChem, PM3 a été paramétré pour beaucoup des éléments principaux des groupes et quelques métaux de transition. PM3 est différent d'AM1 seulement dans les valeurs des paramètres.
- **SAM 1 :** (Semi-empirical 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 [37], 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 :

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

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. Énergie 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" [38].

II -3-1- 1. Énergie d'élongation

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

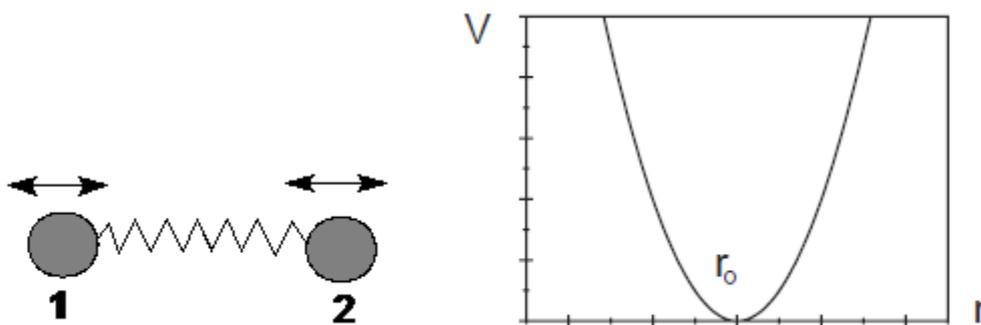


Figure II.1 Énergie d'élongation entre deux atomes liés.

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:

$$E(L) = \frac{1}{2}K_r(L - L_0)^2 \quad (10)$$

Où

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

L_0 : la longueur de la liaison de référence.

L : la longueur de la liaison dans le modèle.

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

II -3-1-2. Énergie de flexion

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

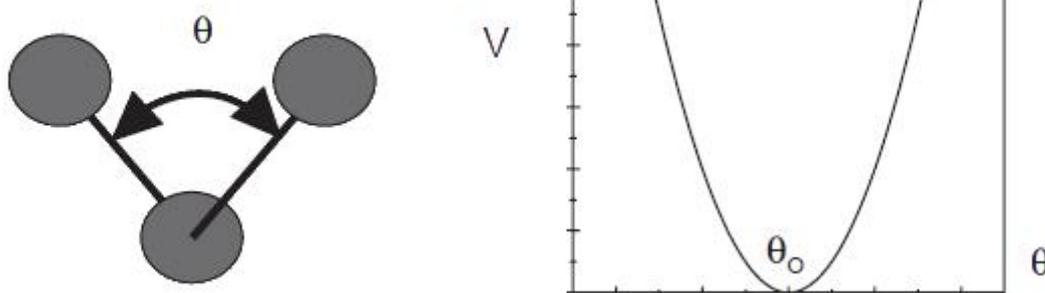


Figure II.2: Énergie de déformation des angles de valence.

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 :

$$E(\theta) = \frac{1}{2}K_{\theta}(\theta - \theta_0)^2 \quad (11)$$

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.

II-3-1-3. Énergie de torsion

La variation des angles dièdres (angles de torsion), E_{torsion} , 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 [39] :

$$E(\phi) = \frac{1}{2} [V_1(1+\cos\phi)+V_2(1 - \cos2\phi)+V_3(1+\cos3\phi)] \quad (12)$$

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

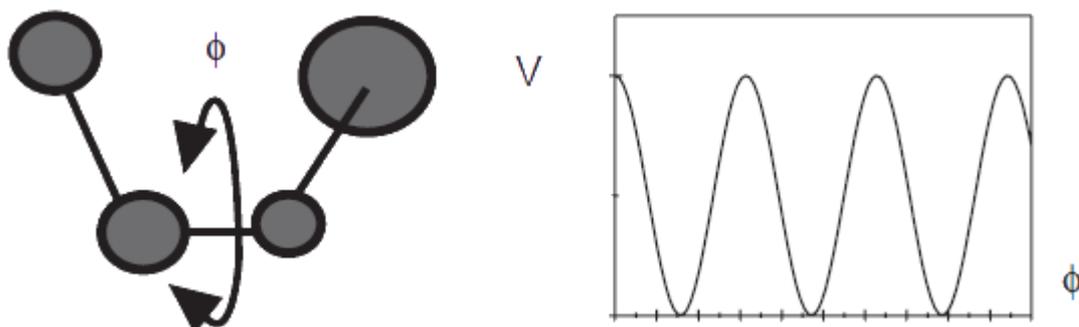


Figure II.3: Énergies de torsion.

II-3-2. Énergie 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.

II-3-2 -1. 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) [40]. 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.

$$E_{ij} = \sum_i \sum_j -\frac{A_{ij}}{r_{ij}^6} + \frac{B_{ij}}{r_{ij}^{12}} \quad (13)$$

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.

II-3-2-2. Interactions électrostatiques:

Enfin le cinquième terme est le potentiel coulombien qui traduit les interactions électrostatiques entre les différentes paires d'atomes [41].

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

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

$$E_{\text{elect}} = \sum \frac{q_i q_j}{D r_{ij}} \quad (14)$$

II -3-2 -3. Énergie 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 [42].

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 [43]. Il a été conçu au début pour les molécules simples (alcane, alcène et alcyne non conjugués, les composés carbonyles, les sulfures, les amines...), mais ses versions améliorées MM3 (1989) [44] et MM4 (1996) [45] 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 [46]. 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 [47].
- AMBER (Assisted Model Building with Energy Refinement), est un champ de force de mécanique moléculaire mis en point par Kollman [48]. 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 [49]. Il a été développé par Karplus et al. [50].
- GROMOS (Groningen Molecular Simulation Program Package), est écrit par Van Gusteren [51] et conçu spécialement pour les biomolécules en milieu aqueux en vue de l'étude des interactions entre les molécules d'eau et les groupements polaires des protéines.
- CHARMM (Bio+) (Chemistry Harvard Macromolecular Mechanic), développé par R. Brooks et M. Karplus (1983) [52]. 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 Potential Algorithm for Simulating Biomolecular conformational Adaptability). Elaboré par Gérard Vergoten et col. (1995). Il combine les avantages du champ spectroscopique modifié de Urey-Bradley-Shimanouchi [53] et du champ de force de mécanique moléculaire AMBER [48]. Il permet de trouver en même temps les structures, les énergies de conformation et les fréquences vibrationnelles au minimum énergétique d'une molécule [54].
- MMFF94 C'est l'un des champs de force de mécanique moléculaire les plus récents, il a été développé par Tom Halgren [55,56]. 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 [54].

- UFF : (Universal Force Field). A. K. Rappé, C. J. Casewit et collaborateurs ont essayé de concevoir un champ de force universel [57] capable de simuler des molécules contenant n'importe quelle combinaison d'atomes dans le tableau périodique.

II-4.Comparaison sommaire des différentes méthodes

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

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

La mécanique moléculaire est basée sur un champ de force empirique. C'est une méthode non quantique. En effet le système électronique n'est pas considéré explicitement mais les effets sont pris en compte indirectement. Les atomes sont assimilés à des boules reliées par des tiges ou ressorts. Une déformation de la structure entraîne un changement de l'énergie potentielle du système[1].

Les méthodes quantiques les plus simples sont : La méthode de **Hückel**, qui ne prend en considération que les électrons (π) et la méthode de Hückel étendue (E.H.T) laquelle prend en considération tous les électrons de valences, ces deux méthodes sont purement qualitatives.

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

Les méthodes quantiques les plus sophistiquées sont les méthodes dites ab-initio et la DFT qui tiennent compte de tous les électrons mais qui souffrent cependant de certaines limitations, en particulier les résultats dépendent de la base choisie (définition de la fonction d'onde) et nécessitent un temps de calcul très long, même pour des molécules de taille moyenne [28].

Quel que soit la méthode quantique utilisée la différence entre le temps d'un calcul par Mécanique Moléculaire et par une méthode quantique est de l'ordre de quelques puissances de dix. Cette différence énorme augmente en fonction de la taille de la molécule ; ceci explique pourquoi les industriels s'y intéressent [61], elle permet, donc de passer en revue des séries de grosses molécules, des produits pharmaceutiques ou des colorants. La Mécanique Moléculaire permet de faire un tri avant de passer au stade expérimental [62]

II-5. MÉTHODE DE RECHERCHE DES MINIMA

II-5-1. Introduction

La minimisation donne parfois des hydrogènes et des doublets disposés autour de l'atome dans des positions structurales impossibles. Ceci est souvent dû à un mouvement initial inapproprié de ces atomes légers quand une structure fortement distordue est introduite. Cela peut également se produire si on démarre avec une structure planaire. C'est pourquoi le programme effectue une "seconde passe" de minimisation après avoir repositionné les atomes légers.

Une autre difficulté de la minimisation concerne le problème du minimum local. Les routines d'optimisation sous contrainte, ont en effet la fâcheuse tendance de trouver un minimum d'énergie le plus proche de la structure d'entrée [63].

En général, les distances et les angles de liaison sont correctement minimisés, si bien que le problème du minimum local peut se résumer à l'optimisation des angles dièdres (il faut beaucoup plus d'énergie pour déformer une liaison ou un angle de valence par rapport à un angle dièdre). Les approches suivantes ont pour but d'extraire la molécule de son puits de potentiel.

Presque toutes les méthodes de minimisation ont au moins un point en commun : on commence en un endroit donné de l'hypersurface et on descend vers le minimum le plus proche, sans savoir si ce minimum est local ou absolu. On doit donc présenter à l'ordinateur plusieurs conformations de départ, sous forme de coordonnées internes, en s'inspirant de modèles moléculaires[1].

II-5-2. Algorithmes de minimisation

Pour une molécule comprenant N atomes, la fonction à minimiser comprend donc 3N variables. Une telle fonction comprend en général un minimum global et des minima locaux. A partir de la géométrie initiale, on recherche le jeu de coordonnées cartésiennes qui réduit à son minimum la somme de toutes les contributions énergétiques.

En principe, il suffit de prendre la dérivée première de l'énergie stérique par rapport à chacun des degrés de liberté de la molécule et de trouver l'endroit sur l'hypersurface énergétique où, pour chaque coordonnée r_i , $(dE/dr_i) = 0$.

Les procédures pour atteindre ce but sont de deux types: Les unes utilisent uniquement la pente de la surface (dérivée première), les autres, à la fois cette pente et la courbure de la surface (les dérivées première et seconde).

II.5.3. La méthode de "Steepest descent"

Appelée aussi la méthode de la descente rapide, elle a été décrite par Wiberg en 1965 [64] et appliquée aux systèmes organiques par Schéraga [65]. Elle utilise des coordonnées

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

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

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

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

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

II.5.4. La méthode du gradient conjugué

Appelée aussi méthode de Fletcher-Reeves [66]. 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 à 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.5.5. La méthode à dérivée seconde

Appelée aussi méthode de Newton-Raphson, elle a été décrite par Boyd [67]. 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-6. DOMAINE D'APPLICATION DE LA MODÉLISATION MOLÉCULAIRE

II-6-1. Introduction

Les études théoriques s'orientent actuellement vers la conceptualisation rationnelle "Rational design" qui signifie que la connaissance des relations entre les propriétés et la structure moléculaire des molécules connues permet au scientifique de développer des nouvelles molécules, avec une assez bonne anticipation tel que le produit final aura un ensemble sur mesure de propriétés prédéfinies [68].

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 [69] . 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 [1] :

II-6-2. Etude de structures

Très souvent la Mécanique Moléculaire est utilisée pour obtenir une géométrie à laquelle on attache de l'intérêt. Elle peut en particulier guider l'interprétation des résultats provenant des études de structure par rayons X et diffraction électronique ou bien de les raffiner. Elle est prête aussi à servir et à modéliser une molécule pour les besoins de l'infographie[1].

II-6-3. Interprétation de la réactivité

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

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

II-7. Programmes utilisés et matériels

Ce travail a été effectué au sein de l'équipe de chimie informatique et pharmaceutique du laboratoire de la chimie moléculaire et environnement (LMCE) à l'université de Biskra.

