

III-1-1. Comparaison structurale et électronique des noyaux de base

III-1-1-1. Etude du noyau de base des céphalosporines

Nous avons étudié en détail les paramètres structuraux et électroniques de la conformation privilégiée pour un exemple type du noyau de base des céphalosporines qui a la structure suivante (figure III-1) :

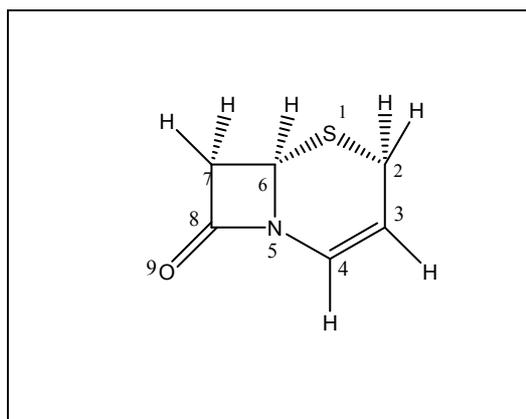


Figure III-1 : Schéma de base des céphalosporines

On a utilisé les méthodes de calcul théorique suivantes :

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

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

Les calculs visent les caractéristiques suivantes :

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

- La population électronique de chaque orbitale atomique par la méthode PM3 et la méthode Ab initio (annexe B).

Signalons enfin qu'il y a une similitude entre les résultats de calcul par la méthode Ab initio, et par la méthode de mécanique moléculaire pour le macrocycle.

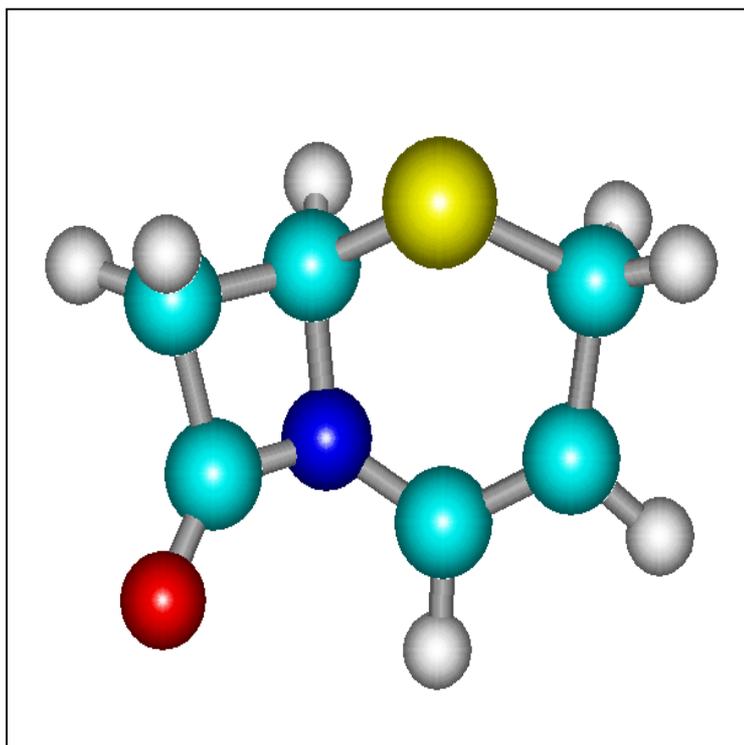


Figure III-2 : Structure de base des céphalosporines

Tableau III-1: Distances entre atomes en Å

Distance	MM+	PM3	Ab initio
S1-C2	1.8187	1.8255	1.8087
C2-C3	1.5072	1.4804	1.5253
C3-C4	1.3395	1.3414	1.3155
C4-N5	1.3438	1.4221	1.4320
N5-C6	1.4522	1.5200	1.4901
C6-S1	1.8125	1.8228	1.8051
C6-C7	1.5888	1.5486	1.5560
C7 -C8	1.5307	1.5282	1.5509
C8-O9	1.2028	1.1995	1.2061
C8-N5	1.3699	1.4798	1.4474

Tableau III-2: Angles de valence en degré

Angle	MM+	PM3	Ab initio
S1-C2-C3	111.867	115.633	113.028
C2-C3-C4	124.131	125.921	123.753
C3-C4-N5	122.160	124.422	122.971
C4-N5-C6	127.818	122.658	122.807
N5-C6-S1	109.620	116.841	114.367
N5-C6-C7	086.174	088.849	088.920
N5-C8-C4	122.733	123.434	126.689
C6-C7-C8	085.092	088.505	086.640
C7-C8-N5	091.443	091.126	090.689
O9-C8-N5	133.343	130.208	131.936
C7-C8-O9	134.895	138.658	137.375

Tableau III-3: Angles dièdres en degré

Angle	MM+	PM3	Ab initio
S1-C2-C3-C4	029.0083	025.5232	032.3542
S1-C6-C7 -C8	104.3350	116.9920	110.6240
S1-C6-N5 -C8	105.4720	116.2360	111.7450
S1-C6 -N5-C4	035.8554	016.0014	026.5003
C2-C3 -C4-N5	000.2177	003.1709	003.6474
C3-C4 -N5-C6	003.9171	008.4662	007.0547
C3-C4-N5-C8	128.5450	125.8470	131.0280
C4-N5 -C6-C7	147.1217	134.8360	144.8200
C4 -N5-C8-C7	150.1710	134.2270	142.3290
C4 -N5 -C8-O9	023.8669	046.6767	037.7968
N5 -C6-S1-C2	052.2888	035.7490	050.3667
N5-C6-C7-C8	005.2522	002.5157	006.1361
C6-C7-C8-O9	168.3210	178.4600	173.8210
O9-C8-N5-C6	167.9360	178.2710	173.5300

L'étude géométrique permet de voir clairement que le système B-lactamine pour le noyau de base des céphalosporines a un angle dièdre N5-C6-C7-C8 de 5.2522° par le calcul de la mécanique moléculaire, 2.5157° par la méthode PM3 et de 6.13610° par la méthode Ab initio. Concernant les distances atomiques, L'écart varie de 0.0033 Å à 0.0882 Å entre les résultats obtenus par les méthodes MM et Ab initio. Pour les angles de valences, l'écart varie de 0.754° à 4.948° entre les résultats obtenus par les méthodes MM et AB initio. Tandis que les angles dièdres, L'écart varie de 0.8839° à 13.9299° entre les résultats obtenus par les méthodes MM, et AB initio. Vu les résultats obtenus on conclut qu'il y a une similitude entre les résultats de calcul par les différentes méthodes.

