

IV -1. MODELISATION DES CONFORMATIONS DES CEPHALOSPORINES ET DES OXAZOLES A UNE INTERFACE HYDROPHOBE / HYDROPHILE :

IV-1-1. Introduction générale

Dans cette partie du travail, nous nous intéressons à l'étude de la lipophilie des céphalosporines et les oxazoles biologiquement actives à une interface hydrophobe/hydrophile. La première caractéristique physico-chimique à prendre en compte dans cette étude est l'hydrophobicité qui signifie la tendance qu'à un composé à réduire son aire de contact avec une phase aqueuse.

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

La manière la plus courante de caractériser le comportement d'un composé dans ce domaine est l'expression de son coefficient de partition entre l'octanol et l'eau. En effet le composé se répartie entre les deux liquides non miscibles en fonction de son affinité pour l'une et l'autre des deux phases. La détermination de Log P se fait par un calcul à l'aide des constantes hydrophobiques fragmentales.

IV-1-2.comparaison structurale des deux séries étudiées

IV-1-2-1. Série des céphalosporines

La différence structurale entre le noyau de base de céphalosporine et les composés : le céfadroxile, la céfalexine, la céfalotine, la céfapirine, la céfazoline, le céfuroxime, le céfamandole, la céfoxitine, le céfotaxime, la céftriaxone est comme suit : fig. IV-1

- pour le céfadroxile : la présence d'un groupement méthyle au carbone C3, d'un groupement acide carboxilique au carbone C4 et d'un groupement latérale au carbone C7 composé d'un phénol amino éthanamide.

- pour la céfalexine : la présence d'un groupement méthyle au carbone C3, d'un groupement carboxilique au carbone C4 et d'un groupement latérale au carbone C7 composé d'un phényle amino éthanamide.

- pour la céfalotine : la présence d'un groupement éthanoate de méthyle au carbone C3, d'un groupement carboxilique au carbone C4 et d'un groupement latérale au carbone C7 composé d'un thiophène éthanamide.
- pour le céfapirine : la présence d'un groupement éthanoate de méthyle au carbone C3, d'un groupement carboxilique au carbone C4 et d'un groupement latérale au carbone C7 composé d'une pyridine thiomithanamide.
- pour la céfazoline : la présence d'un groupement thiadiazole au carbone C3, d'un groupement carboxilique au carbone C4 et d'un groupement latérale au carbone C7 composé d'un tetrazole propanamide,
- pour le céfuroxime : la présence d'un groupement amino méthanoate de méthyle au carbone C3, d'un groupement carboxilique au carbone C4 et d'un groupement latérale au carbone C7 composé d'un furane amide.
- pour le céfamandole : la présence d'un groupement méthyl 1 tetrazole thiomethane au carbone C3, d'un groupement carboxilique au carbone C4 et d'un groupement latérale au carbone C7 composé d'un phényle éthanamide.
- pour la céfoxitine : la présence d'un groupement amino méthanoate au carbone C3, d'un groupement carboxilique au carbone C4 et d'un groupement latérale au carbone C7 composé d'un thiophane méthanamide.
- pour le céfotaxime : la présence d'un groupement éthanoate de méthyle au carbone C3, d'un groupement carboxilique au carbone C4 et d'un groupement latérale au carbone C7 composé d'un amino thiazole éthanamide,.
- pour la céftriaxone : la présence d'un groupement méthyl-1- dioxotriazine Thio méthyl au carbone C3, d'un groupement carboxilique au carbone C4 et d'un groupement latérale au carbone C7 composé d'un amino thiazole éthanamide,.

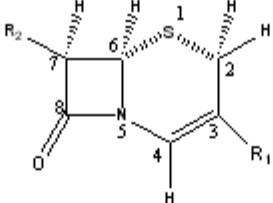
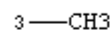

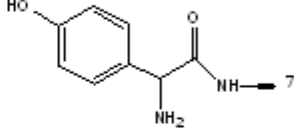
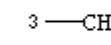

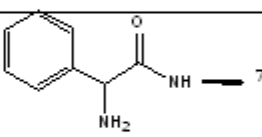
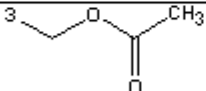

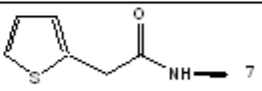
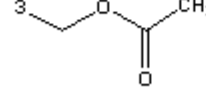

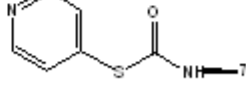
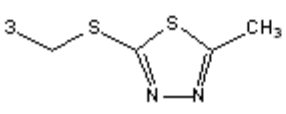