Les premiers calculs ont été optimisés en utilisant un logiciel HyperChem 8.03 [71]. La géométrie du 1,2-dithiole-3-one et ses dérivés; ont d'abord été entièrement optimisées par la mécanique moléculaire, avec le champ de force MM + (rams = 0.001 Kcal / A).

Dans l'étape suivante, une étude complémentaire a été faite en utilisant le logiciel gaussien 09 [72], avec les méthodes et les bases suivantes: HF/ 6-31G** et B3LYP/6-311G (dp).

Tous les calculs sont effectués dans une Station (HP Micro-processeur Intel® Xeon® CPU X3430, 4 Go de RAM). Et dans un PC (Acer Micro-processeur Intel® Core™ 2 Quad CPU Q8300 4Go de RAM).

Références bibliographiques

- [1] A. R. Leach, *Molecular Modelling. Principles and Applications*, Longman, New York, **1996**
- [2] T. Clark, ‘*Handbook of Computational Chemistry*’, Wiley, London, **1985**.
- [3] P. Kollmann, *Acc. Chem. Res.*, 29 (**1996**) 462.
- [4] C. Audouze, *Vers une parallélisation par bandes en chimie quantique, Laboratoire de Mathématique*, UMR CNRS 8628, Université Paris-Sud, **2003**,
- [5] D. Liotta, *Advances in Molecular Modeling*, JAI Press Inc, London, **1988**.
- [6] H. Dugas, *Principes de base en modélisation moléculaire, Aspects théoriques et pratiques*, Librairie de l’Université de Montréal, Montréal, **1996**.
- [7] a) E. Schrödinger, *Ann. Phys*, 79 (**1926**) 361.
b) E. Schrödinger, *Ann. Phys*, 79 (**1926**) 489.
- [8] T. Epstein, *The Variation Method in Quantum Chemistry*, Academic Press, New-York, **1974**.
- [9] M. Born, J. Oppenheimer, *Ann. Phys*, 84 (**1927**) 361.
- [10] S. Meskaldji, Thèse de Magistère, Université de Constantine, **2008**.
- [11] P. A. M. Dirac, *Lectures on Quantum Mechanics*, Yeshiva University, New York, **1964**.
- [12] W. Heisenberg, *the Physical Principles of the Quantum Theory*, Dover, New York, **1949**.
- [13] L. Landau et E. Lifchitz, *Mécanique quantique*, Editions Mir, Moscou, **1967**.
- [14] C. M. Marle, *De la mécanique classique à la mécanique quantique : pourquoi et comment quantifier?*, Université Pierre et Marie Curie Paris, France, **2003**.
- [15] A.R. Leach, *Quantum Mechanical Models, in Molecular modelling: Principles and applications*, Addison Wesley Longman Ltd. , Harlow, **1996**.
- [16] E. Schrodinger, *Ann. phys. Leipzig*, 76 (**1926**) 361.
- [17] U. Burkert, N .L. Allinger, *Molecular Mechanics*, Editors, ACS Monograph, Washington, **1982**.
- [18] M. Born et J. R. Oppenheimer, *Ann. Phys*, 84 (**1927**) 457.
- [19] J. P. Doucet, J. Weber, *Computer-aided molecular design: Theory and applications*, Academic Press, London, **1996**.
- [20] I. N. Levine, *Quantum Chemistry*, 5th ed. ,Prentice Hall, New Jersey, **1999**
- [21] a) D. R. Hartree, *Proc. Cambridge Philos. Soc.*, 24 (**1928**) 89.

- b) D. R. Hartree, *Proc. Cambridge Phil. Soc.*, 24 (1928) 426.
- [22] a) V. Z. Fock, *Z. Phys.* 61 (1930) 126.,
b) V. Fock, *Z. Phys.*, 62 (1930) 795.
c) J. C. Slater, *Phys. Rev.*, 48 (1930) 35.
d) J. C. Slater, *Adv. Quantum Chem.*, 6 (1972) 1.
- [23] J. L. Rivail, *Eléments de chimie quantique à l'usage des chimistes*, CNRS: Paris, 1989.
- [24] P.-O. Löwdin, *Advan. Chem. Phys.*, 2 (1959) 207.
- [25] a) S. F. Boys, *Proc. Roy. Soc. London*, 201 (1950) 125.
b) J. A. Pople, J. S. Binkley and R. Seeger, *Int. J. Quant. Chem. Symp.* 10 (1976) 1.
- [26] a) A. Sinanoglu, K. A. Brueckner, *Three Approches to Electron Correlation in Atoms* ; New Haven, Connecticut : Yale-University Press, 1970.
b) A. Szabo, N. S. Ostlund, *Modern Quantum Chemistry, Introduction to Advanced Electronic Structure Theory* , Macmillan , New-York, 1982.
- [27] C. Møller, M. S. Plesset, *Phys. Rev.*, 46 (1934) 61.
a) F. Coester, H. Kummel, *Nucl. Phys.*, 17 (1960) 477.
b) J. Cizek, *J. Chem. Phys.*, 45 (1966) 4256.
c) J. Cizek, J. Paldus, *Phys. Scripta*, 21 (1980) 251.
d) G. D. Purvis, R. J. Barlett, *J. Chem. Phys.*, 68 (1978) 2114.
- [28] W.C. Ripka & J.M. Blaney, *Eds .Eliel & Wilen*, 20 (1991) 85.
- [29] L. H. Thomas, *Proc. Cambridge Phil. Soc.*, 23 (1927) 713.
- [30] E. Fermi, *Rendiconti*, 6 (1927) 602.
- [31] P. A. M. Dirac, *Proc. Cambridge Phil. Soc.*, 26,(1930) 376.
- [32] E. Wigner, *Phys. Rev.*, 40 (1932) 749.
- [33] C. F. von Weisacker, *Z. Phys.*, 96 (1935) 431.
- [34] P. Hohenberg, W. Kohn, *Phys. Rev. B*, 136 (1964) 864.
- [35] W. Kohn, L. J. Sham, *Phys. Rev. A* 140 (1965) 1133.
- [36] J. A. Sordo, M. Probst, G. Corongiu, S. Chin et E. Clementi, *J.Am.Chem.Soc.*, 109 (1987) 1708.
- [37] D.H. Andrews, *Phys.Rev.*, 36 (1930) 544.
- [38] N.L. Allinger, *Adv. Phys. Org. Chem.*, 13 (1976) 1.
- [39] D.C. Young, *Comutational chemistry- A Practical Guide for Applying Techniques to Real-World Problems- A John Wiley & Sons, Inc.*, New York, 2001.

- [40] U. Burkert, N.L. Allinger, *Molecular Mechanics, ACS Monograph 177. American Chemical Society, Washington DC, 1982.*
- [41] H. Dugas, *Principes de base en modélisation moléculaire, Aspects théorique et pratiques, Chapitre 3 introduction aux méthodes de minimisation d'énergie, quatrième édition, Librairie de L'Université de Montréal, 1996.*
- [42] H. Dugas, *Principes de base en modélisation moléculaire, Aspects théoriques et pratiques, Hermann Dugas, quatrième édition, librairie de l'université de Montréal, 1996.*
- [43] N.L. Allinger, *Q. C. P. E.*, 3 (1983) 32.
- [44] N.L. Allinger, Y.H. Yuh, J-H. Lii, *J. Am. Chem. Soc.*, 111 (1989) 8522.
- [45] N.L. Allinger, K. Chen, J-H. Lii, *J. Comp. Chem.*, 17 (1996) 642.
- [46] G.B. Jones, B.J. Chapman, *Synthesis* (1995) 475.
- [47] A. Hocquet, M. Langgard, *J. Mol. Model.*, 4 (1998) 94.
- [48] S.J. Weiner, P.A. Kollman, T. Nguyent, D.A. Case, *J. Comput. Chem.*, 7 (1986) 230.
- [49] W.L. Jorgensen, J.T. Rives, *J. Am. Chem. Soc.*, 110, (1988) 1657.
- [50] J.C. Smith & M. Karplus, *J. Am. Chem. Soc.*, 114 (1992) 805.
- [51] W.F. Van Gusten, M. Karplus, *Macromolecules*, 15, (1982) 1528 .,
- [52] B.R. Brooks, R.E. Bruccoleri, B.D. Ofalson, D.J. States, S. Swaminathan, M. Karplus, *J. Comp. Chem.*, 4 (1983) 187.
- [53] T. Shimanouchi, *Pure Appl. Chem.*, 7 (1963) 131.
- [54] F. Tristram, V. Durier, G. Vergoton, *J. Mol. Struct.*, 378 (1996) 249.
- [55] T.A. Halgren, *J. Comp. Chem.*, 17 (1996) 490.
- [56] T.A. Halgren, R.B. Nachbar, *J. Comp. Chem.*, 17(1996) 587.
- [57] A.K. Rappé, C.J. Casewit, K.S. Kolwell, W.M. Skiff, *J. Am. Chem. Soc.*, 114(1992) 10028.
- [61] J. S. Lomas, *act.chimique*, 5, (1986) 14.
- [62] K. B. Lipkowitz et D. B. Boyd, *Rewiews in Computational Chemistry*, 1,(1990) 119.
- [63] V.Brenner, thèse de doctorat, Université de Paris-Sud , 1993
- [64] K.B. Wiberg, *J. Am. Chem. Soc.*, 87, (1965) 1070.
- [65] R.A. Scott, H.A. Schéraga, *J. Chem. Phys.*, 44, (1966) 3054.
- [66] R. Fletcher, *Practical methods of optimization*, J. Wiley, New York, 1980.
- [67] R.H. Boys, *J. Chem. Phys.*, 49,(1968) 2574.

- [68] H.R. Allcock, *Science*, 225, (1992) 1106
- [69] P.Kollmann, *Acc.Chem.Res.*, 18, (1985) 105.
- [70] J.Koca, *J.Mol.Structr.*, 291, (1993) 255.
- [71] HyperChem (2007) (Molecular Modeling System) Hypercube, Inc., 1115 NW, 4th Street, Gainesville, FL 32601; USA.
- [72] Frisch. M. J, Trucks. G. W, Schlegel. H. B, Scuseria. G. E, Robb. M. A, Cheeseman. J. R, Scalmani. G, Barone. V, Mennucci. B, Petersson. G. A, Nakatsuji. H, Caricato. M, Li. X, Hratchian. H. P, Izmaylov. A. F, Bloino. J, Zheng. G, Sonnenberg. J. L, Hada. M, Ehara. M, Toyota. K, Fukuda. R, Hasegawa. J, Ishida. M, Nakajima. T, Honda. Y, Kitao. O, Nakai. H, Vreven. T, Montgomery. J. A, Peralta. J. E, Ogliaro. F, Bearpark. M, Heyd. J. J, Brothers. E, Kudin. K. N, Staroverov. V. N, Kobayashi. R, Normand. J, Raghavachari. K, Rendell. A, Burant. J. C, Iyengar. S. S, Tomasi. J, Cossi. M, Rega. N, Millam. J. M, Klene. M, Knox. J. E, Cross. J. B, Bakken. V, Adamo. C, Jaramillo. J, Gomperts. R, Stratmann. R. E, Yazyev. O, Austin. A. J, Cammi. R, Pomelli. C, Ochterski. J. W, Martin. R. L, Morokuma. K, Zakrzewski. V. G, Voth. G. A, Salvador. P, Dannenberg. J. J, Dapprich. S, Daniels. A. D, Farkas. Foresman. J. B, Ortiz. J. V, Cioslowski. J, Fox. D. J. Wallingford. CT, 2009.

Chapitre III

Étude des propriétés structurales, électroniques de 1,2-dithiole-3-one et ses dérivés

Chapitre III

Étude des propriétés structurales, électroniques de 1,2-dithiole-3-one et ses dérivés

III.1. Introduction

Les recherches de nouveaux composés chimiques ou biochimiques sont aujourd'hui souvent associées à une étude par modélisation moléculaire.

Le développement énorme de l'informatique depuis la fin du vingtième siècle jusqu'à nos jours et l'essor du calcul intensif ont fait de la modélisation moléculaire un véritable enjeu [1].

La modélisation moléculaire peut être définie comme une application de l'informatique pour créer, manipuler, calculer et prédire les structures moléculaires et les propriétés associées [2].