On remarque aussi, que la valeur la plus élevée de la charge nette positive des atomes par la méthode PM3 est celle de carbone n° 8 (0.285871) et la valeur la plus négative est celle de l'atome d'oxygène du carbonyle (O9) (-0.274575) voir (annexe A); ceci s'explique par l'existence d'un dipôle très important dans la structure de la céphalosporine, et que la molécule de la céphalosporine est pseudo-plane.

III-1-1-2. Etude de l'oxazole

Nous avons étudié en détail les paramètres structuraux et électroniques de la conformation privilégiée pour un exemple type de l'oxazole qui a la structure suivante (figure III-3); il représente le noyau de base pour beaucoup d'oxazoles antibiotiques:

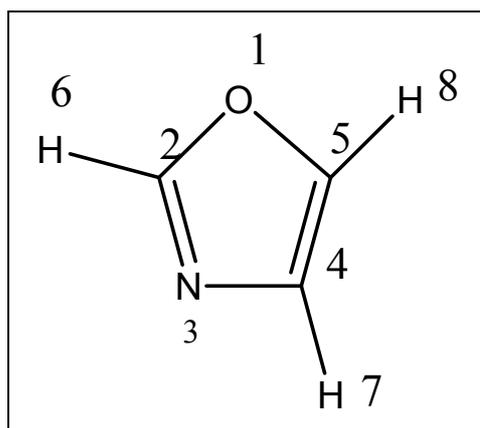


Figure III-3 : Schéma de l'oxazole

On a utilisé les méthodes de calcul théorique suivantes :

- Mécanique Moléculaire (MM) ;
- Dynamique moléculaire ;
- Mécanique quantique : - **Ab initio** : **Small**;
- Semi empirique : **PM3**.

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

Les calculs visent les caractéristiques suivantes :

- Les distances entre les atomes liés (Tableau III-4) ;
- Les angles de valence formés par trois atomes liés (Tableau III-5) ;
- Les angles dièdres formés par quatre atomes successifs (Tableau III-6) ;

- Les charges, les coordonnées et la masse de chaque atome par la méthode PM3 et la méthode Ab initio (annexe A) ;
- La population électronique de chaque orbitale atomique par la méthode PM3 et la méthode Ab initio (annexe B).

Signalons enfin qu'il y a une similitude de résultats entre les résultats de calcul par la méthode Ab initio (Small), et par la méthode de mécanique moléculaire pour ce macrocycle.

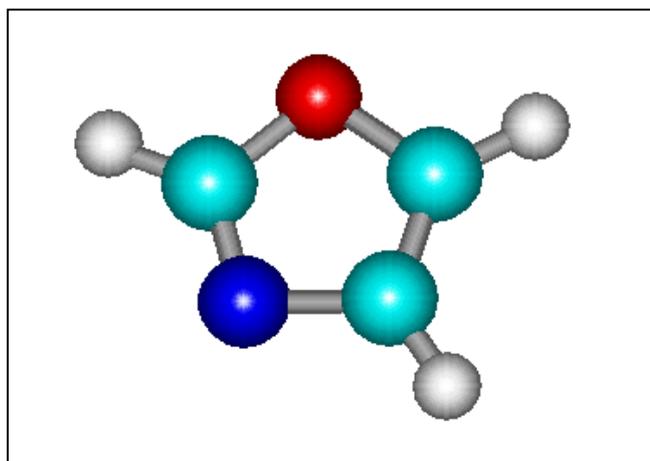


Figure III-4 : Structure de l'oxazole

Tableau III-4: Distances entre atomes en Å

Distance	MM+	PM3	Ab initio
O1-C2	1.3644	1.3720	1.3739
O1-C5	1.3512	1.3809	1.3897
C2-N3	1.2917	1.3258	1.2759
N3-C4	1.4114	1.4158	1.4179
C4-C5	1.3394	1.3684	1.3341

Tableau III-5: Angles de valence en degré

Angle	MM+	PM3	Ab initio
O1-C2-C5	106.170	107.011	104.985
O1-C2-N3	111.843	110.010	112.921
O1-C5-C4	110.183	108.551	107.640
C2-N3-C4	105.778	107.936	105.780
N3-C4-C5	107.978	106.492	108.673

Tableau III-6: Angles dièdres en degré

Angle	MM+	PM3	Ab initio
O1-C2-N3-C4	8.95405	0.00157	8.42645
C2-N3-C4-C5	6.38049	0.00259	0.00011
N3-C4-C5-O1	0.00019	0.00262	0.00010
C4-C5-O1-C2	0.00022	0.00172	5.01478
C5-O1-C2-N3	0.00019	0.00191	2.48329

L'étude géométrique permet de voir clairement que le système aza-diène pour l'oxazole a une forme S-CIS avec un angle dièdre C2-N3-C4-C5 = 6.38049° d'après le calcul de la mécanique moléculaire 0.00259° par la méthode PM3 et de 0.00011° par la méthode Ab initio. Concernant les distances atomiques, L'écart varie de 0.0053 Å à 0.0385 Å entre les résultats obtenus par les différentes méthodes MM et AB initio. Pour les angles de valences, l'écart varie de 0.002° à 2.543° entre les résultats obtenus par les différentes méthodes MM et AB initio. Tandis que les angles dièdres, L'écart varie de 0.00009° à 6.38038° entre les résultats obtenus par les différentes

méthodes MM et AB initio. Vu les résultats obtenus on conclut qu'il y a une similitude entre les résultats de calcul par les différentes méthodes.

III-2 -1. ETUDE DE L'EFFET DU SUBSTITUANT SUR LE SQUELETTE DE BASE DES CEPHALOSPORINES ET SUR L'OXAZOLE:

III-2 -1-1. INTRODUCTION

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

La modélisation moléculaire implique l'utilisation des méthodes de calcul théorique (mécanique moléculaire, dynamique moléculaire, mécanique quantique, semi empirique et QSAR) permettant de déterminer la géométrie d'une molécule et évaluer les propriétés physico-chimiques associées [2].

Les études théoriques s'orientent actuellement vers la conception rationnelle “ *Rational design* ” qui signifie que la connaissance des relations entre les propriétés physico-chimiques et la structure moléculaire, permet au scientifique de mettre au point de nouvelles molécules actives, avec une assez bonne anticipation [3,4].

La comparaison de l'activité biologique de certaines molécules et de leurs structures a permis d'établir dans de nombreux cas des corrélations entre les paramètres structuraux et les propriétés d'une molécule [2,5].