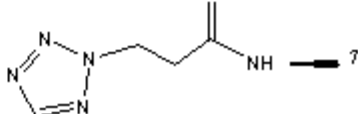
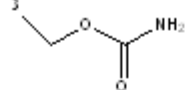

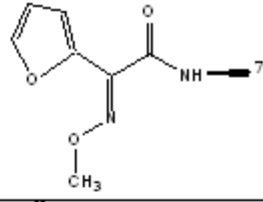
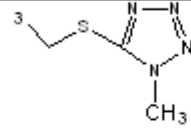

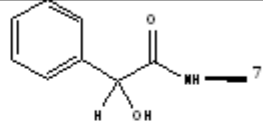
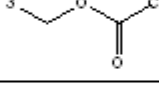

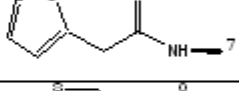
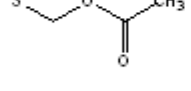

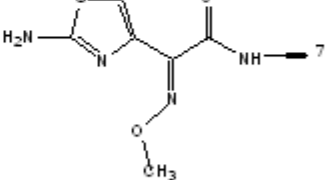
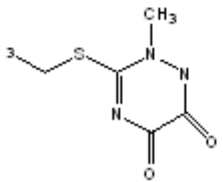

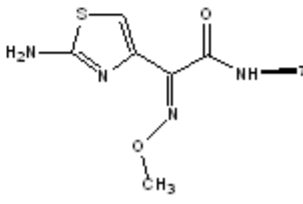
<p>Noyau de base des céphalosporines</p> 			
	R1		R2
<i>Céfadroxile</i>			
<i>Céfalexine</i>			
<i>Céfalotine</i>			
<i>Céfapirine</i>			
<i>Céfazoline</i>			
<i>Céfuroxime</i>			
<i>Céfamandole</i>			
<i>Céfoxitine</i>			
<i>Céfotaxime</i>			
<i>Céftriaxone</i>			

Figure IV-1 : structures chimiques des céphalosporines antibiotiques

IV-1-2-2 Série des oxazoles

La différence structurale entre le noyau d'oxazole et chacun des composés 1, 2,3,.....10 est comme suit : fig. IV-2

_ Pour le composé 1 : la présence d'un groupement phényle au carbone C2, d'un groupement carboxilate au carbone C4, et d'un groupement amine au carbone C5.

- Pour le composé 2 : la présence d'un groupement phényle au carbone C2, d'un groupement benzothiazole au carbone C4 et d'un groupement amine au carbone C5.

- Pour le composé 3 : la présence d'un groupement phényle au carbone C2, d'un groupement aryle 1,3 -thiazole au carbone C4 et d'un groupement diméthyle 3-5-pyrazole au C5.

- Pour le composé 4 : la présence d'un groupement phényle au carbone C2, d'un groupement carbonitrile au carbone C4, et d'un groupement diméthyle3-5- pyrazole au carbone C5.

- Pour le composé 5 : la présence d'un groupement phényle au carbone C2, d'un groupement carbothioamide au carbone C4 et d'un groupement diméthyle3-5- pyrazole au carbone C5 .

- Pour le composé 6 : la présence d'un groupement phényle au carbone C2, d'un groupement tetrazole au carbone C4 et d'un groupement diméthyle3-5- pyrazole au carbone C5.

- Pour le composé 7 : la présence d'un groupement phényle au carbone C2, d'un groupement carboximidamide au carbone C4 et d'un groupement diméthyle3-5- pyrazole au carbone C5.

- Pour le composé 8 : la présence d'un groupement phényle au carbone C2, d'un groupement méthyle 5oxazolidiazole au Carbone C4 et d'un groupement diméthyle 3-5-pyrazole au carbone C5.

- Pour le composé 9 la présence d'un groupement piperidyle butadiene au carbone C2 et d'un groupement nitrophenyle au carbone C5.

- Pour le composé 10 : la présence d'un groupement hexamethyleneimine au carbone C2 et d'un groupement nitrophenyle au carbone C5.

L'oxazole			
Le composé -1-			
Le composé -2-			
Le composé -3-			
Le composé -4-			
Le composé -5-			
Le composé -6-			
Le composé -7-			
Le composé -8-			
Le composé -9-			
Le composé -10-			

Figures IV-2 : structures chimiques des oxazoles antibiotiques

IV-1-3-1. Etude des paramètres amphiphiliques

L'estimation des paramètres amphiphiles a été réalisée par la méthode QSAR en utilisant le logiciel HyperChem 7.0 [2] pour le calcul des paramètres à l'interface octanol/eau.