Il existe des méthodes distinctes de chimie théorique qui servent à étudier et déterminer les propriétés physiques ou chimiques de molécules isolées, que ce soient des propriétés thermodynamiques comme des enthalpies de liaison, des énergies relatives de différents conformères, ou des simulations de spectres infrarouge, Raman ou électronique. On peut différencier deux grandes classes de méthodes de

CHAPITRE III ÉTUDE DES PROPRIÉTÉS STRUCTURALES, ÉLECTRONIQUES DE 1,2-DITHIOLE-3-ONE ET SES DERIVÉS

simulation : d'une part les méthodes de chimie quantique qui permettent de déterminer avec précision les propriétés électroniques des molécules, d'autre part les méthodes de mécanique moléculaire qui sont basées sur des paramètres empiriques qui permettent notamment de déterminer les paramètres structuraux et d'autre part ces méthodes permettent de calculer les paramètres physicochimiques utilisés dans l'étude QSAR.

III.2. Méthodes de calcul utilisées

Dans notre travail, les molécules ont été optimisées initialement par le logiciel HyperChem 8.03 [3]. Les structures de 1,2-dithiole-3-one et ses dérivés; d'abord ont été optimisées par la mécanique moléculaire, champ de force MM + à l'aide de l'algorithme Polak-Ribière avec pour critère une racine du carré moyen du gradient égale à 0,001 kcal.mol⁻¹ [4]. Les structures obtenues ont été ré-optimisées en utilisant la méthode PM3 [5].

Dans l'étape suivante, une étude parallèle a été faite en utilisant le logiciel Gaussien 03 [6], nous avons effectué des calculs d'optimisation de géométrie du 3H-1,2-dithiole-3-one. Nous nous sommes basés sur la méthode *ab initio* de type Hartree-Fock (HF) [7] et la théorie de la fonctionnelle de la densité (en anglais : DFT pour Density Functional Theory) avec la fonctionnelle B3LYP [8] en utilisant le base 6-311G++ (d,p). Cette investigation conduira à définir la meilleure méthode ainsi que la base nécessaire pour ces systèmes.

III.3. Étude des propriétés structurales et électroniques de 3H-1,2-dithiole-3-one

Les paramètres géométriques de 3H-1,2-dithiole-3-one ont été optimisées par les méthodes *ab initio*/HF et la méthode DFT, le tableau

CHAPITRE III ÉTUDE DES PROPRIETES STRUCTURALES, ELECTRONIQUES DE 1,2-DITHIOLE-3-ONE ET SES DERIVES

III.1. présente les résultats de calcul. La structure et la numérotation des atomes correspond de la molécule est présentée dans la figure III.1.

L'efficacité des méthodes théoriques utilisées dans les calculs peuvent être évaluée par comparaison des résultats obtenus avec les résultats expérimentaux [9]. Les calculs visent les longueurs des liaisons, les angles de valence et les angles de dièdre pour 3*H*-1,2-dithiole-3-one (tableau III.1) et les charges de Mulliken (tableau III.2).

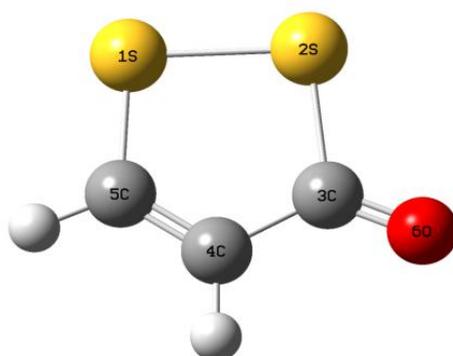


Figure III.1 : Conformation 3D de 3*H*-1,2-dithiole-3-one (GaussView 3.09).

Tableau III.1 : Résultats de calcul des longueurs des liaisons, les angles de valence et les angles de torsion de 3*H*-1,2-dithiole-3-one.

	Paramètres	Ab initio/HF 6-311++G(d,p)	DFT/B3LYP 6-311++G(d,p)
Longueur de liaison (Angstrom)	O6-C3	1,177	1,202
	S2-S1	2,084	2,106
	S2-C3	1,807	1,858
	C3-C4	1,469	1,456
	S1-C5	1,74	1,737

**CHAPITRE III ÉTUDE DES PROPRIETES STRUCTURALES,
ELECTRONIQUES DE 1,2-DITHIOLE-3-ONE ET SES DERIVES**

	C5-C4	1,324	1,345
Angle de valence (degré)	S1-S2-C3	95,99	95,699
	S2-S1-C5	94,027	94,100
	S1-C5-C4	120,239	120,362
	O6-C3-C4	127,619	129,507
	S2-C3-C4	111,792	110,595
	O6-C3-S2	120,589	119,898
	C5-C4-C3	117,953	119,244
Angle de torsion (degré)	C3-S2-S1-C5	0	0
	S1-S2-C3-O6	180	180
	S1-S2-C3-C4	0	0
	S2-S1-C5-C4	0	0
	S1-C5-C4-C3	0	0
	O6-C3-C4-C5	180	180
	S2-C3-C4-C5	0	0

CHAPITRE III ÉTUDE DES PROPRIÉTÉS STRUCTURALES, ELECTRONIQUES DE 1,2-DITHIOLE-3-ONE ET SES DERIVES

D'après les résultats obtenus, on peut noter une bonne corrélation entre les valeurs calculées et expérimentales pour les paramètres géométriques.

Les distances des deux liaisons S1-C5 et S2-C3 sont presque identiques ; cette légère différence est due à l'effet stérique. Les longueurs des liaisons C3-C4 et C4-C5 avec une différence de 3 Å environ montre la fixation des liaisons, c'est-à-dire, la localisation des liaisons et l'absence de conjugaison. La longueur de la liaison S1-S2 est proche de la longueur de 2,08 donnée par Pauling pour une simple liaison S-S [10]. Toutes les longueurs des liaisons observées du cycle dans la molécule indiquent la localisation des électrons π de notre système.

Les longueurs de liaisons montre que les valeurs obtenues par la DFT sont supérieures à celle calculées par la méthode Ab initio ce qui est connu déjà avec d'autres séries de composés soufrés [11-14].

Les valeurs des angles dièdres de cycle dans cette molécule, sont presque 0,00 et 180 degré d'où on peut déduire la géométrie de 3H-1,2-dithiole-3-one est plane.

Les valeurs des charges atomiques calculées par la méthode ab initio sont similaires à celles calculées par la méthode DFT.

Tableau III.2 : Résultats de calcul des charges de Mulliken de 3-H-1,2-dithiole-3-one.

Atomes	Ab initio/HF 6-311++G(d,p)	DFT/B3LYP 6-311G++(d,p)
S1	-0.391	-0.293
S2	0.245	0.191
O6	-0.302	-0.246
C3	0.119	0.112
C4	-0.483	-0.487
C5	0.270	0.246

Les orbitales frontières HOMO et LUMO de l'état fondamental du D3O sont représentées dans la figure III.2. On peut constater que, d'une part, l'orbitale moléculaire HOMO se concentre principalement sur l'atome O6 et sur le cycle de dithioleone avec une certaine distribution le long des liaisons S1-C5 et S2-C3-C4, d'autre part, l'orbitale moléculaire LUMO se répartie sur toute la molécule avec une certaine délocalisation le long de C3-C4. Cette distribution des orbitales frontières montre l'absence de la délocalisation des électrons π dans notre système.

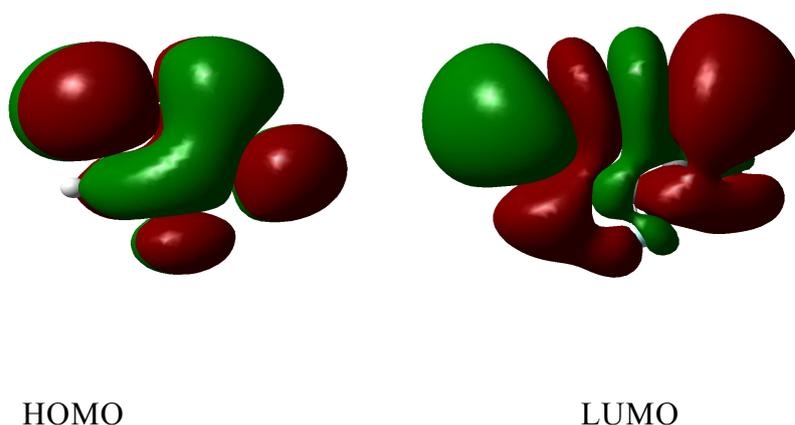


Figure III.2 : Représentation des orbitales frontières HOMO et LUMO de D3O.

III.4. Étude de l'effet de la substitution sur le noyau de base de 3H-1,2-dithiole-3-one

Pour étudier l'effet de la substitution sur les paramètres électroniques et énergétiques et leur influence sur la stabilité et la réactivité chimique de la molécule étudiée, deux séries de molécules substituées ont été étudiées (figure III.3). La première série comporte des molécules substituées par des substituants électrodonneurs (méthyles et

CHAPITRE III ÉTUDE DES PROPRIÉTÉS STRUCTURALES, ELECTRONIQUES DE 1,2-DITHIOLE-3-ONE ET SES DERIVÉS

éthyles) et la deuxième série comporte des molécules substituées par des substituants électroattracteurs (fluore et chlore).

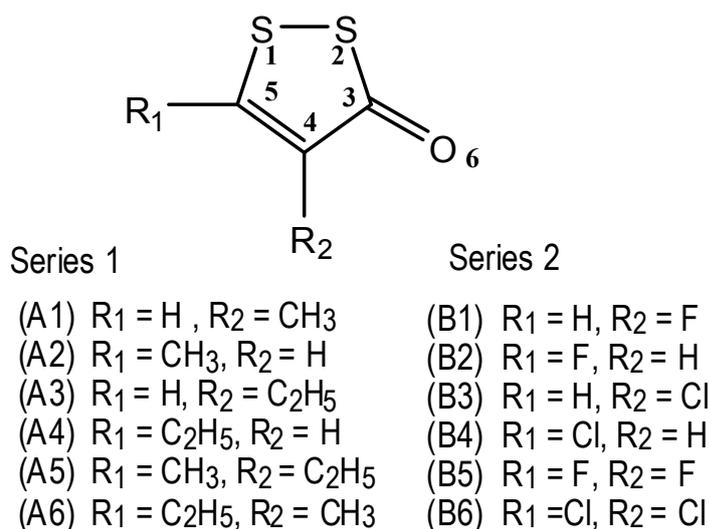


Figure III.3: Les deux séries des 1,2-dithiole-3-ones substitués.

Le tableau III.3 présente les résultats calculés des 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 occupée) et la différence ΔE entre les énergies des orbitales HOMO et LUMO. Le tableau III.3 présente également les valeurs calculées de moment dipolaire μ .

Les paramètres HOMO, LUMO, ΔE et μ ont été calculés par la méthode DFT (B3LYP6-311G++(d,p)) en utilisant le logiciel Gaussian 03, par contre la chaleur de formation a été calculée par la méthode semi-empirique PM3 avec l'utilisation de logiciel HyperChem8.03

**CHAPITRE III ÉTUDE DES PROPRIETES STRUCTURALES,
ELECTRONIQUES DE 1,2-DITHIOLE-3-ONE ET SES DERIVES**

Tableau III.3: Résultats de calcul des paramètres énergétiques et le moment dipolaire des dérivés de 1,2-dithiole-3-one.

Composé	H_f (kcal/mol)	-HOMO (a.u.)	-LUMO (a.u.)	ΔE (a.u.)	μ (D)
D3T 1,2-dithiole-3-one	3.757	0.252	0.079	0.173	3.816
A1 5-methyl-1,2dithiole-3-one	-3.838	0.237	0.118	0.119	4.703
A2 4-methyl-1,2dithiole-3-one	-5.281	0.236	0.120	0.116	3.650
A3 5-ethyl-1,2dithiole-3-one	-8.393	0.235	0.117	0.118	4.861
A4 4-ethyl-1,2dithiole-3-one	-9.507	0.236	0.120	0.116	3.538
A5 4-methyl-5-ethyl-1,2dithiole-3-one	-17.046	0.230	0.113	0.117	4.541
A6 5-methyl-4-ethyl-1,2dithiole-3-one	-16.624	0.231	0.113	0.118	4.375
B1 5-Fluoro-1,2dithiole-3-one	-29.153	0.253	0.140	0.113	2.596
B2 4-Fluoro-1,2dithiole-3-one	-35.071	0.249	0.137	0.112	4.076
B3 5-Chloro-1,2dithiole-3-one	1.700	0.251	0.134	0.117	2.976
B4 4-Chloro-1,2dithiole-3-one	-0.762	0.248	0.135	0.113	3.908
B5 Difluoro-1,2dithiole-3-one	-67.777	0.259	0.152	0.107	3.320
B6 Dichloro-1,2-dithiole-3-one	-2.732	0.253	0.142	0.115	3.238

H_f : chaleur de formation calculée par la méthode PM3.