De nombreuses corrélations ont été établies entre l'activité biologique d'une molécule et la surface accessible de certains de ses substituants non polaires. La surface accessible et la lipophilie de groupements non polaires sont très étroitement liées [6,7].

La représentation volumique d'une molécule : forme, volume et surface accessible au milieu (solvant, récepteur), permet une approche de la complémentarité des interactions drogues-récepteur est assurée lorsqu'il y a ajustement optimal de la surface de contact des deux partenaires [8].

Cette partie du travail se place alors dans le contexte d'une recherche fondamentale sur la relation structure-activité dans des céphalosporines et des oxazoles antibiotiques, dans le but de contribuer à la conception de nouveaux antibiotiques pour lutter contre le phénomène qui a pris récemment de l'ampleur, qui est la résistance des bactéries aux antibiotiques.

III-2 -1-2 : substitution du noyau de base des céphalosporines

Afin d'étudier le rôle qui peut jouer un nouveau substituant sur la stabilité conformationnelle et son effet sur la réactivité chimique, on a introduit un radical méthyle dans diverses positions sur la céphalosporine (Figure III-5).

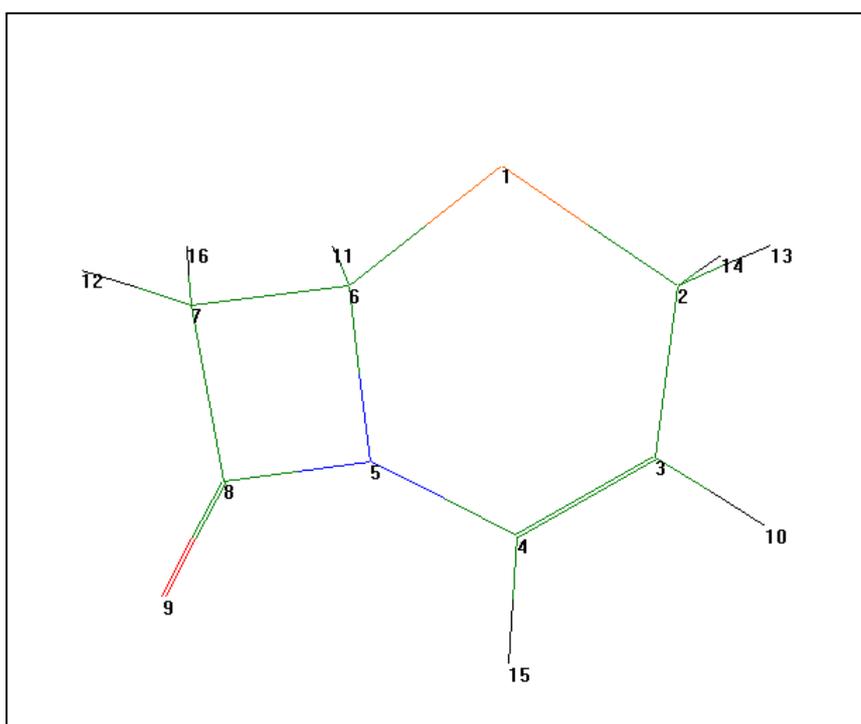


Figure III-5 : Schéma détaillé du noyau de base des céphalosporines.

Dans les céphalosporines mono substitués, le composé (3), méthyle-3céphalosporine présente le plus faible gap HOMO-LUMO (09,0561ev), donc il est le plus actif chimiquement (Tableau III-7).

Dans les céphalosporines disubstitués, le composé (11), diméthyl-3, 4 céphalosporine présente le plus faible gap HOMO-LUMO (08,9975 ev), donc il est le plus actif chimiquement (Tableau III-7).

Quand l'écart énergétique HOMO-LUMO est élevé, l'écoulement des électrons n'est pas facile, qui rend la molécule dure et moins réactive, par contre quand le gap énergétique HOMO-

LUMO est faible, a pour conséquence un écoulement facile des électrons, ce qui rend la molécule molle, ceci est gouverné par le principe de HSAB (Hard Soft Acid and Base).

Tableau III-7 : Valeurs énergétiques de céphalosporine et ses dérivés.

	composé	ΔH_f (kcal/mol)	HOMO (ev)	LUMO (ev)	ΔE (ev)	μ (debye)
1	céphalosporine	03.4871	-9.3147	-0.1575	9.1572	1.562
2	Méthyl-2(exo)	-00.0725	-9.3687	-0.1137	9.2550	1.729
3	Méthyl-3	-05.8388	-9.1939	-0.1378	9.0561	1.715
4	Méthyl-4	-04.9333	-9.2308	-0.0984	9.1323	1.510
5	Méthyl-7(exo)	-02.9254	-9.2825	-0.1339	9.1485	1.482
6	Méthyl-6	-01.9976	-9.2825	-0.1501	9.1324	1.873
7	Diméthyl-2(exo) ,3	-09.1947	-9.1932	-0.0982	9.0951	1.868
8	Diméthyl-2(exo) ,4	-08.4457	-9.3067	-0.0561	9.2506	1.669
9	Diméthyl-2(exo) ,7(exo)	-06.4819	-9.3415	-0.0891	9.2523	1.652
10	Diméthyl-2(endo) ,6	-05.1846	-9.2895	-0.1922	9.0973	1.960
11	Diméthyl-3,4	-13.2069	-9.0622	-0.0646	8.9975	1.690
12	diméthyl- 3,7(exo)	-12.2504	-9.1599	-0.1165	9.0434	1.606
13	Diméthyl-3,6	-11.3347	-9.1439	-0.1295	9.0143	1.992
14	Diméthyl-4,7(exo)	-11.3279	-9.2036	-0.0777	9.1259	1.446
15	diméthyl-4,6	-10.4112	-9.1892	-0.0921	9.0971	1.815
16	Diméthyl-6,7(exo)	-06.9775	-9.2452	-0.1259	9.1192	1.854

* ΔE : l'écart (LUMO-HOMO)

Dans le composé (3), méthyl 3 céphalosporine, les charges négatives, les plus importantes se trouvent sur l'oxygènes, mais le carbone C3 a la charge négative la plus importante (-0.174175), et l'orbital moléculaire HOMO de type π est localisé sur les deux carbones C3 et C4 (Figure III - 6); donc on il est préféré pour subir une attaque électrophile; ceci a pour conséquence la formation des céphalosporines sulfonés, halogénés et azotés en C3.