La polarisabilité a été calculée à l'aide d'une formule empirique par addition d'incrémentes Atomiques suivant la méthode de Miller [3], avec une précision sur le calcul de 3%. Dans le Tableau IV-1, sont rassemblées les paramètres amphiphiliques.

IV-1-3-2. Etude des paramètres QSAR des céphalosporines antibiotiques

Tableau IV-1 : Paramètres amphiphiles pour les céphalosporines antibiotiques

céphalosporine	Volume Moléculaire (Å ³)	Surface Moléculaire (Å ²)	Masse Moléculaire (uma)	LogP	Energie d'hydratation (Kcal/mol)	Polarisabilité (Å ³)
Céfadroxile	0944.290	565.550	363.39	- 2.33	-16.82	35.63
Céfalexine	0913.850	539.14	347.39	-1.31	-11.89	34.99
Céfalogtine	0992.990	593.04	396.43	-2.79	-08.37	37.56
Céfapirine	1065.690	634.84	105.83	-3.30	-11.32	40.33
Céfazoline	1097.930	656.53	454.50	0.26	-28.14	41.99
Céfuroxime	1057.660	641.40	424.38	-2.18	-16.30	38.12
Céfamandole	1147.020	666.31	462.50	0.45	-24.92	44.52
Céfoxitine	1047.840	628.72	103.31	-2.26	-14.43	39.54
Céfotaxime	1146.000	691.29	107.550	-2.03	-16.81	41.60
Céftriaxone	1306.060	760.22	554.57	-1.82	-20.10	50.59

A lumière de ces résultats, on remarque que les valeurs de la polarisabilité sont généralement proportionnelles aux valeurs des surfaces et des volumes, l'ordre décroissant de la polarisabilité pour ces céphalosporines antibiotiques est : la céftriaxone, le céfamandole, la céfazoline, le Céfotaxime, le céfapirine, la céfoxitine, le céfuroxime, la céfalogtine, le céfadroxile, la céfalexine.

L'ordre de la polarisabilité est presque le même pour les volumes, mais il est un peu différent pour l'ordre des surfaces ; cela est dû essentiellement au repliement des surfaces de quelque structures par rapport à la majorité des structures étendus. Ceci s'explique aussi par la relation entre la polarisabilité et le volume, pour les molécules relativement non polaires. Ces

derniers sont liés directement, car les centres de gravité des charges négatives et positives, en absence de champ extérieur se coïncident et le moment dipolaire de la molécule est nul. La polarisabilité de la molécule ne dépend que de son volume, l'agitation thermique des molécules non polaires n'a aucune influence sur l'apparition de moments dipolaires dans ces molécules, donc la polarisabilité ne dépend pas de la température.

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

On remarque aussi que la surface et le volume de distribution de ces molécules sont nettement plus élevés que celui de molécules moins polaires comme les lipopeptides. Par exemple, Deleu et al. ont utilisé le logiciel TAMMO [5] sur les surfactines C13, C14 et C15. Ayant des noyaux semblables aux macrolides, ils ont trouvé que leurs surfaces varient de 129 à 157 Å² [6], et pour ces céphalosporines, nous avons trouvé que les surfaces varient de 539.14 à 760.22 Å². Ces céphalosporines ont une grande variation de volume de distribution, en particulier les molécules de la Céftriaxone et le Céfamandole ont des volumes respectifs: 1147.020 et 1306.060 Å³ (tableau IV-1).

L'énergie d'hydratation en valeur absolue, la plus importante est celle de la céfazoline (28.32 kcal/mol) et la plus faible est celle de la céfalotine (08.37kcal/mol).

La céfazoline possède deux sites donneurs de proton (un site OH et 1NH sur le groupement alkyl) et quatorze sites accepteurs de proton (2 C=O, 2S, 7N sur le groupement alkyl et 1C=O, 1S, 1N sur le cycle principal). Par contre la Céfalotine ne possède que deux sites donneurs de proton (un site OH et 1NH sur le groupement alkyl), et huit sites accepteurs (3 C=O, 1O, 1 S sur le groupement alkyl, et 1C=O, 1S, 1N sur le cycle principal).

La différence essentielle entre la première molécule et la dernière molécule qui a la valeur d'énergie d'hydratation la plus faible est la diminution des sites accepteurs de protons. Cette propriété favorise le premier antibiotique, non seulement par la fixation sur le récepteur, mais en plus l'active, c'est-à-dire déclenche une série de réactions enzymatiques. Il s'agit donc d'un antagoniste par rapport au récepteur.