HOMO : orbitale moléculaire plus haut occupée.

LUMO : orbitale moléculaire plus bas inoccupée.

ΔE : gap énergétique EHOMO-ELUMO .

μ : moment dipolaire.

HOMO, LUMO et μ calculés par la méthode DFT/ B3LYP 6-311G++(d,p).

CHAPITRE III ÉTUDE DES PROPRIETES STRUCTURALES, ELECTRONIQUES DE 1,2-DITHIOLE-3-ONE ET SES DERIVES

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

Pour la substitution par un électrodonneur, la chaleur de formation diminue approximativement de 8 kcal/mol pour chaque addition d'un groupement méthyle et 12 kcal/mol pour chaque addition d'un groupement éthyle.

Dans le cas du D3O monosubstitué par un groupement électrodonneur, le 4-ethyl-1,2-dithiole-3-one (composé A4) montre la charge positive maximale sur le carbone C3 (0.215) donc une attaque nucléophile est favorable sur ce carbone C3 (Tableau III.4).

Ce résultat est conforter par le gap énergétique HOMO-LUMO le plus bas (0,116) (tableau III.3) se qui montre la réactivité chimique du composé A4.

La charge atomique négative sur l'atome de soufre S1 augment considérablement pour les dérivés méthyléniques et éthyléniques étudiés. Dans le même sens la charge atomique positive sur le soufre S2 augmente, sauf les composés A2 et A4. Par contre on observe que la charge atomique négative sur l'atome d'oxygène O6 diminue (Tableau III.4).

Tableau III.4: Valeurs des charges de Mulliken de 1,2-dithiole-3-one et ses dérivés (série 1).

Composé	D3O	A1	A2	A3	A4	A5	A6
S1	-0.293	-0.721	-0.309	-0.782	-0.356	-0.857	-0.948
S2	0.191	0.422	0.053	0.516	0.011	0.271	0.238
O6	-0.246	-0.204	-0.199	-0.210	-0.213	-0.197	-0.201
C3	0.112	-0.210	0.169	-0.455	0.215	0.214	0.537
C4	-0.487	0.192	0.219	0.556	0.048	-0.085	-0.182
C5	0.246	0.387	-0.287	0.075	0.071	0.611	0.818

CHAPITRE III ÉTUDE DES PROPRIETES STRUCTURALES, ELECTRONIQUES DE 1,2-DITHIOLE-3-ONE ET SES DERIVES

C-methyl 4	-	-	-0.747	-	-	-0.903	-
C-methyl 5	-	-0.654	-	-	-	-	-0.453
C-1'-ethyl 4	-	-	-	-	-0.454	-	-0.779
C-2'-ethyl 4	-	-	-	-	-0.728	-	-0.756
C-1'-ethyl 5	-	-	-	-0.334	-	-0.033	-
C-2'-ethyl 5	-	-	-	-0.655	-	-0.704	-

Les charges atomiques calculées par la méthode DFT/ B3LYP 6-311G++(d,p).

Quand l'écart énergétique HOMO-LUMO est élevé, l'écoulement des électrons à l'état d'énergie plus élevée est difficile, ce qui rend la molécule dur et moins réactif. D'autre part, le gap énergétique HOMO-LUMO plus faible, a pour conséquence un écoulement facile des électrons, ce qui rend la molécule molle, ceci gouverné par le principe de HSAB (Hard Soft Acid and Base)[15].

Dans le cas des dithioleones disubstitués par un méthyle et un éthyle, le composé A6 présente une charge maximale (0.537) sur le carbone C3 et écart énergétique HOMO-LUMO faible (0,118) (tableaux III.3 et III.4). Le carbone C3 est un site préférentiel pour l'attaque nucléophile.

Nous notons également que les substituants alkyles (méthyle et éthyle) ont un effet sur l'énergie des orbitales frontières. La présence de ces groupes dans la structure des 1,2-dithiole-3-ones provoque la diminution des énergies des orbitales LUMO et une augmentation des énergies des orbitale HOMO (Tableau III.3).

CHAPITRE III ÉTUDE DES PROPRIÉTÉS STRUCTURALES, ELECTRONIQUES DE 1,2-DITHIOLE-3-ONE ET SES DERIVES

III.4.2. Effet d'un substituant électroattracteur (chlore et fluore)

Dans ce travail, nous avons également étudié l'effet des substituants électroattracteurs (fluore et chlorure) sur la stabilité et la réactivité chimique des 1,2-dithiole-3-ones.

Pour la substitution par un électroattracteur, la chaleur de formation diminue approximativement de 3 kcal/mol pour chaque addition d'un chlore et de 33 kcal/mol pour chaque addition d'un fluore.

Tableau III.5: Valeurs des charges de Mulliken de 1,2-dithiole-3-one et ses dérivés (série 2).

Composé	D3O	B1	B2	B3	B4	B5	B6
S1	-0.293	-0.018	-0.212	-0.449	-0.302	0.018	-0.489
S2	0.191	0.133	0.158	0.308	0.110	0.124	0.203
O6	-0.246	-0.216	-0.210	-0.200	-0.186	-0.210	-0.170
C3	0.112	0.059	0.207	-0.404	-0.124	0.273	-0.206
C4	-0.487	-0.143	-0.563	-0.023	-0.000	-0.315	-0.247
C5	0.246	-0.033	0.373	0.016	0.084	0.256	-0.214
Cl4	-	-	-	-	0.419	-	0.620
Cl5	-	-	-	0.508	-	-	0.504
F4	-	-	-0.107	-	-	-0.110	-
F5	-	-0.039	-	-	-	-0.036	-

Les charges atomiques calculées par la méthode DFT/ B3LYP 6-311G++(d,p).

Dans les dérivés mono-substitués du fluore et du chlorure, le carbone C-5 dans le 4-fluoro-1,2-dithiole-3-one (B2), présente une charge positive maximale (0.373), il est privilégié pour subir une

CHAPITRE III ÉTUDE DES PROPRIETES STRUCTURALES, ELECTRONIQUES DE 1,2-DITHIOLE-3-ONE ET SES DERIVES

attaque nucléophile. Le composé (B2) lui même présente un gap énergétique HOMO-LUMO le plus faible (0,112) donc il est prévu pour être le plus réactif chimiquement (Tableau III.3).

Dans les dérivés de fluore et de chlorure disubstitués, le difluoro-1,2-dithiole-3-one (composé B5) est plus réactif que le dichloro-1,2-dithiole-3-one (composé B6), cela expliquer par le plus faible gap énergétique HOMO-LUMO (0.107) (Tableau III.3).

Le compose B5 est prévu pour être plus réactif chimiquement, ce composé présente un gap énergétique HOMO-LUMO le plus faible (0.107) parmi tous les composés D3O étudiés (Tableau III.3) on note aussi que la présence d'un substituant électroattracteur : chlore et fluore baisse les énergies des orbitales frontières HOMO et LUMO la diminution est plus importante pour l'énergie de l'orbitale LUMO (Tableau III.3).

III.5. Conclusion

Les résultats obtenus de calcul par les méthodes ab initio et la théorie de la fonctionnelle de la densité nous permet de déterminer plusieurs propriétés moléculaires de 3H-1,2-dithiole-3-one.

La comparaison structurale et électronique de noyau de base de D3T présente des résultats similaires entre les résultats expérimentaux et les différentes méthodes de calcul.

Les méthodes PM3, ab initio (HF/6-311++G (d,p)) et DFT (B3LYP/6-311++ G(d,p)) peuvent être utilisés pour prédire la réactivité chimique des molécules étudiées et pour déterminer l'effet de la substitution sur les propriétés énergétiques et électroniques des molécules substituées. L'étude de la substitution sur le noyau de base de 1,2-dithiole-3-one montre une influence de la nature des groupes substituants, donneurs (méthyl, éthyl) et accepteurs (fluore, chlorure) sur les propriétés énergétiques et électroniques de noyau de base.

Le composé B5 est prévu pour être le plus réactif chimiquement avec un gap énergétique HOMO-LUMO le plus faible (0.107) parmi tous les systèmes D3O étudiés on note aussi que la présence d'un substituant attracteur : chlore et fluore baisse les énergies des orbitales frontières HOMO et LUMO, la diminution est plus importante pour l'énergie de l'orbitale LUMO.

CHAPITRE III ÉTUDE DES PROPRIETES STRUCTURALES, ELECTRONIQUES DE 1,2-DITHIOLE-3-ONE ET SES DERIVES

Références bibliographiques

- [1] P. Bultinck, Computational Medicinal Chemistry for Drug Discovery, Dekker, New York, **2004**.
- [2] C.J. Cramer, Essentials of Computational Chemistry, John Wiley & Sons Ltd, England, **2004**.
- [3] HyperChem (Molecular Modeling System) Hypercube, Inc., 1115 NW4th Street, Gainesville, FL32601; USA, **2005**.
- [4] J. Smith; M. Karplus, *Journal of the American Chemical Society*. 114 (**1992**) 801.
- [5] J.J.P. Stewart, *J.Comp. Chem.*, **10**, (**1989**).221
- [6] M.J. Frisch; G.W. Trucks; H.B. Schlegel; G.E. Scuseria; M.A. Robb; J.R. Cheeseman; G. Scalmani; V. Barone; B. Mennucci; G.A. Petersson; H. Nakatsuji; M. Caricato; X. Li; H.P. Hratchian; A.F. Izmaylov; J. Bloino; G. Zheng; J.L. Sonnenberg; M. Hada; M. Ehara; K. Toyota; R. Fukuda; J. Hasegawa; M. Ishida; T. Nakajima; Y. Honda; O. Kitao; H. Nakai; T. Vreven; J.A. Montgomery; J.J.E. Peralta; F. Ogliaro; M. Bearpark; J.J. Heyd; E. Brothers; K.N. Kudin; V.N. Staroverov; R. Kobayashi; J. Normand; K. Raghavachari; A. Rendell; J.C. Burant; S.S. Iyengar; J. Tomasi; M. Cossi; N. Rega; J.M. Millam; M. Klene; J.E. Knox; J.B. Cross; V. Bakken; C. Adamo; J. Jaramillo; R. Gomperts; R.E. Stratmann; O. Yazyev; A.J. Austin; R. Cammi; C. Pomelli; J.W. Ochterski; R.L. Martin; K. Morokuma; V.G. Zakrzewski; G.A. Voth; P. Salvador; J.J. Dannenberg; S. Dapprich; A.D. Daniels; Ö. Farkas; J.B. Foresman; J.V. Ortiz; J. Cioslowski. D. J. Fox, *Gaussian, Inc., Wallingford CT*, . (**2009**).
- [7] G. Boucekkine, *Méthodes de la chimie quantique*, Techn. Ing., AF6050, **2007**.
- [8] F. Jensen; J. Wiley, *Introduction to Computational Chemistry*, Chichester., Angleterre, **1999**.
- [9] C.H. Wei, *Acta Crystallogr.*, C41, (**1985**)1768.
- [10] C.H. Wei, *Acta Crystallogr.*, C42, (**1986**)1836.

