

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE MOHAMED KHIDER BISKRA

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

Département des sciences de la matière

THESE
Présentée par

MELKEMI Nadjib

En vue de l'obtention du diplôme de :

DOCTORAT EN SCIENCES

Option :

Chimie informatique et pharmaceutique

Intitulée:

*Etude des corrélations entre les paramètres structuraux
et les propriétés bioactives de quelques composés
organiques*

Soutenue le :

Devant la commission d'examen

M. OMARI Mahmoud	Prof.	Université de Biskra	Président
M. BELAIDI Salah	Prof.	Université de Biskra	Directeur de thèse
M. DIBI Ammar	Prof.	Université de Batna	Examineur
M. LANEZ Touhami	Prof.	Université d'El Oued	Examineur
M. BOUMEDJANE Youcef	MC/A	Université de Biskra	Examineur
M. TERKI Belgacem	MC/A	Université de Ouargla	Examineur

A mes très chers parents

A ma femme

A mes enfants Iyad et Ila

A mon frère et à mes sœurs

A tous ceux qui me sont chers

REMERCIEMENTS

Le travail présenté dans cette thèse a été dirigé par Monsieur Salah BELAIDI, Professeur au Département des Sciences de la Matière, Faculté des Sciences exactes et Sciences de la nature et de la vie, Université Mohamed Khider de Biskra. Ce travail a été réalisé au sein de l'équipe de chimie informatique et pharmaceutique du laboratoire de chimie moléculaire et environnement (LMCE) domicilié à l'université de M. Khider Biskra.

Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à Monsieur Salah Belaidi pour m'avoir guidé durant mon travail avec une disponibilité permanente et m'avoir fait bénéficier de ses connaissances en chimie informatique et théorique.

J'exprime ma profonde et respectueuse gratitude à Monsieur Mahmoud Omari, Professeur à l'Université de Biskra, qui m'a fait l'honneur d'accepter de présider le jury de cette thèse.

J'adresse à Mr DIBI AMMAR, Professeur à l'université de Batna, l'expression de mes sincères remerciements et de mon entière gratitude, pour faire partie du jury.

Je tiens à adresser mes vifs remerciements et à exprimer ma profonde gratitude aux membres de jury : à Mr LANEZ Touhami, Professeur à l'université d'El-Oued, Mr BOUMEDJANE Youcef, Maître de conférences à l'université de Biskra et Mr TERKI Belgacem, Maître de conférences à l'université de Ouargla, pour avoir accepté d'examiner et de juger ce travail.

J'adresse mes sincère remerciements à Mr TIGHEZZA Ammar, docteur à l'Université du Roi-Saoud-Riyadh- pour m'avoir fait don de quelques idées

lumineuses et sa contribution à l'enrichissement de cette thèse, mais avant tout je le remercie pour son amitié indéfectible.

Mes vifs et sincères remerciements vont également à Monsieur Ben MEHDI Hocine Maître de conférences à l'université de Béchar pour son intérêt à mon travail et pour sa contribution fructueuse à une publication liée à ce travail.

Enfin, j'adresse mes remerciements à tous les 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.

Sommaire

Liste des tableaux	4
Liste des figures	5
Liste des principales abréviations	7
Introduction générale	8
I. Généralités sur les 1,2-dithiole-3-thiones et les macrolides.....	12
I.1. Dithiolethiones	12
I.1.1. Introduction	12
I.1.2. Synthèse	13
I.1.2.1. A partir des composés possédants un cycle 1,2-dithiole	13
I.1.2.2. A partir des hydrocarbures saturés avec le soufre	14
I.1.2.3. A partir de diène, triène ou acétylène	15
I.1.2.4. A partir des composés aromatiques	15
I.1.2.5. A partir des cétones et des aldéhydes	17
I.1.2.6. A partir des β-cétoesters	17
I.1.3. Propriétés.....	18
I.1.4. Réactions	19
I.1.4.1. Formation des complexes avec les métaux	19
I.1.4.2. Formation des sels	19
I.1.4.2. Réduction	19
I.1.4.3. Oxydation	20
I.1.4.4. Réactions avec les chaînes latérales du cycle	20
I.1.4. Utilisations et propriétés pharmacologiques	22
I.2. Les macrolides (Lactones macrocycliques)	23
I.2.1. Introduction	23
I.2.2. Structure et classification	25
I.2.3. Sources naturelles de macrolides	28
I.2.4. Macrolides antibiotiques	29
I.2.4.1. Utilisation clinique des macrolides antibiotiques	29
I.2.4.2. Effets secondaires, toxicité, et contre-indications des macrolides antibiotiques	31
I.2.4.3. Pharmacologie et le mode d'action des antibiotiques macrolides	35
I.2.4.4. Stabilité en milieu acide	37
I.2.4.5. Caractère basique et accumulation/rétention cellulaire et tissulaire ...	38
Références bibliographiques.....	39

II.	Modélisation moléculaire	42
II.1.	Introduction	42
II.2.	Méthodes de la mécanique quantiques	43
II.2.1.	Bases de la mécanique quantique	43
II.2.2.	Les méthodes ab-initio	46
II.2.3.	La théorie de la fonctionnelle de densité (DFT)	46
II.2.4.	Les méthodes semi-empiriques	47
II.3.	Mécanique moléculaire	48
II.3.1.	Energie d'interaction entre atomes liés	49
II.3.2.	Energie d'interaction entre atomes non liés	51
II.3.3.	Quelques exemples de champs de force utilisés dans la mécanique moléculaire ..	53
II.4.	Méthodes de recherche des Minima	55
II.4.1.	La méthode de "Steepest descent"	56
II.4.2.	La méthode du gradient conjugué	56
II.4.3.	La méthode à dérivée seconde	57
II.5.	Domaine d'application de la modélisation moléculaire	57
II.5.1.	Etude de la structure	59
II.4.2.	Interprétation de la réactivité	58
II.5.3.	Analyse conformationnelle	59
II.6.	Grandeurs dérivés de l'énergie stérique	60
II.6.1.	Enthalpie de formation	60
II.6.2.	Energie de tension	60
II.7.	Limitation de la modélisation moléculaire	61
II.8.	Programmes et matériels utilisés	61
	Références bibliographiques.....	63
III.	Etude des propriétés structurales, électroniques et de la relation structure-propriétés de 1,2-dithiole-3-thione et ses dérivés	66
III.1.	Introduction	66
III.2.	Méthodes de calcul utilisées	67
III.3.	Etude des propriétés structurales et électroniques de 3 <i>H</i> -1,2-dithiole-3-thione	67
III.4.	Etude de l'effet de la substitution sur le noyau de base de 3 <i>H</i> -1,2-dithiole-3-thione	70
III.4.1.	Effet des substituants électrodonneurs (méthyle et éthyle)	71
III.4.2.	Effet des substituants électroattracteurs (chlore et cyanure)	73
III.5.	Etude de la relation structure-propriétés d'une série des molécules bioactives des dérivés de 1,2-dithiole-3-thione	74
III.5.1.	Sélection d'une série bioactives de 1,2-dithiole-3-thiones	74
III.5.2.	Paramètres caractérisant la structure moléculaire	77
III.5.2.1.	Volume et surface moléculaire	77
III.5.2.2.	Polarisabilité et réfractivité molaire	78
III.5.2.3.	Energie d'hydratation	80
III.5.2.4.	Coefficient de partition (Log P)	81
III.5.3.	Résultats et discussions	83

III.6.	Conclusion	85
	Références bibliographiques	87
IV.	Analyse conformationnelle et étude de la relation structure-propriétés des macrolides à 22 chaînons	89
IV.1.	Introduction	89
IV.2.	Analyse conformationnelle des macrolides à 22 chaînons	90
IV.2.1.	Résultats d'analyse conformationnelle	91
IV.2.2.	Paramètres structuraux	91
IV.2.3.	Familles conformationnelles	93
IV.2.4.	Energies relatives et population du Boltzmann	95
IV.2.5.	Etude de la stéréosélectivité des macrolides par l'introduction d'un motif fer-tricarbone	97
IV.3.	Etude de la relation structure-propriétés dans les macrolides à 22 Chaînons	99
IV.3.1.	Sélection d'une série bioactives de macrolides à 22 chaînons	99
IV.3.2.	Résultats et discussions	100
IV.4.	Conclusion	102
	Références bibliographiques.....	103
V.	Etude quantitative des relations structure-activité (QSAR) des dérivés de 1,2-dithiole-3-thione	105
V.1.	Introduction	105
V.2.	Historique	107
V.3.	Outils et techniques de QSAR	108
V.3.1.	Paramètres biologiques	108
V.3.2.	Descripteurs moléculaires	109
V.3.3.	Modèles statistiques	110
V.4.	Régression linéaire multiple	110
V.4.1.	Description de la méthode	111
V.4.2.	Confiance accordée aux résultats	112
V.4.3.	Test de la signification globale de la régression	113
V.3.3.	Validations des modèles	115
V.5.	Mécanismes de détoxication enzymatique.....	116
V.6.	Etude des relations structure/activité quantitatives (QSAR) des propriétés de détoxication de certains dérivés de 1,2-dithiole-3-thione.....	118
V.6.1.	Données expérimentales	118
V.6.2.	Sélection des descripteurs et méthodes de calcul	120
V.6.3.	Résultats et discussions	123
V.7.	Conclusion	132
	Références bibliographiques.....	133
	Conclusion générale	136
	Annexes	138

Liste des tableaux

I.1	Macrolides découverts classés selon leurs tailles du cycle et leurs caractéristiques structurelles	24
I.2	Sources naturelles de la production des macrolides	29
I.3	Médicaments dont le taux sérique est augmenté par l'administration de macrolides	32
I.4	CMI (concentrations minimales inhibitrices) des macrolides vis-à-vis de bactéries d'intérêt clinique	35
III.1	Résultats de calcul des longueurs des liaisons, les angles de valence et les angles de torsion de 3 <i>H</i> -1,2-dithiole-3-thione	68
III.2	Résultats de calcul des charges de Mulliken de 3 <i>H</i> -1,2-dithiole-3-thione	69
III.3	Résultats de calcul des paramètres énergétique et le moment dipolaire des dérivés de 1,2-dithiole-3-thione	71
III.4	Valeurs des charges de Mulliken de 1,2-dithiole-3-thione et ses dérivés (série1).....	72
III.5	Valeurs des charges de Mulliken de 1,2-dithiole-3-thione et ses dérivés (série 2)	73
III.6	Série bioactive des 1,2-dithiole-3-thiones	75
III.7	Propriétés physicochimiques des dérivés de 1,2-dithiole-3-thione	77
IV.1	Ecart énergétique et population de Boltzmann pour différents familles conformationnelles des macrolides à 22 chaînons	96
IV.2	Ecart énergétique et population de Boltzmann des macrolides complexés	98
IV.3	Propriétés QSAR de macrolides à 22 Chaînons	100
V.1	Types de données biologiques utilisées dans l'analyse QSAR	109
V.2	Table d'analyse de variance	115
V.3	Structures chimique et activité biologique expérimentale des molécules utilisées dans l'étude QSAR	119
V.4	Descripteurs moléculaires utilisés l'étude QSAR	121
V.5	Modèles sélectionnés et paramètres statistiques des corrélations entre les propriétés moléculaires et les deux activités biologiques QR et GH	124
V.6	Matrice de corrélation des 11 descripteurs moléculaires appropriés impliqués dans le modèle 5	126
V.7	Matrice de corrélation des 11 descripteurs moléculaires appropriés impliqués dans le modèle 4'	127
V.8	Paramètres de validation croisée	128
V.9	Valeurs des activités prédites et résiduelles de l'ensemble de dérivés de 1,2-dithiole-3-thione.....	130

Liste des figures

I.1	Formule générale des 1,2-dithiole-3-thiones.....	12
I.2	4,5-diméthyl-3 <i>H</i> -1,2-dithiole-3-thione	12
I.3	Dérivés de 1,2-dithiole-3-thione : (1) ADT ; (2) Oltipraz	13
I.4	1,2-benzodithiolethione et 1,3-benzodithiolethione	16
I.5	Forme générale des composés aromatiques 1,2-disubstitués	16
I.6	Forme générale des sels de 1,2-dithiole-3-thiones	18
I.7	Structure des complexes bimétalliques des 1,2-dithiole-3-thiones	19
I.8	Structure des sels de 3-méthylthio-1,2-dithiolylium	19
I.9	Formule générale des 1,2-dithiol-3-ones	20
I.10	Formule générale de deux isomères (4) et (5)	21
I.11	Formule générale de deux isomères (6) et (7)	21
I.12	Structure chimiques des macrolides (8) , (9) et (10)	23
I.13	Structure des différents macrolides monolactones	25
I.14	Structure chimique des spongistatines	26
I.15	Structure chimique de l'amphotéricine B	26
I.16	Exemples des cytochalasins	27
I.17	Structure chimique de macrosphelide A	27
I.18	Structure chimique de karbiramide C	28
I.19	Structure chimique de l'épilachnène	28
I.20	Structure chimique de l'érythromycine	29
I.21	Structure chimique de l'azithromycine	30
I.22	Mécanisme de la métabolisation de l'érythromycine par le cytochrome P450 3A4..	34
I.23	Mécanisme de l'inactivation de l'érythromycine en le milieu acide	38
II.1	Energie d'élongation entre deux atomes liés	49
II.2	Energie de déformation des angles de valence	50
II.3	Energies de torsion	51
II.4	Courbe d'énergie en fonction de la conformation	55
III.1	Conformation 3D de 3 <i>H</i> -1,2-dithiole-3-thione (GaussView 3.09)	67
III.2	Représentation des orbitales frontières HOMO et LUMO de D3T	69
III.3	Les deux séries des 1,2-dithiole-3-thiones substitués	70
III.4	Structure chimique des dérivés de 1,2-dithiole-3-thione	76
III.5	Atome entouré par une grille	78
III.6	Atomes A, B et la zone de recouvrement X	78
III.7	La liaison hydrogène	80
III.8	Polarité des différents milieux cellulaires	82
III.9	Liaisons hydrogènes accepteurs (HBB) et donneurs (HBA) dans les composés 1 et 4	84

IV.1	Structure chimique de système macrocyclique des macrolides étudiés	90
IV.2	Conformations du diène	92
IV.3	Conformations de la fonction ester α,β -insaturée	92
IV.4	Conformations de deux chaînes carbonées	93
IV.5	Disposition des groupes méthylène dans le système macrocyclique de macrolide	93
IV.6	Familles conformationnelles plus stables de macrolides à 22 chaînons	94
IV.7	Disposition des plans B dans le système macrocyclique	95
IV.8	Conformères plus favorisés de macrocycles: 22s (a) et 22d (b)	97
IV.9	Conformères les plus favorisés de macrocycles complexés 22s (a) 22d (b)	99
IV.10	Structure des dérivés de macrolide isolés à partir de champignon <i>Talaromyces wortmannii</i>	99
IV.11	Liaisons hydrogènes accepteurs (HBB) et donneurs (HBA) dans les macrolides 2 et 4	101
V.1	Modèle d'étude quantitative de relations structure activité (QSAR)	106
V.2	Exemple de mécanismes de détoxification enzymatique	118
V.3	Corrélation entre les activités biologiques expérimentales et prédites pour les modèles 5 et 4'	131
V.4	Corrélation entre les valeurs résiduelles et les valeurs expérimentales de log (1/CDQR) et log (1/CDGH).....	131

Liste des principales abréviations

3D	3-Dimensional
ADT	Anethole Dithiole Thione
B3LYP	Becke 3-Parameter Lee-Yang-Parr
CMI	Concentrations Minimales Inhibitrices
D3T	3 <i>H</i> -1,2-dithiole-3-thione
DFT	Density Functional Theory
DM	Dipole Moment
GH	Growth Hormone
HBA	Hydrogen Bond Acidity
HBB	Hydrogen Bond Basicity
HE	Hydration Energy
HF	Hartree-Fock
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
LOO	Leave-One-Out
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
MLR	Multiple Linear Regression
MR	Molar refractivity
MV	Molar Volume
MM	Mécanique Moléculaire
MW	Molar Weight
PE	Prediction Error
Pol	Polarisabilité
PRESS	Predictive Residual Sum of Squares
QR	Quinone Réductase
QSAR	Quantitative Structure-Activity Relationships
SAG	Surface Area Grid

Introduction générale

Les ordinateurs sont devenus des outils indispensables en chimie pharmaceutique moderne.

Leur rôle est essentiel, tant au niveau de la découverte de nouveaux médicaments que du développement de ceux-ci. Les progrès rapides réalisés dans les logiciels et dans le matériel qui les accompagnent fait que la plus part des opérations qui étaient, jadis uniquement, réalisables par des informaticiens avertis peuvent maintenant être exécutées par des pharmaco-chimistes, avec des ordinateurs couramment employés aux laboratoires, pour autant qu'ils possèdent les notions élémentaires de mécanique quantique et autres équations qui ont trait aux molécules [1].

La modélisation moléculaire regroupe les techniques de visualisation, de manipulation, d'analyse et de calcul de la structure spatiale [2-4]. Les techniques de graphisme moléculaire permettent de représenter sur un écran la structure en 2D et en 3D d'une molécule, de la manipuler (rotations, translations, superpositions,...) de façon interactive ou d'analyser certains paramètres géométriques (distances, angles, surfaces,...). Ces structures peuvent être obtenues à partir d'éléments tirés de la bibliographie (atome, résidus peptidiques, ...), extraits d'une banque de données cristallographiques (*Cambridge Structural Database, Brookhaven Protéine Databank*) ou enfin construites sur la base d'observation expérimentale (RMN, RX). Le deuxième volet de la modélisation moléculaire est la mise en œuvre de méthodes permettant de réaliser des calculs d'énergie, des optimisations de géométrie, des simulations de mouvement moléculaire, Par opposition à la chimie théorique pure, les termes de chimie informatique ou chimie computationnelle résument clairement les objectifs de cette technique à savoir l'emploi de moyens informatiques pour la modélisation quantitative du comportement physicochimique d'espèces chimiques par un formalisme mathématique [5].

Les méthodes théoriques qui permettent de calculer les données relatives à la structure et aux propriétés d'une molécule peuvent être subdivisées en deux catégories : la mécanique moléculaire et la mécanique quantique (semi-empirique, ab initio et DFT) [6].

Les relations entre les structures des molécules et leurs propriétés ou activités sont généralement établies à l'aide de méthodes de modélisation par apprentissage statistique. Les techniques usuelles reposent sur la caractérisation des molécules par un ensemble de descripteurs, nombres réels mesurés ou calculés à partir des structures moléculaires. Il est alors possible d'établir une relation entre ces descripteurs et la grandeur modélisée [7].

La régression linéaire multiple (MLR) est une méthode statistique utilisée pour quantifier la relation entre les variables indépendantes obtenues par calculs et une variable dépendante donnée par l'expérience. Cette méthode repose sur un ensemble de paramètres statistiques qui définissent la combinaison linéaire entre les variables indépendantes (descripteurs moléculaires) et l'activité biologique des molécules étudiées [8].

Ce travail de recherche se place dans le contexte d'une quête fondamentale et originale sur deux types de molécules, les macrolides à 22 chaînons et les 1,2-dithiole-3-thiones. Le principal objectif de ce travail est l'application de différentes méthodes de la modélisation moléculaire pour prédire les réactivités chimiques et les activités biologiques attendues dans des nouvelles molécules bioactives pour les deux types de molécules étudiées.

Le présent travail comporte cinq chapitres. Le premier chapitre est scindé en deux parties : dans la première partie, nous allons présenter des généralités sur les propriétés physicochimiques et la réactivité chimiques des 1,2-dithiole-3-thiones. Dans la deuxième partie, nous allons s'étaler, sur des généralités concernant la classification et les propriétés pharmacologiques de macrolides.

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

Le troisième chapitre comporte une étude structurale, électronique et énergétique sur le D3T et ses dérivés. Dans ce chapitre nous présentons les résultats d'une étude comparative sur deux méthodes utilisées dans le calcul, la théorie de la fonctionnelle de la

densité (DFT) et l'ab initio, ainsi, l'effet de substitution sur les paramètres énergétiques et électroniques du noyau de base du 1,2-dithiole-3-thione. Nous présenterons également une étude qualitative sur les relations structure-propriétés d'une série bioactive de dithiolethiones (travail publié dans: *International Journal of Chemical Research. Vol. 4 (2), 2012, 134-139*).

Le quatrième chapitre concerne l'analyse conformationnelle et la stéréosélectivité des macrolides à 22 chaînons avec ou sans fer-tricarbonyle. Dans cette partie nous avons réalisé une étude par la mécanique moléculaire et la dynamique moléculaire sur les conformations des macrocycles lactoniques à 22 chaînons. Nous avons étudié aussi l'effet exercé par le fer-tricarbonyle $\text{Fe}(\text{CO})_3$ sur la mobilité conformationnelle de ces macrocycles.

Enfin, cette étude est suivie par une étude qualitative des relations structure-propriétés dans une série sélectionnée de macrolides antibiotiques (travail publié dans: *Asian Journal of chemistry, Vol. 25(8), 2013, 4527-4531*).

Le cinquième chapitre est une étude quantitative des relations structure-activité des 1,2-dithiole-3-thiones est présentée dans le dernier chapitre. Nous présenterons la méthodologie de l'étude QSAR et la description de la méthode statistique utilisée (MLR), ainsi que, le développement des modèles statistiques de deux activités biologiques: l'activité spécifique de la quinone réductase (QR) et la production de l'hormone de croissance (GH) (travail accepté dans: *Journal of Computational and Theoretical Nanoscience*).

Références bibliographiques

- [1] A.R. Leach, *Molecular Modelling: Principles and Applications*, Addison Wesley Longman Ltd, Edimbourg, Essex, England, 1996.
- [2] H. Chermette, *Spectra*, **22**, 15 (1993).
- [3] G.R. Marshall, *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, tm. 1, chap. 15, John Wiley and Sons, New York, 1995.
- [4] L.P. Graham, *Chimie pharmaceutique*, de boeck, Paris, 2003.
- [5] A. Fortuné, Thèse de doctorat, *Techniques de Modélisation Moléculaire Appliquées à l'Etude et à l'Optimisation de Molécules Immunogènes et de Modulateurs de la Chimiorésistance*, Université Joseph Fourier, Grenoble I, 2006.
- [6] P. Bultinck, *Computational Medicinal Chemistry for Drug Discovery*, Dekker, New York, 2004.
- [7] G.S.A. Aurélie, Thèse de doctorat, *Une nouvelle méthode d'apprentissage de données structurées : applications à l'aide à la découverte de médicaments*, Université de Paris 6, 2008.
- [8] N. Goudarzi, M. Goodarzi, T. Chen, *Med. Chem. Res.*, **21**, 437 (2012).

Chapitre I

Généralités sur les 1,2-dithiole-3-thiones et les macrolides

I.1. Dithiolethiones

I.1.1. Introduction

Les 1,2-dithiole-3-thiones (dithiolethiones) sont des hétérocycles sulfurés dont la structure générale est présentée sur la figure I.1.

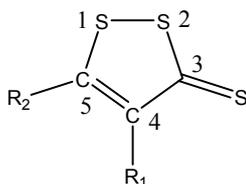


Figure I.1: Formule générale des 1,2-dithiole-3-thiones.

La première synthèse de cette famille de composé a été réalisée en 1884 par A.G. Barbaglia, chimiste italien. Il a isolé et purifié une substance de formule $C_5H_6S_3$ obtenue par une réaction entre le soufre et l'isovaléraldéhyde (3-méthylbutanal) [1]. Barbaglia n'a pas déterminé sa structure, mais il a mesuré son point de fusion et a donné la méthode de synthèse, il a stipulé que cette substance serait le 4,5-diméthyl-3*H*-1,2-dithiole-3-thione (figure I.2).

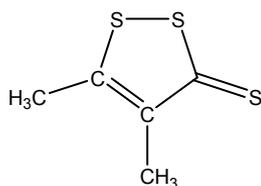


Figure I.2: 4,5-diméthyl-3*H*-1,2-dithiole-3-thione.

Le plus important des composés de cette famille est le 3*H*-1,2-dithiole-3-thione (D3T, $R_1=R_2=H$) a été synthétisé en 1948 [2]. Nombreux dérivés ont été préparés entre les années 1940 et 1950, notamment en France, dont les utilisations potentielles de ces composés seraient dans les domaines industriels et pharmaceutiques [3].

Le 5-(4-méthoxyphényl)-3*H*-1,2-dithiole-3-thione (ADT, composé 1; figure I.3) et de 4-méthyl-5-pyrazinyle-3*H*-1,2-dithiole-3-thione (Oltipraz, composé 2; figure I.3) ont été testés en matière d'efficacité thérapeutique chez l'homme. ADT est utilisé comme stimulant de la salive [4] et oltipraz a été utilisé dans le traitement de la schistosomiase [5].

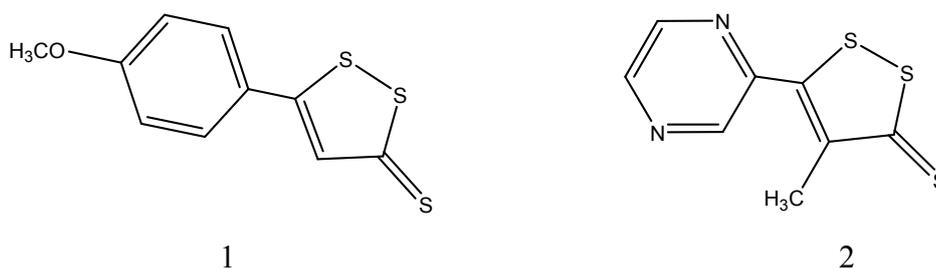


Figure I.3: Dérivés de 1,2-dithiole-3-thione : (1) ADT ; (2) Oltipraz.

Dans les années 1980, l'intérêt de cette classe de composés a été fortement stimulé par les travaux du groupe de Bueding, qui a indiqué que l'oltipraz et ADT, lorsqu'ils sont administrés à des souris, les niveaux hépatiques augmentent significativement en glutathion et glutathion-S-transférase (GST) et neutralisent les effets toxiques de paracétamol et du tétrachlorure de carbone [5].

De nombreuses études sur les dithiolethiones ont été réalisées depuis lors. Les deux composés, oltipraz et ADT ont fait l'objet de plusieurs essais de chimioprévention chez l'homme, de nombreux nouveaux analogues ont été synthétisés et évalués, et de nouveaux mécanismes de chimioprévention de dithiolethiones ont été identifiés.

I.1.2. synthèse

I.1.2.1. A partir des composés possédants un cycle 1,2-dithiole

Les 1,2-dithiole-3-thiones sont, souvent, préparés à partir d'une réaction de l'ion 1,2-dithiolylium avec le soufre élémentaire. La réaction entre du soufre élémentaire avec les sels 1,2-dithiolylium dans la pyridine a été utilisée dans la synthèse de différentes dérivées de 1,2-dithiole-3-thione.

Les sels 3-chloro-1,2-dithiolylium réagissent avec le soufre pour donner les 1,2-dithiole-3-thiones, cette réaction s'effectue en présence des bases telles que : l'ammoniac, le méthyl- et diméthylamine, la pipéridine et la morpholine [6].

Les fluoborates de 3-éthylthio-1,2-dithiolylium réagissent avec le soufre en donnant les 5-éthylthio-1,2-dithiole-3-thiones (schéma I.1) [7].

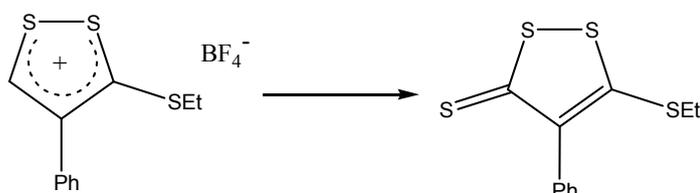


Schéma I.1

Dans un mélange eau-pyridine, les dérivés de sel 3-éthoxy-1,2-dithiolylium réagissent avec le soufre en donnant un mélange de 1,2-dithiole-3-thione et de 1,2-dithiole-3-one (schéma I.2) [7].

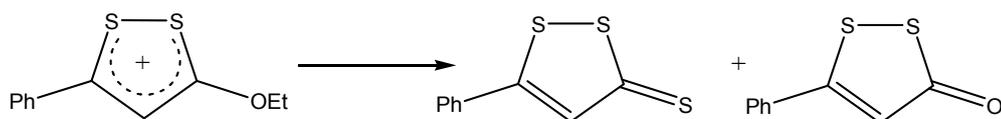


Schéma I.2

Les 5-(2-N,N-diméthylaminovinyl)-1,2-dithiole-3-thiones ont été préparés à partir des sels de 3-méthylthio-1,2-dithiolylium et de N,N-diméthylthioformamide (schéma I.3) [8].

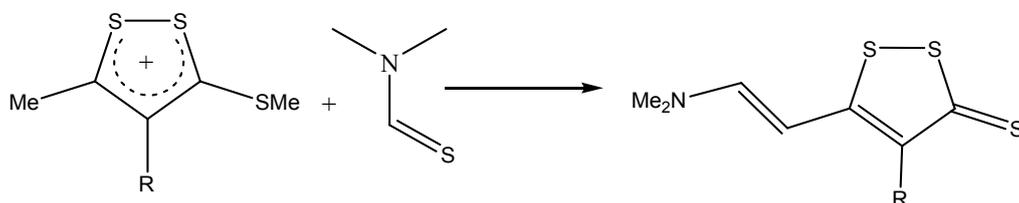


Schéma I.3

I.1.2.2. A partir des hydrocarbures saturés avec le soufre

En 1941, Friedmann avait traité la paraffine avec le soufre à 250°C, cette réaction conduit à la formation des 1,2-dithiole-3-thiones. Le 2,2,4-triméthylpentane donne le 4-

néopentyl-1,2-dithiole-3-thione, ce dernier est également préparé à partir de diisobutylène (schéma I.4) [9].

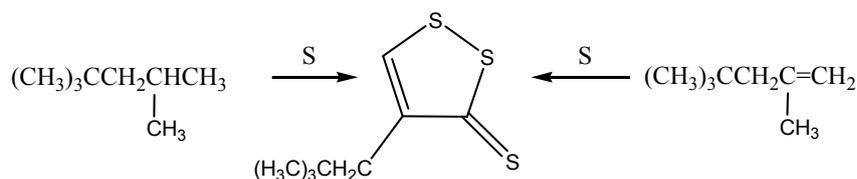


Schéma I.4

I.1.2.3. A partir de diène, triène ou acétylène

Les diènes réagissent avec le soufre pour former les 1,2-dithiole-3-thiones. La réaction d'isoprène avec le soufre conduit à la formation de 4,5-diméthyl-1,2-dithiole-3-thione [10]. La réaction d'allo-ocimène avec le soufre donne le 4-méthyl-5-(4,5-diméthyl-2-thiényl)-1,2-dithiole-3-thione (schéma I.5) [9].

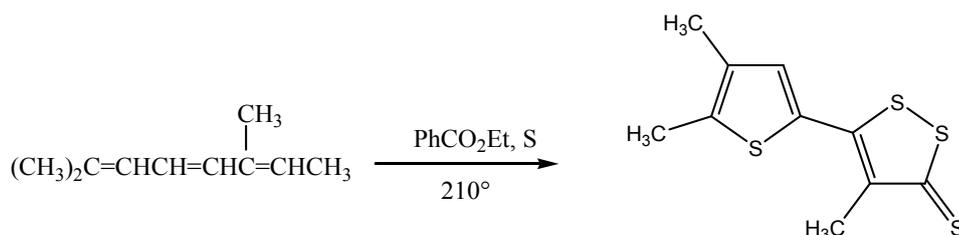


Schéma I.5

La réaction de 2,5-diméthyle-2,5-dihydroxy-3-hexyne avec le soufre donne le 4-(4-méthyle-2-thiényl)-1,2-dithiole-3-thione (schéma I.6) [9].

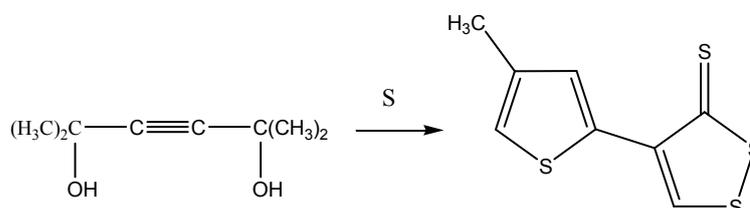


Schéma I.6

I.1.2.4. A partir des composés aromatiques

Le 1,2-benzodithiolethione et le 1,3-benzodithiolethione (figure I.4) sont obtenus à partir d'une réaction entre le disulfure de carbone et l'anhydride phtalique à 700°C.

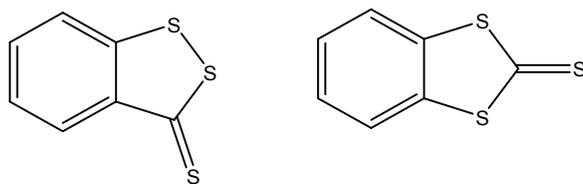
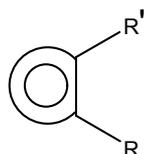


Figure I.4: 1,2-benzodithiolethione et 1,3-benzodithiolethione.

Les réactions de sulfuration des composés aromatiques 1,2-disubstitués (figure I.5) conduisent à la formation des 1,2-dithiole-3-thiones où le noyau de dithiole est fusionné avec le noyau aromatique (schéma I.7) [11].



R = OH, SH, Cl, Br, I

R' = Me, CH₂Cl, COOH, COCl, CHO, COOR, CH₂NH₂

Figure I.5: Forme générale des composés aromatiques 1,2-disubstitués.

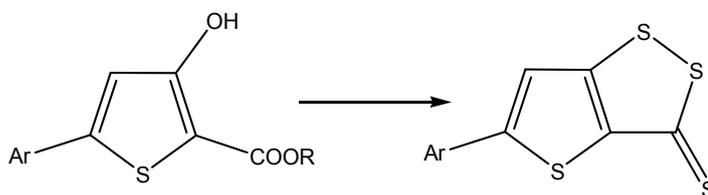


Schéma I.7

Le composé (A) présenté ci-dessous réagit avec le soufre dans le diméthylformamide pour donner un composé polycyclique présenté dans le schéma I.8 [12].

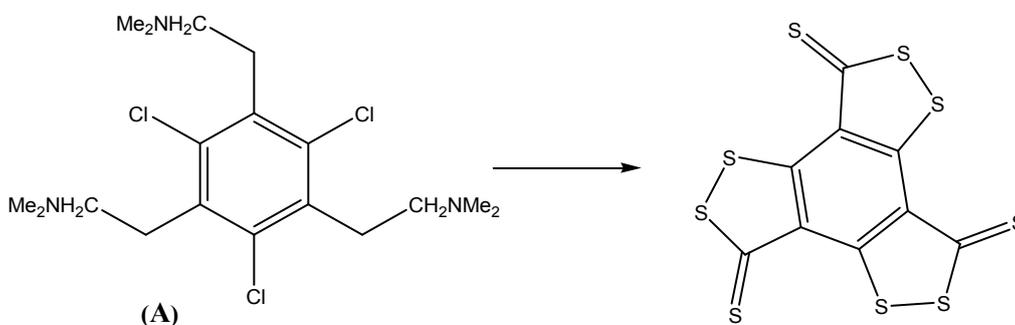


Schéma I.8

I.1.2.5. A partir des cétones et des aldéhydes

Une méthode plus utilisée dans la synthèse des 1,2-dithiole-3-thiones substitués en position 5 basée sur la réactivité du carbone α des composés carbonylés avec le disulfure de carbone en présence d'une base (schéma I.9) [13].

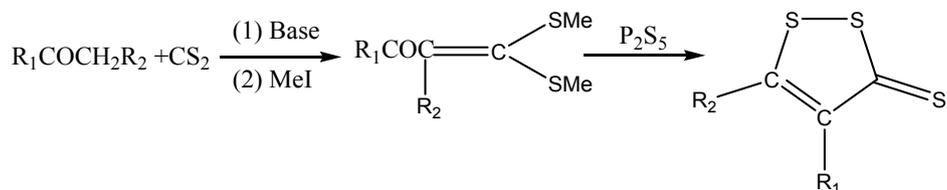
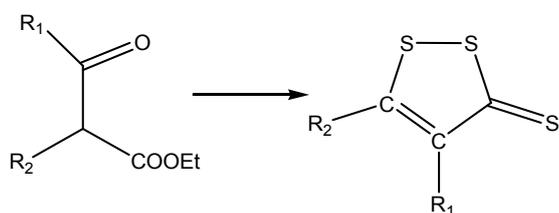


Schéma I.9

I.1.2.6 A partir des β -cétoesters

La sulfuration des β -cétoesters avec le pentasulfure de phosphore seul ou dans un mélange avec du soufre élémentaire est une méthode générale de synthèse des 1,2-dithiole-3-thiones (schéma I.10) [14].



R_1 = aryle ou alkyle ; R_2 = COOEt, CN, Cl

R_1 = COOEt ; R_2 = Ph

Schéma I.10

La réaction de pentasulfure de phosphore avec les 2-acyl- β -cétoesters donne lieu à un mélange de 5-phényl-1,2-dithiole-3-thione et de 1,6,6a λ^4 -trithiapentalène (schéma I.11) [15].