Le carbone C8 a une charge positive la plus grande (0.284634), ce carbone est privilégié de recevoir des attaques nucléophiles (Tableaux III-8 a).

Enfin, on remarque aussi que la céphalosporine substitué en C3 a une des valeurs les plus importantes du moment dipolaire, ceci est en accord avec l'expérience [9].

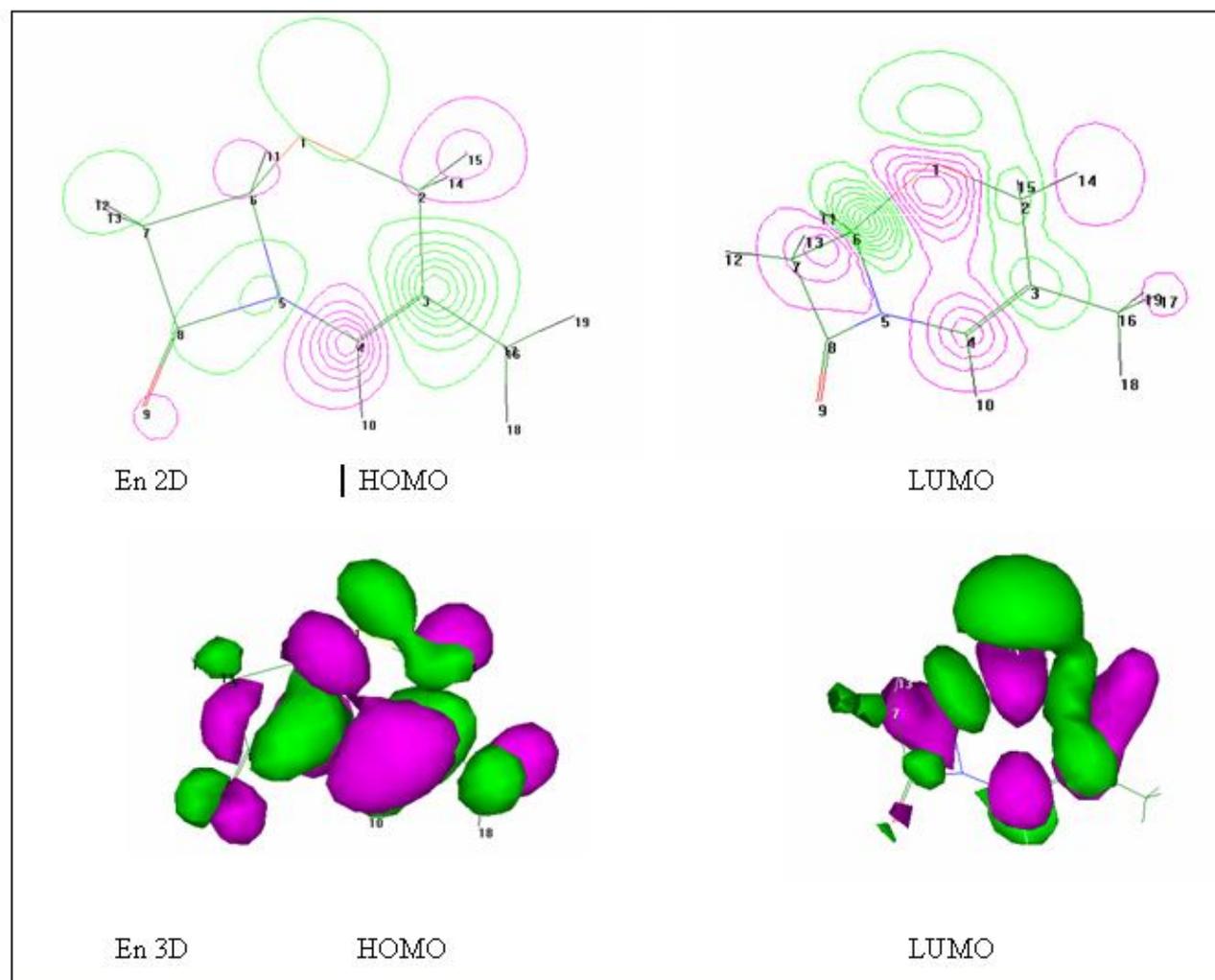


Figure III-6- : Les orbitales moléculaires HOMO et LUMO de la céphalosporine substituée enC3.par (PM3).

Dans le composé (11) diméthyl3, 4céphalosporine, les charges négatives les plus importantes se trouvent sur l'oxygène, mais le carbone C3 a la charge négative le plus importante (-0.182343) , et l'orbital moléculaire HOMO de type π est localisé sur les deux Carbones C3 et C4 (Figure III - 7); donc il est préféré pour subir une attaque électrophile; ceci a pour conséquence la formation des céphalosporines sulfonés, halogénés et azotés en C3.

Le carbone C8 a une charge positive la plus grande (0.287132), ce carbone est privilégié de recevoir des attaques nucléophiles (Tableaux III-8-b).