**CHAPITRE III ÉTUDE DES PROPRIETES STRUCTURALES,
ELECTRONIQUES DE 1,2-DITHIOLE-3-ONE ET SES DERIVES**

- [11] B. Ma, J.-H. Lii, H.F. Schaefer III, N.L. Allinger, *J. Phys.Chem.* 100, **(1996)** 8763.
- [12] P.J. Stephens, F.J. Devlin, C.F. Chabalowski, M.J. Frisch, *J.Phys. Chem.*, 98, **(1994)** 11623.
- [13] A.A. El-Azhary, *Spectrochim. Acta* ,52A , **(1996)** 33.
- [14] J. Fabian a, K. Herzog, *Vibrat. Spectrosc.*, 16 , **(1998)** 77.
- [15] G.L. Miessler, D. A. Tarr, *Inorganic Chemistry*, 2nd edition, Prentice-Hall Upper Saddle River, NJ, USA, **1999**.

Chapitre IV

**Etude de la relation structure-
propriétés / Activité d'une série de
molécules bioactives des dérivés de
1,2-dithiole-3-one**

Chapitre IV

Etude de la relation structure-propriétés / Activité d'une série de molécules bioactives des dérivés de 1,2-dithiole-3-one

IV.1. Introduction

L'activité biologique d'une molécule dépend en outre de sa constitution chimique et de sa structure tridimensionnelle qui déterminent ses interactions avec un récepteur. Une meilleure connaissance des relations structure-activité permet de rationaliser la mise au point d'agents thérapeutiques nouveaux.

Celle-ci repose sur le développement et l'utilisation de techniques expérimentales d'analyse structurale telles que la radiocristallographie (RX) et la résonance magnétique nucléaire (RMN) d'une part, et de techniques théoriques permettant de visualiser, de manipuler les structures et d'effectuer des calculs pour caractériser leurs propriétés conformationnelles et électroniques d'autre part. La modélisation moléculaire est un outil informatique indispensable aux chimistes pour concevoir de nouvelles molécules et essayer de faire des prédictions sur l'activité biologique de composés nouveaux.

En 1868, Crum-Brown et Fraser [1] publiaient une équation qui est considérée depuis comme la première formulation générale en QSAR. Leurs travaux sur différents alcaloïdes ont montrés que l'alkylation sur un atome d'azote basique, donnant un ammonium quaternaire, faisait varier l'effet biologique de façon significative. Ils en ont déduit que l'activité physiologique était fonction de la structure moléculaire chimique .

Plus tard, Richet[2] a découvert que la toxicité de certains composés organiques était inversement proportionnelle à leur solubilité dans l'eau.

A la fin du 19ème siècle, Meyer[3] et Overton[4], ont indépendamment observé une relation linéaire entre la lipophilie et l'activité biologique des narcotiques[5].

Fühner[6] a montré par la suite que l'activité, pour une série de narcotiques homologues, augmentait en fonction de la progression géométrique de la série de composés, ceci montrant l'importance de la contribution d'additivité de groupements fonctionnels pour l'activité biologique.

Les méthodes QSAR ont ensuite rapidement évolué dans les années 1950 avec Bruice, Kharasch et Winzler [7]. En 1962 Hansen [8] a donné une relation de type Hammett, montrant une corrélation entre la toxicité des acides benzoïques substitués et les constantes électroniques s des substituants.

$$\text{Log } 1/C = 1.454 (\pm 0.42) s + 1.787 (\pm 0.17)$$

L'année 1964 est considérée comme le début des méthodes QSAR modernes. Des travaux importants, de Hansch et al. et Free et al., apportent indépendamment deux nouvelles méthodes QSAR, qui seront appelées par la suite l'analyse de Hansch [9] et l'analyse de Free Wilson [10]. La réelle percée de la méthode QSAR résultera de la combinaison des différents paramètres physicochimiques de manière linéaire comme par exemple cette équation :

$$\text{Log } 1/C = a \text{ Log } P + b s + \dots + \text{constante}$$

Depuis 30 ans, on dénombre environ mille équations de Hansch et quelques 500 équations de Free Wilson. Ces méthodes ont connu un succès certain tout en étant limitées par le nombre de variables utilisées pour décrire les composés.

Par la suite, la méthode « partial least squares » (PLS)[11] a permis de traiter de nombreux descripteurs moléculaires. Les méthodes de régression classiques telle que la méthode de régression linéaire doivent tenir compte du fait que le nombre de variables doit être inférieur au nombre d'individus.

Maintenant, des méthodes 3D comme l'étude CoMFA (Comparative Molecular Field Analysis) [12] ou l'analyse des indices de similarité moléculaire

avec le logiciel ASP (Automated Similarity Package) [13] permettent de traiter les relations structure-activité en trois dimensions ; c'est du 3D QSAR.

Les molécules biologiquement actives sur un récepteur donné se ressemblent, on parle même de mimétiques pour les dénommer. Il est donc fort utile de pouvoir comparer de façon quantitative à quel point des molécules peuvent se ressembler ou différer, tant au point de vue stérique, que lipophile et électrostatique.

IV.2. Paramètres caractérisant la structure moléculaire

IV.2.1. Volume et surface moléculaire

Le volume moléculaire est souvent calculé par la méthode des grilles [14]. Le volume d'un atome est déterminé à partir de rayon de Van der Waals R donné par :

$$\frac{4}{3}\pi R^3$$

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

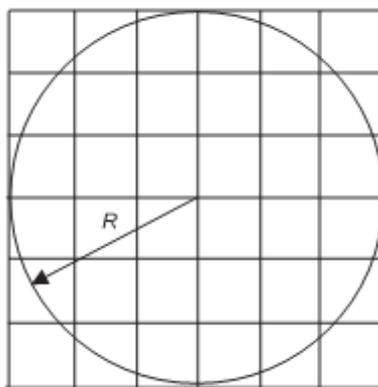


Figure IV.1: Atome entouré par une grille.

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

$$\frac{V}{8R^3} = \frac{n_a}{n}$$

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

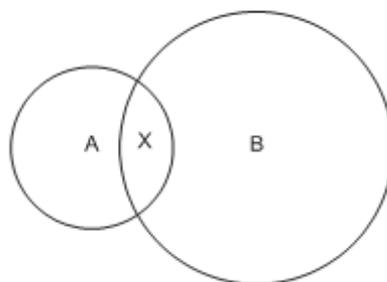


Figure IV.2: Atomes A, B et la zone de recouvrement X.

Nous savons que le volume de l'atome A est donné par

$$\frac{4}{3}\pi R^3$$

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

Il existe des méthodes similaires pour l'estimation de la surface moléculaire.

IV.2.2. Polarisabilité et réfractivité molaire

La polarisabilité d'une molécule est définie par la capacité de son système électronique de se déformer par un champ électrique externe, il joue un rôle important dans la modélisation de nombreuses propriétés moléculaires et des activités biologiques [15].

Une molécule très polarisée peut donner des attractions fortes avec d'autres molécules. La polarisabilité d'une molécule peut également améliorer sa solubilité aqueuse [16].

La réfractivité molaire (MR) est un critère important dans la mesure des facteurs stériques. Elle est généralement désignée comme une simple mesure du volume occupé soit par un atome individuel ou par un groupe d'atomes [17]. La réfractivité molaire est particulièrement importante dans une situation où le substituant possède les électrons π ou les doublets électroniques libres.

La réfractivité molaire est donnée par la relation suivante :

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

où

n : indice de réfraction.

MW : masse moléculaire.

d: densité.

MW/d : volume.

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

La détermination expérimentale de la polarisabilité basée sur l'équation de Lorentz-Lorentz [17]. Cette équation établit une relation entre l'indice de réfraction d'une molécule et sa polarisabilité (α). La forme générale de cette équation est donnée par :

$$MR = \frac{(n^2 - 1)}{(n^2 + 2)} \cdot \frac{MW}{d} = \frac{4\pi}{3} N\alpha$$

IV.2.3. Energie d'hydratation

La liaison hydrogène (ou liaison H) est de type électrostatique (charge partielle, dipôle) et stérique entre deux groupements d'une même molécule ou de deux molécules voisines.

La liaison hydrogène joue un rôle primordial dans solubilité des molécules médicamenteuse et leurs interactions avec les récepteurs biologiques [18].

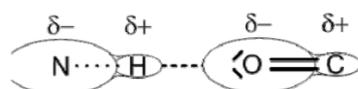


Figure IV.3 : La liaison hydrogène.

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

Les liaisons hydrogènes sont à la fois plus longues et plus faibles que les liaisons covalentes établies entre les mêmes atomes. La solubilité des substances dans un milieu aqueux dépend fortement de leur capacité de former des liaisons hydrogènes avec l'eau.

Hine et Mookerjee ont proposé un modèle qui considère que l'énergie libre des interactions entre les petites molécules et l'eau peut être estimée par une fonction additive de leurs groupes constitutifs [19].

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

$$\Delta G_{\text{Hyd}} = \sum_{i=1}^N \Delta G_{\text{fr}_i}$$

où ΔG_{fr_i} est l'énergie libre d'hydratation du fragment i , N est le nombre total de fragments dans la molécule.

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

$$\Delta G_{\text{Hyd}_{\text{aro}}} = n \times \Delta G_{\text{C=C}} - m \times 1.8$$

où n est le nombre de doubles liaisons dans la représentation de Kekulé, et m le nombre des centres aromatiques du système, par exemple:

dans le benzène $n = 3$ et $m = 1$.

dans le naphthalène $n = 5$ et $m = 2$.

Ce qui donne les valeurs -1.05 et -2.1 kcal/mole de l'énergie d'hydratation pour ces molécules respectivement.

IV.2.4. Logarithme de Coefficient de partition (Log P)

Le partage d'une molécule entre une phase aqueuse et une phase lipidique conditionne en partie ses propriétés biologiques telles que le transport, le passage à travers les membranes, la biodisponibilité (distribution et accumulation), l'affinité pour un récepteur et la fixation par une protéine, l'activité pharmacologique ou encore la toxicité.

Depuis les travaux de Collander à la fin des années 1950, puis ceux du groupe de Hansch quelques années plus tard, le coefficient de partage P d'une molécule dans un système biphasique constitué de deux solvants non-miscibles (le plus souvent le système n-octanol/eau), est reconnu pour sa faculté à mimer le passage de cette molécule à travers les membranes biologiques. Pour des solutions diluées, ce coefficient de partage n-octanol/eau est le rapport de la concentration d'une molécule de soluté dans le n-octanol sur sa concentration dans l'eau lorsque le système biphasique est en équilibre [20].

$\log P$, est l'un des paramètres largement utilisées dans des études de relations structure-activité quantitatives (QSARs) dans les sciences pharmaceutiques, biochimiques, toxicologiques et dans les sciences de l'environnement. La lipophilie intéresse donc tout autant la communauté qui étudie les problèmes de santé humaine que celle qui est impliquée dans les problèmes de l'environnement.

Un médicament doit être caractérisé par une balance correcte entre ses propriétés hydrophiles et hydrophobes. Pendant leur parcours à travers du corps, les molécules médicamenteuses doivent se dissoudre dans les milieux aqueux de

cytoplasme et des liquides extracellulaires ainsi que dans le milieu apolaires de la membrane cellulaire (figure IV.4). Ainsi, la solubilité dans des milieux à la fois polaires et apolaires joue un rôle important dans la disponibilité et de la distribution des médicaments.

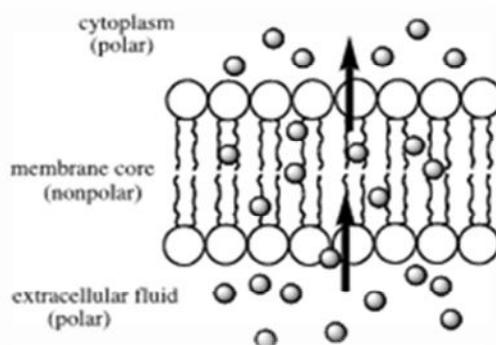


Figure IV.4 : Polarité des différents milieux cellulaires.

Le coefficient de partage d'une substance chimique entre deux phases non miscibles est le rapport des concentrations à l'équilibre du composé dans la phase organique apolaire et la phase aqueuse.

Le solvant organique couramment utilisés pour mesurer expérimentalement le coefficient de partage des molécules médicamenteuses est le 1-octanol.

Le coefficient de partage P se calcule de la manière suivante:

$$\text{Log P} = \frac{\text{Concentration du composé en solution dans l'octanol}}{\text{Concentration du composé en solution dans l'eau}}$$

La phase aqueuse est habituellement tamponnée à pH 7,4.