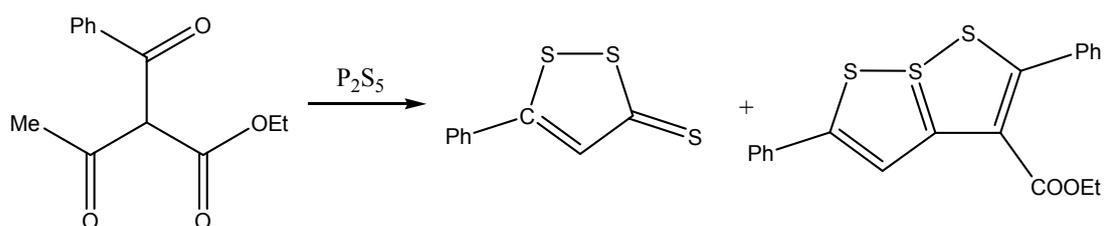


Schéma I.11

I.1.3. Propriétés

Les 1,2-dithiole-3-thiones sont généralement inodores et possèdent un goût amer. Les petits dérivés alkylés de 1,2-dithiole-3-thione ont une odeur caractéristique.

La configuration électronique des 1,2-dithiole-3-thiones inhabituelle se traduit par un nombre de ces propriétés physiques. Par conséquent, ils sont tous de couleur, variant généralement du jaune au rouge. Les 1,2-dithiole-3-thiones absorbent dans les domaines UV et visible. Les spectres UV de plusieurs dérivés de 1,2-thiole-3-thione ont été rapportés. Challenger et son équipe rapporte les valeurs de λ_{\max} de 1,2-dithiole-3-thione dans le cyclohexane vers 230, 254, 336 et 415 nm [9].

Spindt, Steevens, Baldwin, Landis et Hamilton ont montré que les substituants alkyles provoquent un faible déplacement des bandes d'absorption. Tandis que, Luttringhaus et Cleve montrent des déplacements importants avec les substituants aryles [9].

Les spectres RMN ^{13}C des 1,2-dithiole-3-thiones présentent des déplacements chimiques vers 216.7, 140.2 et 155.1 ppm pour les carbones C3 et C4 et C5 respectivement [16].

Mecke et Luttringhaus déterminent les spectres infrarouges de certain nombre de dithiolethiones. Les spectres IR présentent le caractère aromatique du cycle de ces molécules [9].

Les 1,2-dithiole-3-thiones possèdent des points de fusion souvent élevés. Ces composés sont insolubles dans l'eau et solubles dans certains solvants organiques usuels comme le chloroforme. Tandis que, les 1,2-dithiole-3-thiones sont solubles dans les acides minéraux, dans ces conditions, ces composés présentent une grande stabilité résulte de la formation des sels stables dont la charge positive se répartie dans le cycle (figure I.6).

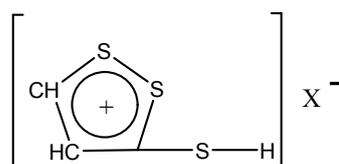


Figure I.6: Forme générale des sels de 1,2-dithiole-3-thiones.

Les 1,2-dithiole-3-thiones forment des complexes instables avec les halogènes; lorsque sont mélangés avec les halogènes dans le benzène. Challenger et son équipe ont prouvé que l'halogène ne s'additionne pas sur la double liaison carbone-carbone. Le traitement du produit obtenu par l'addition du brome sur 1,2-thiole-3-thiones avec de l'eau régénère le composé original [9].

I.1.4. Réactions

I.1.4.1. Formation des complexes avec les métaux

La synthèse des complexes métalliques de 1,2-dithiole-3-thione est connue depuis longtemps. Les complexes de mercure (II) sont souvent utilisés dans la purification des 1,2-dithiole-3-thiones [17].

La structure habituelle de ces complexes est MX_2L_2 dont M étant un métal, X est un halogène et L est un 1,2-dithiole-3-thione. Les complexes $[\text{CuXL}_2]_2$ se trouvent sous forme des dimères métalliques (figure I.7).

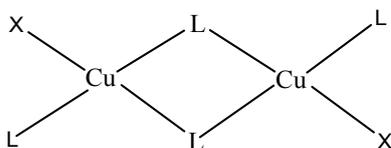


Figure I.7: Structure des complexes bimétalliques des 1,2-dithiole-3-thiones.

I.1.4.2. Formation des sels

Deux classes essentielles de dérivés des sels de 1,2-dithiolylium peuvent être préparées à partir des 1,2-dithiole-3-thiones. Dans la première classe le soufre de thione est conservé dans le sel; dans la deuxième classe le soufre est substitué par un halogène ou un hydrogène [9].

Les sels 3-méthylthio-1,2-dithiolylium sont préparés à partir d'une réaction de méthylation du groupe thione des sels de 1,2-dithiolylium (figure I.8).

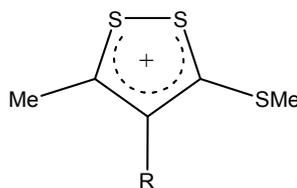


Figure I.8: Structure des sels de 3-méthylthio-1,2-dithiolylium.

I.1.4.3. Réduction

Les dérivés de 1,2-dithiole-3-thione peuvent être réduits par le triéthylsilane ; cette réaction consiste à effectuer une addition du silane sur le groupe thiocarbonyle. L'addition d'une autre molécule de triéthylsilane provoque l'ouverture de cycle (schéma I.12) [18].

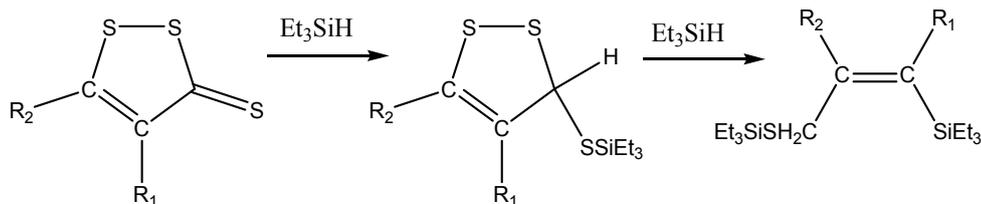


Schéma I.12

Les 1,2-dithiole-3-thiones peuvent être réduits par le sulfure de sodium avec l'ouverture du cycle [19].

I.1.4.4. Oxydation

L'oxydation des 1,2-dithiole-3-thiones par l'acide peracétique a été utilisée dans la préparation des sels de 1,2-dithiolylium [20]. Cette réaction conduit à la réduction du système hétérocyclique et l'atome de soufre exocyclique est oxydé en ion sulfate.

Les peracides sont également utilisés dans l'oxydation des 1,2-dithiole-3-thiones [21].

Les études effectuées sur l'oxydation des 1,2-dithiole-3-thiones montrent que la formation des sels est possible lorsque le système cyclique ne porte pas des substituants électro-attracteurs forts et ne fusionne pas avec un cycle aromatique. Dans d'autres cas, l'oxydation donne la formation du 1,2-dithiol-3-one (figure I.9) [22].

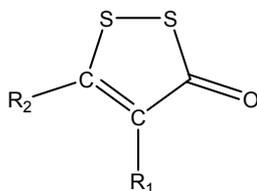


Figure I.9: Formule générale des 1,2-dithiol-3-ones.

I.1.4.5. Réactions avec les chaînes latérales du cycle

Les groupes 5-méthyl ou 5-méthylène dans les 1,2-dithiole-3-thiones sont condensés facilement avec les aldéhydes aromatiques pour donner la formation des 5-styryl-1,2-dithiole-3-thiones [23].

Dans tous les cas les isomères (2) et (3) réagissent avec le disulfure de carbone en présence de l'iodure de méthyle en donnant le même produit 1,6,6aλ⁴-trithiapentalène (schéma I.13) [24].

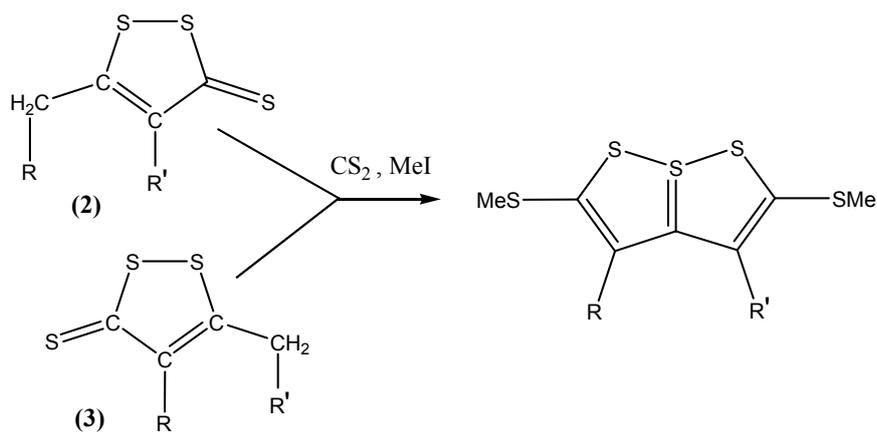


Schéma I.13

Cependant, la réaction de disulfure de carbone avec les composés (2) et (3) en présence de 1,2-dibromoéthane donne deux isomères (4) et (5) (figure I.10) [24].

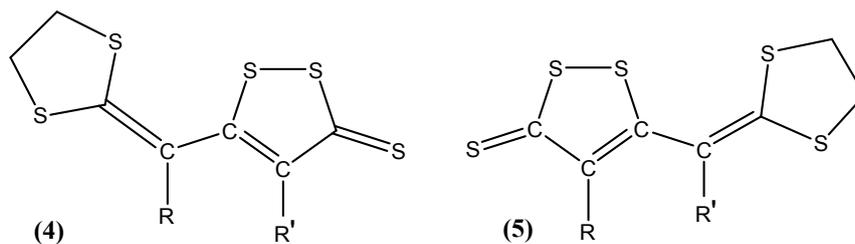


Figure I.10: Formule générale de deux isomères (4) et (5).

Burgot et Vialle ont constaté que la réaction de condensation de O-méthyl dithiocarbonate et de composé (2) conduit à la formation de deux isomères (6) et (7) (figure I.11) [25].

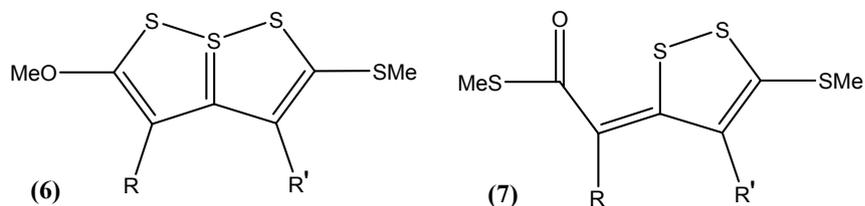


Figure I.11: Formule générale de deux isomères (6) et (7).

I.1.5. Utilisations et propriétés pharmacologiques

Plusieurs utilisations industrielles et pharmaceutiques ont été reconnues pour ces composés. Certains dérivés de 1,2-dithiole-3-thione substitués par un phényle peuvent être utilisés comme indicateurs colorés pour certains métaux comme : le cuivre, le mercure, platine et palladium [9]. Les dérivés aryle de 1,2-dithiole-3-thione utilisés comme ingrédient dans les lubrifiants dans les hautes pressions. Fields a breveté l'utilisation des 4-p-alkylphényl-1,2-dithiole-3-thiones comme des inhibiteurs de la corrosion dans les huiles lubrifiantes [9].

Plusieurs dérivés de 1,2-dithiole-3-thione sont utilisés dans le domaine pharmaceutique.

Le 1,2-dithiole-3-thione (D3T) est connu pour renforcer la détoxification des carcinogènes environnementaux et susciter d'autres effets protecteurs en induisant les enzymes antioxydantes de la phase II [26]. Trithioanéthole a été utilisé dans le traitement de l'insuffisance salivaire (siccité de la bouche) [27].

Certains dérivés de 1,2-dithiole-3-thiones ont été utilisés contre divers champignons [28,29]. Les 1,2-dithiole-3-thiones possèdent un effet remarquable sur *Schistosoma monsoni* (bilharziose) [30].

Autre dérivés comme les 4-aryl-5-chloro-3H-1,2-dithiole-3-thiones possèdent des propriétés fongitoxiques [31]; ils sont utilisés également comme des insecticides [32].

La sulfarlem (ADT) a été utilisée pendant longtemps comme un diurétique et stimulant de sécrétion biliaire, l'oltipraz possède la propriété d'un inhibiteur efficace au HIV-1. Aussi le composé diclofénac a été utilisé depuis longtemps comme anti-inflammatoire et dans le traitement des maladies du rhumatisme surtout chez les personnes âgées.

Un grand nombre des dithiolethiones sont connus comme des agents chimioprotecteurs, et peuvent être accomplis par l'usage de produits chimiques naturels et synthétiques pour retarder, bloquer ou renverser les processus cancérigènes.

Oltipraz (4-méthyl-5-pyrazinyl-3H-1,2-dithiole-3-thione) est un agent chimio-protecteur efficace dans les études expérimentales de la cancérogenèse sur les organes cibles chez les rongeurs comme le pancréas, les poumons, estomac, du côlon, de la vessie, de la trachée, le foie, la glande mammaire et la peau [33].

En outre, Oltipraz montre une efficacité contre nombreux types de cancérogènes comme l'aflatoxine B1 (AFB1), le benzo[a]pyrène et le 2-amino-1-méthyl-6-phénylimidazo[4,5]pyridine [34].

I.2. Les macrolides (Lactones macrocycliques)

I.2.1. Introduction

Le terme de macrolide désigne un système macrocyclique ayant une ou plusieurs fonctions lactone dans son cycle. Cette chimie est en développement croissant depuis une vingtaine d'années, essentiellement grâce à l'abondance de produits naturels ayant cette structure de lactones macrocycliques [35].

En 1927 Kerchbaum a isolé les premières lactones macrocycliques exaltolide (8) et Ambrettolide (9) (figure II.12) de racine de l'angélisa et de l'huile de la semence de l'ambrette, respectivement. La découverte de ces huiles végétale du musc a éveillé l'intérêt de trouver des méthodes de synthèse. les macrolides ont prouvé leur importance commerciale dans l'industrie du parfum [36].

La grande percée de la chimie des macrolides a débutée en 1950 quand Brockmann et Henkel ont isolé le premier macrolide antibiotique la *picromycine* (10) (figure I.12) d'une culture de *l'actinomyces* [37]. Depuis la découverte de l'érythromycine en 1952, la classe des macrolides s'est enrichie au fil des années de l'*azithromycine* (Zitromax®), de la *clarithromycine* (Biclar®), de la *dirithromycine* Unibac®), de la *miocamycine* (Merced®), de la *roxithromycine* (Rulid®) et de la *spiramycine* (Rovamycine®) [38,39].

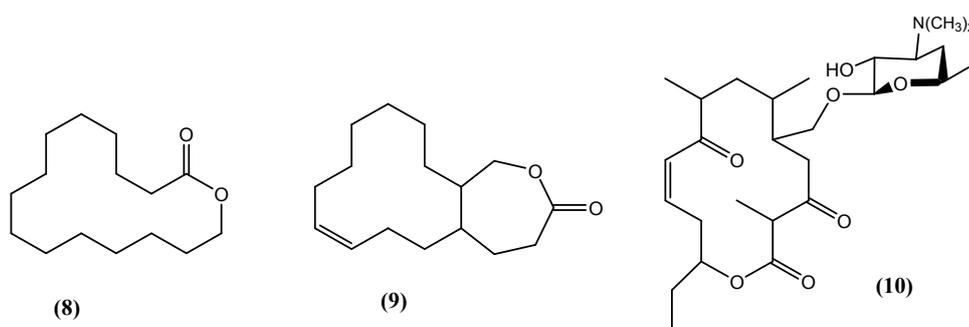


Figure I.12 : Structure chimique des macrolides (8), (9) et (10).

Après les années 1970, la découverte des nouveaux macrolides augmente rapidement. Le nombre des macrolides isolés à partir des sources naturelles est environs de 400 composés, ce nombre devenu plus de 2000 composés dans les années 2000 (tableau I.1) [40].

Tableau I.1 Macrolides découverts classés selon leurs tailles du cycle et leurs caractéristiques structurales.

Taille de cycle	Caractéristique structurale	Nombre de macrolides découverts	Taille de cycle	Caractéristique structurale	Nombre de macrolides découverts
8		24	36	Hexaène	2
9		20			
10		55	38	Heptaène	24
10	Groupe nargenicine	10			
11		2	12	Cytochalasin	4
12		61	14	Cytochalasin	7
12	Groupe spinosyne	23	15	Cytochalasin	1
13		22			
14		153	9	Macrodiolide	34
15		7	10	Macrodiolide	39
16		243	11	Macrodiolide	290
16	Spiroacétal	119	12	Macrodiolide	180
17		9	13	Macrodiolide	21
18		68	14	Macrodiolide	18
19		9	15	Macrodiolide	74
20		15	16	Macrodiolide	73
21		5	18	Macrodiolide	18
22		19	20	Macrodiolide	1
22	Spiroacétal	7	22	Macrodiolide	1
23		3	24	Macrodiolide	1
24		24	26	Macrodiolide	1
24	Spiroacétal	11	32	Macrodiolide	9
25		10	40	Macrodiolide	3
26		30	42	Macrodiolide	5
26	Spiroacétal	23	44	Macrodiolide	9
27		7			
28		3	12	Macrotriolide	2
29		3	14	Macrotriolide	12
30		3	16	Macrotriolide	10
31		9	18	Macrotriolide	12
32		16	24	Macrotriolide	1
33		3			
34		31	15	Macrotetrolide	1
35		1	36	Macrotetrolide	9
36		41			
37		1	24	Macropentolide	6
38		5	25	Macropentolide	1
39		1			
40		6	13	Azamacrolide	1
41		1	15	Azamacrolide	3
42		20	16	Azamacrolide	1
44		2			
48		2	15	Macrolide lactame	2
62		2	17	Macrolide lactame	1
			19	Macrolide lactame	3
16	Trière	2	23	Macrolide lactame	18
20	Trière	1	24	Macrolide lactame tetraène	1
22	Trière	7	26	Macrolide lactame	3
24	Trière	1	28	Macrolide lactame	29
35	Trière	14	30	Macrolide lactame	2
60	Trière	3	31	Macrolide lactame triène	12
			35	Macrolide lactame	2
26	Tetraène	9			
28	Tetraène	2		Comporte un oxazole	1
38	Tetraène	4	19	Comporte un oxazole	30
			25	Tetraène comporte un oxazole	7
26	Pentaène	1	31	Comporte un oxazole	3
28	Pentaène	16			
30	Pentaène	3	30	Macrodiolide triène comporte un oxazole	21
32	Pentaène	5			
36	Pentaène	3	19	Macrodiolide comporte un thiazole	1
44	Pentaène	2			

I.2.2. Structure et classification

Les macrolides possédants un cycle monolactone peuvent avoir diverses tailles de cycle jusqu'à un cycle de 62 chaînons (figure I.13). Les macrolides peuvent être classés en 4 classes (tableau I.1) : macrolides simples, macrolides polyéniques, macropolylides et macrolides azotés (azalides).

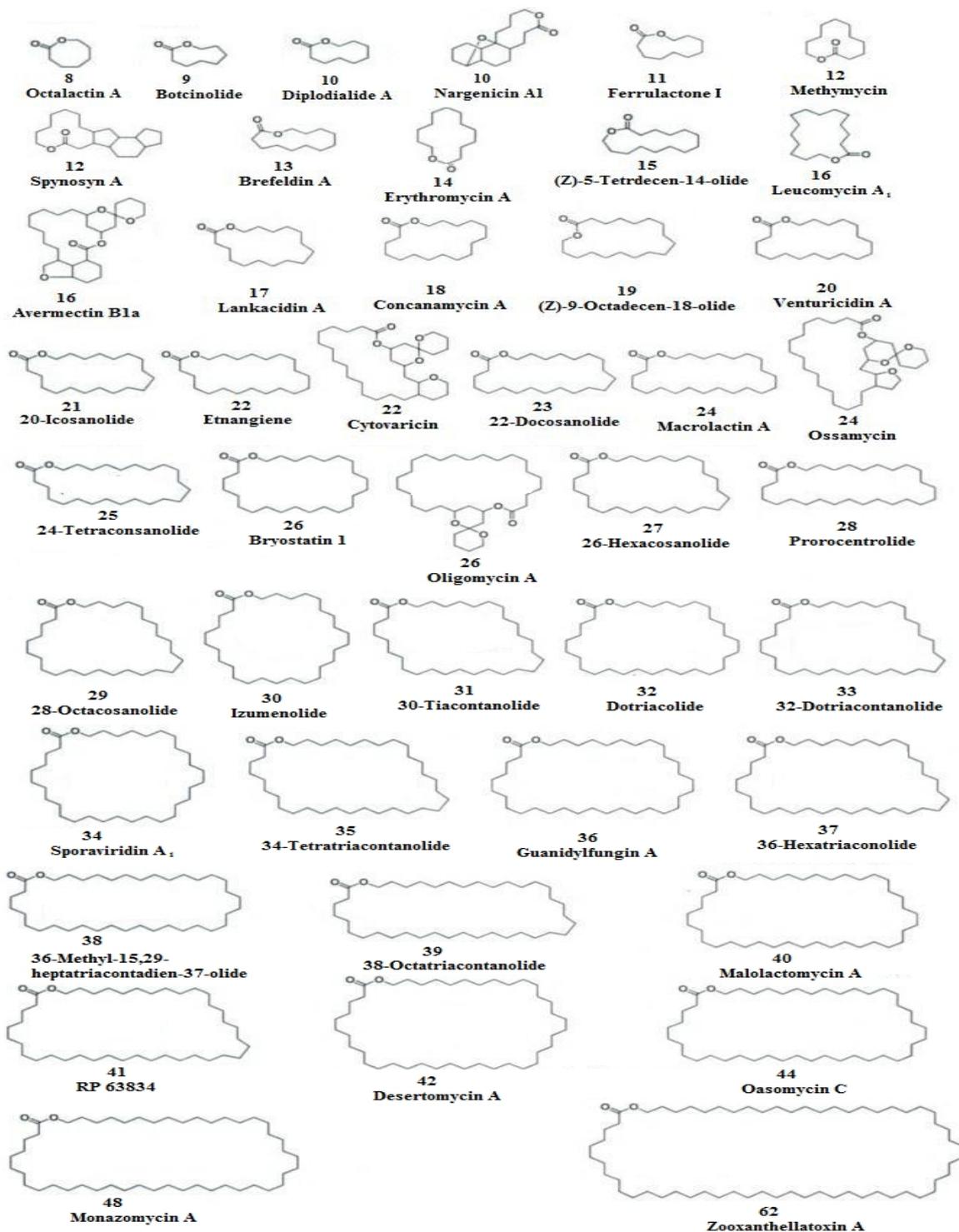


Figure I.13: Structure des différents macrolides monolactones.

Dans la classe des macrolides possédant une taille de cycle compris entre 8 et 42 chaînons avec les macrolides 44, 48 et 62 chaînons; les composés spiroacétals ont été isolés dans les macrolides de 16, 22, 24 et 26 chaînons. Plusieurs composés spiroacétals présentent des propriétés biologiques importantes. Les spongistatines est une famille des macrolides marins isolés à partir d'éponges noires *Hyrtios sp.* de l'océan indien (figure I.14). Ces molécules possèdent une activité antitumorale significative *vis-à-vis* d'une grande variété de lignées cellulaires humaines cancéreuses et agissent comme inhibiteur de la mitose et de la polymérisation de la tubuline [41].

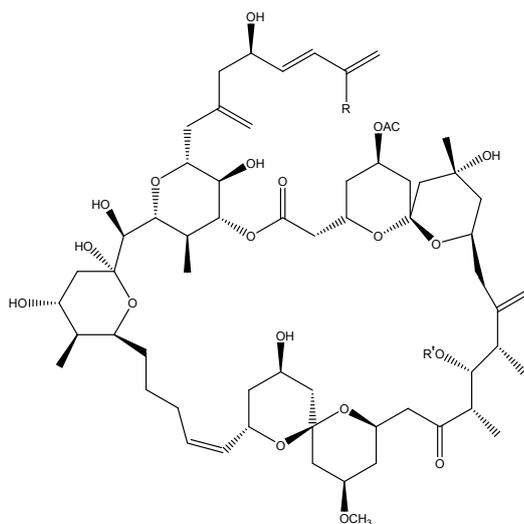


Figure I.14: Structure chimique des spongistatines.

Les macrolides polyéniques contenant les macrolides de 16 à 60 chaînons et les doubles liaisons conjugués se trouvent sous forme de triène, tétraène, pentaène, hexaène ou heptaène. L'amphotéricine B est une substance antifongique appartenant à une classe d'antibiotiques, caractérisée par un macrocycle lactonique incluant plusieurs doubles liaisons conjuguées (figure I.15) [42].

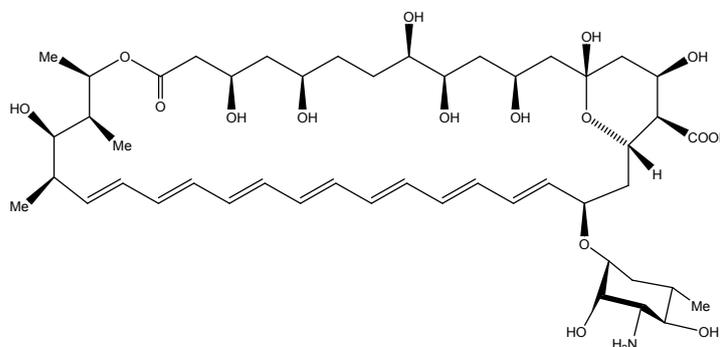


Figure I.15: Structure chimique de l'amphotéricine B.

Les cytochalasines se présentent dans les macrolides de 12 à 15 chaînons, c'est une famille des métabolites fongiques. La structure commune de ces composés est caractérisée par la fusion de système bicyclique de l'isoindolone au système macrocyclique (figure I.16).

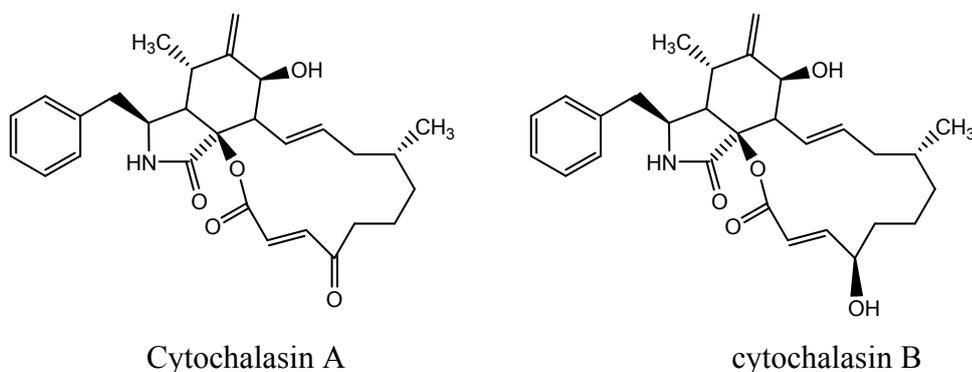


Figure I.16: Exemples des cytochalasins.

Il existe des macrolactones cycliques possédants plus d'une liaison ester, ces types de composés sont appelés les macropolylides. La famille de macropolylides est composée des macrodiolides, macrotriolides, macrotétrolides et des macropentolides, chacun de ces composés comporte di, tri, tétra et penta fonctions ester, respectivement.

Macrosphelide A (figure I.17), est un antibiotique macrodiolide isolé à partir de *Microsphaeropsis* et de *Coniothyrium minitans* [43].

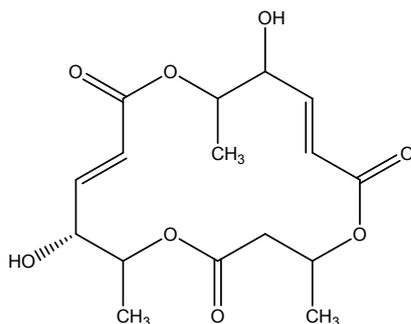


Figure I.17: Structure chimique de macrosphelide A.

Les lactones macrocycliques hétéroazotés (azamacrolides ou azalides et macrolides lactames) et ayant un motif oxazole ou thiazole, sont des substances d'origine naturel. Kabiramide C (figure I.18), est un macrolide marin toxique, porte dans sa structure trois unités d'oxazole [44].

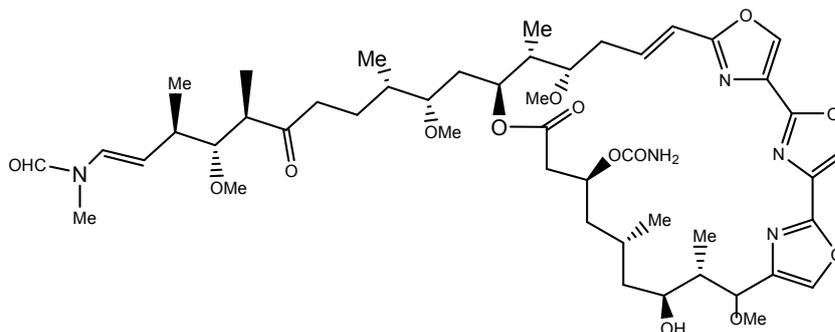


Figure I.18: Structure chimique de karbiramide C.

L'epilachnene (figure I.19), la principale composante de la sécrétion des poils pupes de défense de la coccinelle mexicaine de haricot (*Epilachna varivestis*), possède une activité défensive contre les insectes [45].

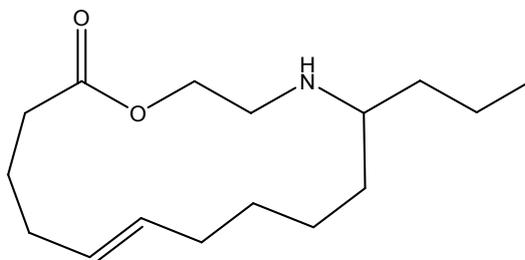


Figure I.19: Structure chimique de l'epilachnene.

I.2.3. Sources naturelles de macrolides

Les sources naturelles de macrolides sont classées dans le tableau I.2.

Les actinomycètes produisent le plus grands nombre de macrolides (plus de 800). Les myxobactérie produisent environs de 100 macrolides et autre bactérie ne produisent que 40 macrolides. Les champignons produisent un nombre important de macrolides (environ de 200). Les plantes produisent environ 700 de lactones macrocycliques, la plupart sont des tanins ou des alcaloïdes tels que les pyrrolizidines. Environ de 70 macrolides ont été isolés à partir des algues. En plus, environ de 200 composés ont été isolés à partir d'invertébrés. En outre, les insectes produisent des substances cytotoxiques [40].

Tableau I.2: Sources naturelles de macrolides.

Organismes	Nombre de macrolides isolés
Actinomycètes	826
Myxobactéries	125
Autres bactéries	37
Champignons	218
Lichens	3
Plantes	683
Algues	69
Invertébrés	190
Insectes	51
Vertébrés	27

I.2.4. Macrolides antibiotiques

I.2.4.1. Utilisation clinique des macrolides antibiotiques

Les macrolides antibiotiques appartiennent à la famille des antibiotiques macrocycliques, c'est une classe bien établie d'agents antibactériens pour les applications humaines et vétérinaires.

Les macrolides antibiotiques naturels sont regroupés en trois grands groupes essentiels de 12-, 14- et 16-chaînon avec l'aglycone composé de 12-, 14- et 16-atomes dans le cycle lactonique. Par exemple, l'érythromycine A est un macrolide à 14 chaînon (un cycle de 14-atomes) et possède deux glucoses, désosamine et un cladinose lié par des liaisons osidiques dans les positions C-5 et C-3, respectivement (figure I.20).

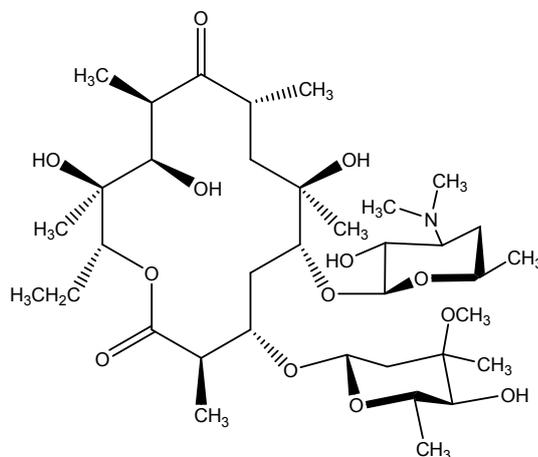


Figure I.20: Structure chimique de l'érythromycine.

En plus des macrolides naturels, de nombreux macrolides semi-synthétiques ont été préparés et mis au point pour les utilisations cliniques. L'azithromycine est un macrolide à 15 chaînons possédant un atome d'azote supplémentaire dans l'aglycone. Il a été synthétisé et développé pour l'usage médical (figure I.21).

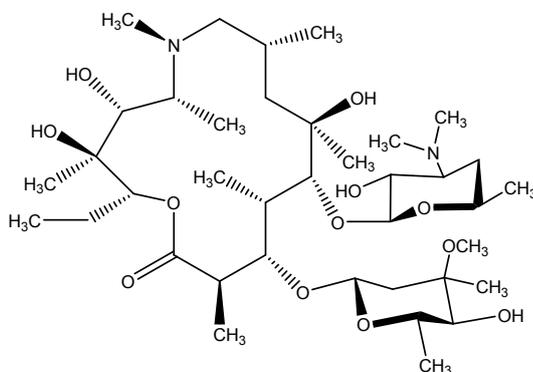


Figure I.21: Structure chimique de l'azithromycine.

Parmi les macrolides à 14 chaînons d'origine naturel, l'érythromycine A possède une excellente activité antibactérienne contre les bactéries à Gram positif et les mycoplasmes. L'érythromycine a été développée initialement pour le traitement des infections aux staphylocoques chez les patients allergiques à la pénicilline, mais après plus de 40 années d'utilisation, la plupart des staphylocoques isolés dans les hôpitaux sont résistants à l'érythromycine. L'érythromycine et ses dérivés semi-synthétiques sont maintenant utilisés pour traiter les infections des voies respiratoires inférieures et supérieures ainsi que des infections de peau et des tissus mous. Ils sont administrés par voie orale ou parentérale. Les inconvénients de l'utilisation de l'érythromycine A sont : la faible biodisponibilité, un spectre étroit d'activité et les effets secondaires gastro-intestinaux élevés.

Ces conséquences ont incité les laboratoires à rechercher des meilleurs dérivés semi-synthétiques de l'érythromycine. Ces dérivés possèdent des propriétés thérapeutiques améliorées comme une activité accrue antibactérienne et un spectre élargi, ou des propriétés pharmacocinétiques améliorées ainsi que la réduction des effets secondaires gastro-intestinaux. Plusieurs dérivés semi-synthétiques de l'érythromycine A, comme la clarithromycine, dirithromycine, flurithromycin et roxithromycine ont été développés. Ces nouveaux macrolides semi-synthétiques sont utilisés pour les indications suivantes: l'exacerbation bactérienne aiguë de bronchite chronique, sinusite bactérienne aiguë, angine / pharyngite, otite moyenne, les infections cutanées et des tissus mous et des

infections ophtalmologiques. Ils possèdent une bonne activité antibactérienne contre les pathogènes respiratoires communs tels que *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* et *M. catarrhalis*, ainsi que les bactéries atypiques telles que *L. pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* et *C. pneumoniae*.

I.2.4.2. Effets secondaires, toxicité, et contre-indications des macrolides antibiotiques

La métabolisation de l'érythromycine par le cytochrome P450 conduit à la formation d'un dérivé oxydé capable de s'y lier avec une forte affinité, ce qui rend ce cytochrome indisponible pour la métabolisation d'autres médicaments (figure I.22) [46,47]. Ceux-ci se voient dès lors leur élimination diminuer, engendrant un risque de toxicité potentiellement très grave si le produit non métabolisé est lui-même doué d'une activité non désirée.

Les macrolides à 16 chaînons se lient spontanément nettement moins au cytochrome P450. Au cours de leur développement, les néomacrolides et les kétolides en usage clinique ont été sélectionnés, en partie, pour leur moindre affinité *vis-à-vis* du cytochrome P450. Il en résulte que les interactions médicamenteuses de tous ces macrolides sont nettement plus faibles que celles de l'érythromycine. Le tableau I.3 montre l'ensemble des interactions médicamenteuses d'intérêt clinique immédiat pour chaque molécule.