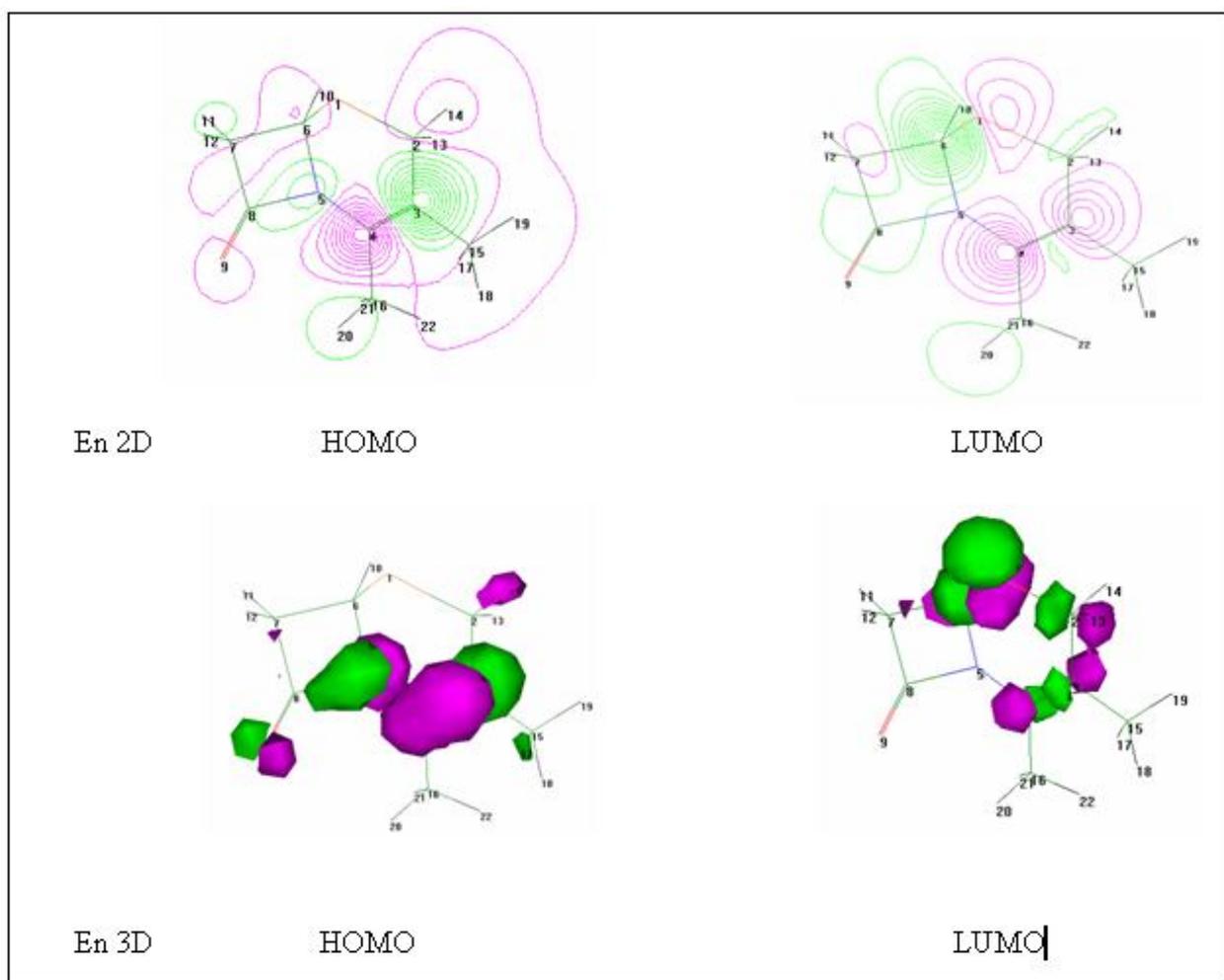


Figure III-7 : Les orbitales moléculaires HOMO et LUMO de la céphalosporine disubstituée en C3, C4 par (PM3).

Tableau III-8-a : Les charges nettes atomiques de l'anneau pour des composés 1-8

composé	1	2	3	4	5	6	7	8
soufre	-0.023402	-0.034683	-0.020094	- 0.023806	- 0.023129	-0.023863	-0.033010	- 0.035408
azote	-0.039348	-0.040075	-0.033589	-0.033808	- 0.038964	-0.347980	-0.033966	-0.034488
oxygène	-0.274575	-0.275240	-0.275265	-0.279243	-0.278854	-0.273440	-0.275785	-0.279901
Carbone2	-0.109627	-0.070320	-0.108054	-0.105488	-0.108699	-0.110114	-0.065653	-0.066926
Carbone3	-0.205323	-0.207520	-0.174175	-0.208325	-0.208325	-0.205579	-0.174655	-0.174655
Carbone4	-0.089772	-0.083605	-0.099773	- 0.054209	-0.086162	-0.090990	-0.095579	-0.048701
Carbone6	-0.149364	-0.148498	-0.151097	-0.145773	-0.108304	-0.155757	-0.150477	-0.143931
Carbone7	-0.136188	-0.134900	-0.136499	- 0.138557	-0.138945	-0.107781	- 0.135079	-0.137879
Carbone8	0.285871	0.286233	0.284634	0.288096	0.287620	0.281717	0.284355	0.288522
Méthyl2	-	-0.109941	-	-	-	-	-0.113343	-0.113343
Méthyl3	-	-	-0.055089	-	-	-	- 0.056390	-
Méthyl4	-	-	-	- 0.074093	-	-	-	- 0.075279
Méthyl6	-	-	-	-	-0.099822	-	-	-
Méthyl7	-	-	-	-	-	-0.099673	-	-

Tableau III-8-b : Les charges nettes atomiques des atomes de l'anneau des composés 9-16

composé	9	10	11	12	13	14	15	16
soufre	-0.037833	-0.035040	-0.019926	- 0.020778	- 0.020298	- 0.023355	- 0.024602	- 0.030180
azote	-0.039562	-0.035317	-0.033195	-0.028882	-0.033168	-0.033168	-0.029254	-0.107424
oxygène	-0.279195	-0.274068	-0.280687	-0.274018	-0.279603	-0.279603	-0.278473	-0.278118
Carbone2	-0.067485	-0.070711	-0.108796	-0.108487	-0.107073	-0.104602	-0.105927	-0.109938
Carbone3	-0.213094	-0.207941	-0.182343	-0.174304	-0.177284	-0.223027	-0.220171	-0.208269
Carbone4	-0.084856	-0.084791	-0.057426	-0.101165	-0.096059	-0.050761	-0.055207	-0.086927
Carbone6	-0.106053	-0.154828	-0.146743	-0.157168	-0.109781	-0.105122	-0.151762	-0.106130
Carbone7	-0.138722	-0.106592	-0.138558	- 0.108450	-0.139117	-0.141157	-0.141157	-0.107424
Carbone8	0.287720	0.282100	0.287132	-0.274018	0.286365	0.289643	0.284029	0.283281
Méthyl2	- 0.103225	-0.109941	-	-	-	-	-	-
Méthyl3	-	-	-0.063114	-0.113343	-0.054192	-	-	-
Méthyl4	-	-	- 0.079911	-	-	-0.074463	- 0.073436	-
Méthyl6	-0.100532	-	-	-	- 0.099794	- 0.101446	-	-0.099802
		0.099889						
Méthyl7	-	-	-	- 0.099608	-	-	- 0.099126	-0.101847

III-2 -1-3 : substitution du noyau de l'oxazole

Afin d'étudier le rôle qui peut jouer un nouveau substituant sur la stabilité conformationnelle et son effet sur la réactivité chimique, puis on a introduit un radical méthyle dans diverses positions sur l'oxazole (Figure III-8).