Log P, est souvent appelée la constante de lipophilie d'une molécule.

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

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

La plupart des méthodes expérimentales de détermination de $\log P$ souffrent du même inconvénient, à savoir que leur domaine d'application est relativement étroit. D'autre part, du fait de la nature intrinsèque de certaines molécules, leurs $\log P$ sont inaccessibles à l'expérience. C'est le cas en particulier des surfactants qui ont tendance à s'accumuler à l'interface du système biphasique au lieu de se disperser dans les deux phases [20]. Enfin, dans le domaine de la conception assistée par ordinateur ou dans le domaine de la chimie combinatoire, les chercheurs travaillent sur des modèles moléculaires avant même que les molécules aient été synthétisées. Ceci explique le succès des nombreuses méthodes d'estimation de $\log P$ qui ont été décrites dans la littérature depuis plus de trente ans. Les plus anciennes sont des méthodes fragmentales dans lesquelles une molécule est divisée en fragments prédéfinis et les contributions correspondantes sont sommées pour conduire à une valeur estimée du $\log P$ [21,22].

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

On peut mesurer $\log P$ expérimentalement pour un composé donné sans et avec le substituant X en utilisant l'équation suivante:

$$\Pi_X = \log P_X - \log P_H$$

- ❖ Une valeur positive de π indique que le substituant est plus hydrophobe que l'hydrogène.
- ❖ Une valeur négative signifie que moins hydrophobe que l'hydrogène.

La méthode de Rekker permet de calculer le coefficient de partage octanol/eau. Elle consiste à décomposer la molécule en fragments à chacun desquels on attribue une lipophilie f appelée constante fragmentale hydrophobe.

La formule générale de Rekker est donnée par:

$$\log P = \sum f + k \cdot CM$$

avec k entier et CM = 0, 219 (l'entier k dépend du type d'interaction).

IV.3. Les propriétés « drug-like »

La découverte de nouveaux médicaments (« drug discovery ») est un processus extrêmement long et fastidieux. Les différentes étapes sont illustrées de façon schématique dans la Figure IV.5. Au cours des phases successives, des milliers de molécules doivent être triées et sélectionnées, pour aboutir à un nombre très restreint de candidats. Pour chaque nouveau médicament, le temps passe depuis la première étape, au cours de laquelle une cible biologique pertinente dans un processus pathologique donnée est identifiée, jusqu'à la mise sur le marché d'un composé tourne autour d'une moyenne d'environ 12 à 14 ans.



Figure IV.5 : Etapes du processus de découverte des médicaments

Quelle que soit l'origine des composés criblés, la construction d'une base de molécules implique généralement l'application d'un certain nombre de filtres employés pour s'assurer que les molécules possèdent des propriétés compatibles avec une application biologique.

On parle de propriétés « drug-like ». Les bases de ces caractéristiques ont été établies par Lipinski et al. à travers la « rule-of-five » ou « règle des cinq ». Elles décrivent de façon simple quelques indicateurs de la biodisponibilité qui sont la masse moléculaire, la lipophilicité et le nombre de donneurs et

d'accepteurs de liaison hydrogène [23]. Ces règles ont évolué depuis pour répondre aux nouvelles connaissances dans les domaines de la pharmacodynamique et de la pharmacocinétique, mais le principe est resté le même, à savoir établir un certain nombre de critères permettant de réduire la base de ligands à l'essentiel, ce qui revient idéalement à sélectionner uniquement des molécules pertinentes biologiquement, tout en n'en excluant aucune [24-26].

Lipinski a défini un ensemble de règles permettant d'estimer la biodisponibilité d'un composé par voie orale à partir de sa structure bidimensionnelle (2D). Ces règles concernant les propriétés physico-chimiques ont été définies après l'analyse de 2245 médicaments commercialisés ou en phase finale de développement:

- Le poids moléculaire du composé ne doit pas être supérieur à 500u.m.a.
- Le logarithme décimal du coefficient de partage eau / 1-octanol, noté logP, doit être inférieur à 5.
- Le nombre de donneurs de liaisons hydrogène doit être inférieur à 5.
- Le nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène doit être inférieur à 10.

Les composés dont les propriétés physico-chimiques ne satisfont pas au moins 2 des règles sont fortement susceptibles de présenter des problèmes d'absorption ou de perméabilité.

La « règle des 5 » a été mise au point à partir de composés administrables par voie orale ayant passé avec succès la phase II des tests cliniques. Ce n'est donc pas une méthode pour distinguer les composés étant potentiellement des médicaments de ceux n'en étant pas, mais plutôt une méthode pour identifier les composés ayant une faible absorption ou une faible perméabilité.

IV.4. Résultats et discussion**IV.4.1 Etude des propriétés QSAR de la série des molécules bioactives des dérivés de 1,2-dithiole-3-ones**

Plusieurs dérivés de 1,2-dithiole-3-one présentent des propriétés importantes. Leur utilisation est plus importante dans le domaine de l'agronomie, comme insecticides, en biologie comme des inhibiteurs et en médecine dans le traitement du rhumatisme. Dans le but d'étude de l'effet de substitution sur les propriétés physicochimiques des 1,2-dithiole-3-ones, nous avons sélectionné une série bioactives de dérivés de 1,2-dithiole-3-one [27-29]. Ces molécules bioactives sont représentées dans le tableau IV.1. Les structures correspondantes sont représentées dans la figure IV.5.

Tout d'abord, les 27 dérivés sélectionnés de 1,2-dithiole-3-one ont été optimisés par la méthode de mécanique moléculaire (champ de force MM+) en utilisant le logiciel HyperChem 8.03.

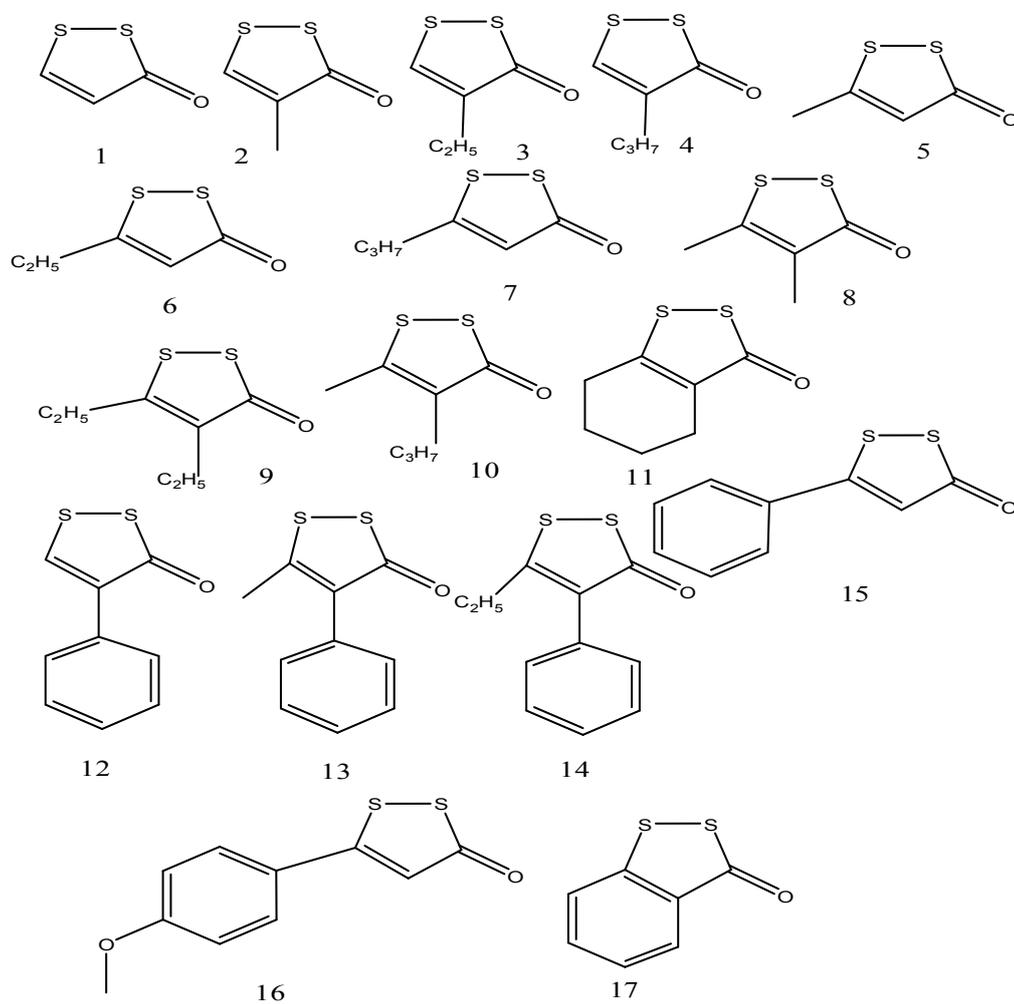
En suite, le module "propriétés QSAR" de l'HyperChem 8.03 a été utilisé pour calculer les paramètres suivants: la polarisabilité (Pol) [30], le coefficient de partage octanol/eau (log P), [31-34], l'énergie d'hydratation (HE) [35-37], le volume moléculaire (MV) [38], la surface moléculaire (SAG) et le poids moléculaire (MW) [39].

Les résultats de calculs des paramètres physicochimiques de la série sélectionnée sont représentés dans le tableau IV.2.

Tableau IV.1: Série bioactive des 1,2-dithiole-3-ones.

systeme	Dithioleone	Référence
1	3H-1,2-dithiole-3-one	[27]
2	4-methyl-3H-1,2-dithiole-3-one	[27]
3	4-ethyl-3H-1,2-dithiole-3-one	[27]
4	4-propyl-3H-1,2-dithiole-3-one	[27]
5	5-methyl-3H-1,2-dithiole-3-one	[27]
6	5-ethyl-3H-1,2-dithiole-3-one	[27]
7	5-propyl-3H-1,2-dithiole-3-one	[27]
8	4,5-dimethyl-3H-1,2-dithiole-3-one	[27]
9	4,5-diethyl-3H-1,2-dithiole-3-one	[27]
10	6-methyl-4-propyl-3H-1,2-dithiole-3-one	[27]
11	4,5,6,7-tetrahydro-3H-benzo[c][1,2] dithiole-3-one	[27]
12	4-phenyl-1,2-dithiole-3-one	[27]
13	5-methyl-4-phenyl-1,2-dithiole-3-one	[27]
14	5-ethyl-4-phenyl-1,2-dithiole-3-one	[27]
15	5-phenyl-1,2-dithiole-3-one	[27]
16	5-(4-methoxy phenyl) 3H-1,2-dithiole-3-one	[27]
17	3H-benzo[c][1,2] dithiole-3-one	[27]
18	3-oxo-3H-1,2-dithiole-5-carbaldehyde	[28]
19	4-methyl-3-oxo-3H-1,2-dithiole-5-carbaldehyde	[28]
20	4-ethyl-3-oxo-3H-1,2-dithiole-5-carbaldehyde	[28]
21	3-oxo-4-phenyl-3H-1,2-dithiole-5-carbaldehyde	[28]

22	4-methoxy-3-oxo-3H-1,2-dithiole-5-carbaldehyde	[28]
23	4-chloro-3-oxo-3H-1,2-dithiole-5-carbaldehyde	[28]
24	5-acetyl-3H-1,2-dithiole-3-one	[29]
25	5-acetyl-4-methyl-3H-1,2-dithiole-3-one	[29]
26	5-acetyl-4-ethyl-3H-1,2-dithiole-3-one	[29]
27	5-acetyl-4-phenyl-3H-1,2-dithiole-3-one	[29]