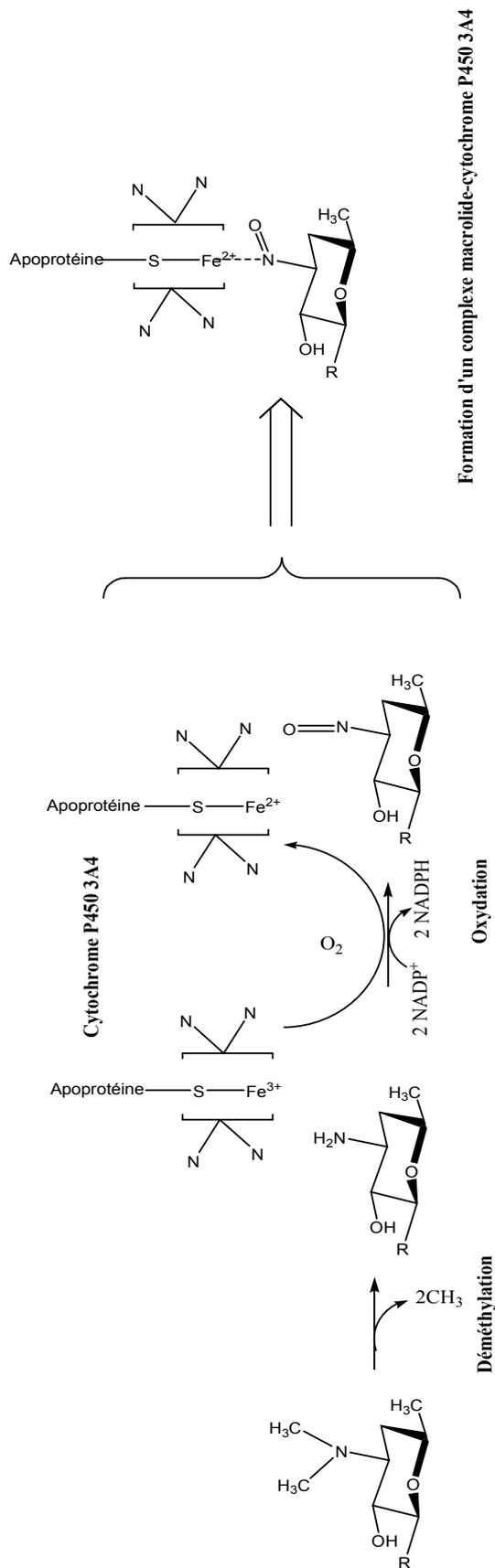
Les effets secondaires des macrolides concernent essentiellement des troubles digestifs : agonistes de faible affinité du récepteur à la motiline, les macrolides, et l'érythromycine en particulier, engendrent un effet prokinétique sur la motricité digestive. Un effet secondaire plus rare, mais aussi plus grave, fait l'objet d'une attention particulière depuis quelques années, et est systématiquement recherché pour les nouveaux médicaments soumis à une procédure d'enregistrement: il s'agit de leur capacité à interagir avec les canaux potassiques et sodiques au niveau cardiaque. Cela provoque un allongement du temps de repolarisation (allongement de l'intervalle QT) qui peut être à l'origine de perturbations du rythme cardiaque pouvant entraîner la mort (torsades de pointe). Cet effet est particulièrement marqué pour les antihistaminiques non sédatifs (terfénadine, astémizole) ou avec le cisapride. Cependant, les macrolides entraînent eux aussi une prolongation de l'intervalle QT (cet effet est décrit pour l'érythromycine et la clarithromycine). De façon plus inquiétante, l'inhibition du métabolisme de la terfénadine, de l'astémizole ou du cisapride chez les patients recevant un macrolide conduit à un effet

synergique des deux médicaments sur cet intervalle QT tel qu'il peut entraîner l'arrêt cardiaque.

Tableau I.3 Médicaments dont le taux sérique est augmenté par l'administration de macrolides.

Macrolide	Médicament coadministré	Attitude clinique
Èrythromycine	Terfénadine (anti-H1 non sédatifs)	Contre-indiqué
	Ergotamine	Contre-indiqué
	Carbamazépine	Éviter l'usage ; suivi thérapeutique et réduction de la dose de 25 %
	Ciclosporine	Éviter l'usage ; suivi thérapeutique et réduction de la dose de 50 %
	Théophylline	Suivi thérapeutique si concentration sérique en théophylline > 12 mg/let si traitement à l'érythromycine 7 jours
	Digoxine	Éviter l'usage ; suivi thérapeutique et réduction de dose
	Benzodiazépines	Éviter l'usage ; réduction de la dose de 50 %
	Bromocriptine Anticoagulants oraux	Éviter l'usage Prudence chez la personne âgée
Roxithromycine	Terfénadine (anti-H1 non sédatifs)	Contre-indiqué
	Ergotamine	Contre-indiqué
	Ciclosporine	À surveiller
	Théophylline	Suivi thérapeutique si concentration sérique en théophylline > 12 mg/l
	Bromocriptine	Éviter l'usage
Clarithromycine	Terfénadine (anti-H1 non sédatifs)	Contre-indiqué
	Ergotamine	Contre-indiqué
	Carbamazépine	Éviter l'usage ; suivi thérapeutique et réduction de la dose de 25-50 %
	Ciclosporine	Éviter l'usage ; suivi thérapeutique et réduction de la dose
	Théophylline	Suivi thérapeutique si concentration sérique en théophylline > 12 mg/l
	Bromocriptine	Éviter l'usage
	Anticoagulants	À surveiller (données insuffisantes)
	Digoxine	À surveiller (données insuffisantes)

Clarithromycine	Terfénadine (anti-H1 non sédatifs) Ergotamine Carbamazépine Ciclosporine Théophylline Bromocriptine Anticoagulants Digoxine	Contre-indiqué Contre-indiqué Éviter l'usage ; suivi thérapeutique et réduction de la dose de 25-50 % Éviter l'usage ; suivi thérapeutique et réduction de la dose Suivi thérapeutique si concentration sérique en théophylline > 12 mg/l Éviter l'usage À surveiller (données insuffisantes) À surveiller (données insuffisantes)
Miocamycine	- Carbamazépine Ciclosporine	Ergotamine et anti-H1 non sédatifs contre-indiqués par mesure de sécurité Éviter l'usage ; suivi thérapeutique et réduction de la dose de 15 % Éviter l'usage ; suivi thérapeutique et réduction de la dose
Érythromycylamine	-	Ergotamine et anti-H1 non sédatifs contre-indiqués par mesure de sécurité
Azithromycine	-	Ergotamine et anti-H1 non sédatifs contre-indiqués par mesure de sécurité
Josamycine	- Carbamazépine Ciclosporine Théophylline Bromocriptine	Ergotamine et anti-H1 non sédatifs contre-indiqués par mesure de sécurité Éviter l'usage ; suivi thérapeutique Éviter l'usage ; suivi thérapeutique et réduction de la dose Prudence chez l'enfant Éviter l'usage
Spiramycine	-	Ergotamine et anti-H1 non sédatifs contre-indiqués par mesure de sécurité
Télithromycine	Terfénadine (anti-H1 non sédatifs) Ergotamine Statines Benzodiazépines Ciclosporine Digoxine	Contre-indiqué Contre-indiqué Interrompre le traitement par la statine Suivi thérapeutique et ajuster la dose Suivi thérapeutique et ajuster la dose Vérification du taux sérique de la digoxine



I.2.4.3. Pharmacologie et le mode d'action des antibiotiques macrolides

Tous les macrolides ont un spectre d'action tourné principalement vers les bactéries à Gram positif. En effet, ils pénètrent mal au travers de la membrane externe des bactéries à Gram négatif, à quelques exceptions notables, mais d'un grand intérêt médical (*Neisseria spp*, *Haemophilus influenzae*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter*, *Legionella pneumoniae*, *Chlamydia spp*, *Salmonella spp*). Les macrolides sont aussi actifs sur *Mycoplasma spp* et divers germes atypiques (*Rickettsia*, *Borrelia*, *mycobactéries*) [48]. Le tableau I.4 donne les CMI des diverses molécules étudiées *vis-à-vis* des souches sensibles d'intérêt clinique.

Tableau I.4 CMI : (concentrations minimales inhibitrices) des macrolides *vis-à-vis* des bactéries d'intérêt clinique.

Espèce	CMI mg/l								
	Érythromycine	Roxithromycine	Clarithromycine	Érythromycylami	Azithromycine	Miocamycine	Josamycine	Spiramycine	Télithromycine
<i>Staphylococcus Aureus (mécicilline-sensible)</i>	0.1-0.5	0.2-0.5	0.06-0.5	0.02-2	0.02-1	0.5-4	0.25-64	0.25-64	0.03-0.06
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0.03-0.06	0.03-0.06	0.015	0.06-0.12	0.03-0.12	0.25-0.5	0.06-0.25	0.06-0.12	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0.015-1	0.05-0.2	0.015-0.5	0.06-1	0.06-2	0.12-0.5	0.015-0.3	0.015-0.3	0.008-0.25
<i>Haemophilus influenzae</i>	1-8	1-8	1-8	0.2-32	0.2-4	0.14-16	4-32	4-16	2-4
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	0.06	0.25	0.007	0.5	<2	-	0.25	4	0.015-2

<i>Moraxella catarrhalis</i>	0.12	4-8	0.5	-	0.01-0.1	0.1-1	0.06-2	0.5-2	0.1-0.5
<i>Legionella pneumophila</i>	0.03-0.12	8-64	-	-	0.125-0.5	0.5-4	0.1-0.5	0.06-0.5	0.1-1
<i>Helicobacter pylori</i>	0.5	-	-	-	0.2	0.06-0.5	0.03	0.07	0.1
<i>Chlamydia trachomatis</i>	-	-	-	0.06	0.03-0.06	1	0.004-0.2	0.015-2	0.06-1
<i>Salmonella spp</i>	-	-	-	-	4-16	-	-	-	-
<i>Borrelia burgdorferi</i>	-	-	-	-	0.015-0.12	<0.5	0.015-0.12	0.015-0.12	0.03-0.12
<i>Mycobacterium avium</i>	5	-	-	-	8-32	-	0.5-8	8-32	32-64

Les macrolides doivent leur activité antibiotique à leur liaison à la sous-unité 50 S du ribosome bactérien [48,49], et plus précisément au niveau du complexe 23 S de l'ARNr. La liaison des macrolides à ce site entraîne une inhibition de la synthèse protéique. Ce mode d'action implique que les macrolides soient essentiellement bactériostatiques, sauf à concentration très élevée. L'efficacité thérapeutique dépendra donc essentiellement du temps pendant lequel la concentration en antibiotique au site d'infection reste supérieure à la CMI [50].

La résistance aux macrolides est le plus souvent plasmidique, ce qui entraîne une dissémination rapide. Le mode de résistance le plus courant consiste en une modification de la cible bactérienne (méthylation du site de fixation de l'antibiotique au ribosome [mécanisme codé par le gène *erm*]). Cela confère une résistance croisée *vis-à-vis* non seulement de tous les macrolides (sauf les kétolides), mais aussi de deux autres classes d'antibiotiques qui agissent en se liant en partie à ce même site, à savoir les lincosamides (clindamycine et lincomycine) et la streptogramine de type B, d'où le nom de résistance MLS_B [48]. L'expression phénotypique de cette résistance peut être constitutive, c'est-à-

dire qu'elle s'exprime de façon permanente, rendant alors la bactérie d'emblée insensible à ces trois classes d'antibiotiques. Elle peut aussi être inductible, c'est-à-dire qu'elle requiert pour s'exprimer la présence de l'antibiotique, celui-ci induisant la synthèse de l'enzyme responsable de la méthylation du ribosome suite à sa reconnaissance par un "senseur". Ce dernier étant assez spécifique, l'induction ne s'obtient qu'avec les macrolides à 14 ou 15 atomes, mais pas avec ceux à 16 atomes, en raison de leurs différences de structure et de conformation. Ces derniers restent donc actifs *vis-à-vis* des souches ayant développé une résistance inductible.

I.2.4.4. Stabilité en milieu acide

Les macrolides sont caractérisés par une forte instabilité en milieu acide, ce qui entraîne une biodisponibilité médiocre, mais surtout très variable en fonction du niveau de l'acidité gastrique.

Dans le cas de l'érythromycine, cette instabilité résulte de la proximité spatiale de la fonction cétone en C9 et de la fonction hydroxyle en C6, qui, par cyclisation intramoléculaire, peut mener à la formation de produits microbiologiquement inactifs (figure I.23) [51].

La suppression de la fonction cétone en C9 (érythromycylamine, roxithromycine, azithromycine) ou la méthylation de la fonction hydroxyle en C6 (clarithromycine, télithromycine) rendent les dérivés correspondants intrinsèquement stables. N'ayant pas de fonction cétone dans le cycle, les macrolides à 16 atomes sont également intrinsèquement stables. La biodisponibilité de toutes ces molécules et leurs taux sériques sont dès lors plus reproductibles.

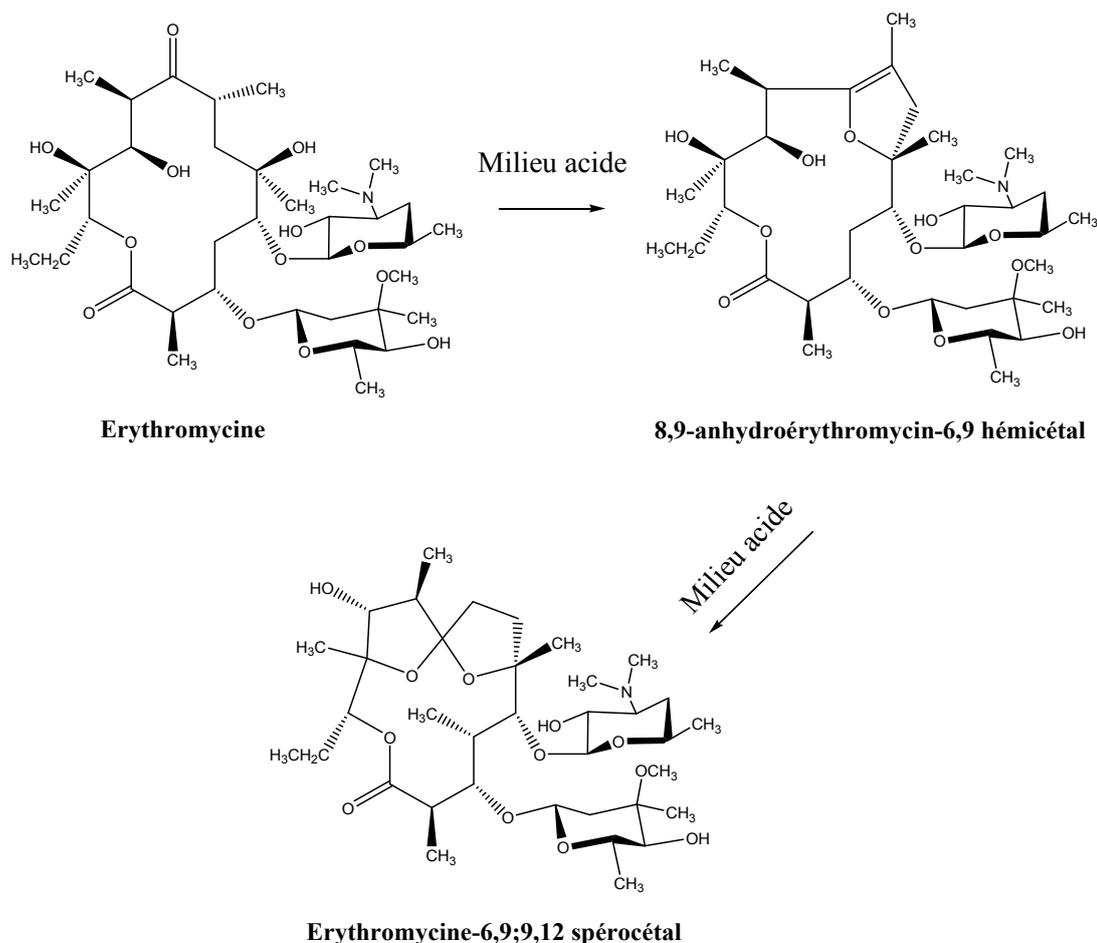


Figure I.23: Mécanisme de l'inactivation de l'érythromycine en le milieu acide.

I.2.4.5. Caractère basique et accumulation/rétention cellulaire et tissulaire

Les macrolides sont tous relativement liposolubles et basiques. Cela leur permet à la fois de diffuser aisément au travers des membranes biologiques et de s'accumuler dans les compartiments cellulaires acides (principalement les lysosomes) par piégeage de la forme protonée peu diffusible [52].

In vivo, les macrolides présentent une accumulation tissulaire importante, ce qui explique leur volume de distribution élevé. L'azithromycine, l'érythromycylamine et les kétolides sont des molécules dibasiques. Cette propriété renforce considérablement leur capacité à s'accumuler dans les tissus car la molécule subit une double protonation dans le milieu acide. L'azithromycine, et, dans une moindre mesure, l'érythromycylamine présentent en outre une forte rétention tissulaire, probablement liée à leur capacité à se fixer aux phospholipides et à se concentrer ainsi dans les cellules, ce qui explique leur très longue demi-vie [53].

Références bibliographiques

- [1] Y. Zhang, R. Munday, *Mol. Cancer Ther.*, **7**, 3470 (2008).
- [2] A. Lüttringhaus, H.B. König, B. Böttcher. *Liebigs Ann. Chem.*, **560**, 201 (1948).
- [3] N. Lozac'h, J. Vialle, The chemistry of the 1,2-dithiole ring. In: Kharasch H, Meyers CY, editors. *The chemistry of organic sulfur compounds (volume 2)*, Pergamon Press, Oxford, 1966.
- [4] J. B. Epstein, W.E. Decoteau, A. Wilkinso, *Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol.*, **56**, 495 (1983).
- [5] S.S. Ansher, P. Dolan, E. Bueding, *Hepatology*, **3**, 932 (1983).
- [6] J. Faust, H. Spies, and R. Mayer, *Z. Chem.*, **7**, 275 (1967).
- [7] C. Bouillon, J. Vialle, *Bull.Soc. Chim. Fr.*, 45601(1968).
- [8] C. Metayer, G. Duguay, H. Quiniou, *Bull.Soc. Chim., Fr.*, 4576 (1972).
- [9] D. S. Breslow, H. Skolnik, *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Multi-Sulfur and Sulfur and Oxygen Five- and Six-Membered Heterocycles*, Interscience publishers, New York, 347 (1966).
- [10] B. Böttcher, A. Lüttringhaus, *Über Trithione. I*, **557**, 89 (1945).
- [11] S. Palazzo, L.I. Giannola, *Atti Accad. Sci., Lett. Palermo.*, **132**. 21 (1971).
- [12] J. P. Brown, T. B. Gay, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 866 (1974).
- [13] A. Thuillier, J. Vialle, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 2187 (1962).
- [14] C. Trebdul, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 721 (1973).
- [15] C. Trebault and J. Teste, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 3790 (1966).
- [16] N. Plavac, I. W. J. Still, M. S. Chauhan, and D. M. McKinnon, *Can. J. Chem.*, **53**, 836 (1975).
- [17] A. R. Katritzky, *Advances in Heterocyclic Chemistry volume 31*, *ACADEMIC PRESS*, New York, 1982.
- [18] F. Blazy, J. Bonastre, G. Pfister-Gouillouzo, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 4247 (1968).
- [19] J. Maignan, J. Vialle, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 2388 (1973).
- [20] E. Klingsberg, *Chem. Ind.*, 1568 (1960).
- [21] J. L. Charlton, S. M. Loosmore, D. M. McKinnon, *Can.J. Chem.*, **52**,3021 (1974).
- [22] E. Klingsberg. *J. Org. Chem.*, **37**, 3226 (1972).
- [23] H. Hartmann, R. Mayer, *Z. Chem.*, **5**, 151 (1965).
- [24] J.-L. Burgot, J. Vialle, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 137 (1974).

- [25] J.-L. Burgot, J. Vialle, C. R. Hebd. *Seances Acad. Sci., Ser., C* **278**, 793 (1974).
- [26] A. R. Karuri, Y. Huang, S. Bodreddigari, C. H. Sutter, B. D. Roebuck, Kensler, T. W. Sutter, T.R., *J. Pharm. Exp. Therap.*, **317**, 61 (2006).
- [27] S.R. Bhrring-Kuhlmeiy, *Med. Actual.*, **14**, 229 (1978).
- [28] P. K. Misrd, S. C. Misra, R. M. Mohapatra, A. S. Mitlra, *J. Indian Cliem. Soc.*, **61**, 404 (1979).
- [29] J. Ponchet, E. Ventura, G. Berthier, G. Auge, *phytiatr. –Phytopharm.*, **14**, 133 (1965).
- [30] M. Barreau, C. Cotrel, C. Jeanmart, *Ger. Offen. Patent 2,627,211; Chem. Absrt.* (1977).
- [31] H. Hagen, H. Fleig, *Ger. Offen. Patent 2,460,783; Chem. Abstr.*, **85**, 123899 (1976).
- [32] P. Misra, S. Misra, R. Mohapatra, A. Mittra, *J. Indian Chem. Soc.*, **61**, 404 (1979).
- [33] M. L. Clapper, *Pharmacol. Therapeut.*, **78**, 17 (1998).
- [34] R. Munday¹, C.M. Munday, *Carcinogenesis*, **25**, 1721 (2004).
- [35] B. Dietrich, P. Viout, Aspects de la chimie des composés macrocycliques, Editions du CNRS, France, 117 (1991).
- [36] M. Kerschbaum, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **60B**, 902 (1927).
- [37] L. Kaisalo, Thèse de doctorat, Studies on Synthesis and Conformationally Controlled Reactions of Simple 12–15-Membered Macrolides, Université de Helsinki, 2002.
- [38] M. Schordert, Pharmacologie des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques, office de Publication Universitaire, Alger, 715 (1989).
- [39] M. Bernard, *Journal de Pharmacie de Belgique*, **58**, 10 (2003).
- [40] Satoshi Ōmura, Macrolide antibiotics: chemistry, biology, and practice, Academic Press, California, 2002.
- [41] Anthony Ollivier, Thèse de doctorat, Synthèses de spiroaminals et spiroacétals : application à la préparation d'inhibiteurs potentiels de glycosidases, Université Blaise Pascal, 2011.
- [42] Kitouni Mahmoud, Thèse de doctorat, Etude de bactéries actinomycétales productrices d'antibiotiques à partir d'écosystèmes extrêmes, université de constantine, 2007.
- [43] M. Hayashi, Y.P. Kim, H. Hiraoka, M. Natori, S. Takamatsu, T. Kawakubo, R. Masuma, K. Komiyama, S. Omura, *J. Antibiot.*, **48**, 1435 (1995).
- [44] T. Sirirak, S. Kittiwisut, C. Janma, S. Yuenyongsawad, K. Suwanborirux, Plubrukarn A., *Nat. Prod. Res.*, **74**, 1288 (2011).
- [45] A.B. Attygalle, K.D. McCormick, C.L. Blankespoor, T. Eisner, J. Meinwald, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **90**, 5204 (1993).

- [46] N.A. Von Rosensteil, D. Adam, *Drug Saf.*, **13**, 105 (1995).
- [47] P. Periti, T. Mazzei, E. Mini, A. Novelli, *Clin. Pharmacokinet.* **23**, 106 (1992).
- [48] N.H. Steigbigel, Macrolides and clindamycin. In : G.L. Mandell, J.E. Bennett, R. Dolin (Eds). Principles and practice of infectious diseases, Churchill Livingstone, New York, 334 (1995).
- [49] R. Auckenthaler, Macrolides. In : M. Schorderet (Ed.). Pharmacologie : des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques. Frison-Roche, Paris, 1998.
- [50] W.A. Craig, *Ear. Nose. Throat. J.*, **77**, 7 (1998).
- [51] H.A. Kirst, G.D. Sides, *Antimicrob. Agents Chemother.* **33**, 1413 (1989).
- [52] M.B. Carlier, A. Zenebergh, P.M. Tulkens, *J Antimicrob. Chemother.*, **20**, 47 (1987).
- [53] F. Van baambeke, J. Verhaegen, D. Tyteca, R. Auckenthaler and P. M. Tulkens, *LOUVAIN. MED.*, **119**, 259 (2000).

Chapitre II

Modélisation moléculaire

II.1. Introduction

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

1. Extraire résultats pour un modèle particulier.
2. Comparer les résultats expérimentaux du système.
3. Comparer les prédictions théoriques du modèle.
4. Aide comprendre et interpréter les observations expérimentales.
5. Corrélation entre détails microscopiques au niveau atomique et moléculaire et les propriétés macroscopiques.
6. Fournir de l'information non disponible à partir d'expériences réelles.

Grace au développement informatique de ces dernières années et à l'essor du calcul parallèle intensif en particulier, la modélisation moléculaire est devenue un véritable enjeu. En effet les systèmes moléculaires qui sont amènes à être étudiés tendent à devenir de plus en plus complexes. Cette complexité est bien sûr liée à la taille des molécules envisagées (plusieurs centaines de milliers d'atomes pour les molécules biologiques par exemple) ainsi qu'à la structure intrinsèque des atomes eux-mêmes, mais aussi au degré de précision exigé pour le calcul de certaines grandeurs physiques [2].

La modélisation moléculaire consiste en la construction de modèles tridimensionnels à partir des données. Elle trouve sa raison d'être d'une part dans les limitations expérimentales des méthodes de détermination de structure de protéines et d'autre part dans l'incapacité actuelle de prédire la structure 3D à partir de la seule

information de séquence. En outre, elle permet d'investiguer les changements de conformations liées à des mutations à partir de structures 3D expérimentales.

La modélisation moléculaire est une application des méthodes théoriques et des méthodes de calcul pour résoudre des problèmes impliquant la structure moléculaire et la réactivité chimique [3]. Ces méthodes peuvent être relativement simples et utilisables rapidement ou au contraire elles peuvent être extrêmement complexes et demander des centaines d'heures de temps d'ordinateur, même sur un super-ordinateur. En plus, ces méthodes utilisent souvent des moyens infographiques très sophistiqués qui facilitent grandement la transformation de quantités impressionnantes de nombres en quelques représentations graphiques facilement interprétables [4].

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

- Les méthodes quantiques.
- La mécanique moléculaire.
- La dynamique moléculaire.

II.2. Méthodes de la mécanique quantiques

II.2.1. Bases de la mécanique quantique

Les travaux effectués au début du vingtième siècle par Planck, Einstein, Bohr, De Broglie, Schrödinger et Heisenberg ont abouti à l'élaboration de la mécanique des microsystemes. En 1925, grâce aux efforts de W. Heisenberg et E. Schrödinger et de P. Dirac, J. Von Neumann, N. Bohr, M. Born et d'autres, une nouvelle Mécanique a été créée : la Mécanique quantique [5-7], qui a permis d'expliquer de nombreuses propriétés physiques, telles que les propriétés chimiques des éléments et la formation des liaisons chimiques [8].

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

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

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

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

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

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

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

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

où ∇_i est l'opérateur énergie cinétique correspondant à l'électron i , n désigne le nombre d'électrons du système, M est le nombre de noyaux, Z_A est le numéro atomique de l'atome A et r_{ij} est la distance entre les électrons i et j .

L'hamiltonien du système s'obtient en ajoutant à l'hamiltonien électronique le terme de répulsion entre noyaux \hat{U}_{NN} :

$$\hat{H} = \hat{H}_{el} + \hat{U}_{NN} \quad (4)$$

$$\hat{U}_{NN} = \sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (5)$$

et R_{AB} désigne la distance entre les noyaux A et B .

Ce dernier terme peut être considéré comme constant. En conséquence, on peut écrire :

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

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

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

Avec :

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

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

Dans l'approximation orbitale, la fonction d'onde électronique Ψ_{el} définie ci-dessus est représentée par un *déterminant de Slater* [12,13], construit à partir de fonctions monoélectroniques produits d'une orbitale spatiale et d'une fonction de spin : les spins orbitales χ . Une telle fonction a l'avantage de vérifier le principe d'exclusion de Pauli [14]. L'opérateur \hat{H}^c est une somme de termes monoélectroniques. L'énergie a pour expression :

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

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

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

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

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

Les équations de Hartree-Fock :

$$F_{\chi_k} = e_{\chi_k} \quad (21)$$

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

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

$$FC = SCE \quad (22)$$

où F est la matrice de Fock, C est la matrice des coefficients des orbitales atomiques dans les orbitales moléculaires, S est la matrice de recouvrement des orbitales atomiques et E est la matrice diagonale des énergies.

II.2.2. Les méthodes ab-initio

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

Les orbitales atomiques sont développées sur des fonctions Gaussiennes ($e^{-\alpha r^2}$) plutôt que sur des Slater ($e^{-\xi r}$), ce qui rend leur calcul plus aisé. Plus le choix des fonctions de base est judicieux et plus leur nombre est grand, plus le calcul est exact.

Avec une station de travail moyenne, on traite, en un temps raisonnable, des systèmes contenant au maximum une vingtaine d'atomes lourds. Ce nombre varie évidemment avec le type de base utilisé et les caractéristiques de l'ordinateur.

II.2.3. La théorie de la fonctionnelle de densité (DFT)

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

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

II.2.4. Les méthodes semi-empiriques

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

- CNDO : (*Complete Neglect of Differential Overlap*) Première méthode semi-empirique, elle a été proposée par Pople, Segal et Santry en 1965. Méthode présentant certains défauts entre autres : elle ne tient compte de la règle de Hund.
- INDO: (*Intermediate Neglect of Differential Overlap*) Proposée par Pople, Beveridge et Dobosh en 1967. Elle permet de distinguer entre les états singulets et les états triplets d'un système en conservant les intégrales d'échange.
- MINDO/3: Proposée par Bingham, Dewar et Lo en 1975. Paramétrisation effectuée en se référant aux résultats expérimentaux et non pas aux résultats ab-initio, de plus l'algorithme d'optimisation 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.
- AM1 : (*Austrin 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.
- SAM1 : (*Semi-ab-initio Model 1*) La méthode la plus récente proposée par Dewar en 1993. Elle inclut la corrélation électronique.

II.3. Mécanique moléculaire

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

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

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 quato-chimiques. Le « champ de force » établi par cette méthode représente aussi bien que possible les variations de l'énergie potentielle avec la géométrie moléculaire.

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

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

$$\underbrace{\hspace{10em}}_{E_{\text{intramoléculaire}}} \quad \underbrace{\hspace{10em}}_{E_{\text{intermoléculaire}}}$$

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. Energie d'interaction entre atomes liés

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

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

a. Energie d'élongation

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

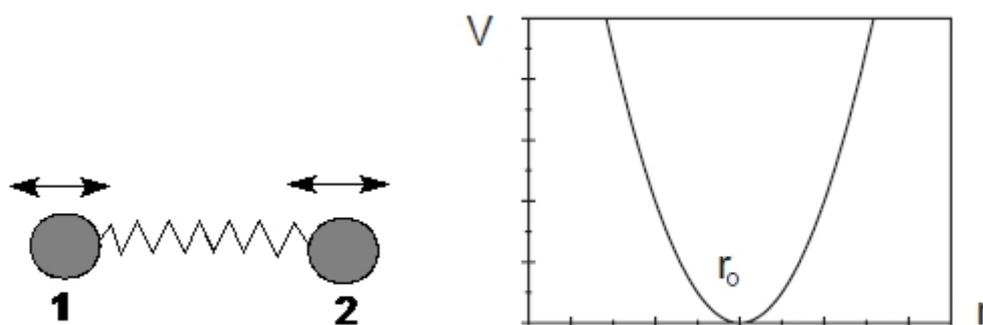


Figure II.1 : Energie d'élongation entre deux atomes liés.

Cette déformation est régie en première approximation par loi de "Hooke" d'élongation des ressorts. On peut ainsi lui associer une énergie d'élongation de la forme:

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

où

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

L_0 : la longueur de la liaison de référence.

L : la longueur de la liaison dans le modèle.

Tous ces termes d'élongation sont sommés sur l'ensemble des liaisons de la molécule. Un terme cubique $(L-L_0)^3$ est généralement ajouté pour des déformations

importantes. Le calcul de cette énergie impose donc de connaître au minimum les deux paramètres indissociables (K_r et L_0) qui représentent un sous-ensemble du champ de force. En effet il ressort du développement en série de l'expression mathématique de la courbe de Morse traduisant l'interaction existante, entre deux atomes en fonction de leur distance respective.

b. Energie de flexion

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

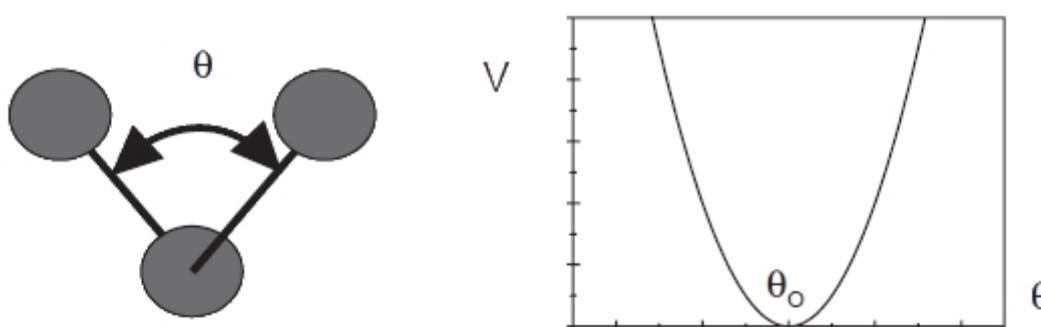


Figure II.2 : Energie de déformation des angles de valence.

Ce phénomène est régi par une énergie de flexion qui peut s'exprimer sous les mêmes formes que précédemment à savoir, pour la plus simple :

$$E(\theta) = \frac{1}{2}K_{\theta}(\theta - \theta_0)^2 \quad (24)$$

K_{θ} : constante de flexion.

θ_0 : angle de valence de référence.

θ : angle de valence dans la molécule.

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

c. Energie de torsion

La variation des angles dièdres (angles de torsion), impose l'utilisation d'un terme périodique. La torsion correspond à la rotation autour d'une liaison simple. L'énergie potentielle s'exprime en fonction de l'angle de rotation Φ (angle dièdre) (figure II.3).

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

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

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

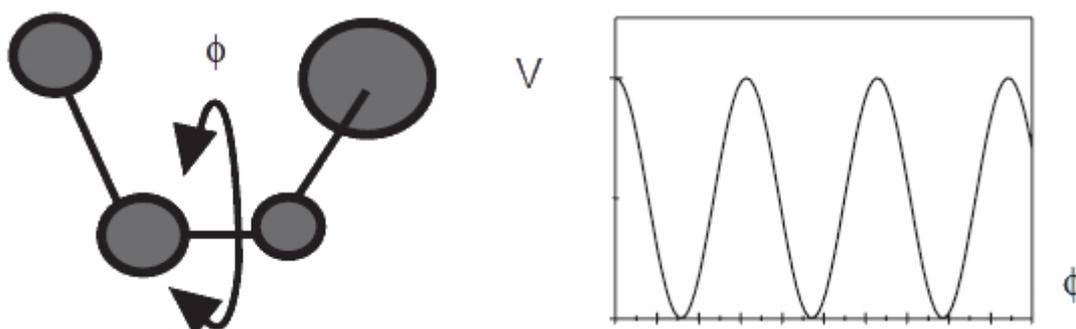


Figure II.3 : Energies de torsion.

II.3.2. Energie d'interaction entre atomes non liés

Les deux derniers termes traduisent les interactions entre atomes non liés de manière covalente, seuls les atomes séparés de plus de trois liaisons sont considérés comme pouvant avoir des interactions non liées. Ce choix se justifie par le fait que les interactions, entre atomes séparés par une, deux ou trois liaisons, sont suffisamment bien décrites par les termes de déformation des longueurs de liaisons et d'angles formes par deux liaisons covalentes.

a. Energie de Van der Waals

Le quatrième terme de la fonction d'énergie est le potentiel de Lennard-Jones qui traduit les interactions de Van der Waals. Il est constitué d'un terme répulsif en r_{ij}^{-12} représentant le principe d'exclusion de Pauli et la répulsion internucléaire à courte distance. Il contient également un terme attractif en r_{ij}^{-6} représentant les interactions

d'origine dipolaire dues aux fluctuations des nuages électroniques de chacun des atomes (forces de London) [21].

La distribution asymétrique des électrons dans les orbitales induits de dipôles instantanés. Ces dipôles oscillent et produisent une force attractive : la force de dispersion de London. À très courte distance, la répulsion entre les deux nuages électroniques est très forte.

$$E_{ij} = \sum_i \sum_j -\frac{A_{ij}}{r_{ij}^6} + \frac{B_{ij}}{r_{ij}^{12}} \quad (26)$$

Il s'agit d'une double somme sur tous les atomes chargés mais ne considérant que les paires d'atomes non-liés par des liens covalents (on exclue les paires prises en considération pour les liens covalents, les angles entre les liens et les angles de torsions).

r_{ij} : La distance entre les deux atomes.

A_{ij} et B_{ij} constantes de Van der Waals.

Chaque atome possède un rayon de Van der Waals caractéristique.

La distance de contact ou distance optimale entre deux atomes, c'est-à-dire la distance pour laquelle l'énergie de Van der Waals est minimum, correspond à la somme de leurs rayons de Van der Waals.

b. Interactions électrostatiques:

Enfin le cinquième terme est le potentiel coulombien qui traduit les interactions électrostatiques entre les différentes paires d'atomes [22].