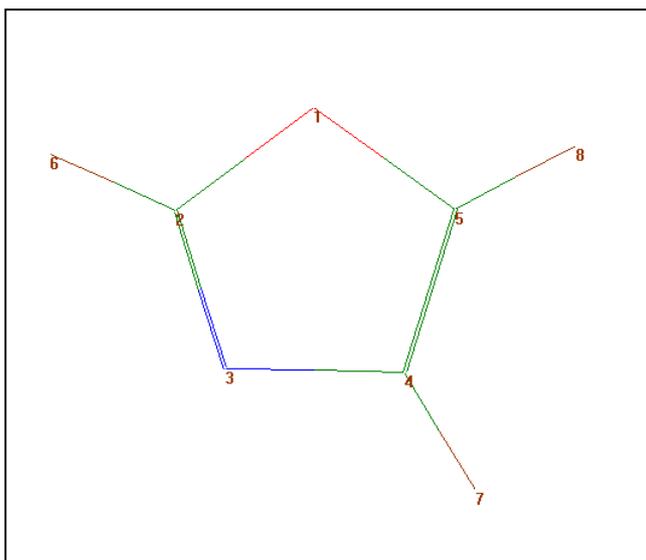


Figure III-8 : Schéma détaillé du macrocycle.

Tableau III-9 : Valeurs énergétiques de l'oxazole et ses dérivés par la méthode PM3

composé	système	ΔH_f (kcal/mol)	HOMO (ev)	LUMO (ev)	ΔE (ev)	μ (debye)
1	oxazole	-1.5882	-10.0270	0.2185	10.2456	1.695
2	Méthyl-2oxazole	-10.5817	-9.7357	0.2389	09.9746	1.624
3	Méthyl-4oxazole	-11.2254	-9.7604	0.2747	10.0351	1.505
4	Méthyl-5oxazole	-10.5594	-9.6951	0.2203	09.9155	2.003
5	Diméthyl-2,4oxazole	-20.1939	-9.5274	0.2924	09.8198	1.381
6	Diméthyl-2,5oxazole	-19.4997	-9.4484	0.2391	09.6875	1.867
7	Diméthyl-5,4oxazole	-19.9303	-9.4511	0.2604	09.7116	1.834
8	Triméthyl2, 5,4oxazole	-28.8300	-9.2431	0.2790	09.5221	1.656

* ΔE : écart (LUMO-HOMO)

Tableau III-10 : Valeurs énergétiques de l'oxazole et ses dérivés par la méthode AB-initio.

	composé	HOMO (ev)	HOMO (ev)	ΔE (ev)	μ (debye)
1	Oxazole	-9.984344	4.219438	14.203782	1.5235
2	Méthyl-2oxazole	-9.568225	4.396314	13.964539	1.2158
3	Méthyl-4oxazole	-9.613683	4.433715	14.047398	1.3891
4	Méthyl-5oxazole	-9.498780	4.388446	13.887226	2.1363
5	Diméthyl-2,4oxazole	-9.252533	4.592194	13.844727	0.8983
6	Diméthyl-2,5oxazole	-9.129287	4.544789	13.674076	1.7746
7	Diméthyl-5,4oxazole	-9.129325	4.604186	13.733511	1.9761
8	Triméthyl2, 5,4 oxazole	-8.80133	4.571617	13.372948	1.4500

* ΔE : écart (LUMO-HOMO)

La chaleur de formation démunie approximativement de (9.Kcal/mol) pour chaque addition d'un groupement méthyl.

Les charges nettes de l'azote et l'oxygène en valeurs absolues diminuent considérablement dans les oxazoles substitués par rapport aux oxazoles non substitués.

Dans les oxazoles mono -substitués, le composé (4), méthyl-5 oxazole présente la valeur maximale de la charge négative sur le carbone (4) (-0.152548) Tableau III-11 et Les orbitales moléculaires HOMO de type π sont localisés sur les quatre carbones C2, C3, C4 et C5 (Figure III-9); donc le composé (4) est préféré pour subir une attaque électrophile; ce qui a pour conséquence la formation des oxazoles sulfonés, halogénés et azotés en C4.

Ceci est encore supporté par le moindre espace d'énergie de HOMO-LUMO (09,9155 ev) par la méthode PM3 et (13.887226ev) par la méthode AB initio (Tableau III-9, III-10) lequel représente la réactivité chimique du composé, c à d, Quand l'écart énergétique HOMO-LUMO est élevé, l'écoulement des électrons n'est pas facile, qui rend la molécule dure et moins réactive, par contre quand le gap énergétique HOMO-LUMO est faible, a pour conséquence un écoulement facile des électrons, ce qui rend la molécule molle, ceci est gouverné par le principe de HSAB (Hard Soft Acid and Base).

Enfin, on remarque aussi que l'oxazole substitué en C5 a également la valeur maximale du moment dipolaire, ceci est en accord avec l'expérience [9].