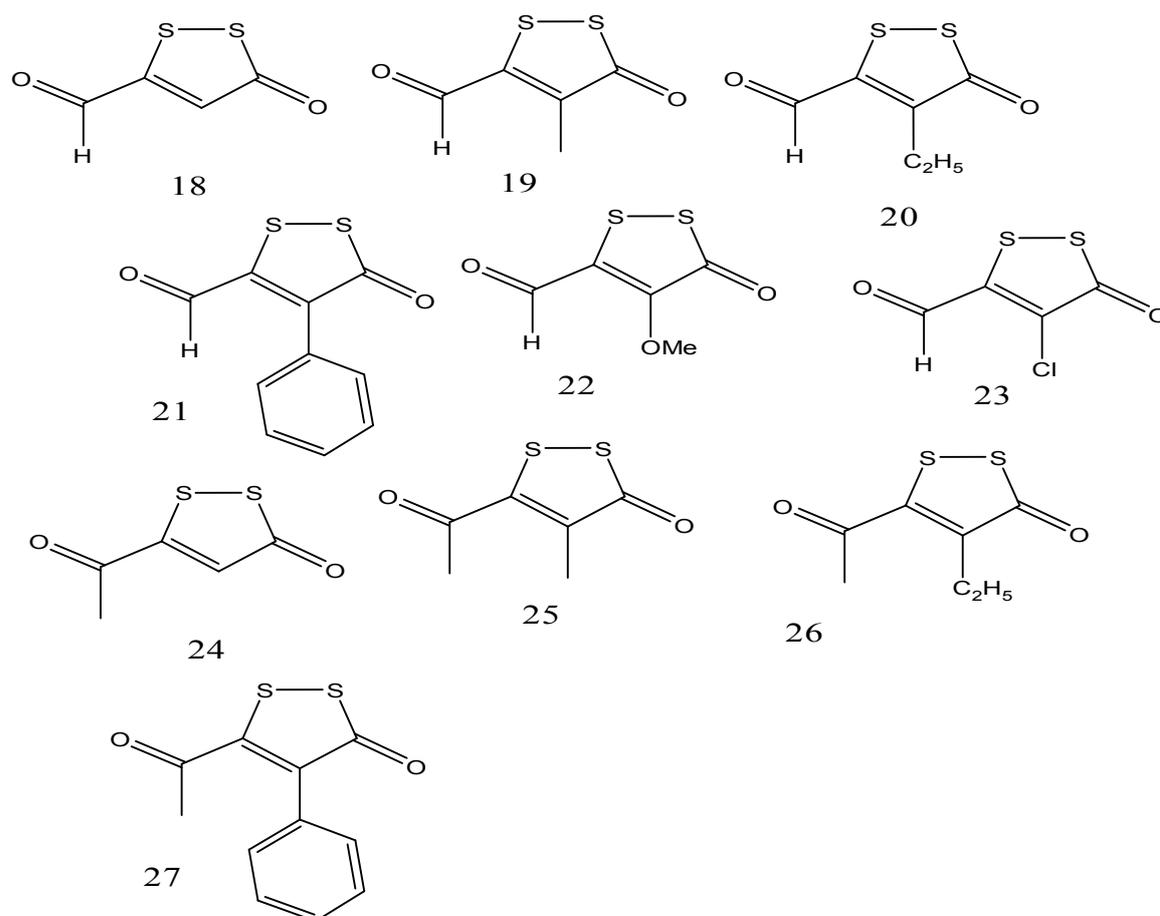


Figure IV.6 : Structure chimique des dérivés de 1,2-dithiole-3-one.

Tableau IV.2: Propriétés physicochimiques des dérivés de 1,2-dithiole-3-one.

Dithioleone	Volume Moléculaire (Å ³)	Surface Moléculaire (Å ²)	Masse Moléculaire (uma)	coefficient de Partage (log P)	L'énergie d'Hydratation (kcal/mol)	Polarisabilité (Å ³)
1	308.44	225.37	118.17	0.57	-3.3	11.40
2	377.26	265.17	132.20	0.85	-2.15	13.23
3	427.07	289.82	146.22	1.25	-1.88	15.07
4	481.88	321.19	160.25	1.65	-1.51	16.90

5	379.50	268.11	132.20	0.60	-1.83	13.23
6	432.31	295.73	146.22	1.07	-1.44	15.07
7	484.96	325.08	160.25	1.47	-0.98	16.90
8	424.45	288.56	146.22	0.88	-1.15	15.07
9	522.17	335.62	174.28	1.75	-0.66	18.74
10	525.48	340.84	174.25	1.67	-0.65	18.74
11	484.16	319.61	172.26	1.24	-1.35	17.97
12	534.35	344.89	194.27	1.31	-4.59	21.06
13	577.15	365.07	208.29	1.33	-3.63	22.89
14	625.25	393.46	222.32	1.80	-3.02	24.73
15	537.50	384.15	194.27	1.27	-3.92	21.06
16	616.37	446.12	224.29	0.28	-5.50	23.53
17	452.26	300.11	168.23	0.87	-3.94	17.58
18	382.33	270.32	146.18	-0.36	10.78	13.32
19	487.84	288.65	160.21	-0.08	9.74	15.16
20	475.53	311.76	174.23	0.31	8.84	16.99
21	588.63	371.06	222.28	0.37	3.83	22.98
22	452.83	306.59	176.21	-1.23	6.22	15.79
23	421.36	288.81	180.62	-0.46	9.26	15.25
24	424.43	292.35	160.21	0.60	-2.48	15.16
25	471.84	313.34	174.23	0.88	-2.14	16.99
26	521.78	338.50	188.26	1.27	-1.69	18.83
27	629.76	392.14	236.30	1.33	-4.42	24.81

La polarisabilité et la réfractivité molaire augmentent relativement avec la taille et le poids moléculaire des 1,2-dithiole-3-ones étudiés (Tableau IV.2). Ce résultat est en accord avec la formule de Lorentz-Lorenz qui donne une relation entre polarisabilité, la réfractivité molaire et le volume [17].

Cette relation montre que la réfraction molaire et la polarisabilité sont proportionnelles avec le volume et la masse moléculaire.

La surface et le volume moléculaire des systèmes dithioleones étudiés présentent des valeurs plus importantes par rapport aux molécules plus polaires comme les lipopeptides ou les beta-lactamines. Par exemple, Deleu et al. utilisant Tammo software pour les surfactins C13, C14 et C15 dont la structure est similaire aux macrolides [40]. Ils ont trouvé que leurs surfaces varient entre 129 et 157 Å² [41], par contre pour les dithioleones, les surfaces varient de 225 à 446 Å². Ces dithioleones ont une variation considérable de la distribution en volume, en particulier pour les composés 27,14 et le composé 16 ayant, respectivement, les volumes: 629.76, 625.25 et 616.37 Å³ (Tableau IV.2). L'énergie d'hydratation la plus importante on valeur absolue, est celle du composé 18 (10.78 kcal/mol) et la plus faible est celle du composé 16 (-5.50 kcal/mol) (Tableau IV.2).

En effet, dans les milieux biologiques, les molécules polaires se trouvent entourés par les molécules d'eau. Des liaisons hydrogènes s'établissent entre les molécules 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 interagissent avec l'atome d'hydrogène. Les premiers correspondent aux complexes avec la liaison hydrogène la plus forte. Ces molécules hydratées sont au moins partiellement déshydratées avant et lors de leurs interactions. Ces interactions d'énergies faibles, qu'on observe en particulier avec les récepteurs biologiques, sont généralement réversibles [42].

Un guide général pour l'absorption gastro-intestinale optimale par perméabilité de diffusion passive après l'administration par voie orale est d'avoir un Log P modéré (intervalle 0-3). Dans cet intervalle, il existe la bonne balance

de la perméabilité et la solubilité. Les composés ayant un faible log P sont plus polaires et ont une mauvaise perméabilité dans la bicouche lipidique [43]. Les composés ayant un Log P supérieur sont plus non polaires et ont une faible solubilité aqueuse. Par conséquent, tend à favoriser l'absorption et rend les composés plus sensibles au métabolisme et/ou à la clairance biliaire.

La lipophilicité augmente proportionnellement avec le caractère d'hydrophobicité du groupe Substituant. D'après les résultats (Tableau VI), La majorité des composés étudiés présentent des valeurs optimales de Log P (entre zéro et trois), qui varient entre 0.28 et 1.80 , ces molécules ont une bonne absorption intestinale dû à une bonne balance entre la solubilité et la perméabilité par diffusion passive. En fait, le métabolisme est minimisé à cause de la faible fixation avec les enzymes métaboliques.

Les composés: 18, 22 et 23 présentent un faible coefficient de partage ; Log P : -0.36, -1.23 et -0.46 (Tableau IV.2), respectivement. Ces composés offrent une bonne solubilité mais une mauvaise absorption et pénétration dans le cerveau, à cause de la faible perméabilité à diffusion passive. En outre, ces molécules tendent à être libérées fortement par voies biliaire [43], en raison de leur polarité. Ces composés peuvent avoir aussi, une perméabilité para cellulaire si leur poids moléculaire est faible.

IV.4.2. Application de la règle de cinq ou règle de Lipinski

Le terme “Drug-likeness” apparaitre comme un coefficient pour étudier on basant sur les propriétés moléculaires d’un composé qui influent sa pharmacodynamique et pharmacocinétique et permettre d’optimiser son absorption, distribution, métabolisme et élimination (ADME) dans le corps humain autant que médicament [44,25]. Les conditions empiriques pour satisfait la règle de Lipinski et manifeste une bonne biodisponibilité orale impose un équilibre entre la solubilité aqueuse d’un composé et sa perméabilité par diffusion passive dans les différentes membranes biologiques.

Ces paramètres permettent de déterminer l'absorption orale ou la perméabilité de la membrane qui se produit lorsque la molécule évalué suit la règle de cinq de Lipinski, la masse moléculaire ≤ 500 u.m.a, le coefficient de partage octanol-eau $\log P \leq 5$, liaison hydrogène donneurs, atomes d’azote ou oxygène avec un ou plusieurs atomes d’hydrogènes ≤ 5 et liaison hydrogène accepteurs, atomes d’azote ou oxygène ≤ 10 .

Les molécules qui ne réalisent pas une de ces conditions présentent des violations et peuvent y avoir des problèmes de biodisponibilité orale. Cette règle stabilise quelques paramètres structurales on basant sur la prédiction théorique de la biodisponibilité, et souvent utilisée pour la recherche de nouveaux médicaments. D’autre part, des familles de composés qui font substrat de transporteurs biologiques comme les antibiotiques, les antifongales, les vitamines, et les glycosides cardiaque, font l’exceptions de cette règle [23].

Les calculs des paramètres structurales de la règle de Lipinski, mené dans le (Tableau IV.3), montrent que tous les composés de la série des dérivés dithioleones étudiées suivent la règle de Lipinski de cinq, on peut conclure que ces composés sont prévus a avoir une bonne biodisponibilité orale.

Tableau IV. 3: Règle de cinq de Lipinski pour des dérivés dithioleones.

Composé	MW (Da)	logP	HBD	HBA	No. violations
1	118.17	0.57	0	1	0
2	132.20	0.85	0	1	0
3	146.22	1.25	0	1	0
4	160.25	1.65	0	1	0
5	132.20	0.60	0	1	0
6	146.22	1.07	0	1	0
7	160.25	1.47	0	1	0
8	146.22	0.88	0	1	0
9	174.28	1.75	0	1	0
10	174.25	1.67	0	1	0
11	172.26	1.24	0	1	0
12	194.27	1.31	0	1	0
13	208.29	1.33	0	1	0
14	222.32	1.80	0	1	0
15	194.27	1.27	0	1	0
16	224.29	0.28	0	2	0
17	168.23	0.87	0	1	0
18	146.18	-0.36	0	2	0
19	160.21	-0.08	0	2	0
20	174.23	0.31	0	2	0
21	222.28	0.37	0	2	0
22	176.21	-1.23	0	3	0
23	180.62	-0.46	0	2	0
24	160.21	0.60	0	2	0
25	174.23	0.88	0	2	0
26	188.26	1.27	0	2	0
27	236.30	1.33	0	2	0

IV.5.Conclusion

Dans cette étude, la majorité des composés étudiés, sauf les composés 18, 19, 22 et 23, ont un Log P dans la plage des normes (intervalle 0-3), ces composés ont pour conséquence une meilleure distribution dans les tissus c'est-à-dire une bonne solubilité et une perméabilité efficace. Tous les critères de la règle de la Lipinski sont vérifiés pour la série des molécules étudiée.