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

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

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

c. Energie de liaison hydrogène

Les liaisons hydrogène sont le résultat des interactions électrostatiques (70%) et de Van der Waals (30%) entre un atome électronégatif (généralement un atome d'oxygène ou d'azote) portant un doublet d'électron libre et un atome d'hydrogène porté par un atome électronégatif. Les deux atomes sont distants d'environ 3 Å. L'énergie des liaisons hydrogène est de l'ordre de 3 kcal.mol⁻¹.

Les 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 [22].

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 [23]. Il a été conçu au début pour les molécules simples (alcane, alcène et alcyne non conjugués, les composés carbonylés, les sulfures, les amines...), mais ses versions améliorées MM3 (1989) [24] et MM4 (1996) [25] 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 [26]. 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 [27].

- AMBER (*Assisted Model Building with Energy Refinement*), est un champ de force de mécanique moléculaire mis en point par Kollman [28]. 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 [29]. Il a été développé par Karplus et al. [30].
- GROMOS (*Groningen Molecular Simulation Program Package*), est écrit par Van Gunsteren [31] 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) [32]. Il utilise une fonction d'énergie empirique pour les systèmes macromoléculaires et les molécules bio-organiques (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 [33] et du champ de force de mécanique moléculaire AMBER [28]. Il permet de trouver en même temps les structures, les énergies de conformation et les fréquences vibrationnelles au minimum énergétique d'une molécule [34].
- MMFF94 C'est l'un des champs de force de mécanique moléculaire les plus récents, il a été développé par Tom Halgren [35,36]. Les termes d'énergie d'élongation, de valence et de torsion sont les mêmes que ceux de MM3 (expansion de MM2). MMFF94 comprend des termes croisés de liaison-valence [34].
- UFF : (*Universal Force Field*). A. K. Rappé, C. J. Casewit et collaborateurs ont essayé de concevoir un champ de force universel [37] capable de simuler des molécules contenant n'importe quelle combinaison d'atomes dans le tableau périodique.

II.4. Méthodes de recherche des Minima

La mécanique moléculaire a pour but de trouver le minimum de la fonction énergie E . pour avoir un minimum global de l'énergie, il serait nécessaire de parcourir tout l'espace des variables indépendantes, ce qui est impossible vu leur nombre important.

Toutes les méthodes de minimisation ne permettent de trouver que des minimums locaux et la surface d'énergie pour un tel nombre de variables est très accidentée. Les structures trouvées par minimisation d'énergie sont donc toujours relativement proches de la structure de départ.

A partir d'une géométrie très approximative, il faut chercher le jeu de coordonnées qui réduit au minimum la somme de toutes les contributions énergétiques dues aux déformations $3N-2$ coordonnées internes et aux interactions entre atomes non liés.

La minimisation de la fonction énergie s'effectue par une dérivation de l'équation de l'énergie de la molécule par rapport à chacun des degrés de liberté de la molécule, et en cherchant le lieu où les dérivés s'annulent simultanément.

Il est à noter que le minimum global d'énergie est très difficile à trouver car les paramètres conformationnels à partir desquels, la minimisation va être effectuée sont primordiaux : les méthodes de minimisation ne font en général que proposer le minimum d'énergie le plus proche (figure II.4).

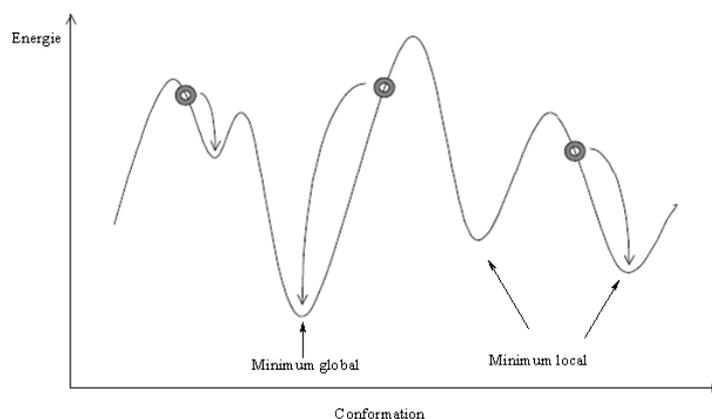


Figure II.4: Courbe d'énergie en fonction de la conformation.

Les différentes méthodes de minimisation les plus utilisées sont :

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

II.4.1. La méthode de "Steepest descent"

Appelée aussi la méthode de la descente rapide, elle a été décrite par Wiberg en 1965 [38] et appliquée aux systèmes organiques par Schéraga [39]. Elle utilise des coordonnées cartésiennes de chaque atome et une série de fonctions potentielles pour décrire les interactions intramoléculaires. Cette méthode permet d'étudier un vecteur à $3N$ dimensions, N étant le nombre d'atomes. Les éléments de ce vecteur sont les dérivées partielles de l'énergie par rapport à la variation d'une coordonnée et ceci en déplaçant l'atome d'une faible distance et dans une seule direction jusqu'à l'obtention de l'énergie minimale. Cette méthode consiste donc à calculer d'abord l'énergie initiale E_0 puis chaque atome sera déplacé individuellement selon ses coordonnées x, y, z d'un facteur de déplacement dx, dy, dz et l'on recalcule la nouvelle énergie E_1 . La dérivée première de l'énergie potentielle (ou encore gradient d'énergie) est donc :

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

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

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

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

II.4.2. La méthode du gradient conjugué

Appelée aussi méthode de Fletcher-Reeves [40]. Cette méthode est une amélioration de la méthode "steepest descente" (SD). Elle se base sur le calcul du gradient de la fonction énergétique par rapport aux coordonnées géométriques afin de déterminer la distance au minimum énergétique le plus proche et dans quelle direction modifier les coordonnées de chaque atome de la structure.

En effet, elle est plus rapide que la SD au voisinage du minimum et elle demande peu de ressource mémoire. Contrairement à la steepest descente, cette méthode utilise aussi l'information des pas précédent. Le pas est ajusté à chaque cycle pour obtenir la meilleure diminution d'énergie. Le gradient correspondant à une conjugaison des dérivées

premières entre elles, cette méthode reprend donc, de manière plus précise, le principe de "steepest descent".

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

II.4.3. La méthode à dérivée seconde

Appelée aussi méthode de Newton-Raphson, elle a été décrite par Boyd [41]. 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 importants, c'est pourquoi il est nécessaire de la mettre en œuvre en association avec les méthodes "steepest descent" ou "gradient conjugué" dans le but de limiter les calculs les plus importants à des structures proches d'un minimum énergétique. Son application est donc réservée aux petites molécules.

II.5. Domaine d'application de la modélisation moléculaire

Les études théoriques s'orientent actuellement vers la conceptualisation rationnelle "*Rational design*" qui signifie que la connaissance des relations entre les propriétés et la structure moléculaire des molécules connues permet au scientifique de développer des nouvelles molécules, avec une assez bonne anticipation tel que le produit final aura un ensemble sur mesure de propriétés prédéfinies [42].

La mécanique moléculaire est la méthode de base pour les calculs de modélisation moléculaire destinée aux grosses molécules, 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 [43]. L'association des deux méthodes a permis alors d'étendre le domaine d'application à des systèmes conjugués et à ceux comportant plusieurs hétéroatomes.

On peut diviser les applications de la MM en plusieurs catégories selon les différentes informations obtenues:

II.5.1. Etude de la structure

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

II.5.2. Interprétation de la réactivité

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

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

II.5.3. Analyse conformationnelle

Quand aucune liaison n'est rompue, ni formée et qu'aucun intermédiaire chargé n'intervient, l'interconversion conformationnelle se prête particulièrement bien à une description par la MM. On peut obtenir grâce à cette analyse des informations structurales sous forme d'un profil énergétique (en fonction d'un angle dièdre par exemple) ou des cartes énergétiques 3D.

La recherche multiconformère consiste à trouver un ensemble de conformères. Deux types de méthodes sont possibles: stochastique ou déterministe. Parmi les méthodes stochastiques citons par exemple la dynamique Brownienne, ou Monte Carlo Métropolis. Parmi les méthodes déterministes, il existe en particulier des méthodes de déformations spatiales séquentielles et des méthodes de déformations spatiales temporelles sous le nom générique de D.M. (Dynamique moléculaire).

De toutes ces méthodes il faut retenir qu'aucune d'elles ne permet à coup sûr d'obtenir toutes les conformations réellement existantes dans une fenêtre énergétique donnée quels que soit les durées offertes pour le calcul. Généralement on utilise plusieurs méthodes en même temps pour être plus sûr d'avoir toutes les conformations les plus probables.

Un ensemble de conformères issu de ces calculs peut être scindé en familles conformationnelles caractérisées par une spécificité géométrique donnée et une énergie moyenne.

On utilise, la distribution de Boltzmann [44], pour l'examen du taux de population de chaque type conformationnel.

$$P_i = \frac{\exp(-E_i / kT)}{\sum_i^n g_i \exp(-E_i / kT)} \quad (29)$$

avec $P_i = \frac{n_i}{n_t}$

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

n_i : nombre de conformations d'énergie E_i .

n_t : nombre totale de conformations.

k : constante de Boltzmann.

T : température en degré K.

II.6. Grandeurs dérivés de l'énergie stérique

Nous exposons dans cette partie la détermination, à partir de l'énergie stérique totale, de deux autres grandeurs: l'enthalpie de formation qui constitue un point de repère expérimental très important et l'énergie de tension indispensable pour la comparaison des molécules dissemblables [45].

II.6.1. Enthalpie de formation

Elle s'écrit :

$$\Delta H^{\circ}_f = E_{\text{tot}} + E(I) \quad (30)$$

E(I) : énergie de liaison donnée par la somme d'incrément a_x associés à chaque type de liaison, ce qui est équivalent à chaque type de groupe (CH_3 , CH_2 , CH ,...);

Les incréments sont déterminés par comparaison entre les ΔH°_f expérimentales et les $E(\text{tot})$ calculées des molécules ayant servi à élaborer le champ de force [46].

$$E(I) = a_{\text{CH}_3} \cdot n_{\text{CH}_3} + a_{\text{CH}_2} \cdot n_{\text{CH}_2} + a_{\text{CH}} \cdot n_{\text{CH}} + \dots \quad (31)$$

n_{CH_3} : nombre de groupes CH_3

II.6.2. Energie de tension

L'énergie stérique peut servir à comparer les stabilités thermodynamiques d'isomères de conformation ou d'isomères géométriques ou encore celles d'autres molécules isologues comportant le même nombre d'unités CH_3 , CH_2 , CH etc.....

En revanche, pour toute autre comparaison il faut avoir recours à une autre grandeur, "l'énergie de tension" définie par l'équation [46] :

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

E_{LST} : est l'énergie de liaison "sans tension", qui est exprimée de la même façon que $E(I)$.

$$E_{\text{LST}} = b_{\text{CH}_3} \cdot n_{\text{CH}_3} + b_{\text{CH}_2} \cdot n_{\text{CH}_2} + b_{\text{CH}} \cdot n_{\text{CH}} + \dots \quad (33)$$

Les incréments b sont calculés pour que $E(\text{Ten})$ soit égal à zéro pour un certain nombre de molécules de référence.

Ce qui nous intéresse n'est pas la valeur absolue de l'énergie de tension mais la différence entre les valeurs relatives à deux ou plusieurs composés qui se ressemblent.

II.7. Limitation de la modélisation moléculaire

La Modélisation Moléculaire s'adresse surtout à des organiciens intéressés par des problèmes de réactivité et de structure de molécules comportant déjà un nombre significatif d'atomes, elle s'adresse aussi aux bio-chimistes et pharmaciens préoccupés par la relation structure-activité.

Si l'on veut exploiter intelligemment les programmes disponibles pour le calcul et la visualisation, certains principes de base doivent être retenus, il est nécessaire de connaître les origines de la méthode, ses potentialités et ses limites.

Cette méthode empirique, ne s'applique bien que lorsqu'on étudie des molécules voisines de celles qui ont servi à établir le champ de force. Plus on sophistique le champ de force de la mécanique moléculaire (MM2----->MM3) plus on a besoin de paramètres; il est difficile d'avoir un champ de force général et on s'oriente plutôt vers des champs de force spécifiques, sur les hydrocarbures conjugués [47], les protéines, les peptides [48] et les polymères,...etc. Enfin il faut toujours valider une étude en Modélisation Moléculaire par confrontation avec l'expérience (RX, RMN....) sur des molécules types.

II.8. Programmes et matériels utilisés

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 le logiciel HyperChem 8.03 [49]. La géométrie de 1,2-dithiole-3-thione et ses dérivés; ont d'abord été entièrement optimisées par la mécanique moléculaire, avec le champ de force MM + (rms = 0.001 Kcal.mol⁻¹). Dans l'étape suivante, une étude parallèle a été faite en utilisant le logiciel gaussien 03 [50], avec les fonctions de base utilisées HF/6-311++G(d, p) et B3LYP/6-311++G(d, p).

L'analyse conformationnelle des macrolides étudiés a été effectuée par la mécanique moléculaire et la dynamique moléculaire avec les options suivantes : (1000°K, in vacuo, le temps d'élévation de la chaleur est 0,1 ps à partir d'une température initiale de 100 K, avec un pas de simulation 30 K, le temps d'exécution est 0.5 ps).

Touts 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] H.-D. Höltje, G. Folkeis, *Molecular Modeling: Basic Principles and Applications*. VCH, New-York, 1997.
- [2] C. Audouze, *Vers une parallélisation par bandes en chimie quantique*, Laboratoire de Mathématique, UMR CNRS 8628, Université Paris-Sud, 2003.
- [3] D. Liotta, *Advances in Molecular Modeling*, 1, JAI Press, Greenwich, 1988.
- [4] C.S. Tsai, *An Introduction to Computational Biochemistry*, Wiley-Liss, New York, 2002.
- [5] P.A.M. Dirac, *Lectures on Quantum Mechanics*, Belfer graduate School of Science, Yeshiva University, New York, 1964.
- [6] W. Heisenberg, *The Physical Principles of the Quantum Theory*, Dover, New York, 1949.
- [7] L. Landau et E. Lifchitz, *Mécanique quantique*, Editions Mir, Moscou, 1967.
- [8] C.M. Marle, *De la mécanique classique à la mécanique quantique : pourquoi et comment quantifier?*, Université Pierre et Marie Curie Paris, France, 2003.
- [9] A.R. Leach, *Quantum Mechanical Models*, in *Molecular modelling: Principles and applications*. Addison Wesley Longman Ltd., Harlow, 1996.
- [10] E. Schrodinger, *Ann. phys. Leipzig*, **76**, 361 (1926).
- [11] M. Born, J.R. Oppenheimer, *Ann. Physik*, **84**, 457 (1927).
- [12] J. C. Slater, *The theory of complex spectra*. *Phys. Rev.*, **34**, 1293 (1929).
- [13] J. C. Slater, *Quantum Theory of Molecules and Solids*, Vol. 4, McGraw Hill: New York, 1974.
- [14] W. Pauli, *Relation between the closing in on electron-group and the structure of complexes in the spectrum*. *Z. Physik*, **31**, 765 (1925).
- [15] C.C. Roothan, *Rev. Mod. Phys.*, **23**, 6989 (1951).
- [16] P., Hohenberg, W., Kohn, *Phys. Rev.*, **136**, 864 (1964).
- [17] W. Kohn, *Phys. Chem.*, **100**, 12974 (1996).
- [18] D.H. Andrews, *Phys.Rev.*, **36**, 544 (1930).
- [19] N.L. Allinger, *Adv. Phys. Org. Chem.*, **13**, 1 (1976).
- [20] D.C. Young, *Computational chemistry- A Practical Guide for Applying Techniques to Real-World Problems- A JOHN WILEY & SONS, Inc.*, New York, 2001.
- [21] U. Burkert, N.L. Allinger, *Molecular Mechanics*, ACS Monograph 177. American Chemical Society, Washington DC, 1982.

-
- [22] H. Dugas, Principes de base en modélisation moléculaire, Aspects théorique et pratiques, Chapitre3 introduction aux méthodes de minimisation d'énergie, quatrième édition, Librairie de L'Université de Montréal, 1996.
- [23] N.L. Allinger, *Q. C. P. E.*, **3**, 32 (1983).
- [24] N.L. Allinger, Y.H. Yuh, J-H. Lii, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 8522 (1989).
- [25] N.L. Allinger, K. Chen, J-H. Lii, *J. Comp. Chem.*, **17**, 642 (1996).
- [26] G.B. Jones, B.J. Chapman, *Synthesis*, 475 (1995).
- [27] A. Hocquet, M. Langgard, *J. Mol. Model.*, **4**, 94 (1998).
- [28] S.J. Weiner, P.A. Kollman, T. Nguyent, D.A. Case, *J. Comput. Chem.*, **7**, 230 (1986).
- [29] W.L. Jorgensen, J.T. Rives, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 1657 (1988).
- [30] J.C. Smith & M. Karplus, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 805 (1992).
- [31] W.F. Van Gusten, M. Karplus, *Macromolecules*, **15**, 1528 (1982).
- [32] B.R. Brooks, R.E. Bruccoleri, B.D. Ofalson, D.J. States, S. Swaminathan, M. Karplus, *J. Comp. Chem.*, **4**, 187 (1983).
- [33] T. Shimanouchi, *Pure Appl. Chem.*, **7**, 131 (1963).
- [34] F. Tristram, V. Durier, G. Vergoton, *J. Mol. Struct.*, **378**, 249 (1996).
- [35] T.A. Halgren, *J. Comp. Chem.*, **17**, 490 (1996).
- [36] T.A. Halgren, R.B. Nachbar, *J. Comp. Chem.*, **17**, 587 (1996).
- [37] A.K. Rappé, C.J. Casewit, K.S. Kolwell, W.M. Skiff, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 10028 (1992).
- [38] K.B. Wiberg, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 1070 (1965).
- [39] R.A. Scott, H.A. Schéraga, *J. Chem. Phys.*, **44**, 3054 (1966).
- [40] R. Fletcher, Practical methods of optimization, J. Wiley, New York, 1980.
- [41] R.H. Boys, *J. Chem. Phys.*, **49**, 2574 (1968).
- [42] H.R. Allcock, *Science*, **225**, 1106 (1992).
- [43] P. Kollmann, *Acc.Chem.Res.*, **18**, 105 (1985).
- [44] J. Koca, *J.Mol.Structr.*, **291**, 255 (1993).
- [45] P.W. Schiller, M. Goodman, *Biopolymers*, **29**, 179 (1990).
- [46] W.F. van Gunsteren et H.J.C. Berendsen, Computer Simulation of Molecular Dynamics, Angew. Chem. International Edition, England, 1990.
- [47] N.L. Allinger, F. Li, L. Yan, *J. Am. chem. Soc.*, **117**, 868 (1990).

-
- [48] P.W. Schiller, M. Goodman, *Biopolymers*, **29**, 179 (1990).
- [49] HyperChem (2007) (Molecular Modeling System) Hypercube, Inc., 1115 NW, 4th Street, Gainesville, FL 32601; USA.
- [50] Frisch M. J., Trucks G. W., Schlegel H. B., Scuseria G. E., Robb M. A., Cheeseman J. R., Montgomery Jr. J. A., Vreven T., Kudin K. N., Burant J. C., Millam J. M., Iyengar S. S., Tomasi J., Barone V., Mennucci B., Cossi M., Scalmani G., Rega N., Petersson G. A., Nakatsuji H., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Klene M., Li X., Knox J. E., Hratchian H. P., 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., Ayala P. Y., Morokuma, K., Voth G. A., Salvador P., Dannenberg J. J., Zakrzewski V. G., Dapprich S., Daniels A. D., Strain M. C., Farkas O., Malick D. K., Rabuck A. D., Raghavachari K., Foresman J. B., Ortiz J. V., Cui Q., Baboul A. G., Clifford S., Cioslowski J., Stefanov B. B., Liu G., Liashenko A., Piskorz P., Komaromi I., Martin R. L., Fox D. J., Keith T., Al-Laham M. A., Peng C. Y., Nanayakkara A., Challacombe M., Gill P. M. W., Johnson B., Chen W., Wong M. W., Gonzalez C., and Pople J. A., Gaussian 03, Revision C. 02, Gaussian, Inc., Wallingford, CT, 2004.

Chapitre III

Etude des propriétés structurales, électroniques et de la relation structure-propriétés de 1,2-dithiole-3-thione et ses dérivés

III.1. Introduction

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 [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 de nombreuses méthodes de chimie théorique ayant pour but de déterminer des 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 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 structurales et d'autre part ces méthodes permettent de calculer les paramètres physicochimiques utilisés dans l'étude QSAR.

III.2. Méthodes de calcul utilisées

Les molécules ont été optimisées initialement par logiciel HyperChem 8.03. Les structures de 1,2-dithiole-3-thione 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. Les structures obtenues ont été ré-optimisées en utilisant la méthode PM3 [3].

Dans l'étape suivante, une étude parallèle a été fait en utilisant le logiciel Gaussien 03, avec les différentes méthodes de calcul suivantes : HF/6-311++G(d,p) et B3LYP/6-311++G(d,p).

Le calcul des propriétés QSAR a été effectué par le module "propriétés QSAR" de logiciel HyperChem 8.03. Ces propriétés sont basées sur des calculs empiriques.

III.3. Etude des propriétés structurales et électroniques de 3H-1,2-dithiole-3-thione

Les paramètres géométriques de 3H-1,2-dithiole-3-thione ont été optimisés par les méthodes ab initio/HF et la méthode DFT, les résultats de calcul sont donnés dans le tableau III.1. 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 [4]. Les calculs visent les longueurs des liaisons, les angles de valence et les angles dièdres pour le 3H-1,2-dithiole-3-thione (tableau III.1) et les charges de Mulliken (tableau III.2).

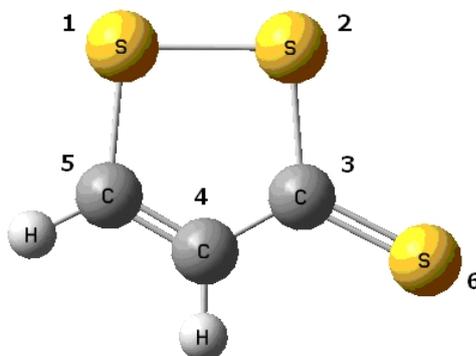


Figure III.1 : Conformation 3D de 3H-1,2-dithiole-3-thione (GaussView 3.09).

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

	Paramètres	EXP. [4]	Ab initio/HF 6-311++G(d,p)	DFT/B3LYP 6-311++G(d,p)
Longueur de liaison (Angstrom)	S6-C3	1.668	1.632	1.653
	S2-S1	2.050	2.087	2.127
	S2-C3	1.769	1.750	1.772
	C3-C4	1.376	1.450	1.439
	S1-C5	1.693	1.733	1.736
	C5-C4	1.338	1.332	1.352
Angle de valence (degré)	S1-S2-C3	096.8	096.8	096.7
	S2-S1-C5	093.0	093.0	092.4
	S1-C5-C4	119.0	119.4	119.6
	S6-C3-C4	135.5	126.5	128.6
	S2-C3-C4	111.1	112.3	111.9
	S6-C3-S2	113.4	121.0	119.4
	C5-C4-C3	120.0	118.2	119.2
Angle de torsion (degré)	C3-S2-S1-C5	-	000.00	000.01
	S1-S2-C3-S6	-	179.98	179.98
	S1-S2-C3-C4	-	000.00	000.00
	S2-S1-C5-C4	-	000.00	000.01
	S1-C5-C4-C3	-	000.01	000.01
	S6-C3-C4-C5	-	179.98	179.99
	S2-C3-C4-C5	-	000.01	000.00

D'après les résultats obtenus, on peut noter une bonne corrélation entre les valeurs calculées et expérimentales pour les paramètres géométriques. Les valeurs des charges atomiques calculées par la méthode ab initio sont similaires à celles calculées par la méthode DFT. La géométrie de 3H-1,2-dithiole-3-thione est plane dont les angles dièdres de cycle dans cette molécule varient entre 0,00 et 0,01 degré.

Les distances des deux liaisons S1-C5 et S2-C3 sont presque identiques. Les longueurs des liaisons C3-C4 et C4-C5 sont intermédiaires entre la longueur des liaisons simples et

doubles. La longueur de la liaison S1-S2 est plus courte que la longueur de 2,08 donnée par Pauling pour une simple liaison S-S [5]. Toutes les longueurs des liaisons observées du cycle dans la molécule indiquent la délocalisation des électrons π de système conjugué.

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

Atomes	Ab initio/HF 6-311++G(d,p)	DFT/B3LYP 6-311G++(d,p)
S1	-0.135	-0.111
S2	-0.203	-0.180
S6	-0.658	-0.530
C3	0.951	0.826
C4	-0.730	-0.729
C5	0.240	0.256

Les orbitales frontières HOMO et LUMO de l'état fondamental du D3T sont représentées dans la figure III.2. On peut constater que l'orbitale moléculaire HOMO se concentre principalement sur l'atome S6 et sur le cycle de dithiolethione avec une certaine délocalisation le long des liaisons S1-C5 et S2-C3-C4, tandis que l'orbitale moléculaire LUMO se répartie sur tous les atomes constitutif de la molécule avec une certaine délocalisation le long de C3-C4. Cette distribution des orbitales frontières ont montrent l'existence de la délocalisation des électrons π dans le système conjugué de la molécule.

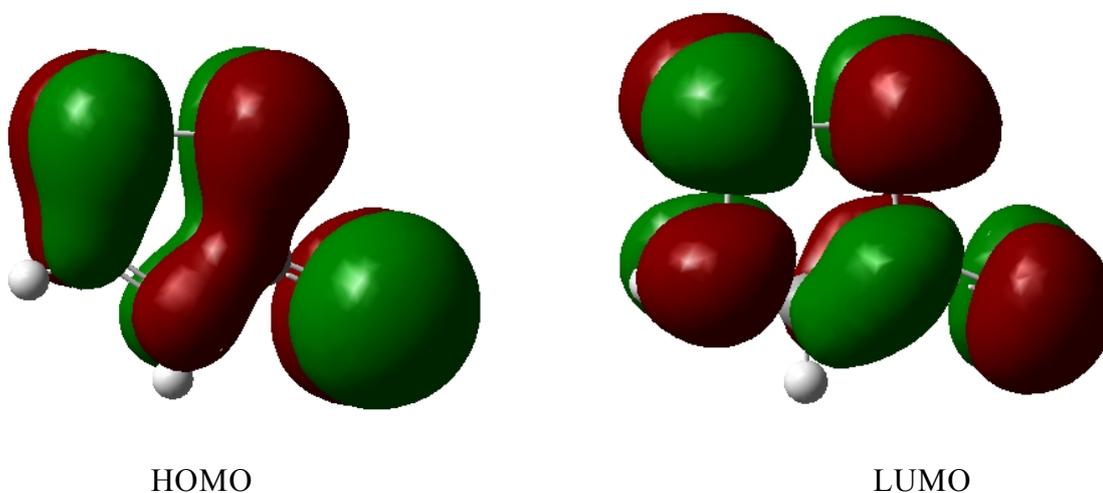


Figure III.2 : Représentation des orbitales frontières HOMO et LUMO de D3T.

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

Pour avoir l'effet de la substitution sur les paramètres électroniques et énergétiques et leur incidence 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 éthyles) et la deuxième série comporte des molécules substituées par des substituants électroattracteurs (cyanure et chlore).

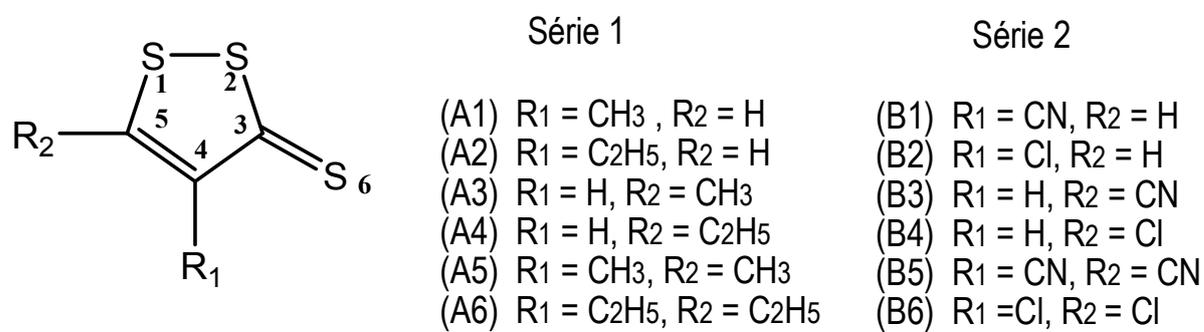


Figure III.3: Les deux séries de 1,2-dithiole-3-thiones substitués.

Le tableau III.3 présente les valeurs calculées de différents paramètres énergétiques tels que la chaleur de formation H_f , le moment dipolaire μ , HOMO (orbitale moléculaire plus haut occupée), LUMO (orbitale moléculaire plus bas inoccupée) et la différence ΔE entre les 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 (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.

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

Composé	H_f (kcal/mol)	-HOMO (a.u.)	-LUMO (a.u.)	ΔE (a.u.)	μ (D)
D3T 1,2-dithiole-3-thione	067.243	0.235	0.101	0.134	4.103
A1 4-Méthyl-1,2-dithiole-3-thione	059.132	0.231	0.096	0.135	3.991
A2 4-Ethyl-1,2-dithiole-3-thione	055.149	0.230	0.097	0.133	3.949
A3 5-Méthyl-1,2-dithiole-3-thione	059.536	0.230	0.094	0.136	4.911
A4 5-Ethyl-1,2-dithiole 3-thione	055.149	0.228	0.093	0.135	5.116
A5 Diméthyl-1,2-dithiole-3-thione	052.403	0.225	0.092	0.133	4.829
A6 Diéthyl-1,2-dithiole-3-thione	041.752	0.224	0.090	0.134	4.916
B1 4-Cyano-1,2-dithiole-3-thione	108.229	0.253	0.122	0.131	5.589
B2 4-Chloro-1,2-dithiole-3-thione	063.542	0.241	0.109	0.132	3.948
B3 5-Cyano-1,2-dithiole-3-thione	109.128	0.255	0.136	0.119	1.774
B4 5-Chloro-1,2-dithiole-3-thione	064.902	0.242	0.108	0.134	2.987
B5 Dicyano-1,2-dithiole-3-thione	152.242	0.269	0.156	0.113	5.257
B6 Dichloro-1,2-dithiole-3-thione	061.295	0.246	0.114	0.132	3.104

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 $E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}$.

μ : moment dipolaire.

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

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

La chaleur de formation est diminuée approximativement de 8 kcal/mol pour chaque addition d'un groupement méthyle et 12 kcal/mol pour chaque addition d'un groupement éthyle.

La charge atomique négative sur les atomes de soufre est augmentée considérablement pour les dérivés méthyléniques et éthyléniques, sauf l'atome S2 dans les dérivés A3 et A4 (tableau III.4).

Dans les dérivés alkyles mono-substitué, le 4-éthyl-1,2-dithiole-3-thione (composé A2) présente une charge positive maximale sur le carbone C3 (1,69), cet atome est privilégié pour subir une attaque nucléophile (tableau III.4). Ce résultat est conforter par le gap énergétique HOMO-LUMO le plus bas (0,133) (tableau III. 3) ce qui montre la réactivité chimique du composé A2.

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

Composé \ Atome	D3T	A1	A2	A3	A4	A5	A6
S1	-0.111	-0.249	-0.341	-0.456	-0.486	-0.772	-0.682
S2	-0.180	-0.508	-0.467	0.001	0.017	-0.283	-0.313
S6	-0.530	-0.607	-0.550	-0.641	-0.648	-0.722	-0.651
C3	0.826	1.603	1.686	0.508	0.478	2.008	1.927
C4	-0.729	-1.409	-1.477	-0.256	-0.220	-1.693	-2.057
C5	0.256	0.882	0.993	0.503	0.520	1.441	1.938
C-méthyl 4	-	-0.491	-	-	-	-0.875	-
C-méthyl 5	-	-	-	-0.337	-	-0.080	-
C-1'-éthyl 4	-	-	-0.284	-	-	-	-0.428
C-2'-éthyl 4	-	-	-0.610	-	-	-	-0.638
C-1'-éthyl 5	-	-	-	-	-0.106	-	-0.003
C-2'-éthyl 5	-	-	-	-	-0.504	-	-0.601

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 dure 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*) [6].

Dans le cas des dithiolethiones disubstitués par deux méthyles ou deux éthyles, le composé A5 présente une charge maximale (2,01) sur le carbone C-3 et un petit écart énergétique HOMO-LUMO (0,133) (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-thiones provoque l'augmentation des énergies des orbitales HOMO et LUMO (tableau III.3).

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

Dans ce travail, nous avons également étudié l'effet de substitution des substituants électroattracteur (cyanure et chlorure) sur la stabilité et la réactivité chimique des 1,2-dithiole-3-thiones.

Dans les dérivés mono-substitués du cyanure et du chlorure, le 5-cyano-1,2-dithiole-3-thione (composé B3) est prévu pour être plus réactif chimiquement, ce composé présente un faible gap énergétique HOMO-LUMO (0,119) (tableau III.5).

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

Composé Atome	D3T	B1	B2	B3	B4	B5	B6
S1	-0.111	-0.186	-0.165	-0.284	-0.225	-0.596	-0.328
S2	-0.180	-0.368	-0.260	-0.033	-0.103	-0.194	-0.214
S6	-0.530	-0.542	-0.563	-0.567	-0.602	-0.566	-0.591
C3	0.826	0.733	0.616	0.484	0.249	1.877	0.488
C4	-0.729	0.046	-0.318	-0.089	-0.062	-0.216	-0.615
C5	0.256	1.040	-0.078	1.367	-0.026	2.207	0.115
C-cyano 4	-	-0.928	-	-	-	-2.041	-
N-cyano 4	-	-0.155	-	-	-	-0.096	-
C-cyano 5	-	-	-	-0.954	-	-0.277	-
N-cyano 5	-	-	-	-0.126	-	-0.099	-
Chloro 4	-	-	0.460	-	-	-	0.544
Chloro 5	-	-	-	-	0.537	-	0.602

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

Le carbone C-5 dans le 5-cyano-1,2-dithiole-3-thione présente une charge positive maximale (1,37), cet atome est privilégié pour subir une attaque nucléophile (tableau III.5). Dans les dérivés de cyanure et de chlorure disubstitués, le dicyano-1,2-dithiole-3-

thione (composé B5) est plus réactif que le dichloro-1,2-dithiole-3-thione (composé B6), ce résultat peut s'expliquer par le plus faible gap énergétique HOMO-LUMO (0.113) (tableau III.3).

La présence des groupes électro-attracteurs dans la structure des 1,2-dithiole-3-thione provoque la diminution des énergies des orbitales HOMO et LUMO (tableau III.3).

La présence d'un groupe attracteur en position C5 provoque la diminution du moment dipolaire. Par conséquent, nous pouvons conclure que ces composés se prennent une conformation dans laquelle la fonction thione se trouve en position opposée au groupe électro-attracteur dans le cycle de dithiole (tableau III.3).

Le composé B1 présente une valeur maximale de moment dipolaire, il provient de la présence d'un effet de résonance résultant d'effet mésomère donneur des atomes de soufre endocycliques vers le groupe électro-attracteur (CN) sur le carbone C4 (Schéma III.1).

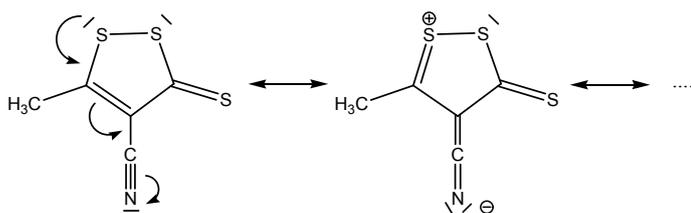


Schéma III.1

III.5. Etude de la relation structure-propriétés d'une série bioactive de dérivés de 1,2-dithiole-3-thione

III.5.1. Sélection d'une série bioactive de dérivés de 1,2-dithiole-3-thione

Plusieurs dérivés de 1,2-dithiole-3-thione présentent des propriétés pharmacologiques importantes. Ils sont utilisés dans le traitement et la prévention d'un grand nombre de maladies. Pour étudier l'effet de substitution sur les propriétés physicochimiques des 1,2-dithiole-3-thiones, nous avons sélectionné une série bioactives de dérivés de 1,2-dithiole-3-thione [7-17]. Ces molécules bioactives sont représentées dans le tableau III.6. Les structures correspond aux ces molécules sont représentées dans la figure III.4.

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

Le module "propriétés QSAR" de l'HyperChem 8.03 a été utilisé pour calculer les paramètres suivants: la polarisabilité (Pol), la réfractivité molaire (MR), le coefficient de partage octanol/eau (log P), l'énergie d'hydratation (HE), le volume moléculaire (MV), la surface moléculaire (SAG) et le poids moléculaire (MW).

Les résultats de calculs des paramètres physicochimiques de la série sélectionnées sont représentés dans le tableau III.7.