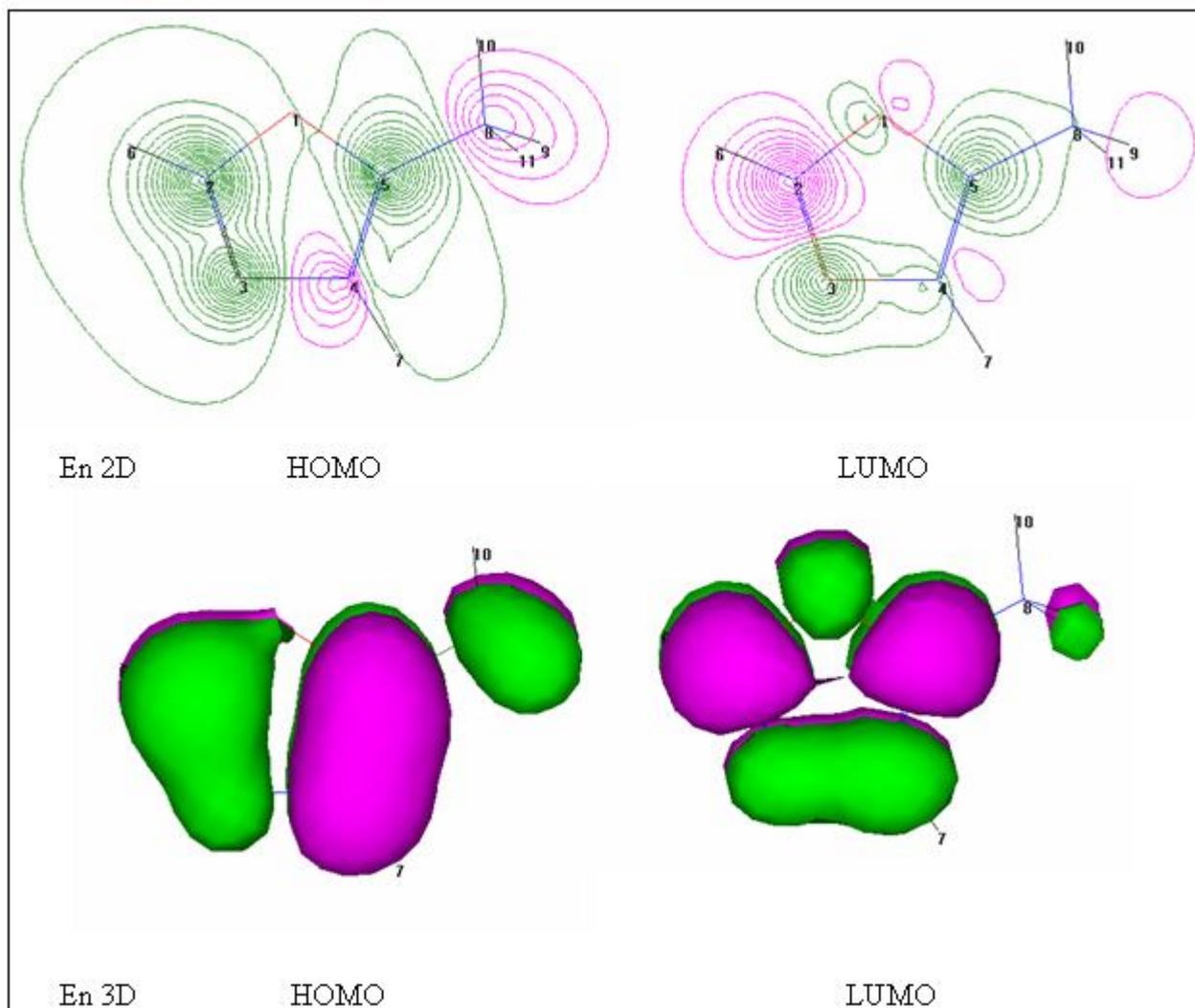


Figure III-9 : Les orbitales moléculaires HOMO et LUMO de l'oxazole substitué enC5 par (PM3)

Tableau III-11 : Les charges nettes atomiques sur des atomes d'anneau pour des composés 1-8 par (PM3)

position	1	2	3	4	5	6	7	8
oxygen	-0.094871	-0.091415	-0.094681	-0.092546	-0.091326	-0.088522	-0.091304	-0.088713
nitrogen	-0.128758	-0.127033	-0.123258	-0.127233	-0.120838	-0.125265	-0.120010	-0.118647
Carbon-2	-0.017645	-0.001522	-0.016160	-0.018549	-0.000040	-0.022240	-0.018436	-0.002080
Carbon-4	-0.152365	-0.151170	-0.129554	-0.152548	-0.128585	-0.151004	-0.132008	-0.130208
Carbon-5	-0.088506	-0.091782	-0.093629	-0.069360	-0.096325	-0.072635	-0.073023	-0.074566
Methyl-2	-	-0.031978	-	-	-0.032402	-0.031734	-	-0.031076
Methyl-4	-	-	-0.023787	-	-0.023625	-	-0.022499	-0.022254
Methyl-5	-	-	-	-0.030310	-	-0.029525	-0.027598	-0.027037

Dans le cas des oxazoles disubstitués, le composé (6), diméthyl 2-5oxazole présente la valeur maximale de la charge négative sur le carbone (4) (-0.151004) Tableau III-11, et les orbitales moléculaires HOMO de type π est localisés sur les quarts carbones C2, C3, C4 et C5 (Figure III-10); donc on il est préféré pour subir une attaque électrophile; ceci a pour conséquence la formation des oxazoles sulfonés, halogénés et azotés en C4, ceci est conforté par un gap HOMO-LUMO le plus faible(09,6875 eV) par la méthode PM3 et de(13.674076eV) par la méthode ab initio lequel représente la réactivité chimique du composé. (Tableau III-9, III-10). Enfin, on remarque aussi que l'oxazole disubstitué en C2, C5 a également l'un des valeurs maximale du moment dipolaire, ceci est en accord avec l'expérience [9].