En effet dans les milieux biologiques les molécules polaires, s'entourent de molécules d'eau. Il s'établit des liaisons hydrogènes entre une molécule d'eau et ces molécules. Les sites donneurs de proton interagissent avec l'atome d'oxygène de l'eau et les sites accepteurs de proton avec l'atome d'hydrogène. Les premiers correspondent aux complexes avec la plus forte liaison hydrogène. Ces molécules hydratées se déshydratent au moins partiellement avant et lors de

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

Le céfapirine présente le coefficient de partage (Log P) le plus bas (-3.30), vient ensuite la céfalotine (-2.79) ; ces molécules sont les produits les plus hydrophiles. Quand le coefficient de partage est assez bas, il a pour conséquence une meilleure tolérance gastrique. Les molécules de la céfazoline et le Céfamandole qui ont les valeurs les plus élevées respectivement 0.26 et 0.45, elles présentent des capacités importantes à se lier aux protéines plasmatiques.

IV-1-3-3. Etude des paramètres QSAR des oxazoles antibiotiques :

Tableau IV-2 : Paramètres amphiphiles pour les oxazoles antibiotiques

- 1=Méthyl-5-amino-2-phényl-1,3-oxazole-4-carboxylate
 2=5-amino-4(benzothiazol-2-yl)-2-phényl-1,3-oxazole
 3=4-(4-aryl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(3,5-diméthyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-phényl-1,3-oxazole
 4=5-(3,5-diméthyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-phényl-1,3-oxazole-4-carbonitrile
 5=5-(3,5-diméthyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-phényl-1,3-oxazole-4-carbothioamide
 6=5-[5-(3,5-diméthyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-phényl]-1,3-oxazol-4-yl]-1H-tétrazole.
 7=5-(3,5-diméthyl-1H-pyrazol-1-yl)-N-hydroxy-2-phényl-1,3-oxazole-4-carboximidamide.
 8=3-[5-(3,5-diméthyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-phényl-1,3-oxazol-4-yl]-5-méthyl-1,2,4-oxazolodiazole.
 9=1-piperidyl-4-[5-(4-nitrophényl)-oxazol-2-yl]-buta-1,3-diene
 10=1-hexaméthylèneimine-4-[5-(4-nitrophényl)-oxazol-2-yl] buta-1,3-diene

oxazoles Antibiotiques	Volume Moléculaire (Å ³)	Surface Moléculaire (Å ²)	Masse Moléculaire (uma)	LogP	Energie d'hydratation (Kcal/mol)	Polarisabilité (Å ³)
1	635.960	408.510	218.21	0.04	-9.57	22.29
2	820.130	505.55	293.34	0.19	-10.81	32.55
3	1080.090	628.77	398.48	1.69	-5.65	45.17
4	779.160	477.05	264.29	1.41	-6.60	28.89
5	838.190	514.710	298.360	1.02	-7.14	33.47
6	842.660	503.320	307.310	2.51	-17.71	32.44
7	840.600	509.190	297.320	1.03	-14.80	31.79
8	906.050	547.440	321.340	1.85	-5.80	34.27
9	880.910	506.410	325.370	-3.41	-7.23	35.09
10	960.210	553.230	339.390	-3.01	-7.91	36.93

A lumière de ces résultats, on remarque que les valeurs de la polarisabilité sont généralement proportionnelles aux valeurs des surfaces et des volumes, l'ordre décroissant de la polarisabilité pour ces oxazoles antibiotiques est : 3, 10, 9, 8, 5, 2, 6, 7, 4, 1.

L'ordre de la polarisabilité est presque le même pour les volumes, mais il est un peu différent pour l'ordre des surfaces ; cela est dû essentiellement au repliement des surfaces de quelque structures par rapport à la majorité des structures étendus. Ceci s'explique aussi par la relation entre la polarisabilité et le volume, pour les molécules relativement non polaires. Ces derniers sont liés directement, car les centres de gravité des charges négatives et positives, en absence de champ extérieur se coïncident et le moment dipolaire de la molécule est nul. La polarisabilité de la molécule ne dépend que de son volume, l'agitation thermique des molécules non polaires n'a aucune influence sur l'apparition de moments dipolaires dans ces molécules, donc la polarisabilité ne dépend pas de la température.