Tableau III.6: Série bioactive des 1,2-dithiole-3-thiones.

composé	Dithiolethione	Référence
1	4-methyl-5-pyrazinyl-3 <i>H</i> -1,2-dithiole-3-thione (oltipraz)	[7,8]
2	5-(4-hydroxyphenyl)-3 <i>H</i> -1,2-dithiole-3-thione	[9]
3	4-Chloro-5-methyl-3 <i>H</i> -1,2-dithiole-3-thione	[10]
4	5,6-dihydro-4 <i>H</i> -cyclopenta-1,2-dithiole-3(4 <i>H</i>)-thione	[11,12]
5	4-phenyl-3 <i>H</i> -1,2-dithiole-3-thione	[9]
6	5-(4-methoxyphenyl)-3 <i>H</i> -1,2-dithiole-3-thione	[13,14]
7	5-methyl-3 <i>H</i> -1,2-dithiole-3-thione	[15]
8	5-propylthio-3 <i>H</i> -1,2-dithiole-3-thione	[16]
9	(<i>Z</i>)-5-fluoro-2-methyl-1-[4-(methylsulfinyl)phenyl]-methylene]-1 <i>H</i> -indene-3-acetic acid 4-(5-thioxo-5 <i>H</i> -[1,2]dithiol-3-yl)-phenyl ester (S-sulindac)	[9]
10	2-[(2,6-dichlorophenyl)amino]benzeneacetic acid 4-(3 <i>H</i> -1,2-dithiol-3-thione-5-yl) phenyl ester (S-diclofenac)	[9]
11	5-(6-methoxypyrazinyl)-4-methyl-1,2-dithiole-3-thione	[11,17]
12	5-benzo[b]thiophene-3-yl-1,2-dithiole-3-thione	[11,17]

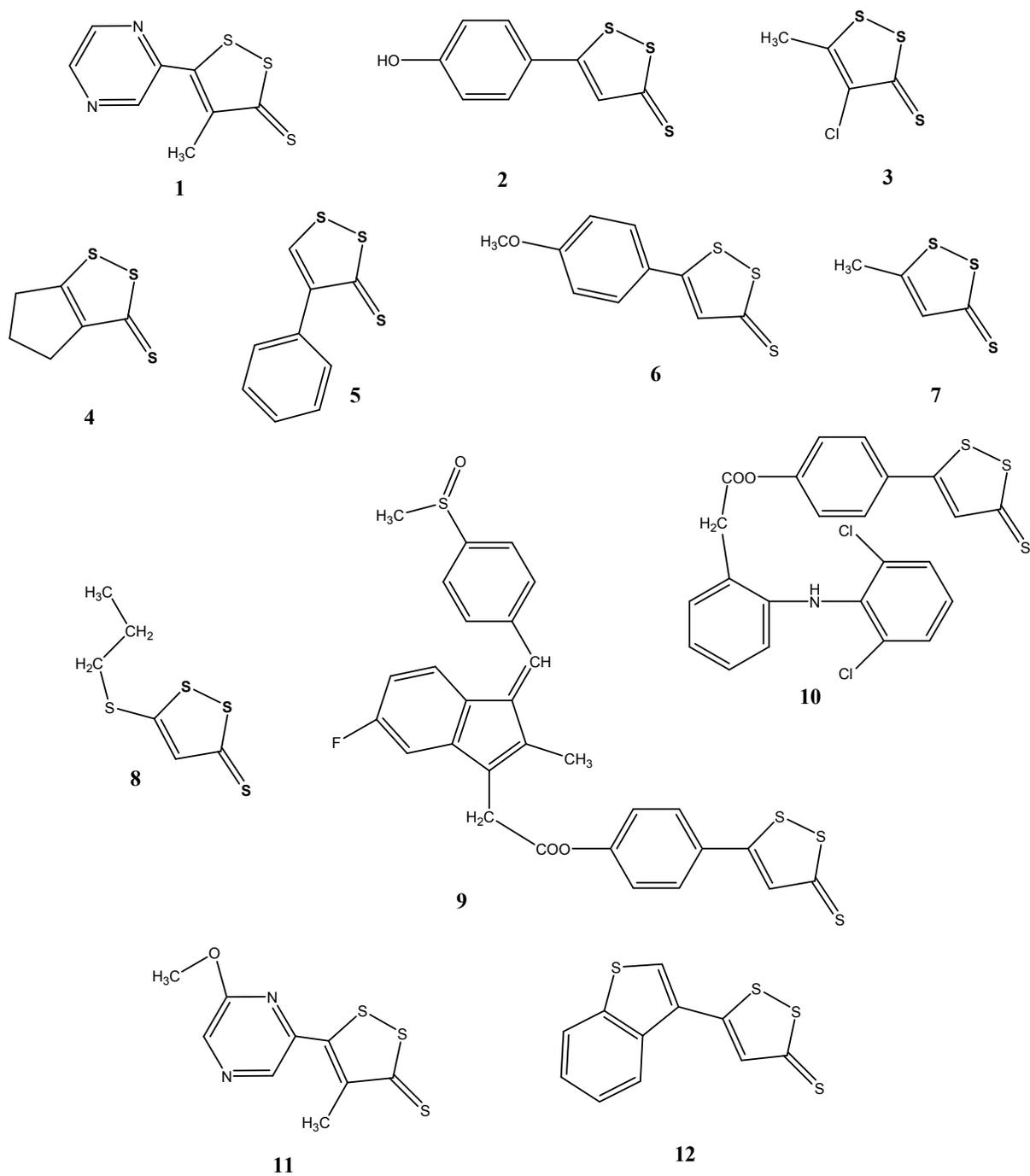


Figure III.4 : Structure chimique des dérivés de 1,2-dithiole-3-thione.

Tableau III.7: Propriétés physicochimiques des dérivés de 1,2-dithiole-3-thione.

Composé	Volume moléculaire (Å ³)	Surface moléculaire (Å ²)	Masse moléculaire (uma)	Coefficient de partition (log P)	Energie d'hydratation kcal/mol)	Polarisabilité (Å ³)	Réfractivité molaire (Å ³)
1	0574.51	295.59	226.33	1.00	-06.54	24.64	65.47
2	0583.22	317.49	226.33	0.90	-12.57	24.86	69.43
3	0451.70	295.99	182.70	1.15	-03.74	18.32	48.61
4	0478.29	258.92	174.29	1.49	-03.14	19.29	50.90
5	0553.01	291.92	210.33	1.96	-05.66	24.22	66.63
6	0640.79	362.45	240.35	0.93	-07.39	26.69	74.20
7	0417.31	271.64	148.26	1.25	-04.09	16.39	43.82
8	0587.62	387.42	208.37	3.08	-04.10	23.06	59.57
9	1275.82	510.35	564.72	0.21	-07.71	58.26	173.04
10	1138.71	458.47	504.46	1.96	-08.68	54.90	148.54
11	0648.24	347.12	256.36	1.70	-08.28	27.11	71.28
12	0654.33	322.87	266.41	0.61	-06.75	29.92	83.62

III.5.2. Paramètres caractérisant la structure moléculaire

III.5.2.1. Volume et surface moléculaire

Le volume moléculaire est souvent calculé par la méthode des grilles [18]. 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 III.5 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.

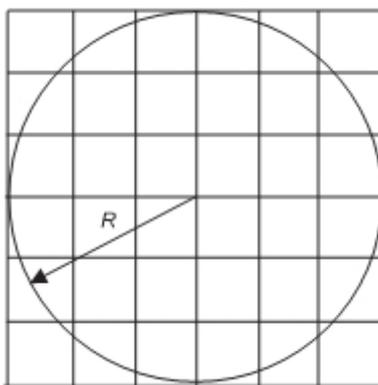


Figure III.5: Atome entouré par une grille.

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 III.6 présente deux atomes A et B, avec des rayons R_A et R_B . La zone de recouvrement est marquée par X.

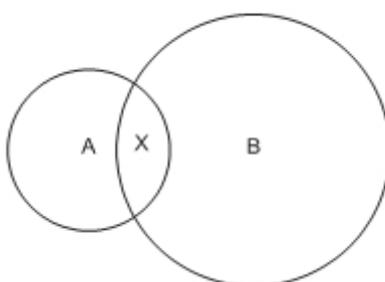


Figure III.6: Atomes A, B et la zone de recouvrement X.

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.

III.5.2.2. 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 [19].

Une molécule très polarisée peut donner des fortes attractions avec d'autres molécules. La polarisabilité d'une molécule peut également améliorer sa solubilité aqueuse [20].

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 [21]. 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 [21]. 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 :

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

III.5.2.3. 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 la solubilité des molécules médicamenteuse et leurs interactions avec les récepteurs biologiques [22].

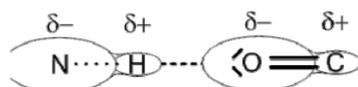


Figure III.7 : La liaison hydrogène.

Dans le figure III.7, 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 [23].

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

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

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

III.5.2.4. 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 [24].

Log P , est l'un des paramètres largement utilisées dans les études de relations structure-activité quantitatives (QSAR) 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 III.8). Ainsi, la solubilité dans les milieux à la fois polaires et apolaires joue un rôle important dans la disponibilité et la distribution des médicaments.

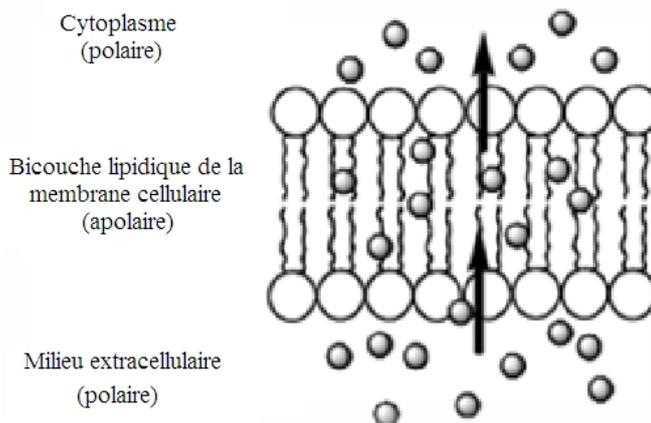


Figure III.8 : Polarité des différents milieux cellulaires.

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 utilisé pour mesurer expérimentalement le coefficient de partage des molécules médicamenteuses est le n-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 utilisées dans la détermination de log P sont 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 [24]. 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 [25].

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 de π signifie que le substituant est moins hydrophobe que l'hydrogène.

La méthode de Rekker est une autre estimation utilisée dans le calcul de Log P. 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).

III.5.3. Résultats et discussions

La polarisabilité et la réfractivité molaire augmentent relativement avec la taille et le poids moléculaire des 1,2-dithiole-3-thiones étudiés (tableau III.7). Ce résultat est en accord avec la formule de Lorentz-Lorenz qui donne une relation entre polarisabilité, la réfractivité molaire et le volume [21].

Cette relation montre que la réfraction molaire et la polarisabilité sont proportionnelles avec le volume et la masse moléculaire. Par exemple, le S-sulindac (composé 9) et S-diclofenac (composé 10) sont des 1,2-dithiole-3-thiones substitués par des radicaux volumineux, ces deux composés possèdent des grandes valeurs de polarizability (58.26, 54.90) et de réfractivité molaire (173.04, 148.54) (tableau III.7).

Le 5-méthyl-3*H*-1,2,-dithiole-3-thione (composé 7) c'est le petit dérivé dans la série étudiée de 1,2-dithiole-3-thiones, il possède une petite valeur de la polarisabilité (16.39) et de réfractivité molaire (43.82).

La présence des groupes hydrophobes dans la structure des 1,2-dithiole-3-thiones provoquent la diminution de l'énergie d'hydratation; ainsi que, la présence des groupes hydrophiles augmentent l'énergie d'hydratation (tableau III.7).

L'énergie d'hydratation en valeur absolue, la plus importante (12.57 kcal/mol) a été observée pour le composé 5-(4-hydroxyphényl)-3*H*-1,2-dithiole-3-thione (composé 2). La plus faible valeur d'énergie d'hydratation (3.14 kcal/mole) a été observé pour le 5,6-dihydro-4*H*-cyclopenta-1,2-dithiole-3(4*H*)-thione (composé 4). En effet, dans les milieux biologiques, les molécules polaires sont entourées par les molécules d'eau où les liaisons hydrogènes peuvent être établies entre les molécules d'eau et ces molécules. Les sites donneurs de protons interagissent avec l'atome d'oxygène de l'eau et les sites accepteurs de protons interagissent avec l'atome d'hydrogène. Ces molécules hydratées sont partiellement déshydraté avant et lors de leurs interactions. Ces interactions de faible énergie et généralement réversibles, que l'on observe généralement avec les différents récepteurs biologiques [26].

Le composé 2 possède un site donneur de protons (OH) et deux sites accepteurs de proton (O en groupement hydroxyle et S du groupe S=C). On revanche, pour les autres atomes de soufre de cycle du dithiole, l'effet accepteur de ces deux atomes est totalement réduit par l'effet de mésomérie. D'autre part, le composé 4 ne possède aucun site donneur, mais il possède un site accepteur de proton (S du groupe S=C sur le cycle principal) (figure III.9).

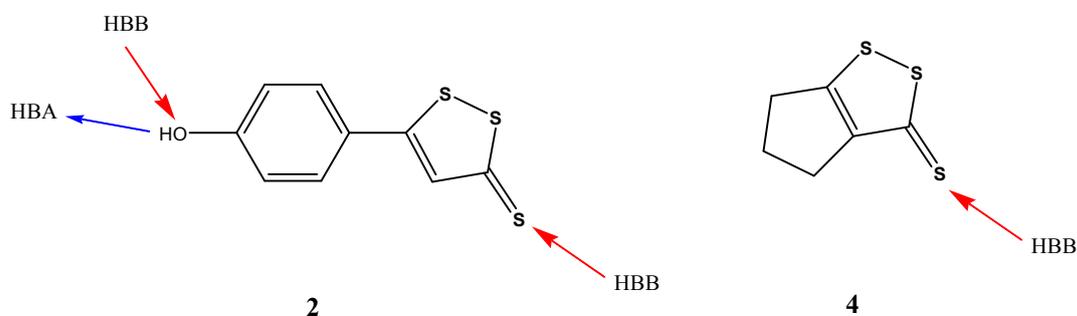


Figure III.9: Liaisons hydrogènes accepteurs (HBB) et donneurs (HBA) dans les composés 2 et 4.

La lipophile est un facteur important dans les processus de solubilité, d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion, ainsi que, l'activité pharmacologique. Hansch et Leo ont démontrés que les molécules très lipophiles se réparties et conservées à l'intérieur des couches lipidiques des membranes cellulaires [27].

Pour une bonne biodisponibilité orale, le log P doit être supérieur à zéro et inférieur à 3 ($0 < \log P < 3$). En effet, Pour un log P trop élevé, le médicament présente une faible solubilité aqueuse. Dans le cas d'un log P très faible, le médicament présente une difficulté de se pénétrer dans les bicouches lipidiques des membranes cellulaires [28].

A l'opposé de l'énergie d'hydratation, la lipophilie augmente proportionnellement avec le caractère hydrophobe des groupes substituants.

Les composés 8, 10 et 5 possèdent des valeurs élevées de log P (3.08, 1.96 et 1.96 respectivement). Ces composés possèdent généralement une bonne absorption intestinale, en raison d'un bon équilibre entre la solubilité et la perméabilité par diffusion passive; l'élimination métabolique est faible, en raison de faibles liaisons avec les enzymes métaboliques. En outre, ces molécules ont tendance à être libéré par le rein, en raison de leur polarité.

Les composés 6 et 12 présentent des faibles coefficients de partition -0.13 et -0.17, respectivement. Ces composés donnent une bonne solubilité aqueuse, mais une faible absorption et pénétration, en raison de leur mauvaise perméabilité par diffusion passive. Ces composés ont une tendance élevée d'éliminer par les reins [28].

III.6. 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-thione.

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-

thione montre une influence de la nature des groupes substitués, donneurs (méthyl, éthyl) et accepteurs (cyanure, chlorure) sur les propriétés énergétiques et électroniques de noyau de base.

Le dicyano-1,2-dithiole-3-thione est prévu d'être le plus réactif avec un faible gap énergétique HOMO-LUMO par rapport aux autres dérivés de 1,2-dithiole-3-thione substitués. La présence d'un groupe attracteur en position C 5 provoque la diminution du moment dipolaire, mais la présence d'un groupe cyanure en position C4 induit une augmentation du moment dipolaire.

Le 5-propylthio-3*H*-1,2-dithiole-3-thione, la S-diclofénac et le 4-phenyl-3*H*-1,2-dithiole-3-thione se caractérisent par une balance correcte entre le caractère lipophile et hydrophile; par conséquent, ces composés se pénètrent facilement dans les différentes membranes cellulaires en traversant les bicouches lipidiques, ainsi que ces molécules solubles dans les différents milieux physiologiques aqueux extra et intracellulaires.

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] J.J.P. Stewart, *J. Comp. Chem.*, **10**, 221 (1989).
- [4] C.H. Wei, *Acta Crystallogr.*, **C41**, 1768 (1985).
- [5] C.H. Wei, *Acta Crystallogr.*, **C42**, 1836 (1986).
- [6] G.L. Miessler, D. A. Tarr, Inorganic Chemistry, 2nd edition, Prentice-Hall Upper Saddle River, NJ, USA, 1999.
- [7] H.J. Prochaska, Y. Yeh, P. Baron, B. Polsky, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **90**, 3953 (1993).
- [8] T.W. Kensler, J.D. Groopman, T.R. Sutter, T.J. Curphey, B.D. Roebuck, *Chem. Res. Toxicol.*, **12**, 113 (1999).
- [9] S.E. Bass, P. Sienkiewicz, C.J. MacDonald, R.Y.S. Cheng, A. Sparatore, P.D. Soldato, D.D. Roberts, T.W. Moody, D.A. Wink, G.C. Yeh, *Clin. Cancer Res.*, **15**, 1964 (2009).
- [10] R. Munday, Y. Zhang, C.M. Munday, J. Li, *Chem.-Biol. Interact.*, **160**, 115 (2006).
- [11] C.M. Paonessa Munday, P. Mhaweck-Fauceglia, R. Munday, Y. Zhang, *Chem.-Biol. Interact.*, **180**, 119 (2009).
- [12] E.J. Bae, Y.M. Yang, J.W. Kim, S.G. Kim, *Hepatology*, **46**, 730 (2007).
- [13] F. Pouzaud, M.O. Christen, J.M. Warnet, P. Rat, *Pathol. Biol.*, **52**, 308 (2004).
- [14] S. Lam, C. MacAulay, J.C. le Riche, Y. Dyachkova, A. Coldman, M. Guillaud, E. Hawk, M.O. Christen, A.F. Gazdar, *J. Natl. Cancer Inst.*, **94**, 1001 (2002).
- [15] Y.Y. Maxuitenko, A.H. Libby, H.H. Joyner, T.J. Curphey, D.L. MacMillan, T.W. Kensler, B.D. Roebuck, *Carcinogenesis*, **19**, 1609 (1998).
- [16] F.A. Giannini, M.L. Aimar, M. Sortino, R. Gomez, A. Sturniollo, A. Juarez, S. Zacchino, R.H. de Rossi, R.D. Enriz, *Il Farmaco*, **58**, 245 (2004).
- [17] M.S. Sang, G.K. Sang, *Mol. Pharmacol.*, **75**, 242 (2009).

-
- [18] A. Hinchliffe, *Molecular Modeling for Beginners*, JohnWiley & Sons Ltd, United Kingdom, 2008.
- [19] J. Wang, X.Q. Xie, T. Hou, X. Xu, *J. Phys. Chem.*, **111**, 4443 (2007).
- [20] S. Qaneinasab, Z. Bayat, *J. Chem. Pharm. Res.*, **3**, 561 (2011).
- [21] G.L. Patrick, H.D. Winter, W. Langenaeker, J.P. Tollenaere, *Computational Medicinal Chemistry for Drug Discovery*, Marcel Dekker, New York, 1995.
- [22] 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.
- [23] G. Pépe, G. Guiliani, S. Loustalet, P. Halfon, *Eur. J. Med. Chem.*, **37**, 865 (2002).
- [24] A. Carpy, *Analisis*, **27**, 3 (1999).
- [25] R. Mannhold, H. Kubinyi, H. Timmerman, *Methods and Principles in Medicinal Chemistry*, VCH Publishers, New-York, 1996.
- [26] L.B. Kier, *Molecular Orbital Theory in Drug Research*, Academic Press, New York, 1981.
- [27] H. Pajouhesh, G.R. Lenz., *J. Am. Soc. Exp. NeuroTherap.*, **2**, 541 (2005).
- [28] E.H. Kerns, L. Di, *Drug-like Properties: Concepts, Structure Design and Methods: from ADME to Toxicity Optimization*, Academic Press, USA, 2008.

Chapitre IV

Analyse conformationnelle et étude de la relation structure-propriétés des macrolides à 22 chaînons

IV.1. Introduction

Les macrolactames cycliques est une grande famille des produits naturels qui regroupe plusieurs composés bioactives, parmi eux on trouve les macrolides. Les macrolides les plus importants connus par leur activité antibactérienne [1,2].

En raison de l'intérêt thérapeutique de ces composés, plusieurs méthodes de synthèse ont été réalisées [3]. La détermination de la structure d'un grand nombre de macrolides obtenus montre l'existence de deux types. Le premier est un système macrocyclique de 12 à 40 liaisons avec plusieurs centres d'asymétrie et de la fonction lactone, le second est une partie du glucoside [4].

Un nombre de macrolides à 22 et 24 chaînons, comme les macrolides A-M, ont été découverts dans les bactéries des eaux de mer profonde [5], dans les *Bacillus sp. PP 19-H3* marine [6], dans les *Bacillus sp. So26* [7] et dans le milieu de culture de *Actinomadura sp.* [8].

Les macrolides à 22 chaînons du lièvre de mer *Dolabella auricularia* (*Aplysiidae*), sont des substances cytotoxiques. Les *Wortmannilactones* A-D de champignon *Talaromyces wortmannii* présentent une activité cytotoxique *in vitro* vis-à-vis des cellules cancéreuses humaines avec des valeurs IC_{50} allant de 28,7 à 130,5 μ M [9].

Dans cette partie de travail, nous avons réalisé une étude conformationnelle sur les macrolides à 22 chaînons, suivie par une étude sur la relation structure-propriétés d'une série bioactive de macrolides marins dérivés de *Wortmannilactone*.

IV.2. Analyse conformationnelle des macrolides à 22 chaînons

La stéréosélectivité conformationnelle des composés macrocycliques a été étudiée depuis 1981, quand Still et Galynker ont publiés leur investigation sur les conséquences chimiques de conformation dans les composés macrocycliques [10].

Pour évaluer les propriétés conformationnelles de macrolide à 22 chaînons, deux méthodes ont été utilisées dans cette partie de travail, la mécanique moléculaire et la dynamique moléculaire.

Dans cette partie de travail, nous avons réalisé une étude conformationnelles des macrocycles à 22 chaînons (figure IV.1) symétrique que l'on désignera par 22s ($n_1 = n_2 = 7$) et dissymétrique que l'on désignera par 22d ($n_1 = 6, n_2 = 8$); n étant le nombre de groupements CH_2 dans chacune des deux chaînes carbonées latérales, ceci en vue de déterminer les géométries les plus probables de ces modèles. C'est à dire les conformations de plus basse énergie, sur la base des considérations énergétiques et géométrique et à l'aide d'un calcul statistique utilisant la distribution de Boltzmann [11]. On détermine en suite quels sont les conformères plus abondants.

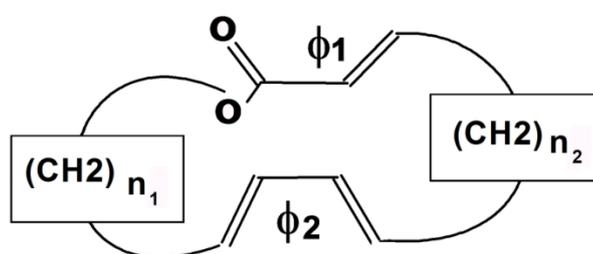


Figure IV.1 : Structure chimique de système macrocyclique des macrolides étudiés.

Pour déterminer les conformères de plus basse énergie, nous avons utilisé en première étape la dynamique moléculaire, qui elle permet d'explorer de manière exhaustive l'espace conformationnel du système. Les conditions de la simulation de la dynamique moléculaire, sont : une température élevée de 1000°K , le temps d'élévation de la chaleur est $0,1 \text{ ps}$ à partir d'une température initiale de 100 K , avec un pas de simulation 30 K , le temps d'exécution est 0.5 ps .

L'optimisation de la géométrie des conformères minimisés a été ensuite réalisée par la méthode semi-empirique PM3.

IV.2.1. Résultats d'analyse conformationnelle

Les différentes conformations calculées se déduisent les unes des autres par des rotations d'atomes de carbone autour de liaisons simple. Il existe une infinité de dispositions relatives possibles pour les groupements méthylène, le groupe ester α,β -insaturée et le diène. Parmi ces conformations, on distingue des cas extrêmes de plus basse énergie. L'interprétation des propriétés de ces composés en termes de conformations constitue l'analyse conformationnelle.

Les résultats obtenus sur les deux premiers caractères structuraux permettent pour un ensemble de conformères issu de ces calculs, d'être scindé en familles conformationnelles caractérisées par une spécificité géométrique donnée et une énergie moyenne. Les variations conformationnelles au sein de chaque famille ne sont dues qu'à la variabilité des deux chaînes carbonées.

Nous avons regroupé les conformations de structure identique (les écarts énergétiques sont dus à de légers décalages des atomes, en particulier au niveau des atomes d'hydrogène). Cette étude préalable, a met en évidence l'existence de conformations différentes dans un domaine d'énergie restreint [12].

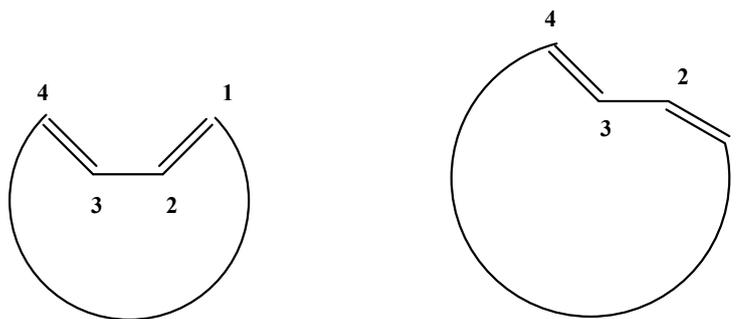
IV.2.2. Paramètres structuraux

L'étude détaillée des géométries de plus basses énergies de ces macrocycles permet de montrer que ces macrolides possèdent trois principaux caractères structuraux :

- ❖ La conformation du diène.
- ❖ La conformation de la fonction ester α,β -insaturée.
- ❖ La conformation de deux chaînes carbonées saturées.

a. Conformation du diène

Le diène se trouve en deux conformations : Cis ou Trans (figure IV.2) [12].



Conformation Cis

Angle dièdre 1-2-3-4

$$0 \leq \Phi < 90^\circ$$

Conformation Trans

Angle dièdre 1-2-3-4

$$90 \leq \Phi < 180^\circ$$

Figure IV.2 : Conformations du diène.

b. Conformation de la fonction ester α,β -insaturée:

Le groupe ester α,β -insaturé se trouve en deux conformations : Cis ou Trans (figure IV.3) [12].



Conformation Cis

Angle dièdre 1-2-3-4

$$0 \leq \Phi < 90^\circ$$

Conformation Trans

Angle dièdre 1-2-3-4

$$90 \leq \Phi < 180^\circ$$

Figure IV.3 : Conformations de la fonction ester α,β -insaturée.**c. Conformation de deux chaînes carbonées**

On observe deux types de relations particulières entre deux chaînes; dans le premier cas qui est dominant, les deux chaînes du cycle sont parallèles et superposables, dans le second les deux chaînes sont croisées (figure IV.4) [12].

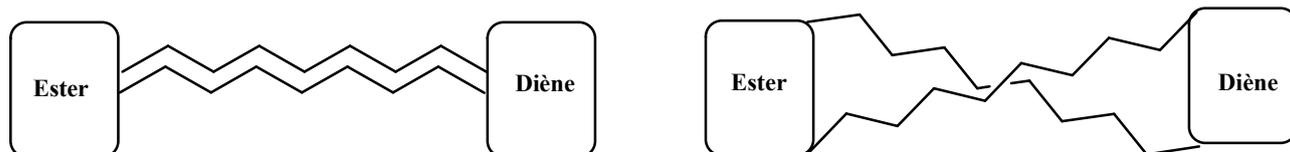
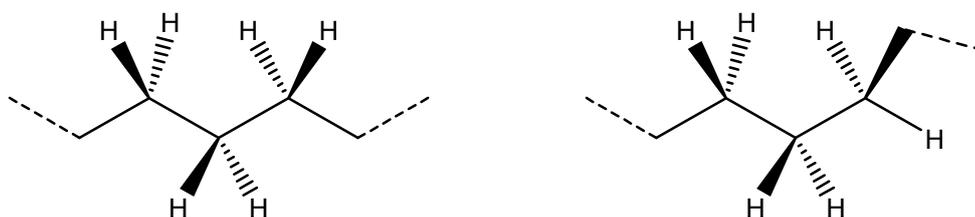


Figure IV.4 : Conformations de deux chaînes carbonées.

Dans notre travail, Dans les deux systèmes symétriques et dissymétriques de macrocycle à 22 chaînons, tous les groupes méthylène se trouvent en disposition anti-anti (figure IV.5).



Disposition anti-anti

Disposition anti-gauche

Figure IV.5 : Disposition des groupes méthylène dans le système macrocyclique de macrolide.

IV.2.3. Familles conformationnelles

Nous avons retrouvé huit familles conformationnelles (figure IV.6), qui sont présentes dans la majorité des cas, dans un domaine énergétique de 5 Kcal/mol au-dessus du minimum globale, ceci est en accord avec les travaux de S. Belaidi et al. [13].

Or comme ces deux chaînes n'interviennent pas dans le problème de réactivité qui nous intéresse, la conformation de ces deux chaînes ne sera pas prise comme caractéristique importante et sera ignorée dans la suite de notre raisonnement.

Huit familles conformationnelles principales ont été retenues (figure IV.6) :

- ❖ Type 1 : Les deux fonctions ester α,β -insaturé et diène ont la forme s-cis, les plans B pseudo-antiparallèles (figure IV.7-a).
- ❖ Type 2: Les deux fonctions ester α,β -insaturé et diène ont la forme s-cis, les plans B pseudo-parallèles (figure IV.7-b).

- ❖ Type 3: Les fonctions ester α,β -insaturé et diène ont la forme s-trans, les plans B pseudo-antiparallèles.
- ❖ Type 4: Les fonctions ester α,β -insaturé et diène ont la forme s-trans, les plans B pseudo-parallèles.
- ❖ Type 5: La fonction ester α,β -insaturé a la forme s-cis, alors que la fonction diène a la forme s-trans, les plans B pseudo-antiparallèles.
- ❖ Type 6: La fonction ester α,β -insaturé a la forme s-cis, alors que la fonction diène a la forme s-trans, les plans B pseudo-parallèles.
- ❖ Type 7: La fonction ester α,β -insaturé a la forme s-trans, alors que la fonction diène a la forme s-cis, les plans B pseudo-antiparallèles.
- ❖ Type 8: La fonction ester α,β -insaturé a la forme s-trans, alors que la fonction diène a la forme s-cis, les plans B pseudo-parallèles.

Les systèmes diène et ester α,β -insaturé de forme s-trans sont plus stables par rapport aux systèmes diène et ester α,β -insaturé de forme s-cis [14].

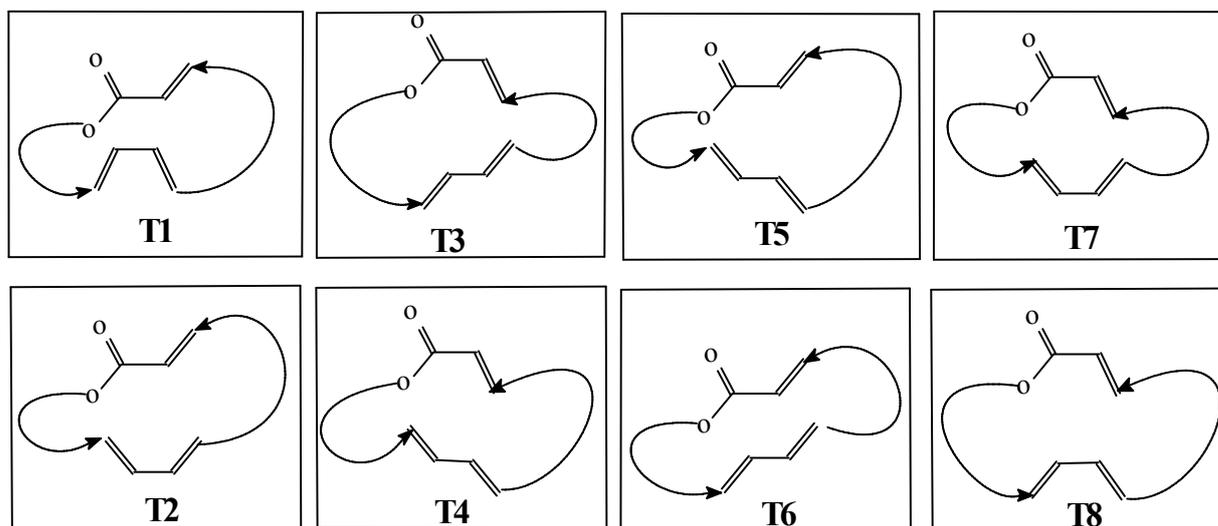


Figure IV.6 : Familles conformationnelles les plus stables des macrolides à 22 chaînons.

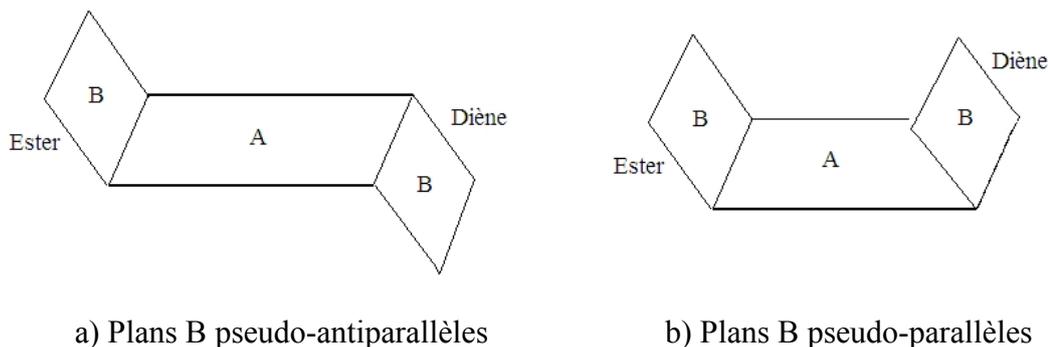


Figure IV.7 : Disposition des plans B dans le système macrocyclique.

On remarque aussi que pour deux conformations qui ne diffèrent que par l'arrangement entre les deux systèmes les valeurs des moments dipolaires sont élevées pour l'arrangement pseudo-parallèle et faible dans le cas contraire. Par exemples dans les macrolides à 22 chaînons le moment dipolaire calculé pour les conformations T1 et T2 est donnée par $\mu (T1)=1.97 \text{ D}$ et $\mu (T2)=2.29 \text{ D}$.

IV.2.4. Energies relatives et population du Boltzmann

Le tableau IV.1 regroupe les différents conformères et leurs énergies relatives pour les deux systèmes symétriques et dissymétriques, à 1 Kcal/mol, 2 Kcal/mol et supérieur à 2 Kcal/mol à partir du minimum absolu. Le taux de peuplement de chaque famille conformationnelle a été calculé à partir de la distribution de Boltzmann.

Un examen des structures permet de constater que dans une fenêtre énergétique de 1 Kcal/mol à partir du minimum absolu, le macrocycle 22d est caractérisé par un premier conformère le plus favorisé de type T3 avec un taux de 20.1% suivi par le type T4 avec 15.6 % ; alors que le macrocycle 22s se présente préférentiellement dans le type T4 avec un taux de 17.9 % suivi par le type T3 avec un taux 17.5% (tableau IV.1).

Les pourcentages des autres types conformationnels a été représenté dans le tableau IV.1.

Tableau IV.1 : Ecart énergétique et population de Boltzmann pour différentes familles conformationnelles des macrolides à 22 chaînons.

Macrolides	22 symétrique (n1 = n2 = 7)			22 dissymétrique (n1 = 6, n2 = 8)		
	Type	ΔE	%	Type	ΔE	%
à 1 kcal/mol	4	0.00	17.9	3	0.00	20.1
	3	0.08	17.5			
	5	0.36	16.4			
à 2 kcal/mol	6	1.47	12.5	4	1.06	15.6
				5	1.49	14.0
				8	1.86	12.8
supérieur à 2 kcal/mol	7	2.47	09.8	6	2.68	10.5
	8	2.69	09.3	7	2.80	10.2
	1	2.75	09.2	2	2.93	09.9
	2	3.55	07.5	1	4.43	06.9

ΔE : Ecart par rapport au minimum absolu, % : Population de Boltzmann

Pour la géométrie du conformère le plus privilégié ; le système ester α,β -insaturé a une conformation s-trans avec un angle $\Phi_1 = \text{O}23\text{--C}2\text{--C}3\text{--C}4 = 179.6^\circ$ pour le macrocycle 22d et $\Phi_1 = \text{O}23\text{--C}2\text{--C}3\text{--C}4 = 170.3^\circ$ pour le cycle 22s. Le système diène a une conformation s-trans avec un angle de torsion $\Phi_2 = \text{C}13\text{--C}14\text{--C}15\text{--C}16 = 172.4^\circ$ pour 22d et $\Phi_2 = \text{C}12\text{--C}13\text{--C}14\text{--C}15 = 177.2^\circ$ pour 22s (figure IV.8).