Références bibliographiques

- [1] Crum Brown, A.; Fraser, T.R. *Trans. Roy. Soc. Edinburgh*, 151-203 (1868-69), 693.
- [2] Richet, M.C. *Compt. Rend. Soc. Biol. (Paris)*, 45(1893), 775.
- [3] Meyer, H. *Arch. Exp. Path. Pharm.* 42 (1899) ,109.
- [4] Overton, E. *Studien über die Narkose, zugleich ein Beitrag zur allgemeinen Pharmakologie*, Fischer, G., Jena, 1901.
- [5] a) Lipnick, R. L. *Trends Pharmacol. Sci.* 7,(1986), 161.
b) Lipnick, R. L. *Trends Pharmacol. Sci.* 10,(1989), 265.
- [6] Fühner, H.; Neubauer, E. *Arch. Exp. Path. Pharm.*, 56 (1907), 333.
- [7] Bruice, T.C.; Kharasch, N.; Winzler, R.J. *Arch. Biochem. Biophys.* 1956, 62, 305-317.
- [8] Hansen, O.R. *Acta Chem. Scand.* 1962, 16, 1593-1600.
- [9] Hansch, C.; Fujita, T. *J. Am. Chem. Soc.* 1964, 86, 1616-1626.
- [10] Free Jr, S.M.; Wilson, J.W. *J. Med. Chem.* 1964, 7, 395-399.
- [11] Wold, S.; Ruhe, A.; Wold, H.; Dunn III, W.J. *SIAM J. Sci. Stat. Comput.* 1984, 5, 735-743.
- [12] Cramer III, R. D.; Patterson, D.E.; Bunce, J.D. *J. Am. Chem. Soc* 110,(1988), 5959.
- [13] ASP V3.0 Oxford Molecular Ltd, The magdalen Centre, Oxford Science Park, Sandford on Thames, Oxford OX4 4GA, United Kingdom.
- [14] A. Hinchliffe, *Molecular Modeling for Beginners*, JohnWiley & Sons Ltd, United Kingdom, 2008.
- [15] J. Wang, X.Q. Xie, T. Hou, X. Xu, *J. Phys. Chem.*,111, (2007) 4443.
- [16] S. Qaneinasab, Z. Bayat, *J. Chem. Pharm. Res.*, 3, (2011) 561.
- [17] G.L. Patrick, H.D. Winter, W. Langenaeker, J.P. Tollenaere, *Computational Medicinal Chemistryfor Drug Discovery*,Marcel Dekker, New York, 1995.
- [18] M. Autin Ludovic, Thèse de Doctorat, Analyse des systèmes tenase et prothrombinase par bioinformatique structurale: prédiction de complexes

- macromoléculaires et proposition d'agents anti-coagulants, Université Paris 5, **2005**.
- [19] G. Pépe, G. Guiliani, S. Loustalet, P. Halfon, *Eur. J. Med. Chem.*, **37**,865 (2002).
- [20] A. Carpy, Importance de la lipophilie en modélisation moléculaire, *Analisis*, **27** (1999).
- [21] R. Mannhold; G. Poda; C. Ostermann; I.Tetko, *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 98 (2009) 861.
- [22] H. Kubinyi, *Quantitative Structure-Activity Relationships*. 21 (2002) 348.
- [23] C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney, *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 23, (1997) 3.
- [24] P.D. Leeson, B. Springthorpe, The influence of drug-like concepts on decision-making in medicinal chemistry. *Nat Rev Drug Discov* **6**, (2007). 881.
- [25] G. Vistoli, A. Pedretti, B. Testa, *Drug. Discov. Today*. 13, (2008) 285.
- [26] Judith Elkaim, *Drug Design In Silico Criblage Virtuel De Protéines à Visée Thérapeutique*, Thèse De Doctorat Université De Bordeaux 1 École Doctorale Des Sciences Chimiques ; **2011**.
- [27] M. Bona, P. Boudeville, O. Zekri, M. O. Christen, and J. L.Burgot, *J. Pharm. Sci.* 84(9), (1995) 1107.
- [28] S. Gargadennec, B. Legouin, and J. L. Burgo, *Phosphorus, Sulfur and Silicon*: 178 (2003) 1721.
- [29] Sylvain Gargadennec,¹ Gwenola Burgot,¹ Jean-Louis Burgot,¹ Raimund Mannhold,^{2,4} and Roelof F. Rekker, *Pharmaceutical Research*, Vol. 22, No. 6, (2005) 875.
- [30] R. Verma; A. Kurup; C. Hansch, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 13 (2005) 237.
- [31] W. Lyman, *Rosenblatt, Eds.; American Chemical Society: Washington. DC.* (1990) 1.
- [32] A. Sabljic; H. Guesten; J. Hermens.A. Opperhuizen, *Environmental Science & Technology*. 27 (1993) 1394.

-
- [33] C. Hansch; A. Leo, *Wiley: New York*. (1979).
- [34] T. Suzuki; Y. Kudo, *J Computer-Aided Mol Des.* 4 (1990) 155.
- [35] A. Khalafi; M. Soltani ; H. Mohabatkar; Z. Asrari; B. Hemmateenejad, *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* 13 (2005) 1931.
- [36] H. Liu; Y. Du; J. Kennedy, *Carbohydrate Polymers.* 68 (2007) 598.
- [37] G. Chudinov; D. Napolov; M. Basilevsky, *Chemical Physics.* 160 (1992) 41.
- [38] P. Leeson; A. Davis, *Journal of Medicinal Chemistry.* 47 (2004) 6338.
- [39] M. Yadav, *Bioinformation.* 7 (2011) 388.
- [40] TAMMO (Theoretical Analysis of Molecular Membrane Organization) Editions CRC Press, Boca Raton, Florida, USA (1995).
- [41] M. Deleu, Synthesis of surfactin derivatives and study their properties, Thesis Ph.D., FUSAGX, Belgium (2000).
- [42] L. B. Kier, *Molecular Orbital Theory in Drug Research*, Academic Press, New York (1981).
- [43] E.H.Kerns, L. Di, *Drug-like Properties: Concepts, Structure Design and Methods: from ADME to Toxicity Optimization*, Academic Press, USA, 2008.
- [44] C. Lipinski; F. Lombardo; B. Dominy; P. Feeney, *Advanced Drug Delivery Reviews.* 64, Supplement (2012) 4.

CONCLUSION GENERALE

Dans ce travail, nous avons présenté une étude computationnelle dans le champ d'application est a priori très étendu puisque les méthodes de la chimie théorique et informatique sont désormais capables de reproduire la plupart des grandeurs physico-chimiques ou de la réactivité de manière satisfaisante. Différentes méthodes de modélisation moléculaire ont été utilisées dans notre travail.

Nous avons décrit dans cette étude, les propriétés structurales et électroniques pour l'obtention d'une information suffisamment complète sur le noyau 1,2-dithiole-3-one. Les résultats obtenus seront comparés aux données expérimentales.

Les propriétés géométriques électroniques et énergétiques ont été déterminées en utilisant les différentes méthodes de calcul :HF/6-311G++ (d,p), et B3LYP/6-311G++ (d,p). La comparaison structurale, électronique de noyau de base D3O présente des résultats similaires entre les résultats expérimentaux et les différentes méthodes de calcul. Cette étude démontre que les calculs établis par la méthode DFT/B3LYP avec la base 6-311G ++(d,p) , présente une approche puissante pour comprendre la structure moléculaire des composés organiques de taille moyenne.

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 deux méthodes théoriques ab initio/HF et DFT/B3LYP.

En suite nous avons étudiés l'effet de la substitution sur les paramètres électroniques et énergétiques de noyau D3O ; les résultats montrent que la nature de type de substituant (donneur, accepteur) influe sur les paramètres électroniques et énergétiques de noyau de base du D3O. En effet, cette étude nous permet de prédire la réactivité chimique des dérivés de 1,2-dithiole-3-one.

Pour avoir l'effet de la substitution sur les paramètres électroniques et énergétiques et leur incidence sur la stabilité et la réactivité chimique du D3O, deux séries de molécules substituées ont été étudiées, l'effet de substitution sur le noyau en position C4 et C5.

Finalement une étude qualitative de la relation structure-propriétés / activités a été réalisée sur une série des dérivés de D3O. Les molécules étudiées présentent un intérêt pharmacologique ou bien biologique. La nature des groupements qui se lient sur le noyau de base des molécules étudiées affecte sur leurs propriétés physicochimiques et par conséquence sur leurs propriétés pharmacologiques. Tous les critères de la règle de la Lipinski sont vérifiés.

Résumé

Le présent travail comporte une recherche fondamentale et originale sur les dithioleones, dans le but est de prévoir la réactivité chimique et l'activité biologique des composés étudiés. Pour déterminer les paramètres structuraux, électroniques et énergétiques associés aux molécules étudiées nous avons utilisé les méthodes de modélisation moléculaire suivantes : PM3, ab initio (HF/6-311++G(d,p)) et DFT (B3LYP/6-311++G(d,p)).

L'effet de la substitution sur les paramètres électroniques et énergétiques du noyau de base du D3O a été étudié en fonction de la nature des substituants (donneurs ou accepteurs d'électrons). Cette étude nous aide à faire une comparaison, concernant la réactivité chimique, des dérivés de 1,2-dithiole-3-one. Les paramètres HOMO, LUMO, ΔE et μ ont été calculés par la méthode DFT (B3LYP 6-311G++(d,p)) en utilisant le logiciel Gaussian 03, par contre la chaleur de formation a été calculée par la méthode semi-empirique PM3 avec l'utilisation de logiciel HyperChem 8.03.

Une étude qualitative de la relation structure-propriétés/activité a été effectuée également pour une série bioactive de 27 dérivés de 1,2-dithiole-3-one.

Mots Clés : 1,2-dithiole-3-ones, modélisation moléculaire, analyse conformationnelle, ab-initio, DFT, QSAR

Abstract

The present work comports a fundamental and original research on dithiolones, the aim was to predict the chemical reactivity and the biological activity of studied compounds.

To determine the structurals, electronics and energetic parameters associates to studied molecules, we have used the following methods of molecular modeling: PM3, ab initio (HF/6-311++G (d, p)) et DFT (B3LYP/6-311++G (d, p)).

The substitution effect on the electronics and energetic parameters of the basic core of D3O was studied in function of the substituent natures (donors or acceptors of electrons). This study allows as comparing, from the chemical reactivity point of view, the 1,2-dithiole-3-one derivatives. The HOMO, LUMO, ΔE and μ parameters were calculated with DFT method (B3LYP 6-311G++(d,p)) by Gaussian 03 software, contrary the Heat of formation was calculated with the PM3 semi-empirical method using HyperChem 8.03 software.

A qualitative study of the structure Structure-Property Relationships has been carried out for 27 derivatives of 1,2-dithiole-3-one.

Keywords : 1,2-dithiole-3-ones, molecular modeling, conformational analysis, ab-initio, DFT, QSAR

ملخص:

في هذا العمل بحث أساسي وأصلي حول الدينيولونات، والهدف من ذلك هو توقع التفاعلية الكيميائية والنشاط البيولوجي للمركب المدروس ومشتقاته. من اجل تحديد المعايير الهيكلية، الإلكترونية والطاقوية للجزيئات المدروسة تم حسابها باستخدام طرق النمذجة الجزيئية التالية: PM3، ab initio (HF/6-311++G (d, p))، و DFT (B3LYP/6-311++G (d, p)).

تمت دراسة تأثير الاستبدال على المعايير الإلكترونية والطاقوية من على النواة الأساسية ل D3O بدلالة طبيعة المستبدلات (المانحة أو المكتسبة للإلكترونات). هذه الدراسة تساعدنا على مقارنة، من وجهة نظر التفاعلية الكيميائية، مشتقات 1،2-ثنائي الثيول-3-أون. لحساب المعايير التالية: HOMO، LUMO، ΔE و μ استخدمنا طريقة DFT (B3LYP/6-311++G (d, p)) باستخدام برنامج Gaussian 03، أما حرارة التشكل تحسب بالطريقة PM3 نصف امبيرية باستخدام برنامج HyperChem 8.03. وأجريت دراسة نوعية للعلاقة بين البنية والخصائص لسلسلة من المشتقات النشطة بيولوجيا من 1،2-ثنائي الثيول-3-أون.

الكلمات المفتاحية: 1،2-ثنائي الثيول-3-أون، النمذجة الجزيئية، DFT، QSAR.