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

On remarque aussi que la surface et le volume de distribution de ces molécules sont nettement plus élevés que celui de molécules plus polaires comme les lipopeptides ou les B-lactames. Par exemple, Deleu et al. ont utilisé le logiciel TAMMO [5] sur les surfactines C13, C14 et C15. Ayant des noyaux semblables aux macrolides, ils ont trouvé que leurs surfaces varient de 129 à 157 Å² [6], et pour ces oxazoles, nous avons trouvé que les surfaces varient de 408.5510 à 628.77Å². Ces oxazoles ont une grande variation de volume de distribution, en particulier le composé 3 et le composé 10 qui ont des volumes respectifs: 960.210 et 1080.090Å³ (tableau IV-1).

L'énergie d'hydratation en valeur absolue, la plus importante est celle de composé 6 (17.71kcal/mol) et la plus faible est celle de composé 3 (5.65kcal/mol).

Le composé 6 possède un site donneur de proton (un site NH sur le groupement alkyl,) et huit sites accepteurs de proton (6 N sur le groupement alkyl et 1N, 1O sur le cycle principal). Par contre le composé 3 ne possède aucun site donneur, et cinq site accepteur de proton (3 N sur le groupement alkyl, 1N et 1O sur le cycle principal.).

La différence essentielle entre la première molécule et la dernière molécule qui a la valeur d'énergie d'hydratation la plus faible est le manque des sites donneurs de protons et la diminution

des sites accepteurs de protons. Cette propriété favorise le premier antibiotique, non seulement par la fixation sur le récepteur, mais en plus l'active, c'est-à-dire déclenche une série de réactions enzymatiques. Il s'agit donc d'un antagoniste par rapport au récepteur.

En effet dans les milieux biologiques les molécules polaires, s'entourent de molécules d'eau. Il s'établit des liaisons hydrogène entre une molécule d'eau et ces molécules. Les sites donneurs de proton interagissent avec l'atome d'oxygène de l'eau et les sites accepteurs de proton avec l'atome d'hydrogène. Les premiers correspondent au complexe avec la plus forte liaison hydrogène. Ces molécules hydratées se déshydratent au moins partiellement avant et lors de leurs interactions. Ces interactions de faible énergie, que l'on observe notamment entre messagers et récepteurs, sont généralement réversibles [6].

Le composé 9 présente le coefficient de partage (Log P) le plus bas (-3.41), vient ensuite le composé 10 (-3.01) ; ces molécules sont les produits les plus hydrophiles. Quand le coefficient de partage est assez bas, il a pour conséquence une meilleure tolérance gastrique. Les composés 6 et 8 qui ont les valeurs les plus élevées respectivement 2.51 et 1.85, ils présentent des capacités importantes à se lier aux protéines plasmatiques.

IV-2.CONCLUSION

Les valeurs de la polarisabilité sont presque proportionnelles aux valeurs des volumes de distribution. L'énergie d'hydratation en valeur absolue, la plus importante est celle de Céfazoline (28.32 kcal/mol) pour la série des céphalosporines et le composé(6) 5-[5-(3,5-dimethyl-1H pyrazol-1-yl)-2-phenyl]-3-oxazol-4-yl]-1H-tetrazole (17.71kcal/mol) pour la série de l'oxazoles. Ils ont par conséquence les meilleures distributions dans les tissus.

La céfapirine présente le coefficient de partage (Log P) le plus bas (-3.30), puis la Céfalotine (-2.79) dans la série des céphalosporines et le composé (9) (-3.41), puis le composé 10 (-3.01) dans la série des oxazoles, Ces quatre molécules sont les produits les plus hydrophiles. Il se traduit par une meilleure tolérance gastrique. Céfazoline et Céfamandole qui ont les valeurs les plus élevées respectivement 0.26 et 0.45 dans la série des céphalosporines et Les composés (6), et le composé (8) qui ont les valeurs les plus élevées respectivement 2.51 et 1.85 dans la série des oxazoles, présentent des capacités importantes à se lier aux protéines plasmatiques.

IV-3. RÉFÉRENCES

1. S.Morimoto ,T. Nagate , K. Sugita ,T. Ono, K. Numata ,Y. Miyachi , S. Omura,
J. Antibiot. Tokyo, 1990, 43, 295.
2. HyperChem 7.0 (Molecular Modelling System) *Hypercube, Inc.* , 1115 NW 4th Street,
Gainesville, FL 32601; USA, (2002).
3. K.J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, 112, 8533.
4. B. Yavorski et A. Detlaf, ‘‘Aide-mémoire de physique’’ , p.376, *Editions Mir, Moscou*,
1980.
5. TAMMO (Theoretical Analysis of Molecular Membrane Organization) *Editions CRC
Press*: Boca Raton, Florida, USA (1995).
6. S. Belaidi, M. Omari, T. Lanez et A. Dibi, *J. Soc. Alger. Chim.*, 2004, 14, 27.