Les deux systèmes ester et diène se trouvent dans deux plans parallèles. Ces macrocycles présentent une grande flexibilité conformationnelle. Toutefois, la mobilité des macrocycles dissymétriques est légèrement moins importante que celle des macrocycles symétriques. Ils présentent de nombreuses conformations privilégiées qui ne sont pas a priori pour donner la diastéréosélectivité des réactions envisagées. Ceci est en accord avec les travaux réalisés par Saunders, Still et Coll. sur le cycle à 17 chaînons présentant de nombreuses conformations préférentielles [15].

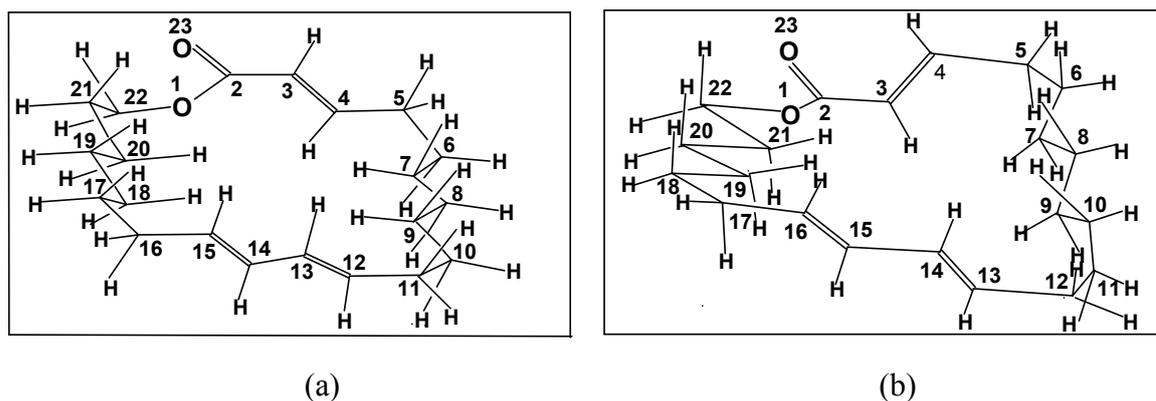


Figure IV.8 : Conformères plus favorisés de macrocycles: 22s (a) et 22d (b).

IV.2.5. Etude de la stéréosélectivité des macrolides par l'introduction d'un motif fer-tricarbonyle

Dans cette partie de travail, nous avons étudié également l'effet exercé par le complexe fer-tricarbonyle $\text{Fe}(\text{CO})_3$ sur la flexibilité conformationnelle de ces macrocycles. Nous avons remarqué que le complexe organométallique peut intervenir par un effet stérique très élevé et peut introduire également une rigidité importante du squelette.

Les résultats de l'analyse conformationnelle de deux types de macrocycles complexés montrent que le fer de tricarbonyl exerce un effet considérable sur les cycles, puisque le nombre de conformations possibles a été réduit à quatre types [16].

Dans un écart énergétique de 1 kcal/mol, les 22s macrocycle complexés présentent trois conformations favorisées et une seule conformation favorisée pour 22d.

Le taux peuplement de conformères les plus stables a été augmenté pour les macrocycles complexés par rapport à ceux-ci sans fer-tricarbonyle (tableau IV.2).

Pour le macrocycle 22d présenté précédemment par un conformère plus favorisé non complexé avec 20,1%, il peuplé avec 36,2% en présence de $\text{Fe}(\text{CO})_3$.

On remarque également que les macrocycles 22s et 22d ont été présentés, respectivement, de type T1 avec 28,1% et T8 de type avec 36,2% pour les conformations les plus favorisées. Le système diénique a été fixé à s-cis conformation pour toutes les conformations favorisées.

Tableau IV.2 : Ecart énergétique et population de Boltzmann des macrolides complexés.

Macrolide	22 symétrique ($n_1 = n_2 = 7$)			22 dissymétrique ($n_1 = 6, n_2 = 8$)		
	Type	ΔE	%	Type	ΔE	%
à 1 kcal/mol	1	0.00	28.1	8	0.00	36.2
	7	0.16	27.0			
	8	0.63	24.1			
Supérieur à 1 kcal/mol	2	1.23	20.8	7	1.96	22.5
				2	2.04	22.0
				1	2.59	19.3

La présence de motif fer-carbonyl impose une petite modification stérique et introduit un élément asymétrique, ce qui crée un environnement favorable à la discrimination entre les deux faces de macrocycles augmentant ainsi la proportion d'attaque périphérique (figure.IV.9). Ce phénomène a été retrouvé dans l'acétate de méthyle avec du fluor contenant auxiliaires où l'interaction intramolécule Li-F crée un encombrement stérique autour de l'une des deux faces en provoquant une sélectivité diastéréofaciale [17]. La fonction lactone et le diène complexé étaient pratiquement perpendiculaire au plan moyen du cycle. Ceci est en accord avec les travaux de Still qui affirme que l'addition du réactif CH_3I aux énolates s'effectue sur la face dégagée par attaque périphérique [10]. L'étude réalisée par Cox et Ley [18], sur le complexe $\text{Fe}(\text{CO})_3$ ont montré que ce complexe possède un effet stérique important induit une diastéréosélectivité dans les réactions d'addition (figure IV.9).

module "propriétés QSAR" de logiciel HyperChem 8.03 a été utilisé pour calculer les paramètres suivants: la polarisabilité (Pol), la réfractivité molaire (MR), le coefficient de partage octanol/eau (log P), l'énergie d'hydratation (HE), le volume moléculaire (MV), la surface moléculaire (SAG) et le poids moléculaire (MW).

Les résultats de calcul des paramètres physicochimiques de la série sélectionnée sont représentés dans le tableau IV.3.

Tableau IV.3: Propriétés QSAR de macrolides à 22 Chaînons.

Macrolide	Volume moléculaire (Å ³)	Surface moléculaire (Å ²)	Masse moléculaire (uma)	Coefficient de partition (Log P)	Energie d'hydratation (Kcal/mol)	Polarisabilité (Å ³)
1	1139.59	601.19	418.53	2.48	-10.30	46.16
2	1183.94	620.84	432.56	2.75	-9.06	47.99
3	1166.49	606.71	418.53	2.48	-9.96	46.16
4	1219.37	634.94	432.56	2.75	-6.57	47.99

IV.3.2. Résultats et discussions

La surface et le volume de distribution de ces molécules sont plus élevés que celles des molécules plus polaires telles que les lipopeptides ou bêta-lactamines. Par exemple, Deleu et al. ont utilisé le logiciel TAMMO [19] sur les surfactines C13, C14 et C15, ces molécules possèdent une structure assimilée aux macrolides. Ils ont constaté que leurs surfaces varient de 129 à 157 Å² [20], par contre les surfaces des macrolides étudiés varient de 601 à 635 Å². Ces macrolides présentent une grande variation de volume de distribution, en particulier le composé 4 qui possède le grand volume 1219,37 Å³ (tableau IV.3).

L'énergie d'hydratation en valeur absolue, la plus importante est celle du composé 1 (10,30 kcal / mol) et la plus faible est celui du composé 4 (6,57 kcal / mol) (tableau IV.3). Le composé 1 possède quatre sites donneurs de protons (OH dans les positions 9, 11, 13 et 23) et six sites accepteurs de proton (deux oxygènes de la fonction ester et quatre

oxygènes dans les positions 9,11, 13 et 23). D'autre part, le composé 4 possède trois sites de donneurs de proton (OH dans les positions 9, 11 et 23 positions) et six sites accepteurs de protons (deux oxygènes de la fonction ester et quatre oxygènes dans les positions 9,11, 19 et 23) (figure IV.11). La différence essentielle entre la première molécule (1) et la dernière molécule (4), la première a un site donneur de proton de plus.

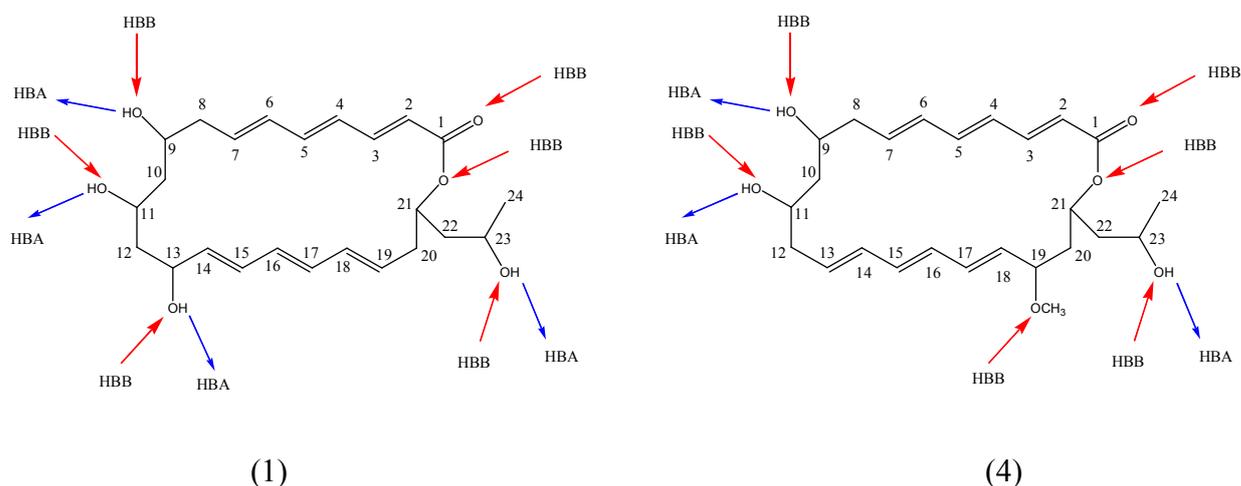


Figure IV. 11 : Liaisons hydrogènes accepteurs (HBB) et donneurs (HBA) dans les macrolides 1 et 4.

Les macrolides 2 et 4 possèdent la même valeur du coefficient de partage (2,75), supérieur par rapport à celles des macrolides 1 et 3 qui ont la même valeur de log P (2,48). La présence d'une fonction alcool (groupe hydrophile) en position 19 provoque la diminution de caractère lipophile de macrolide, par contre la présence d'un groupe méthoxy dans la même position augmente la lipophilie de macrolide. Ainsi que, L'hydrophobicité du groupement méthoxy est supérieur par rapport à celle de l'alcool [21].

Les valeurs de coefficient de partition se trouvent dans la gamme des valeurs optimales de la biodisponibilité orale. Ces composés possèdent généralement une bonne absorption intestinale, en raison d'un bon équilibre entre la solubilité et la perméabilité par diffusion passive; l'élimination métabolique est faible, en raison de faibles liaisons avec les enzymes métaboliques. En outre, ces molécules ont tendance à être libéré par le rein, en raison de leur polarité [22].

IV.4. Conclusion

L'analyse conformationnelle des macrolides à 22 chaînons a été réalisée par la mécanique et la dynamique moléculaire. Cette étude permet de regrouper huit familles de conformères, qui sont présentes la majorité des cas dans un domaine énergétique de 5 Kcal/mol au dessus de minimum globale. Le conformère dissymétrique de type 3 est le plus favorisé dans la totalité des conformères obtenus avec le taux de 20.1 %.

L'introduction d'un complexe $\text{Fe}(\text{CO})_3$ diminue la flexibilité du macrolide qui se traduit par la diminution de nombres de conformères, sa présence introduit un élément d'asymétrie et un effet stérique important, qui augmente la proportion d'attaque périphérique.

L'étude qualitative de la relation structure-propriétés d'une série bioactive de macrolides à 22 chaînons, montre que le coefficient de partage log P de ces macrolides se trouvent dans la gamme des valeurs optimales de la biodisponibilité orale. Ces composés sont caractérisés par son solubilité dans les milieux physiologiques extra et intracellulaire et par le pouvoir de traverser les bicouches lipidiques des membranes cellulaires.

Références bibliographiques

- [1] Y. Zhengqing, G. Tingyi, Z. Gang, *Tetrahedron*, **67**, 5979 (2011).
- [2] M. Shutao, J. Bo, J. Yongjing, Z. Manjie, M. Ruixin, L. Lin, Z. Ling, S. Xuecui, M. Chenchen, M. Ya, W. Hui, Q. Yunkun, M. Xiaodong, C. Wenping, *Eur. J. Med. Chem.*, **46**, 556 (2011).
- [3] B.C. Raimundo, C.H. Heathcock, *Org. Lett.*, **2**, 27 (2000).
- [4] S. Omura, *Macrolide antibiotics chemistry biology and practice*, Academic press, New York, 1984.
- [5] K. Gustafson, M. Roman, W. Fenical, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 7519 (1989).
- [6] T. Nagao, K. Adachi, M. Sakai, M. Nishijima, H. Sano, *J. Antibiot.*, **54**, 333 (2001).
- [7] C. Jaruchoktaweetchai, K. Suwanborirux, S. Tanasupawatt, P. Kittakoop, P. J. Menasveta, *J. Nat. Prod.*, vol. **63**, 984 (2000).
- [8] H. Kim, W. Kim, I. Ryoo, C. Kim, J. Suk, K. Han, S. Hwang, I. Yoo, *J. Microbiol. Biotechnol.*, **7**, 434 (1997).
- [9] Y. Dong, J. Yang, H. Zhang, J. Lin, X. Ren, M. Liu, X. Lu, J. He, *J. Nat. Prod.*, **69**, 128 (2006).
- [10] W. C. Still, I. Galynker, *Tetrahedron*, **37**, 3981 (1981).
- [11] J. Koča, *J. Mol. Struct.*, **291**, 255 (1993).
- [12] P.D. Mosier, P.C. Jurs, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **42**, 1460 (2002).
- [13] S. Belaidi, A. Dibi, M. Omari, *Turk. J. Chem.*, **26**, 491 (2002).
- [14] K.B. Lipkowitz, *J. Chem. Educ.*, **72**, 1070 (1995).
- [15] M. Saunders, K.N. Houk, Y.-D. Wu, W.C. Still, M. Lipton, G. Chang, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 1419 (1990).
- [16] S. Belaidi, M. Omari, T. Lanez, A. Dibi, *J. Soc. Alg. Chem.*, **14**, 27 (1995).
- [17] A. Mve-Obiang, R.E. Lee, F. Portels, L.C. Small, *Am. Soc. Microbiol.*, **71**, 774 (2003).
- [18] L.R. Cox, S. V. Ley, *Chem. Soc. Rev.*, **27**, 301 (1998).
- [19] TAMMO, *Theoretical Analysis of Molecular Membrane Organization*, CRC Press, Boca Raton, Florida, 1995.
- [20] M. Deleu, *Synthesis of surfactin derivatives and study their properties*, Thesis Ph.D, FUSAGX, Belgium, 2000.

- [21] H. Kubinyi, QSAR: Hansch Analysis and Related Approaches, VCH Publishers, New York, 1993.
- [22] E.H. Kerns., L. Di, Drug-like Properties: Concepts, Structure Design and Methods: from ADME to Toxicity Optimization, Academic Press, Burlington, 2008.
- [23] S. Belaidi, M. Laabassi, R. Gree, A. Botrel, *Scientific Study & Research*, **4**, 27 (2003).
- [24] S. Belaidi, M. Laabassi, R. Gree, A. Botrel, *Revue Roumaine de Chimie*, **50**, 759 (2005).
- [25] S. Belaidi, T. Lanez, M. Omari, A. Botrel, *Asian J. Chem.*, **17**, 859 (2005).
- [26] S. Belaidi, D. Harkati, *ISRN Organic Chemistry*, vol. 2011, Article ID 594242, 5 pages, 2011. doi:10.5402/2011/594242.

Chapitre V

Etude quantitative des relations structure-activité (QSAR) des dérivés de 1,2-dithiole-3-thione

V.1. Introduction

Le principe des méthodes QSAR (Quantitative Structure Activity Relationship) consiste comme leurs noms l'indiquent à mettre en place une relation mathématique à l'aide de méthodes d'analyse de données, reliant des propriétés moléculaires microscopiques appelées descripteurs, à un effet expérimental (activité biologique, toxicité, affinité pour un récepteur), pour une série de composés chimiques similaires. Le point de départ de telles méthodes se construit sur la définition des descripteurs moléculaires empiriques ou théoriques. Ces dernières prennent en compte des informations sur la structure et les caractéristiques physico-chimiques des molécules.

Le choix de la base des données expérimentales de référence est décisif dans une étude QSAR. Elle doit être composée de données expérimentales fiables obtenues en suivant un protocole expérimental unique. En effet, la robustesse du modèle dépend fortement de la base sur lequel il se fonde.

Enfin, le lien entre les descripteurs et la base de données est déterminé grâce à des outils d'analyse comme les régressions multi-linéaires (MLR), les régressions aux moindres carrés partiels (PLS), les arbres de décisions, les réseaux de neurones, et les algorithmes génétiques.

Les informations extraites à partir des résultats d'étude de QSAR peuvent être utilisées pour obtenir une meilleure connaissance des structures moléculaires et probablement le mode d'action au niveau moléculaire. Ces informations peuvent alors être utilisées pour prévoir les propriétés physicochimiques et les activités biologiques de nouveaux composés ainsi que pour concevoir de nouvelles structures (figure V.1) [1].

D3T (3*H*-1,2-dithiole-3-thione) et ses dérivés ont attiré une attention considérable depuis plusieurs années en raison de leurs activités biologiques importantes. Par exemple, D3T est connu par son activité de la détoxification des agents carcinogènes de l'environnement, la prévention contre les néoplasies et l'excitation des autres effets protecteurs par l'induction des enzymes antioxydantes de la phase II [2]. Plusieurs dérivés de D3T possèdent une propriété de l'induction des enzymes de la phase II, parmi ces dérivés on trouve Olipraz (4-méthyl-5-pyrazinyl-3*H*-1,2-dithiole-3-thione) [3-7]. Cette molécule possède une activité inhibitrice remarquable des virus VIH-1 (SIDA) [8]. D'autres dérivés ont des propriétés fongitoxiques et bactériostatiques [9-11].

Burgot et son équipe ont rapporté une relation entre les propriétés de détoxification d'une série de dérivés de 1,2-dithiole-3-thione et le paramètre de lipophilie log P [12]. Le rapport de Burgot est statistiquement très pauvre pour les 19 composés étudiés, il a utilisé seulement 5 composés pour déterminer des modèles statistiquement significatifs.

Dans un autre travail, Padmakar classé les 19 composés dans différentes catégories "familles", il a utilisé les indices topologiques (W , 0v , 1v , and 2v) dans le développement quantitative des relations structure-activité (QSPR/QSAR) dans les familles de ces composés [13].

Suite à notre intérêt dans ce domaine, notre présente étude visait à développée des modèles QSAR pour ces composés par rapport à leur activité spécifique de quinone réductase et de la production de l'hormone de croissance.

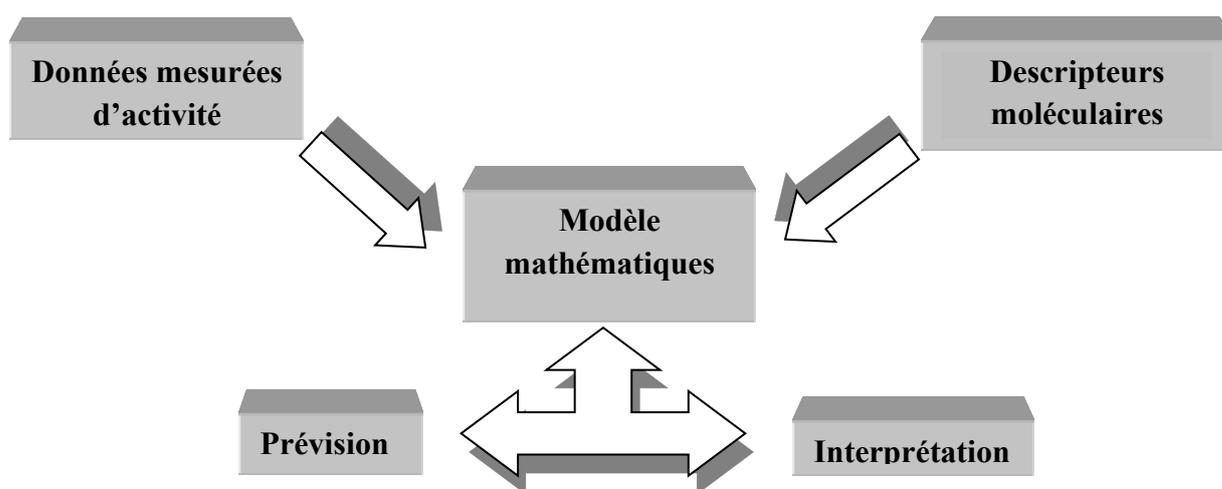


Figure V.1: Modèle d'étude quantitative des relations structure/activité (QSAR).

V.2. Historique :

L'exemple le plus ancien de RSA remonte à 1868, lorsque deux scientifiques britanniques, Alexander Crum-Brown et Thomas Fraser, publièrent une étude sur la relation entre la structure chimique et l'activité physiologique. Dans les décennies qui suivirent, Richet établit une relation entre la toxicité et les propriétés physicochimiques d'une série de composés organiques polaires (éthers, alcools, cétones), indiquant que « plus ils sont solubles, moins ils sont toxiques » [14,15]. De manière indépendante, Meyer et Overton ont décrit une corrélation linéaire entre la lipophilie (coefficient de partage huile-eau) et les effets biologiques (narcotiques), la « théorie lipoïde de la narcose » [16,17].

En 1937, Hammett introduisit une méthode pour séparer les effets des substituants (propriétés donneuses ou capteuses d'électrons) sur les mécanismes des réactions de chimie organique [18]. Quelques années plus tard, Taft améliora le modèle de Hammett en proposant le premier paramètre stérique, E_s [19].

En 1962, Hansch et coll publièrent leur étude princeps sur la corrélation de l'activité biologique de substances régulatrices de la croissance végétale (acides phénoxyacétiques monosubstitués sur le cycle benzénique) avec les constantes de substitution de Hammett et l'hydrophobicité [20]. Deux ans plus tard, le même groupe de recherche introduisit un nouveau paramètre, π (hydrophobicité relative d'un substituant), qui peut être défini comme suit :

$$\pi_X = \log P_X - \log P_H$$

Où π_X représente l'hydrophobicité relative d'un substituant, et P_X et P_H les coefficients de partage respectifs de la molécule dérivée et de la molécule parente [21]. Cette méthode est à présent connue sous le terme de QSAR bidimensionnelle de Hansch-Fujita ou 2D-QSAR) [22,23].

En 1964, Free et Wilson ont suggéré l'approche dite "*de novo*" qui postule que chaque substituant apporte un effet additif et constant à l'activité biologique, quels que soient les autres substituants présents dans le reste de la molécule [24,25]:

$$BA = \sum a_i x_i + u$$

où "BA" représente l'activité biologique, "u" la contribution moyenne de la molécule parente, a_i la contribution de chaque motif structural et x_i la présence ($x_i = 1$) ou l'absence ($x_i = 0$) d'un motif structural particulier.

Quelques années plus tard, les indices topologiques décrivant l'intégralité de la structure moléculaire ont été introduits. L'origine de cette terminologie remonte au début des années 1970 [26], bien que les premiers travaux sur les descripteurs constitutionnels numériques aient démarré pratiquement 25 ans en arrière avec Wiener [27]. Ces indices topologiques de première génération étaient des nombres entiers basés sur des invariants vertex locaux entiers, et intéressaient essentiellement les propriétés physiques des hydrocarbures saturés (alcanes). Parmi d'autres travaux importants, les indices topologiques de Randić [28], de Balaban [29], la différence topologique minimale de Simon [30] et l'approche de connectivité moléculaire selon Kier et Hall [31] constituèrent le socle nécessaire à l'avènement de l'ère moderne des QSAR / 3D-QSAR.

V.3. Outils et techniques de QSAR:

V.3.1. Paramètres biologiques

Les données biologiques sont habituellement exprimées sur une échelle logarithmique en raison de la relation linéaire entre la réponse et le logarithme de dose dans la région centrale de la courbe de log dose-réponse. Les logarithmes inverses de l'activité ($\log 1/C$) sont également utilisés pour obtenir des valeurs mathématiques plus élevées lorsque les structures sont biologiquement très efficaces. Des exemples de données biochimiques ou biologiques, utilisés dans l'analyse de QSAR, sont décrits dans le tableau V.1 [32].

Tableau V.1: Types de données biologiques utilisées dans l'analyse QSAR.

Source d'activité	Paramètres biologiques
1. Récepteurs isolés	
Constante de vitesse	Log k
Constante de Michaelis-Menten	Log $1/K_m$
Constante d'inhibition	Log $1/K_i$
2. Systèmes cellulaires	
Constante d'inhibition	Log $1/IC_{50}$
Résistance croisée	Log CR
Données biologiques <i>in vitro</i>	Log I/C
Mutation de gène	Log TA_{98}
3. Systèmes <i>in vivo</i>	
Facteur de bioconcentration	Log BCF
Vitesses de la réaction <i>in vivo</i>	Log I (induction)
Vitesses pharmacodynamiques	Log T (clairance totale)

V.3.2. Descripteurs moléculaires

Les descripteurs moléculaires sont des propriétés numériques qui peuvent être calculées à partir de la table de connectivité d'une molécule ou d'une représentation planaire (2D) ou tridimensionnelle (3D) de la structure. Ils sont basés sur les éléments présents, les charges partielles, la nature des liaisons [33]. On peut calculer ainsi:

- des propriétés physiques : polarisabilité, charge totale, réfractivité moléculaire, masse, densité, coefficient de partage eau/octanol (log P) ...
- des approximations d'aires de surfaces : surface de Van der Waals, surface accessible au solvant...
- le dénombrement des atomes, liaisons et pivots ;
- des indices de formes et de connectivité : indices de Kier et Hall ;
- des descripteurs topologiques : matrices de distance et de connectivité ;

- les dénombrements de fonctions pharmacophoriques : donneurs, accepteurs de liaison hydrogène, polaire (donneur et accepteur), positif, négatif, hydrophobe et autres ... ;
- les descripteurs de charges partielles : charge partielle positive (négative) totale, aire de la surface de Van der Waals positive (négative), aire de la surface de Van der Waals polaire, ... ;
- les indices de Hansch : r, s et p ;

V.3.3. Modèles statistiques

L'objectif de l'analyse statistique est justement de « démêler » ces descripteurs et d'identifier ceux qui sont corrélés à la variable cible, qui produisent du signal, de ceux qui ne le sont pas, qui produisent du bruit. L'analyse statistique permet également d'identifier les descripteurs qui sont corrélés entre eux pour ne garder que les principaux et réduire ainsi la redondance d'informations [33].

Dans la terminologie des statistiques, la propriété étudiée est appelée variable cible ou variable dépendante ou encore variable Y. C'est la caractéristique que l'on cherche à expliquer et à optimiser.

Les descripteurs, en l'occurrence chimiques, sont appelés variables explicatives, variables indépendantes ou encore variables X.

L'analyse statistique détermine et quantifie les corrélations entre les descripteurs et la variable cible. Elle indique également la contribution relative de chaque descripteur dans l'explication globale de l'activité. Le modèle statistique est une équation donnant la valeur de la variable cible en fonction de la somme des valeurs pondérées des descripteurs. Les principaux outils statistiques pour obtenir un modèle sont :

- la régression linéaire multivariée (*Multivariate Linear Regression* - MLR) ;
- la régression en composante principale (*Principale Component Regression* - PCR) ;
- la régression des moindres carrés partiels (*Partial Least Squares* - PLS) ;
- les réseaux de neurones artificiels (*Artificial Neural Network* - ANN).

V.4. Régression linéaire multiple

Une analyse de régression où la variable dépendante Y dépend linéairement de plusieurs variables indépendantes X_1, X_2, \dots, X_j est appelée régression linéaire multiple.

L'équation de régression linéaire multiple est de la forme :

$Y = f(X_1, X_2, \dots, X_j)$ où $f(X_1, X_2, \dots, X_j)$ est une fonction linéaire de X_1, X_2, \dots, X_j [34].

Le modèle mathématique peut se présenter sous la forme :

$$Y^i = a + \sum_{j=1}^{j=p} b_j x_j^i \quad (1)$$

où (b_j) sont les coefficients de régression et (a) la constante de régression.

V.4.1. Description de la méthode

La régression multilinéaire est la méthode la plus simple et la plus employée pour le développement de modèles prédictifs [35]. Elle repose sur l'hypothèse qu'il existe une relation linéaire entre une variable dépendante Y (ici, la propriété) et une série de p variables indépendantes X_i (ici, les descripteurs). L'objectif est d'obtenir une équation de la forme suivante :

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \dots + \beta_p X_p + \varepsilon \quad (2)$$

où β_i sont les coefficients de la régression.

La détermination de l'équation (2) se fait alors à partir d'une base de données de n échantillons pour laquelle a la fois les variables dépendantes et la variable indépendante sont connues. Il s'agit donc de considérer un système de p équations.

$$Y_1 = \beta_0 + \beta_1 X_{1,1} + \beta_2 X_{2,1} + \dots + \beta_p X_{n,1} + \varepsilon_1$$

$$\begin{array}{ccccccc} \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \end{array}$$

$$Y_2 = \beta_0 + \beta_1 X_{1,2} + \beta_2 X_{2,2} + \dots + \beta_p X_{n,2} + \varepsilon_2$$

$$Y_n = \beta_0 + \beta_1 X_{1,p} + \beta_2 X_{2,p} + \dots + \beta_p X_{n,p} + \varepsilon_n$$

où les résidus ε_i représentent l'erreur du modèle, constituée par l'incertitude sur la variable dépendante Y_i d'une part, sur les variables indépendantes X_i d'autre part, mais aussi par les informations contenues dans les variables indépendantes mais non exprimées via les variables dépendantes.

Ce système d'équations peut être écrit sous la forme matricielle suivante :

$$\begin{pmatrix} Y_1 \\ Y_2 \\ \vdots \\ Y_n \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & X_{1,1} & X_{1,2} & \dots & X_{1,p} \\ \cdot & \cdot & \cdot & & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ 1 & X_{n,1} & X_{n,2} & \dots & X_{n,p} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \beta_1 \\ \beta_2 \\ \cdot \\ \beta_n \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \varepsilon_1 \\ \varepsilon_2 \\ \cdot \\ \varepsilon_n \end{pmatrix}$$

la matrice $X(n,p)$ comporte dans sa première colonne un vecteur constitué uniquement de 1.

Ce vecteur correspond à la constante X_0 . La matrice X est alors de dimension $(n, p+1)$.

Le modèle s'écrit alors sous forme $Y = Xb + \varepsilon$.

La méthode consiste alors à choisir les coefficients du vecteur β en faisant en sorte de minimiser la somme des carrés des écarts entre les valeurs prédites et les valeurs réelles sur l'intégralité de la base de données et ceci sous couvert de certaines hypothèses de départ.

En premier lieu, les variables indépendantes X_i , comme leur nom l'indique, sont supposées indépendantes entre elles et leur incertitude est négligeable. Ensuite, les différents échantillons Y_i sont supposés indépendants entre eux. Enfin, par nature, la dépendance de Y vis-à-vis des X_i est supposée linéaire.

La valeur prédite de la variable dépendante est alors :

$$\hat{Y} = \beta_0 + \hat{\beta}_1 X_{1,i} + \dots + \hat{\beta}_p X_{p,i} \quad (3)$$

Les résidus peuvent donc être définis comme la différence entre les valeurs prédites et observées de Y .

$$\varepsilon = Y_i - \hat{Y}_i \quad (4)$$

Il s'agit alors de trouver les coefficients $\hat{\beta}_i$ afin de minimiser la somme des carrés de ces résidus (RSS) pour l'intégralité de la base de données.

V.4.2. Confiance accordée aux résultats

La logique statistique nous conduit à effectuer des tests d'hypothèses, et à déterminer des intervalles de confiance autour des valeurs estimées. Successivement on va chercher à :

- tester la signification globale de la régression,

- tester l'hypothèse nulle $\beta_I = 0$ et à calculer l'intervalle de confiance de β_I ,
- tester l'hypothèse nulle $\beta_0 = 0$ et à calculer l'intervalle de confiance de β_0 ,
- calculer la précision de l'estimation de Y pour la moyenne et pour une observation individuelle.

V.4.3. Test de la signification globale de la régression

a. Coefficient de détermination (R^2)

Le coefficient de détermination R^2 est la mesure de degré de liaison entre Y_n et X_j . R^2 déterminé par différentes relations suivantes :

$$R^2 = \frac{ESS}{TSS} = \frac{TSS - RSS}{TSS} = 1 - \frac{RSS}{TSS} \quad (5)$$

Un bon ajustement correspondra à un R^2 proche de l'unité.

b. Coefficient de corrélation (R)

C'est le coefficient de corrélation de Bravais Pearson entre \hat{Y}_i et Y, c'est à dire entre valeurs observées et prédites par le modèle de régression, il est noté R, sa valeur variée entre 0 et 1.

c. Test Fischer-Snedecor (F)

Le test Fischer permet de justifier la liaison globale entre Y_n et X_j , une version dérivée de cet indicateur peut juger du degré de pertinence des variables du modèle. Il s'agit de vérifier pour chaque variable X_j si, lorsqu'on passe du modèle complet à p prédicateurs au modèle simplifié obtenu en t mesure en fait l'apport marginal de variable X_j à l'explication de Y_n .

On peut définir quelques paramètres utilisés dans la régression multilinéaire.

$$\text{Somme des carrés totaux : } TSS = \sum (Y_{obs} - \bar{Y})^2 \quad (6)$$

$$\text{Somme des carrés expliqués : } ESS = \sum (Y_{cal} - \bar{Y})^2 \quad (7)$$

$$\text{Somme des carrés résiduels : } RSS = \sum (Y_{obs} - Y_{cal})^2 \quad (8)$$

Ainsi, $TSS = ESS + RSS$

F peut s'écrire comme suit :

$$F = \frac{ESS}{P} \frac{n-p-1}{RSS} \quad (9)$$

La forme de l'équation (9) représente le nombre de degrés de liberté associé avec chaque paramètre. Le *ESS* associé avec p degrés de liberté et le *RSS* associé $n-p-1$ degrés de liberté.

Le test de Fischer mesure le rapport entre la variance de la variable dépendante expliquée et non expliquée par le modèle de régression. En d'autres termes le test de Fischer permet de tester l'hypothèse nulle selon laquelle chaque β est significativement différent de zéro, ce qui est signe d'une relation évidente entre la variable expliquée et les variables explicatives.

Intuitivement, nous rejeterons l'hypothèse nulle lorsque la somme des carrés expliquée par la régression est grande. En d'autres termes, la région critique de ce test est de la forme ($F > \text{seuil}$). Si la quantité F observée dépasse le seuil, on rejette l'hypothèse H_0 dans le cas contraire, on conserve H_0 .

Pour éviter de raisonner sur F , le programme fournit la p -value associée au F observé.

La p -value est le niveau de significativité du test de Fischer-Snedecor, c'est-à-dire la probabilité de dépasser le F observé si l'hypothèse nulle est vraie. On compare la p -value au risque α choisi (par exemple $\alpha=0.05$).

Si $p\text{-value} \leq \alpha$, alors on rejette l'hypothèse nulle $\beta_1 = \dots = \beta_p = 0$.

Ces résultats permettent d'interpréter les tables d'analyse de variance complètes fournies par tout logiciel mettant en œuvre la régression linéaire. La table complète est du type suivant :

Tableau V.2 : Table d'analyse de variance.