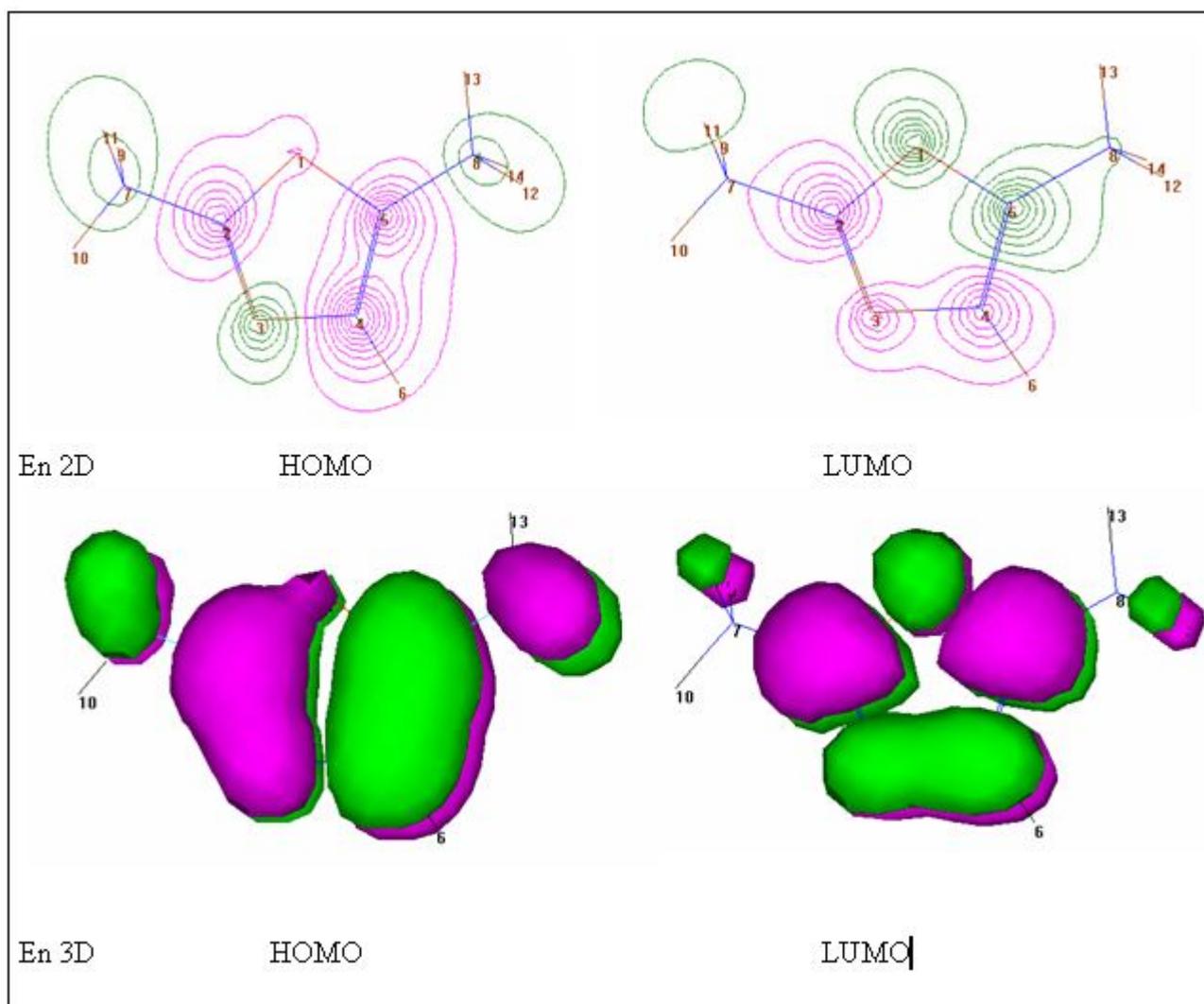


Figure III-10 : Les orbitales moléculaires HOMO et LUMO De l'oxazole disubstitué en C2, C5 par (PM3)

Le composé (8) triméthyl-2, 4,5oxazole est le plus actif chimiquement dans tous les systèmes Oxazoles, il présente un gap HOMO-LUMO le plus faible (9.5221) par la méthode PM3, et de (13.733511).par la méthode AB initio

III-3 .conclusion

On a réalisé une comparaison structurale et électronique avec des différentes méthodes théoriques (MM, PM3, Ab initio) et on a trouvé une similitude entre les résultats

L'étude de l'influence de la substitution sur la céphalosporine, qui représente le noyau de base du plus part des céphalosporines antibiotiques, a permis de définir les motifs structuraux intervenant dans les propriétés antibiotiques et tensioactives des nouvelles céphalosporines. En effet dans ces céphalosporines monosubstitués, le composé (3), méthyl-3 céphalosporine présente le plus faible gap HOMO-LUMO (09,0561ev), donc il est le plus actif chimiquement.

Dans les céphalosporines disubstitués, le composé (11), diméthyl-3,4 céphalosporine présente le plus faible gap HOMO-LUMO (08,9975ev), donc il est le plus actif chimiquement.

Dans le composé (3), méthyl-3 céphalosporine, les charges négatives les plus importantes se trouvent sur l' oxygène, et le carbone C3 qui a la charge négative la plus importante (-0.174175), donc la position C3 est la plus privilégiée pour subir une attaque électrophile; ceci a pour conséquence la formation des céphalosporines sulfonés, halogénés et azotés en C3.

Le carbone C8 a une charge positive la plus grande (0.284634), ce carbone est le plus privilégié de recevoir une attaque nucléophile.

Dans le composé (11), diméthyl-3,4 céphalosporine, les charges négatives les plus importantes se trouvent sur l'oxygène, mais le carbone C3 a la charge négative le plus importante (-0.182343), donc la position C3 est la plus privilégiée pour subir une attaque électrophile.

Le carbone C8 a une charge positive la plus grande (0.287132), ce carbone est le plus privilégié de recevoir une attaque nucléophile.

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

Les composés méthyl-5 oxazole et diméthyl-2,5 oxazole substitués s'avèrent plus actifs. Les méthodes PM3 et AB initio peuvent être utilisés tout à fait d'une manière satisfaisante en

prévoyant la réactivité chimique des molécules et l'effet de la substitution avec des groupements donneurs d'électron ou des groupements accepteurs des électrons.

L'étude de l'influence de la substitution sur l'oxazole, qui représente les noyaux de base du plus part des oxazoles antibiotiques, a permis de définir les motifs structuraux intervenant dans les propriétés antibiotiques et tensioactives des nouveaux oxazoles. En effet dans ces oxazoles monosubstitués, le composé (4), méthyl-5 oxazole présente le plus faible gap HOMO-LUMO (09,9155 ev), donc il est le plus actif chimiquement.

Dans les oxazoles disubstitués, le composé (6), diméthyl-2,5 oxazole présente le plus faible gap HOMO-LUMO (09,6875 ev), donc il est le plus actif chimiquement.

Dans le composé (4), méthyl-5 oxazole les charges négatives les plus importantes se trouvent aussi sur l'azote et l'oxygène, mais le carbone C4 a la charge négative le plus importante (-0.152548), donc la position C4 est la plus privilégiée pour subir une attaque électrophile; ceci a pour conséquence la formation des macrolides sulfonés, halogénés et azotés en C4.

Dans le composé (6), diméthyl-2,5 oxazole, les charges négatives les plus importantes se trouvent sur l'azote et l'oxygène, mais le carbone C4 a la charge négative le plus importante (-0.151004), donc la position C4 est la plus privilégiée pour subir une attaque électrophile.

III-4. RÉFÉRENCES

1. R. C. Jadulco, *thèse de doctorat*, Université de Würzburg, 2002.
2. G. Grant W. Richards, "Computational Chemistry", *Oxford Chemistry Primers*, Oxford, 1995.
3. R. E. Taylor, Y. Chen, and A. Beatty, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, 125, 26
4. P. D. Mosier and P. C. Jurs, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 2002, 42, 1460.
5. N. H. de Leeuw D. Mkhonto, and C. R. A. Catlow, *J. Phys. Chem. B.*, 2003, 107, 1.
6. M. Deleu, *thèse de doctorat es sciences*, FUSAGx, Belgique, 2000.
7. K. B. Lipkowitz, *J. Chem. Educ.*, 1995, 72, 1070.
8. S. Belaidi, M. Omari, T. Lanez et A. Dibi, *J. Soc. Alger. Chim.*, 2004, 14, 27.
9. A. Kumar, S. Tripathi and B.P.Y Adav, *Asian J. Chem.*, 18, 2006, 2459-2462