Source de variation	Somme des carrés	Degrés de liberté	Carrés moyens
Expliquée	$ESS = \sum(Y_{cal} - \bar{Y})^2$	p	$EMS = \frac{ESS}{P}$
Résiduelle	$RSS = \sum(Y_{obs} - Y_{cal})^2$	$n - p - 1$	$RMS = \frac{RSS}{n - P - 1}$
Totale	$TSS = \sum(Y_{obs} - \bar{Y})^2$	$n - 1$	

c. Ecart type (s)

L'écart type (s) est un autre paramètre habituellement rapporté; il indique dans quelle mesure la fonction de régression prédite les données observées, ce paramètre est donné par:

$$s = \sqrt{\frac{RSS}{n-p-1}} \quad (10)$$

Dont p est le nombre de variables indépendants.

d- Coefficient de prédiction (Q^2)

Si R^2 est une mesure de la justesse de la corrélation, Q^2 est une mesure de la justesse de la prédiction. Il mesure la capacité prédictive d'un modèle et donné par :

$$Q^2 = 1 - \frac{PRESS}{SSY} \quad (11)$$

V.4.4. Validations des modèles

Quel que soit le but ultime du modèle QSAR, il doit être obligatoirement validé avant d'être interprété ou utilisé à fins prédictives. Il existe différentes solutions pour s'assurer de validité d'un modèle. La validation croisée *LOO* (*leave-one-out*) est un processus qui permet de tester la précision prédictive d'un modèle, cette méthode basée sur le calcul de quelques paramètres statistiques tels que : la somme des carrés résiduels RSS (PRESS), Somme des carrés totaux TSS, qualité d'ajustement R^2_{adj} , coefficient de

corrélation de validation croisée R^2_{CV} , la validation standard des erreurs de prédiction (S_{PRESS}) et l'erreur de prédiction (PE). Ces paramètres statistiques sont calculés à partir des relations suivantes :

$$PRESS = \sum (Y_{obs} - Y_{cal})^2 \quad (12)$$

$$TSS = \sum (Y_{obs} - \bar{Y})^2 \quad (13)$$

$$R^2_{adj} = (1 - r^2) \left(\frac{n-1}{n-p-1} \right) \quad (14)$$

$$R^2_{CV} = 1 - \frac{PRESS}{TSS} \quad (15)$$

$$S_{PRESS} = \sqrt{\frac{PRESS}{n}} \quad (16)$$

$$PE = 0.6745 (1 - r^2) / \sqrt{n} \quad (17)$$

V.5. Mécanismes de détoxication enzymatique

Les réactions de détoxication ont pour substrats des molécules biologiques dont l'activité doit cesser par leur catabolisme, ou des molécules étrangères au métabolisme (xénobiotiques) qui sont entrées accidentellement dans l'organisme. Ces molécules peuvent éventuellement être dotées d'une activité nuisible à l'organisme (toxicité).

Les réactions de détoxication se déroulent le plus souvent dans le foie et en deux temps : les réactions de phase I permettent l'inactivation des substrats ; les réactions de phase II rendent le composé plus hydrosoluble, plus polaire pour être mieux excrété (bile, urines) [36].

L'accélération d'une réaction métabolique peut être le résultat d'une activation de l'enzyme (effet de substrat, allostérie, phosphorylation, etc...) ou bien d'une induction de l'enzyme (augmentation de sa synthèse).

Inversement le ralentissement de cette réaction peut être le résultat d'une inhibition de la réaction ou d'une répression de l'enzyme (ralentissement de sa synthèse).

Les effets opposés d'induction ou de répression ont lieu essentiellement par l'effet de facteurs trans-régulateurs sur la transcription du gène de l'enzyme considéré : par exemple,

l'accélération de la gluconéogénèse par le cortisol est due à l'augmentation de la transcription des gènes des enzymes propres de cette voie métabolique.

Un *xénobiotique* est un composé généralement hydrophobe. De nombreux xénobiotiques exercent un effet inducteur sur les enzymes de détoxification hépatique en augmentant globalement la synthèse des membranes du reticulum endoplasmique et des enzymes qu'elles contiennent (phénobarbital, rifampicine,...).

Pour lutter contre les agressions par les xénobiotiques, l'organisme humain s'est doté de trois systèmes enzymatiques spécialisés et complémentaires permettant l'élimination des composés étrangers et qui participent à la détoxification cellulaire (figure V.2). Ces enzymes sont : les cytochromes P450 (CYPs) dans la phase de fonctionnalisation (Phase I du métabolisme des xénobiotiques), les enzymes de la Phase II telles que les glucuro- ou glutathion-S-transférases et quinone réductase (QR), les protéines de transport et d'efflux telles que la P-glycoprotéine (P-gp) (Phase III) [37]. Elles sont localisées dans des membranes différentes (reticulum endoplasmique ou membrane plasmique) et peuvent agir en synergie pour une plus grande efficacité de détoxification du foie, principal organe exposé aux xénobiotiques par la voie orale.

Le CYP3A4 et la P-gp se caractérisent par une reconnaissance moléculaire multispécifique *vis-à-vis* d'une grande diversité de structures chimiques et partagent de nombreux substrats en commun. Du fait de leur hydrophobicité, ces substrats communs sont reconnus par ces enzymes au sein même de la membrane.

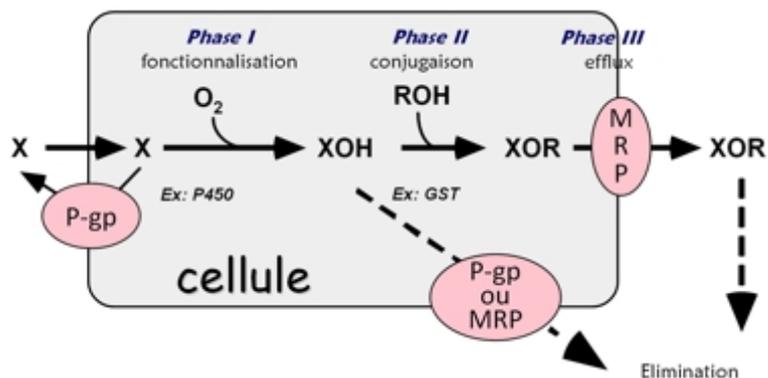


Figure V.2 : Exemple de mécanismes de détoxification enzymatique.

V.6. Etude des relations structure/activité quantitatives (QSAR) des propriétés de détoxification de certains dérivés de 1,2-dithiole-3-thione

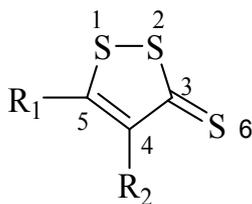
V.6.1. Données expérimentales

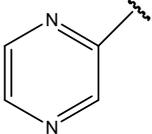
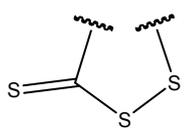
Dans notre travail nous avons utilisé deux paramètres biologiques: l'activité spécifique de la quinone réductase (QR) et la production de l'hormone de croissance (GH). Le travail de Burgot nous permet de rassembler les données des deux activités pour 19 dérivés de 1,2-dithiole-3-thione (tableau V.3) [12].

CDQR (μM) c'est la concentration nécessaire de dithiolethiones pour doubler l'activité spécifique de la NAD(P)H: quinone réductase déterminée dans les cellules Hepa 1c1c7.

CDGH (μM) c'est la concentration nécessaire pour doubler la production de l'hormone de croissance dans les cellules Hepa 1c1c7 ont été transfectées avec p41-284GH.

Les résultats biologiques de ces 19 dérivés de 1,2-dithiole-3-thione sont exploités par la méthode de régression linéaire multiple (*MLR = multiple linear regression*) dans le but d'établir les modèles QSAR.

Tableau V.3 : Structures chimique et activité biologique expérimentale des molécules
utilisées dans l'étude QSAR.

Composé	R ¹	R ²	log(1/CDQR)exp.	log(1/CDGH)exp.
1	H	H	-0.176	-0.415
2	H	CH ₃	-1.079	-1.114
3	H	C ₂ H ₅	-0.903	-1.491
4	H	C ₆ H ₅	-0.301	-1.255
5	H	CO ₂ H	-1.380	-1.477
6	H	CONH ₂	-1.662	-1.579
7	CH ₃	H	-1.230	-1.114
8	C ₂ H ₅	H	-0.903	-1.415
9	C ₆ H ₅	H	-1.301	-1.322
10	C(CH ₃) ₃	H	-0.699	-1.477
11	CO ₂ H	H	-1.903	-1.903
12	CONH ₂	H	-1.301	-0.653
13	C ₆ H ₄ (P)OCH ₃	H	-1.255	-1.000
14	CH ₃	CH ₃	-1.903	-1.875
15		CH ₃	-1.342	-0.903
16	C ₆ H ₄ (P)OCH ₃	CH ₃	-1.580	-1.301
17			-0.342	-0.778
18	-(CH ₂) ₃ -		0.602	1.000
19	-(CH ₂) ₈ -		-0.698	-0.929

log(1/CDQR)exp. : Activité expérimentale de la quinone réductase.

log(1/CDGH)exp. : Activité expérimentale de la production de l'hormone de croissance.

V.6.2. Sélection des descripteurs et méthodes de calcul

Un descripteur moléculaire peut être considéré comme la conséquence d'un processus logique et mathématique, appliqué à l'information chimique codifiée à travers la représentation d'une molécule [38].

Le choix des descripteurs dépend des outils dont on dispose, de la nature des composés décrits et de la propriété ciblée.

L'information codée d'un descripteur moléculaire dépend du type de représentation moléculaire employée et de l'algorithme défini pour son calcul.

Tout d'abord, les dix-neuf molécules de 1,2-dithiole-3-thione ont été pré-optimisées au moyen de la mécanique moléculaire, champ de force (MM+) en utilisant le logiciel HyperChem 8.03. Après cela, les structures minimisées obtenus précédemment ont été optimisées en utilisant la méthode semi-empirique PM3 par le même logiciel. Nous avons choisi une limite de norme du gradient de 0.01kcal/Å pour l'optimisation de la géométrie. Les molécules optimisées ont été utilisées pour calculer un certain nombre de descripteurs électroniques: le moment dipolaire (DM), l'énergie des orbitales frontières (E_{HOMO} , E_{LUMO}), les charges atomiques nettes (q_{S1} , q_{S2} , q_{S6} , q_{C3} , q_{C4} et q_{C5}). Le module "propriétés QSAR" de l'HyperChem 8,03 a été utilisé pour calculer les paramètres suivants: la polarisabilité (Pol), la réfractivité molaire (MR), le coefficient de partage octanol/eau (log P), l'énergie d'hydratation (HE), le volume moléculaire (MV), la surface moléculaire (SAG) et le poids moléculaire (MW) (tableau V.4).

L'analyse par la méthode de régression linéaire multiple a été réalisée au moyen de logiciel SPSS 19 pour Windows [39].

Le tableau V.4 montre les 16 descripteurs retenus pour construire les modèles de QSAR.

Tableau V.4 : Descripteurs moléculaires utilisés dans l'étude QSAR.

Composé	qS1	qS2	qC3	qC4	qC5	qS6	E _{HOMO}	E _{LUMO}
1	0.1410	0.1050	-0.1750	-0.1610	-0.2120	-0.0100	-9.032	-2.743
2	0.1455	0.1032	-0.1686	-0.1215	-0.2290	-0.0180	-8.946	-2.681
3	0.1459	0.1038	-0.1641	-0.1241	-0.2267	-0.0185	-8.936	-2.681
4	0.1576	0.0982	-0.1486	-0.0542	-0.2481	-0.0237	-8.807	-2.686
5	0.1642	0.0711	-0.1393	-0.1807	-0.1521	0.0597	-9.213	-2.892
6	0.1534	0.0607	-0.1322	-0.1668	-0.2002	0.0738	-9.093	-2.779
7	0.1276	0.1036	-0.1625	-0.1850	-0.1604	-0.0202	-8.97	-2.695
8	0.1272	0.1038	-0.1637	-0.1796	-0.1650	-0.0207	-8.959	-2.685
9	0.1227	0.1043	-0.1567	-0.1967	-0.0969	-0.0280	-8.923	-2.668
10	0.1301	0.1020	-0.1641	-0.1863	-0.1522	-0.0266	-8.919	-2.641
11	0.1825	0.1227	-0.2008	-0.0932	-0.2312	0.0210	-9.216	-2.969
12	0.1208	0.1224	-0.1932	-0.0905	-0.2411	0.0247	-9.203	-2.978
13	0.1189	0.1019	-0.1517	-0.2086	-0.0823	-0.0363	-8.864	-2.616
14	0.1225	0.1054	-0.1625	-0.1368	-0.1704	-0.0286	-8.885	-2.625
15	0.1051	0.1173	-0.1845	-0.0592	-0.1509	-0.0074	-8.942	-2.714
16	0.1155	0.1073	-0.1609	-0.1314	-0.1059	-0.0336	-8.794	-2.579
17	0.2355	0.1341	-0.1610	-0.2505	-0.2505	0.0419	-9.165	-3.437
18	0.1669	0.0901	-0.1328	-0.1638	-0.2014	-0.0245	-8.891	-2.672
19	0.1213	0.1075	-0.1591	-0.1366	-0.1706	-0.0313	-8.875	-2.623

Tableau V.4 : (Suite)

Composé	DM	Log P	HE	Pol	MR	MV	SAG	MW
1	3.270	1.22	-5.44	14.56	38.04	358.13	259.04	134.23
2	3.343	1.50	-4.13	16.39	42.39	406.71	282.51	148.26
3	3.344	1.90	-3.55	18.23	46.99	457.10	305.59	162.28
4	3.286	1.96	-5.70	24.22	66.63	555.74	352.68	210.33
5	3.848	0.73	-10.10	17.12	44.11	430.44	295.11	178.24
6	5.317	-0.13	-9.60	17.83	45.93	440.53	300.8	177.25
7	3.882	1.25	-4.05	16.39	43.82	412.06	283.08	148.26
8	3.909	1.72	-3.49	18.23	48.35	462.83	315.16	162.28
9	4.708	1.92	-5.80	24.22	67.83	566.14	362.43	210.33
10	4.208	2.63	-2.45	21.90	57.22	546.30	349.61	190.34
11	2.386	0.70	-10.11	17.12	45.31	436.90	297.09	178.24
12	3.770	-0.17	-9.67	17.83	47.13	448.30	304.69	177.25
13	5.320	0.93	-7.42	26.69	74.20	642.30	406.28	240.35
14	3.952	1.53	-2.97	18.23	48.18	453.03	303.83	162.28
15	3.921	1.00	-6.78	24.64	65.47	582.58	369.42	226.33
16	5.136	1.21	-6.42	28.53	78.56	682.91	426.78	254.38
17	0.000	1.36	-8.17	24.87	66.01	508.43	332.34	240.40
18	3.965	1.49	-3.09	19.29	50.90	473.93	315.47	174.29
19	4.025	1.89	-2.75	21.12	55.50	513.54	336.10	188.32

V.6.3. Résultats et discussions

Dans la première étape de notre étude, les différents dithiolethiones substitués (tableau V.3) ont été évalués pour leur activité de l'induction des enzymes de la phase II. Deux paramètres biologiques (QR et GH) ont été introduits dans cette étude et les résultats sont illustrés dans le tableau V.3. Afin de déterminer le rôle des caractéristiques structurales, une étude QSAR a été réalisée. Une série de 19 dérivés de 1,2-dithiole-3-thione ont été utilisés pour la production du modèle de régression multilinéaire. Différents descripteurs physico-chimiques ont été utilisés comme variables indépendantes et ont été corrélées avec l'activité biologique.

Le développement d'un modèle QSAR exige un ensemble de diverses données, pour cet effet, un nombre considérable de descripteurs doivent être considérés dans l'étude QSAR. Les descripteurs sont des valeurs numériques qui codent les différentes caractéristiques structurales des molécules. La sélection d'un ensemble de descripteurs appropriés à partir d'un grand nombre de descripteurs utilisés, nécessite un procédé qui est capable de discriminer entre les paramètres. La matrice de corrélation de Pearson a été effectuée sur tous les descripteurs en utilisant le logiciel SPSS. L'analyse de la matrice a révélé seize descripteurs pour le développement du modèle QSAR. Les valeurs des descripteurs sélectionnés pour le modèle QSAR sont présentées dans le tableau V.4.

Les résultats obtenus par l'analyse MLR, nous permet de sélectionner six modèles statistiques pour chaque activité biologique QR et GH (tableau V.5). L'analyse des paramètres statistiques obtenus permet de déterminer le meilleur modèle QSAR de chaque activité biologique étudiée :

- modèle **5** pour l'activité spécifique de la quinone réductase (QR).
- modèle **4'** pour la production de l'hormone de croissance (GH).

Tableau V.5 : Modèles sélectionnés et paramètres statistiques des corrélations entre les propriétés moléculaires et les deux activités biologiques QR et GH.

	Modèle	Variables	R	F	S	PRESS
Activité spécifique de la quinone réductase (QR)	1	qS1, qS2, qC3, qC4, qC5, qS6, μ , α , Log P, MV, SAG, HE, MW, E _{HOMO} , E _{LUMO}	0.986	4.766	0.316	0.199
	2	qS1, qS2, qC3, qC4, qC5, qS6, μ , α , Log P, MV, SAG, HE, MW, E _{HOMO}	0.986	7.653	0.258	0.200
	3	qS2, qC3, qC4, qC5, qS6, μ , α , Log P, MV, SAG, HE, MW, E _{HOMO}	0.986	10.666	0.227	0.205
	4	qS2, qC3, qC5, qS6, μ , α , Log P, MV, SAG, HE, MW, E _{HOMO}	0.985	13.153	0.212	0.225
	5	qS2, qC3, qC5, qS6, μ , α , Log P, MV, SAG, HE, E _{HOMO}	0.982	14.753	0.209	0.261
	6	qS2, qC3, qC5, qS6, μ , α , Log P, MV, HE, E _{HOMO}	0.962	8.670	0.279	0.548
production de l'hormone de croissance (GH)	1'	qS1, qS2, qC3, qC4, qC5, qS6, μ , α , Log P, MV, SAG, HE, MW, E _{HOMO} , E _{LUMO}	0.981	3.471	0.369	0.273
	2'	qS1, qS2, qC3, qC4, qC5, qS6, μ , α , Log P, MV, SAG, HE, E _{HOMO} , E _{LUMO}	0.981	5.577	0.301	0.273
	3'	qS1, qS2, qC3, qC4, qC5, qS6, μ , α , Log P, MV, SAG, HE, E _{HOMO}	0.981	7.942	0.262	0.275
	4'	qS1, qS2, qC3, qC4, qC5, qS6, α , Log P, MV, SAG, HE, E _{HOMO}	0.980	9.925	0.244	0.298
	5'	qS1, qS2, qC3, qC4, qS6, α , Log P, MV, SAG, HE, E _{HOMO}	0.967	7.763	0.284	0.485
	6'	qS1, qS2, qC3, qC4, qS6, α , Log P, MV, HE, E _{HOMO}	0.946	5.954	0.333	0.777

La matrices de corrélation entre les descripteurs obtenus par l'analyse MLR et les deux activités biologiques est reportée dans les tableaux V.6 et V.7. Les descripteurs obtenus après sont corrélés entre eux et avec l'activité biologique. Le tableau V.6 montre que le coefficient de répartition Log P et l'énergie d'hydratation sont des paramètres importants dans la corrélation entre descripteurs sélectionnés et l'activité spécifique de quinone réductase (QR). Ainsi que, le tableau V.7 montre que la charge atomique nette qC3 est un paramètre important dans la corrélation entre les descripteurs sélectionnés et la production de l'hormone de croissance (GH).

La corrélation entre les activités biologiques (QR, GH) et les descripteurs exprimés par les relations suivantes:

$$\text{Modèle 5 : } \log (1/\text{CDQR}) = -238.620 - 233.592qS2 - 84.141qC3 - 17.791qC5 - 105.985qS6 - 0.714DM + 1.546Pol - 1.967\log P - 0.078MV + 0.071SAG + 0.837HE - 26.566E_{\text{HOMO}} \quad (18)$$

$$n = 19; R = 0.982; S = 0.209; F = 14.753; Q = 4.698$$

$$\text{Modèle 4': } \log (1/\text{CDGH}) = -315.164 + 24.080qS1 - 223.023qS2 - 78.972qC3 + 12.456qC4 - 6.253qC5 - 121.397qS6 + 2.045Pol - 2.991 \log P - 0.105MV + 0.081SAG + 1.226HE - 35.141E_{\text{HOMO}} \quad (19)$$

$$n = 19; R = 0.980; S = 0.244; F = 9.925; Q = 4.016$$

Les valeurs de la fraction de la variance peuvent varier entre 0 et 1. Le modèle QSAR doit considérer un $R^2 > 0.6$ pour qu'il soit valide [40]. Les valeurs $R = 0,982$ ($R^2 = 0,964$) (modèle 5) et $R = 0.980$ ($R^2 = 0.960$) (modèle 4') nous permis d'indiquer fermement la corrélation entre les différents descripteurs utilisés et les activités biologiques QR et GH respectivement.

La valeur F est jugée la signification statistique au niveau de 95%, pour toutes les valeurs de F calculées est supérieures par rapport aux valeurs lus dans la table du Fischer (voire l'annexe E).

La valeur positive de facteur de qualité (Q) de ces deux modèles QSAR 5 et 4' suggère son haut pouvoir prédictif [40].

Tableau V.6 : Matrice de corrélation des 11 descripteurs moléculaires appropriés impliqués dans le modèle 5.

	log(1/CDQR)	qS2	qC3	qC5	qS6	MD	Pol	Log P	SAG	HE	E _{HOMO}	MV
log(1/CDQR)	1											
qS2	0.032	1										
qC3	0.319	-0.767	1									
qC5	-0.339	-0.209	0.225	1								
qS6	-0.230	-0.289	0.075	-0.420	1							
MD	-0.316	-0.585	0.326	0.689	-0.296	1						
Pol	-0.001	0.260	0.130	0.452	-0.341	0.120	1					
Log P	0.429	0.162	0.144	0.168	-0.689	-0.101	0.252	1				
SAG	-0.115	0.164	0.110	0.599	-0.424	0.347	0.958	0.216	1			
HE	0.424	0.048	0.174	0.163	-0.775	0.142	-0.010	0.807	0.023	1		
E _{HOMO}	0.222	-0.064	0.317	0.458	-0.848	0.472	0.512	0.624	0.576	0.720	1	
MV	-0.100	0.173	0.109	0.578	-0.433	0.327	0.965	0.246	0.998	0.041	0.588	1

Tableau V.7 : Matrice de corrélation des 12 descripteurs moléculaires appropriés impliqués dans le modèle 4'.

	log(1/CDGH)	qS1	qC2	qC3	qS4	qS5	qS6	Pol	Log P	SAG	HE	E _{HOMO}	MV
log(1/CDGH)	1												
qS1	0.122	1											
qC2	0.055	0.101	1										
qC3	0.210	0.146	-0.767	1									
qS4	-0.101	-0.313	0.134	-0.435	1								
qS5	-0.150	-0.614	-0.209	0.225	-0.318	1							
qS6	-0.149	0.555	-0.289	0.075	-0.110	-0.420	1						
Pol	0.007	-0.105	0.260	0.130	-0.038	0.452	-0.341	1					
Log P	-0.022	-0.071	0.162	0.144	-0.147	0.168	-0.689	0.252	1				
SAG	-0.049	-0.297	0.173	0.109	0.044	0.578	-0.433	0.965	0.246	1			
HE	-0.046	-0.309	0.164	0.110	0.025	0.599	-0.424	0.958	0.216	0.998	1		
E _{HOMO}	0.182	-0.348	0.048	0.174	-0.081	0.163	-0.775	-0.010	0.807	0.041	0.023	1	
MV	0.105	-0.525	-0.064	0.317	0.122	0.458	-0.848	0.512	0.624	0.588	0.576	0.720	1

Dans les équations 18 et 19, le coefficient négatif de Log P explique que toute augmentation de la lipophilie des dérivés de 1,2-dithiole-3-thione entraîne une diminution de l'activité biologique (QR et GH). Ce résultat est en accord avec les travaux de Burgot et al. [12].

Le coefficient positif de l'énergie d'hydratation et négatif de Log P indique que les dérivés hydrophiles donnent une bonne activité biologique.

Dans les deux modèles on remarque toute augmentation de la surface moléculaire provoque à une augmentation de l'activité biologique, qui se traduit par l'augmentation de surface du contact entre le ligand et le récepteur.

Afin de tester la validité de pouvoir prédictif des modèles QSAR sélectionnés (**5** et **4'**), la technique de validation croisée *LOO* (*leave-one-out*) a été utilisée. Les modèles développés ont été validés par le calcul des paramètres statistiques suivants: la somme des carrés résiduels (PRESS), la somme des carrés totaux (TSS), qualité d'ajustement R^2_{adj} , coefficient de corrélation de validation croisée R^2_{cv} , la validation standard des erreurs de prédiction (S_{PRESS}) et l'erreur de prédiction (PE) (tableau V.8).

Tableau V.8 : Paramètres de validation croisée.

Model	PRESS	TSS	PRESS/TSS	S_{PRESS}	R^2_{cv}	R^2_{adj}	6PE
5	0.261	7.329	0.036	0.117	0.964	0.808	0.033
4'	0.298	7.385	0.040	0.146	0.959	0.745	0.037

La somme résiduelle prédictive des carrés (PRESS, *Predictive Residual Sum of Squares*) est une mesure des capacités prédictives d'un modèle. La petite valeur de PRESS signifie la meilleure prévisibilité du modèle [41]. En outre, pour un modèle raisonnable de QSAR, le rapport PRESS/TSS doit être inférieur à 0,4 [40]. Les résultats présentés dans le tableau V.8 indiquent que ce rapport est de 0,036 et 0.04 pour les modèles **5** et **4'** respectivement.

Les valeurs élevées du R^2_{cv} et R^2_{adj} sont des critères essentiels pour une meilleure qualification des modèles QSAR [41]. Les résultats obtenus de R^2_{cv} (R^2_{adj}) pour les modèles QSAR **5** et **4'** sont 0.964 (0.808) et 0.959 (0.745) respectivement.

On peut également utiliser le paramètre S_{PRESS} qui rend compte des variations d'erreur des prédictions. Les modèles QSAR développés présentent des faibles valeurs de S_{press} (<0.200) ce qui indique que les deux modèles présentent des petites valeurs résiduelles entre les activités biologique observées et prédites.

Pour les deux modèles la condition $r > 6PE$ est satisfaite, ce qui indique que les deux modèles **5** et **4'** possèdent un bon pouvoir prédictif [42].

Le calcul des valeurs prédites ($\log (1/CDQR)_{pred.}$, $\log (1/CDGH)_{pred.}$) et résiduelles ($\log (1/CDQR)_{resd.}$, $\log (1/CDGH)_{resd.}$) de l'activité biologique des dithiolethiones est un autre moyen pour estimer le pouvoir prédictif des modèles développés (tableau V.9).

La figure V.3 présente la corrélation entre les valeurs prédites et expérimentales pour les deux activités biologiques (QR et GH) des dérivés de 1,2-dithiole-3-thione. Du point de vue des performances statistiques, ces modèles présentent des coefficients de corrélation R^2 significatifs de valeur. Les valeurs de R^2 est égale à 0,964 et 0,960, pour les modèles **5** et **4'**, respectivement. Ils indiquent que ces modèles peuvent être appliquées avec succès pour prédire l'activité spécifique de la quinone réductase et de la production de l'hormone de croissance pour les dithiolethiones étudiés.

Tableau V.9 : Valeurs des activités prévues et résiduelles de l'ensemble de dérivés de 1,2-dithiole-3-thione.

Composé	log (1/CDQR)pred.	log (1/CDGH)pred.	log(1/CDQR)resd.	log (1/CDGH)resd.
1	-0.172	-0.495	-0.003	0,080
2	-	-	-	.
3	-0.791	-1.559	-0.111	0,068
4	-0.312	-1.240	0.010	-0,014
5	-1.411	-1.578	0.031	0,101
6	-1.638	-1.495	-0.024	-0,083
7	-1.402	-1.389	0.172	0,275
8	-0.872	-1.278	-0.031	-0,136
9	-1.337	-1.209	0.036	-0,112
10	-0.619	-1.489	-0.080	0,012
11	-1.962	-1.828	0.058	-0,074
12	-1.276	-0.659	-0.025	0,006
13	-1.048	-0.871	-0.206	-0,128
14	-1.629	-1.597	-0.274	-0,277
15	-1.364	-0.884	0.021	-0,018
16	-1.725	-1.543	0.145	0,242
17	-0.302	-0.785	-0.039	0,007
18	0.519	1.009	0.082	-0,009
19	-0.936	-0.989	0.238	0,060

log(1/CDQR)pred. : Activité prédite de la quinone réductase.

log(1/CDGH)pred. : Activité prédite de la production de l'hormone de croissance.

log(1/CDQR)resd. : Activité résiduelle de la quinone réductase.

log(1/CDGH)resd. : Activité résiduelle de la production de l'hormone de croissance.

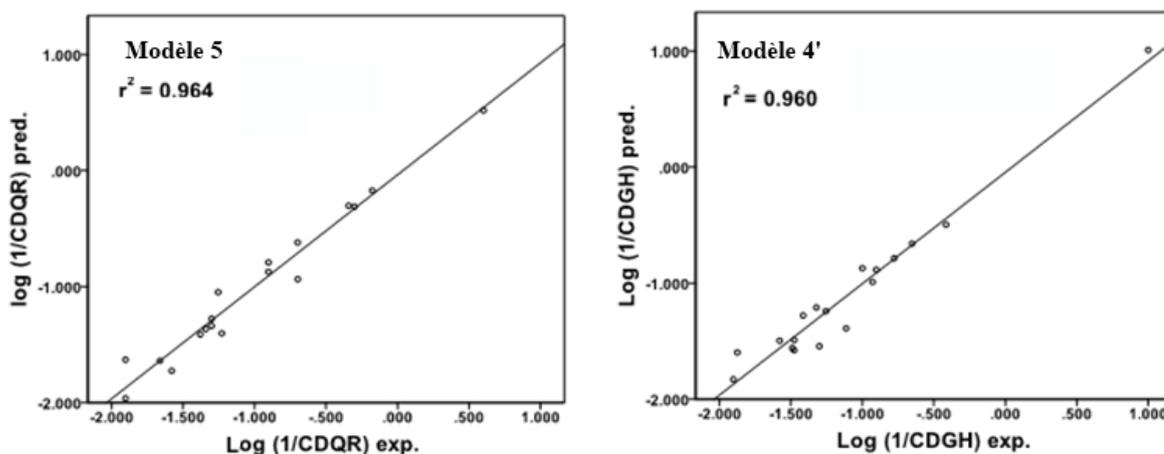


Figure V.3 : Corrélation entre les activités biologiques expérimentales et prédites pour les modèles 5 et 4'.

Pour rechercher la présence d'une erreur systématique dans l'élaboration des modèles QSAR, les valeurs résiduelles des deux activités biologiques QR et GH ont été tracés en fonction des valeurs expérimentales, comme le montre la figure V.4.

La répartition des résidus dans les deux côtés de l'axe des abscisses indique l'absence de l'erreur systémique [43]. Il indique que ces deux modèles peuvent être appliqués avec succès pour prédire les activités biologiques QR et GH pour l'ensemble des dithiolethiones utilisée dans le développement des modèles QSAR.

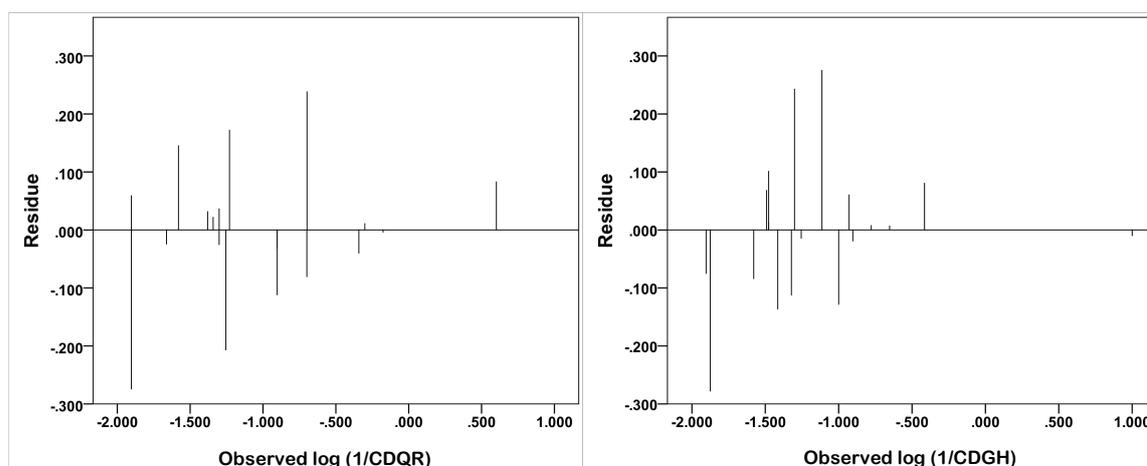


Figure V.4 : Corrélation entre les valeurs résiduelles et les valeurs expérimentales de $\log(1/CDQR)$ et $\log(1/CDGH)$.

V.7. Conclusion

Les dérivés de 1,2-dithiole-3-thiones utilisés dans l'étude QSAR sont caractérisés par son activité de l'induction des enzymes de détoxification de la phase II.

La modélisation moléculaire et l'analyse QSAR ont été effectuées pour déterminer quantitativement l'effet de la structure moléculaire des composés étudiés sur leur activité biologique. Des modèles mathématiques ont été développés pour prédire l'activité spécifique de la quinone réductase et de la production de l'hormone de croissance de certains dérivés de 1,2-dithiole-3-thione.

La validité des modèles obtenus ont été établie par la détermination des paramètres statistiques appropriés. Le modèle mis en place a été utilisé pour prédire l'activité biologique des dithiolethiones étudiés. Les valeurs prédites sont plus proches que les valeurs expérimentales pour les deux activités biologiques QR et GH.

Les faibles valeurs résiduelles de l'activité biologique et les grandes valeurs du coefficient de validation croisé (R^2_{CV}) obtenus suggèrent une bonne capacité prédictive des modèles QSAR développés. Il indique que les deux activités biologiques QR et GH pour la série étudiée de dérivés de 1,2-dithiole-3-thione peuvent être modélisés avec succès en utilisant des différents descripteurs moléculaires.

Références bibliographiques

- [1] H.T. Phuong, Thèse de doctorat, Synthèse et étude des relations structure/activité quantitatives (QSAR/2D) d'analogues Benzo[c]phénanthridiniques, Université d'Angers, 2007.
- [2] A.R. Karuri, , Y. Huang, S. Bodreddigari, C.H. Sutter, B.D. Roebuck, T.W. Kensler, and T.R. Sutter, *J. Pharmac. Exp. Therap.*, **317**, 61 (2006).
- [3] S.S. Ansher, P. Dolan, E. Bueding, *Hepatology*, **3**, 932 (1983).
- [4] E. Bueding, P. Dolan, J.P. Leroy, *Res. Commun. Chem. Path.*, **37**, 293 (1982).
- [5] T.W. Kensler, J.D. Groopman, T.R. Sutter, T.J. Curphey, B.D. Roebuck, *Chem. Res. Toxicol.*, **12**, 113 (1999).
- [6] M.-K. Kwak, M. Ramos-Gomez, N. Wakabayashi, T.W. Kensler, *Method. Enzymol.*, **382**, 414 (2004).
- [7] M.L. Clapper, L.C. Everley, L.A. Strobel, A.J. Townsend, P.F. Engstrom, *Mol. Pharmacol.*, **45**, 469 (1994).
- [8] H.J. Prochaska, Y. Yeh, P. Baron, B. Polsky, *P. Natl. Acad. Sci. USA.*, **90**, 3953 (1993).
- [9] P.S. Landis, *Chem. Rev.*, **65**, 237 (1965).
- [10] C.T. Pedersen, *ADV. Heterocycl. Chem.*, **31**, 63 (1982).
- [11] Z. Yuesheng, M. Rex, *Therapeutics*, **7**, 3470 (2008).
- [12] G. Burgot, N. Bona, M. V. Christen, and J.L. Burgot, *Int. J. Pharm.*, **129**, 129 (1996).
- [13] P. Khadikar, M. Jaiswal, M. Gupta, D. Mandloi and R. S. Sisodia, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **15**, 1249 (2005).
- [14] A. Crum-Brown, T.R. Fraser, *Trans. R. Soc. Edinburgh*, **25**, 151 (1868).
- [15] C. Richet, *C. R. Séances Soc. Biol. Ses. Fil.*, **9**, 775 (1893).
- [16] H. Meyer Zur Theorie der Alkoholnarkose, *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.*, **42**, 109 (1899).
- [17] E. Overton, Studien über die Narkose. Zugleich ein Beitrag zur allgemeinen Pharmakologie. Jena: Gustav Fischer, Germany, 1901.
- [18] L.P. Hammett, *J. Am. Chem. Soc.*, **59**, 96 (1937).
- [19] R.W. Taft, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 3120 (1952).
- [20] C. Hansch, P.P. Maloney, T. Fujita, R.M. Muir, *Nature*, **194**, 178 (1962).
- [21] T. Fujita, J. Iwasa, C. Hansch, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 5175 (1964).
- [22] C. Hansch, T. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 1616 (1964).

- [23] Y.C. Martin, Quantitative drug design, Marcel Dekker, . New-York, 1978.
- [24] S.M. Free, J. Wilson, *J. Med. Chem.*, **7**, 395 (1964).
- [25] C.D. Selassie. In: Abraham DJ, Ed. Burger's medicinal chemistry and drug discovery. 6th ed, John Wiley & Sons Inc., New-York, 2003.
- [26] H. Hosoya, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **44**, 2332 (1971).
- [27] H. Wiener, *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 17 (1947).
- [28] M. Randić, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 6609 (1975).
- [29] A.T. Balaban, *Chem. Phys. Lett.*, **89**, 399 (1982).
- [30] Z. Simon, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, **13**, 719 (1974).
- [31] L.B. Kier, L.H. Hall, Molecular connectivity in chemistry and drug research, Academic Press, New-York, 1976.
- [32] C.D. Selassie, History of quantitative Structure-Activity relationships", in Book "History of quantitative Structure-Activity relationships", D. J. Abraham, Editor., John Wiley & Sons, Inc., California, 2003.
- [33] A. Fortuné, Thèse de doctorat, Techniques de Modélisation Moléculaire Appliquées à l'Etude et à l'Optimisation de Molécules Immunogènes et de Modulateurs de la Chimiorésistance, Université Joseph Fourier – Grenoble I, 2006.
- [34] Y. Dodge, Statistique Dictionnaire encyclopédique, Springer-Verlag France, Paris, 2007.
- [35] I. Charif, Elaboration des corrélations quantitatives structure-activité des acides carbonés. Etude théorique des effets de solvants sur les équilibres libres céto-énoliques des composés b-dicarbonyles cycliques, Thèse de doctorat, Université de Tlemcen, 2012.
- [36] Y. Guéguen, K. Mouzat, L. Ferrari, E. Tissandie, J.M.A. Lobaccaro, A.-M. Batt, F. Paquet, P. Voisin, J. Aigueperse, P. Gourmelon, M. Souidi, *Ann. Biol. Clin.*, **64**, 535 (2006).
- [37] M.M. Montano, B.S. Katzenelenbogen, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **94**, 2581 (1997).
- [38] H. Gonzalez-Diaz, E. Olazabal, L. Santana, E. Uriarte, Y. Gonzalez-Diaz, N. Castanedo, *Bioorg. Med. Chem.*, **15**, 962 (2007).
- [39] SPSS 19 for Windows, SPSS Incorporation, <http://www.spss.com>.
- [40] Ajeet, K. Bijander, *Int. J. Pharm. & Pharm. Sci.*, **4**, 445 (2012).
- [41] S.O. Podunavac-Kuzmanović, D.D. Cvetković, D.J. Barna, , *Int. J. Mol. Sci.*, **10**, 1670- (2009).
- [42] A.K. Srivastava, N. Shukla, *J. Saudi Chem. Soc.*, **17**, 321 (2013).

-
- [43] M. Jalali-Heravi and A. Kyani, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **44**, 1328 (2004).
- [44] R. Todeschini, V. Consonni, *Molecular Descriptors for Chemoinformatics*, Volumes I & II, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2009.
- [45] Y.C. Martin, *Quantitative drug design*, CRC Press, Boca Raton, 2010.
- [46] C.G. Wermuth, *The Practice of medicinal chemistry*, Academic Press, California, 2008.
- [47] R. Mannhold, P. Krosgaard-Larsen, H. Timmerman, *Methods and principles in medicinal chemistry*, VCH Publishers, New York, 1995.
- [48] T. FUJITA, *QSAR and drug design: new developments and applications*, Elsevier Science B.V., Amsterdam, 1995.

Conclusion générale

Dans ce travail, nous avons appliqué les méthodes de la chimie informatique sur deux types de molécules : les macrolides à 22 chainons et les 1,2-dithiolethiones. Cette étude comporte :

- une analyse conformationnelle de lactone macrocyclique à 22 chainons.
- une étude qualitative de la relation structure-propriétés des macrolides à 22 chainons et des 1,2-dithiole-3-thiones.
- une étude quantitative de la relation structure-activité des dérivés de 1,2-dithiole-3-thione.

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

La mécanique et la dynamique moléculaire ont été utilisées dans l'étude des conformations des macrolides à 22 chainons. Huit familles de conformères stables ont été déterminées dans un domaine énergétique de 5 Kcal/mol au-dessus de minimum globale. Le conformère dissymétrique de type 3 est le plus favorisé dans la totalité des conformères obtenus avec le taux de 20.1 %.

Les résultats obtenus pour les macrocycles complexés indiquent donc, une influence importante du groupement $\text{Fe}(\text{CO})_3$, sa présence a introduit un élément d'asymétrie et un effet stérique important, qui a augmenté la proportion d'attaque périphérique. Il a contribué aussi à la rigidification notable du squelette, y compris le système diénique, qui est figé dans une conformation s-cis permettant de réduire la mobilité conformationnelle de ces macrocycles

Les méthodes de la mécanique quantique ont été utilisées dans l'étude de la réactivité chimique de 1,2-dithiole-3-thione et ces dérivés. PM3, ab initio (HF/6-311++ G(d,p)) et DFT (B3LYP/6-311++ G(d,p)) ont été utilisées pour déterminer les paramètres structurales, électroniques et énergétiques associés aux molécules étudiées.

L'efficacité de ces méthodes utilisées a été confirmée par la comparaison des paramètres structuraux entre les données expérimentales et les résultats obtenus par les deux méthodes théoriques ab initio et DFT. La nature de type de substituant (donneur,

accepteur) influe sur les paramètres électroniques et énergétiques de noyau de base du D3T. En effet, cette étude nous permet de prédire la réactivité chimique des dérivés de 1,2-dithiole-3-thione.

L'étude qualitative de la relation structure-propriétés a été réalisée sur les macrolides à 22 chaînons et les 1,2-dithiolethiones. Les molécules utilisées dans cette étude possèdent des propriétés pharmacologiques. 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.

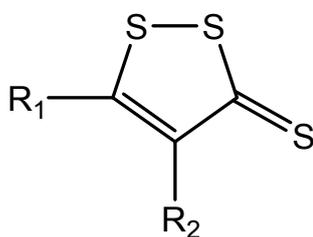
L'étude quantitative de la relation structure-propriétés (QSAR) a été effectuée sur une série de dérivés de 1,2-dithiole-3-thione. Deux modèles QSAR ont été établis en utilisant la méthode de régression multilinéaire (MLR). Les modèles obtenus peuvent être utilisés pour prédire l'activité spécifique de quinone réductase (QR) et la production de l'hormone de croissance (GH).

Le pouvoir prédictif des modèles obtenus a été confirmé par la méthode de validation croisée *LOO*. Une forte corrélation a été observée entre les valeurs expérimentales et prédites des activités biologiques QR et GH, ce qui indique la validité et la qualité des modèles QSAR obtenus.

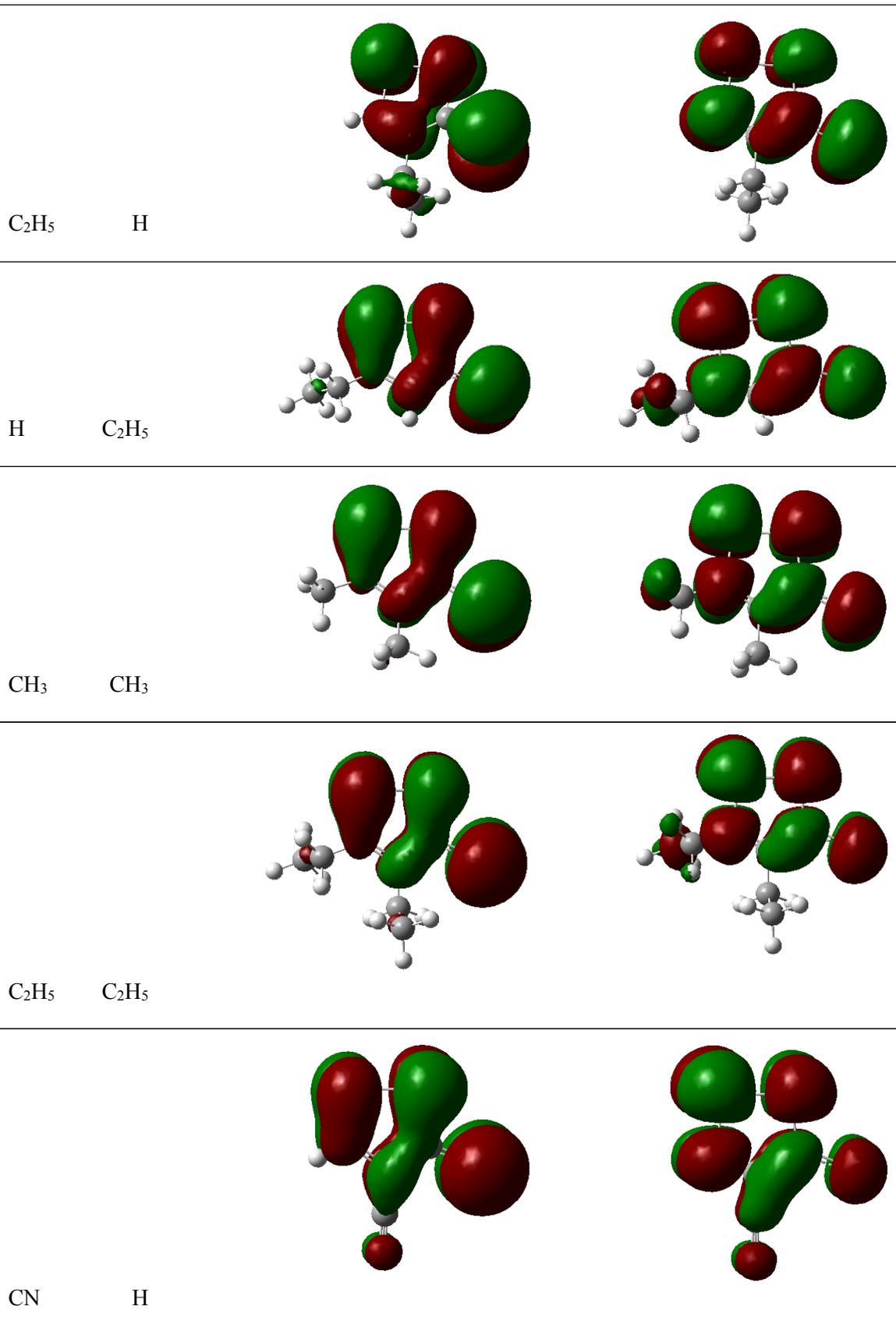
Annexe A

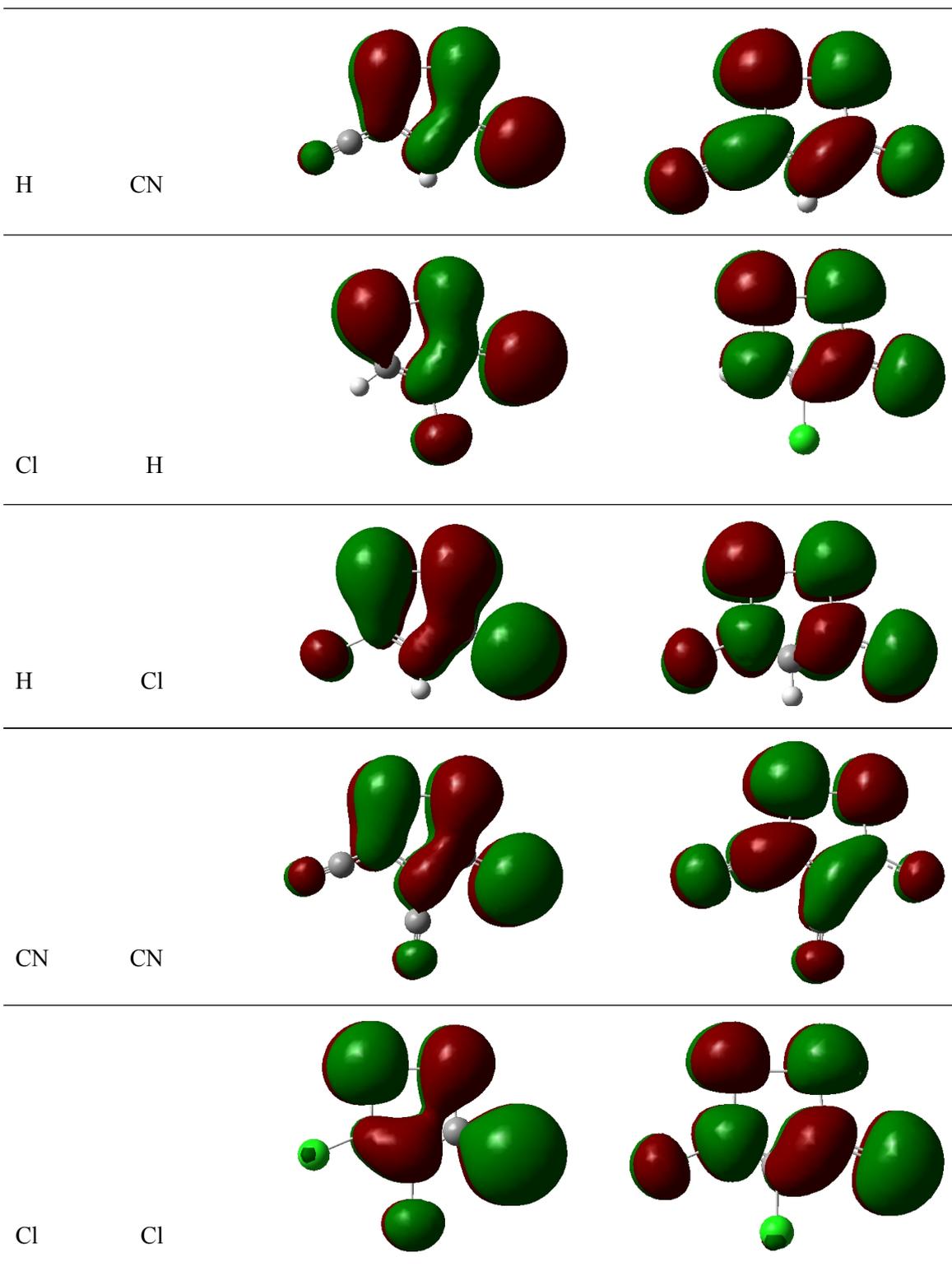
Orbitales moléculaires frontières des dérivés de 1,2-dithiole-3-thione.

(GaussView 3.09)



R ¹	R ²	HOMO	LUMO
CH ₃	H		
H	CH ₃		

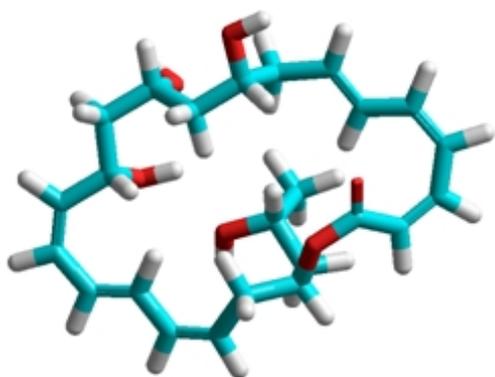




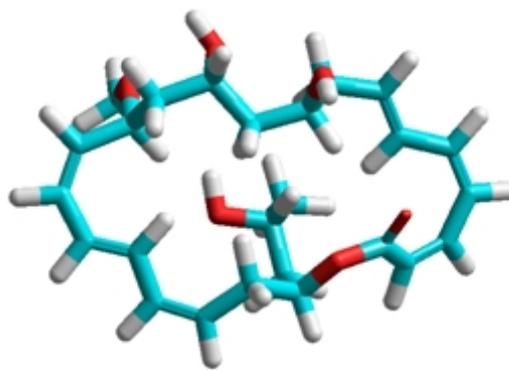
Annexe B

Structure 3D des macrolides 1-4 isolés à partir des champignons *Talaromyces wortmannii*.

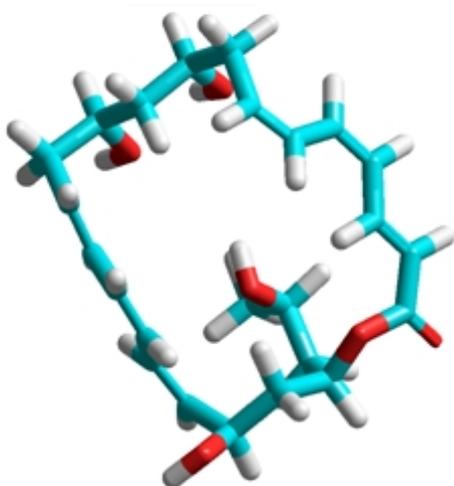
(HyperChem 8.03)



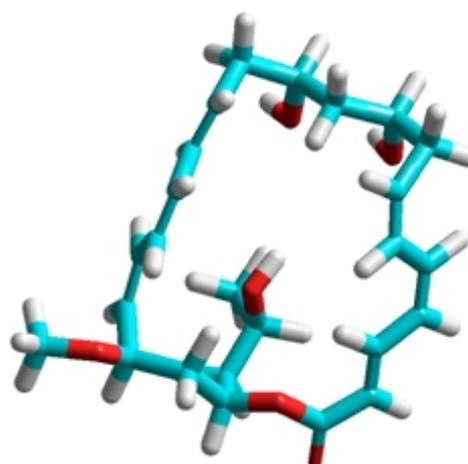
1



2



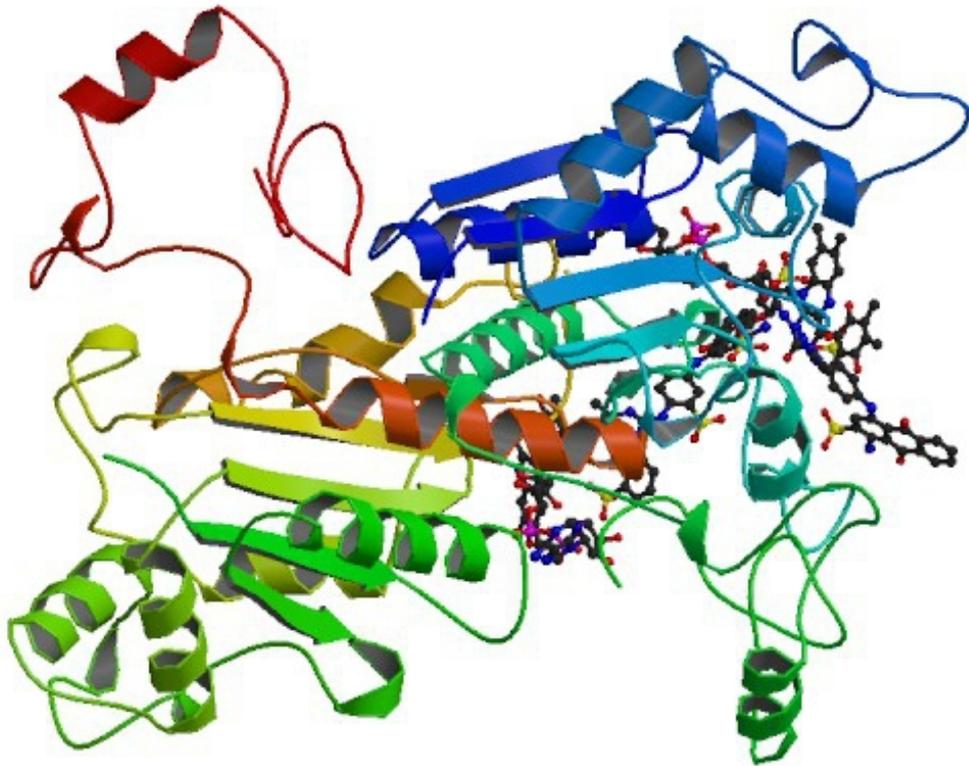
3



4

Annexe C

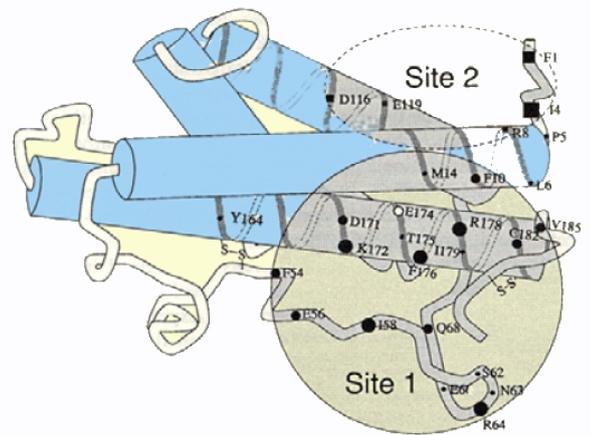
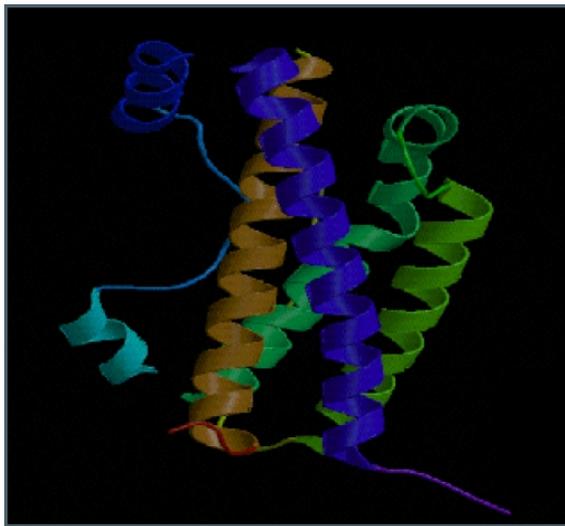
Structure 3D de quinone réductase.



R. Li, M.A. Bianchet, P. Talalay, L.M. Amzel, *Proc.Natl.Acad.Sci.USA*, **92**, 8846 (1995).

Annexe D

Structure 3D de l'hormone de croissance humaine hGH.



A.M. De Vos, M. Ulich, A.A. Kossiatoff, *Science*, **255**, 306 (1992).

Annexe E

Table du F (de Fischer).

F limite à p 0,05

(comparaison de 2 variances)

		degré de liberté du numérateur																			
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	20	30	40	50	
degré de liberté du dénominateur	1	161	199	216	225	230	234	237	239	241	242	243	244	245	245	246	248	250	251	252	
	2	18,5	19,0	19,2	19,2	19,3	19,3	19,4	19,4	19,4	19,4	19,4	19,4	19,4	19,4	19,4	19,4	19,5	19,5	19,5	
	3	10,1	9,55	9,28	9,12	9,01	8,94	8,89	8,85	8,81	8,79	8,76	8,74	8,73	8,71	8,70	8,66	8,62	8,59	8,58	
	4	7,71	6,94	6,59	6,39	6,26	6,16	6,09	6,04	6,00	5,96	5,94	5,91	5,89	5,87	5,86	5,80	5,75	5,72	5,70	
	5	6,61	5,79	5,41	5,19	5,05	4,95	4,88	4,82	4,77	4,74	4,70	4,68	4,66	4,64	4,62	4,56	4,50	4,46	4,44	
	6	5,99	5,14	4,76	4,53	4,39	4,28	4,21	4,15	4,10	4,06	4,03	4,00	3,98	3,96	3,94	3,87	3,81	3,77	3,75	
	7	5,59	4,74	4,35	4,12	3,97	3,87	3,79	3,73	3,68	3,64	3,60	3,57	3,55	3,53	3,51	3,44	3,38	3,34	3,32	
	8	5,32	4,46	4,07	3,84	3,69	3,58	3,50	3,44	3,39	3,35	3,31	3,28	3,26	3,24	3,22	3,15	3,08	3,04	3,02	
	9	5,12	4,26	3,86	3,63	3,48	3,37	3,29	3,23	3,18	3,14	3,10	3,07	3,05	3,03	3,01	2,94	2,86	2,82	2,80	
	10	4,96	4,10	3,71	3,48	3,33	3,22	3,14	3,07	3,02	2,98	2,94	2,91	2,89	2,86	2,85	2,77	2,70	2,66	2,64	
	11	4,84	3,98	3,59	3,36	3,20	3,09	3,01	2,95	2,90	2,85	2,82	2,79	2,76	2,74	2,72	2,65	2,57	2,53	2,51	
	12	4,75	3,89	3,49	3,26	3,11	3,00	2,91	2,85	2,80	2,75	2,72	2,69	2,66	2,64	2,62	2,54	2,47	2,43	2,40	
	13	4,67	3,81	3,41	3,18	3,03	2,92	2,83	2,77	2,71	2,67	2,63	2,60	2,58	2,55	2,53	2,46	2,38	2,34	2,31	
	14	4,60	3,74	3,34	3,11	2,96	2,85	2,76	2,70	2,65	2,60	2,57	2,53	2,51	2,48	2,46	2,39	2,31	2,27	2,24	
	15	4,54	3,68	3,29	3,06	2,90	2,79	2,71	2,64	2,59	2,54	2,51	2,48	2,45	2,42	2,40	2,33	2,25	2,20	2,18	
	16	4,49	3,63	3,24	3,01	2,85	2,74	2,66	2,59	2,54	2,49	2,46	2,42	2,40	2,37	2,35	2,28	2,19	2,15	2,12	
	17	4,45	3,59	3,20	2,96	2,81	2,70	2,61	2,55	2,49	2,45	2,41	2,38	2,35	2,33	2,31	2,23	2,15	2,10	2,08	
	18	4,41	3,55	3,16	2,93	2,77	2,66	2,58	2,51	2,46	2,41	2,37	2,34	2,31	2,29	2,27	2,19	2,11	2,06	2,04	
	19	4,38	3,52	3,13	2,90	2,74	2,63	2,54	2,48	2,42	2,38	2,34	2,31	2,28	2,26	2,23	2,16	2,07	2,03	2,00	
	20	4,35	3,49	3,10	2,87	2,71	2,60	2,51	2,45	2,39	2,35	2,31	2,28	2,25	2,22	2,20	2,12	2,04	1,99	1,97	
21	4,32	3,47	3,07	2,84	2,68	2,57	2,49	2,42	2,37	2,32	2,28	2,25	2,22	2,20	2,18	2,10	2,01	1,96	1,94		
22	4,30	3,44	3,05	2,82	2,66	2,55	2,46	2,40	2,34	2,30	2,26	2,23	2,20	2,17	2,15	2,07	1,98	1,94	1,91		
23	4,28	3,42	3,03	2,80	2,64	2,53	2,44	2,37	2,32	2,27	2,24	2,20	2,18	2,15	2,13	2,05	1,96	1,91	1,88		
24	4,26	3,40	3,01	2,78	2,62	2,51	2,42	2,36	2,30	2,25	2,22	2,18	2,15	2,13	2,11	2,03	1,94	1,89	1,86		
25	4,24	3,39	2,99	2,76	2,60	2,49	2,40	2,34	2,28	2,24	2,20	2,16	2,14	2,11	2,09	2,01	1,92	1,87	1,84		
26	4,23	3,37	2,98	2,74	2,59	2,47	2,39	2,32	2,27	2,22	2,18	2,15	2,12	2,09	2,07	1,99	1,90	1,85	1,82		
27	4,21	3,35	2,96	2,73	2,57	2,46	2,37	2,31	2,25	2,20	2,17	2,13	2,10	2,08	2,06	1,97	1,88	1,84	1,81		
28	4,20	3,34	2,95	2,71	2,56	2,45	2,36	2,29	2,24	2,19	2,15	2,12	2,09	2,06	2,04	1,96	1,87	1,82	1,79		
29	4,18	3,33	2,93	2,70	2,55	2,43	2,35	2,28	2,22	2,18	2,14	2,10	2,08	2,05	2,03	1,94	1,85	1,81	1,77		
30	4,17	3,32	2,92	2,69	2,53	2,42	2,33	2,27	2,21	2,16	2,13	2,09	2,06	2,04	2,01	1,93	1,84	1,79	1,76		
31	4,16	3,30	2,91	2,68	2,52	2,41	2,32	2,25	2,20	2,15	2,11	2,08	2,05	2,03	2,00	1,92	1,83	1,78	1,75		
32	4,15	3,29	2,90	2,67	2,51	2,40	2,31	2,24	2,19	2,14	2,10	2,07	2,04	2,01	1,99	1,91	1,82	1,77	1,74		
33	4,14	3,28	2,89	2,66	2,50	2,39	2,30	2,23	2,18	2,13	2,09	2,06	2,03	2,00	1,98	1,90	1,81	1,76	1,72		
34	4,13	3,28	2,88	2,65	2,49	2,38	2,29	2,23	2,17	2,12	2,08	2,05	2,02	1,99	1,97	1,89	1,80	1,75	1,71		
35	4,12	3,27	2,87	2,64	2,49	2,37	2,29	2,22	2,16	2,11	2,07	2,04	2,01	1,99	1,96	1,88	1,79	1,74	1,70		
36	4,11	3,26	2,87	2,63	2,48	2,36	2,28	2,21	2,15	2,11	2,07	2,03	2,00	1,98	1,95	1,87	1,78	1,73	1,69		
37	4,11	3,25	2,86	2,63	2,47	2,36	2,27	2,20	2,14	2,10	2,06	2,02	2,00	1,97	1,95	1,86	1,77	1,72	1,68		
38	4,10	3,24	2,85	2,62	2,46	2,35	2,26	2,19	2,14	2,09	2,05	2,02	1,99	1,96	1,94	1,85	1,76	1,71	1,68		
39	4,09	3,24	2,85	2,61	2,46	2,34	2,26	2,19	2,13	2,08	2,04	2,01	1,98	1,95	1,93	1,85	1,75	1,70	1,67		
40	4,08	3,23	2,84	2,61	2,45	2,34	2,25	2,18	2,12	2,08	2,04	2,00	1,97	1,95	1,92	1,84	1,74	1,69	1,66		
45	4,06	3,20	2,81	2,58	2,42	2,31	2,22	2,15	2,10	2,05	2,01	1,97	1,94	1,92	1,89	1,81	1,71	1,66	1,63		
50	4,03	3,18	2,79	2,56	2,40	2,29	2,20	2,13	2,07	2,03	1,99	1,95	1,92	1,89	1,87	1,78	1,69	1,63	1,60		
55	4,02	3,16	2,77	2,54	2,38	2,27	2,18	2,11	2,06	2,01	1,97	1,93	1,90	1,88	1,85	1,76	1,67	1,61	1,58		
60	4,00	3,15	2,76	2,53	2,37	2,25	2,17	2,10	2,04	1,99	1,95	1,92	1,89	1,86	1,84	1,75	1,65	1,59	1,56		
65	3,99	3,14	2,75	2,51	2,36	2,24	2,15	2,08	2,03	1,98	1,94	1,90	1,87	1,85	1,82	1,73	1,63	1,58	1,54		
70	3,98	3,13	2,74	2,50	2,35	2,23	2,14	2,07	2,02	1,97	1,93	1,89	1,86	1,84	1,81	1,72	1,62	1,57	1,53		
75	3,97	3,12	2,73	2,49	2,34	2,22	2,13	2,06	2,01	1,96	1,92	1,88	1,85	1,83	1,80	1,71	1,61	1,55	1,52		
80	3,96	3,11	2,72	2,49	2,33	2,21	2,13	2,06	2,00	1,95	1,91	1,88	1,84	1,82	1,79	1,70	1,60	1,54	1,51		
85	3,95	3,10	2,71	2,48	2,32	2,21	2,12	2,05	1,99	1,94	1,90	1,87	1,84	1,81	1,79	1,70	1,59	1,54	1,50		
90	3,95	3,10	2,71	2,47	2,32	2,20	2,11	2,04	1,99	1,94	1,90	1,86	1,83	1,80	1,78	1,69	1,59	1,53	1,49		
95	3,94	3,09	2,70	2,47	2,31	2,20	2,11	2,04	1,98	1,93	1,89	1,86	1,82	1,80	1,77	1,68	1,58	1,52	1,48		
100	3,94	3,09	2,70	2,46	2,31	2,19	2,10	2,03	1,97	1,93	1,89	1,85	1,82	1,79	1,77	1,68	1,57	1,52	1,48		
110	3,93	3,08	2,69	2,45	2,30	2,18	2,09	2,02	1,97	1,92	1,88	1,84	1,81	1,78	1,76	1,67	1,56	1,50	1,47		
120	3,92	3,07	2,68	2,45	2,29	2,18	2,09	2,02	1,96	1,91	1,87	1,83	1,80	1,78	1,75	1,66	1,55	1,50	1,46		
130	3,91	3,07	2,67	2,44	2,28	2,17	2,08	2,01	1,95	1,90	1,86	1,83	1,80	1,77	1,74	1,65	1,55	1,49	1,45		
140	3,91	3,06	2,67	2,44	2,28	2,16	2,08	2,01	1,95	1,90	1,86	1,82	1,79	1,76	1,74	1,65	1,54	1,48	1,44		
150	3,90	3,06	2,66	2,43	2,27	2,16	2,07	2,00	1,94	1,89	1,85	1,82	1,79	1,76	1,73	1,64	1,54	1,48	1,44		
200	3,89	3,04	2,65	2,42	2,26	2,14	2,06	1,98	1,93	1,88	1,84	1,80	1,77	1,74	1,72	1,62	1,52	1,46	1,41		
250	3,88	3,03	2,64	2,41	2,25	2,13	2,05	1,98	1,92	1,87	1,83	1,79	1,76	1,73	1,71	1,61	1,50	1,44	1,40		
300	3,87	3,03	2,63	2,40	2,24	2,13	2,04	1,97	1,91	1,86	1,82	1,78	1,75	1,72	1,70	1,60	1,50	1,43	1,39		
400	3,86	3,02	2,63	2,39	2,24	2,12	2,03	1,96	1,90	1,85	1,81	1,78	1,74	1,72	1,69	1,60	1,49	1,42	1,38		
500	3,86	3,01	2,62	2,39	2,23	2,12	2,03	1,96	1,90	1,85	1,81	1,77	1,74	1,71	1,69	1,59	1,48	1,42	1,38		
600	3,86	3,01	2,62	2,39	2,23	2,11	2,02	1,95	1,90	1,85	1,80	1,77	1,74	1,71	1,68	1,59	1,48	1,41	1,37		
700	3,85	3,01	2,62	2,38	2,23	2,11	2,02	1,95	1,89	1,84	1,80	1,77	1,73	1,71	1,68	1,59	1,48	1,41	1,37		
1000	3,85	3,00	2,61	2,38	2,22	2,11	2,02	1,95	1,89	1,84	1,80	1,77	1,73	1,70	1,68	1,58	1,47	1,41	1,36		

Résumé

Le présent travail comporte une recherche fondamentale et originale sur deux classes de composés, les macrolides et dithiolethiones, dans le but est de prédire la réactivité chimiques et l'activité biologique des composés étudiés. L'analyse conformationnelle des macrolactones à 22 chaînons a été réalisée en utilisant la mécanique et la dynamique moléculaire. Une flexibilité conformationnelle élevée dans les macrocycles non complexés et une stéréosélectivité importante a été observée dans les complexes de macrolides. Une étude qualitative complémentaire de la relation structure-propriété a été réalisée sur une série de macrolides antibiotiques à 22 chaînons.

Les méthodes de modélisation moléculaire utilisées dans notre travail sont : PM3, ab initio (HF/6-311++G(d,p)) et DFT (B3LYP/6-311++G(d,p)). Ces méthodes ont été utilisées pour déterminer les paramètres structuraux, électroniques et énergétiques associés aux molécules étudiées. La nature de type de substituant (donneur, accepteur) influe sur les paramètres électroniques et énergétiques de noyau de base du D3T. En effet, cette étude nous permet de prédire la réactivité chimique des dérivés de 1,2-dithiole-3-thione. Une étude qualitative de la relation structure-propriétés a été effectuée également pour une série bioactive de dérivés de 1,2-dithiole-3-thione.

Une étude QSAR a été effectuée sur dix-neuf molécules analogues de 1,2-dithiole-3-thione. Les composés utilisés sont caractérisés par son effet de l'induction des enzymes de la phase II. La régression linéaire multiple (MLR) a été utilisée pour quantifier les relations entre les descripteurs moléculaires et la propriété de détoxification des dérivés du 1,2-dithiole-3-thione. La prédiction des modèles obtenus a été confirmé par la méthode de validation croisée LOO. Une forte corrélation a été observée entre les valeurs expérimentales et prédites des activités biologiques de l'activité spécifique de quinone réductase QR et l'hormone de croissance GH, se qui indique la validité et la qualité des modèles QSAR obtenus.

Mots Clés : 1,2-dithiole-3-thiones, Macrolides, modélisation moléculaire, analyse conformationnelle, DFT, QSAR, MLR.

Abstract

This work involves a fundamental and original research on two classes of compounds, macrolides and dithiolethiones, the aim is to predict the chemical reactivity and biological activity of the compounds studied. The conformational analysis of macrolactones to 22 membered has been carried out using molecular mechanics and dynamics. A high conformational flexibility of macrolactones was obtained in uncomplexed macrocycles and an important stereoselectivity were observed in for the complexed macrolides. A further study of the structure-property relationship was carried out on a series of 22-membered macrolide antibiotics.

The molecular modeling methods used in our work are: PM3, ab initio (HF/6-311++G(d,p)) and DFT (B3LYP/6-311++G(d,p)). These methods were used to determine the structural parameters, electronics and energy associated with molecules studied. The nature of such substituent (donor, acceptor) affects the electronic and energy parameters of basic core of D3T. Indeed, this qualitative study allows us to predict the chemical reactivity of derivatives of 1,2-dithiol-3-thione. A study of the structure-properties has been carried out for a series of bioactive derivatives of 1,2-dithiol-3-thione.

QSAR studies have been performed on nineteen molecules of 1,2-dithiole-3-thione analogues. The compounds are characterized by the effect of the induction of phase II enzymes. A multiple linear regression (MLR) procedure was used to design the relationships between molecular descriptor and detoxification properties of the 1,2-dithiole-3-thione derivatives. The prediction models obtained was confirmed by the method of LOO cross-validation. High correlation between experimental and predicted activity values was observed, indicating the validation and the good quality of the derived QSAR models.

Keywords : 1,2-dithiole-3-thiones, Macrolides, molecular modelling, conformational analysis, DFT, QSAR, MLR.