



Université Mohamed Khider de Biskra  
Faculté des sciences exactes et des sciences de la nature  
et de la vie  
Science de la matière

# MÉMOIRE DE MASTER

Domaine des Sciences de la matière

Filière de Chimie

Spécialité de Chimie pharmaceutique

Réf :

---

Présenté et soutenu par :

HAMMADI Ilham

HAZHAZI Nacira

## Etude de la relation structure-activité des dérivés bioactives d'un hétérocycle (2-pyridyle pyrimidine)

---

### Jury :

Mme.DJOUAMAA.H	M.C.B	Université Med khider Biskra	Président
Mme. MELLAOUI.M	M.C.B	Université Med khider Biskra	Examineur
Mme.AGGOUN.S	M A A.	Université Med khider Biskra	Rapporteur

Année universitaire :2019/2020



## *Remerciements*

*Tout d'abord, nous remercions Dieu le tout puissant pour la volonté, la santé et la patience qu'il nous a données durant toutes ces années d'études.*

*Quelle trouvent dans ce travail l'expression de mes plus sincères remerciements.*

*A notre encadreur :*

*AGGOUN SIHAM M A A à Université Med khider Biskra, nous vous remercions d'avoir été à l'initiative de ce travail. Vous nous avez guidés dans l'élaboration de ce mémoire par votre grande disponibilité, vos conseils et votre précieuse aide.*

*A notre Président du jury :*

*DJOUAMAA.H M.C.B à Université Med khider Biskra, nous vous remercions de nous faire l'honneur de présider le jury de ce travail, Soyez assuré de notre profonde reconnaissance.*

*A notre examinateur de jury :*

*MELLAOUI.M M.C.B à Université Med khider Biskra, nous vous remercions d'avoir accepté d'examiner ce travail et pour l'honneur que vous nous avez fait en participant au jury.*

*Enfin, j'adresse mes remerciements à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.*

# DEDICACE :

A mon cher grand-père, que Dieu ait pitié de lui et vive en lui en paix.

À ma mère

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, Le respect et la reconnaissance que J'ai pour vous. Votre amour et votre patience m'ont accompagné chacun de mes pas. J'ai conscience de tous les sacrifices que vous avez dû faire pour me permettre de mener mes études dans les meilleures conditions possibles.

À mon père

Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consenti pour mon éducation et ma formation, Je vous remercie pour votre présence et votre soutien tout au long de ma vie dans les meilleurs moments comme dans les mauvais pour devenir ce que je suis, vous étiez ma source d'inspiration.

Puisse dieu, le tout puissant, te préserve, te combler de ses grâce infinies, et t'accorder sante, et longue vie et bonheur

À mes chers frères : Sadek et Alaa eddine

Pour les bons moments traversés ensemble, merci d'être toujours là pour moi. Je vous dédie ce travail en vous souhaitant un avenir radieux, plein de bonheur et de succès.

À ma petite et seul sœur : Djihane

Merci de m'avoir accompagné . Je t'aime .je souhaite une vie pleine de bonheur, de prospérité et de réussite. Qu'Allah le tout puissant, ta protège et ta exhausse tous vos vœux.

A la femme qui et comme une deuxième mère pour moi Ben rabeH Rabia, merci pour votre présence dans ma vie et votre soutien contenu pour moi , et pour votre toujours debout avec moi , je n'oublierai jamais ce que vous avez fait pour moi, je vous souhaite une bonne santé et un être continus.

À ma binôme, Nacira : Pour toutes ces années passées ensembles, tous les moments vécus ensemble, pour ton amitié et pour ton soutien. Tu auras toujours une place spéciale dans ma vie.

À mes collègues de la promotion de chimie pharmaceutique, À tous les gens qui me connaissent, qui m'aiment et ceux qui me souhaitent la réussite et le bonheur dans ma vie. À tous les gens que j'aime sans exception.

**Ilham hammadi**

# *Dédicace*

*Je dédie ce travail :*

A mes parents

pour tous leurs sacrifices, leur amour,  
Leur tendresse, leur soutien et leurs prières  
Tout au long de mes études, pour toute  
Leur assistance et leur présence dans ma vie.

A mon marie (chaker)

Toujours m'encourager et me soutenir,

merci d'être dans ma vie

A mes frères

Mounir, imade ,ihabe , oussama , mohamed , iyed

A ma seule sœurs

Nadjet

pour leur encouragement  
permanente et leur soutien moral.

A ma binôme (ilham)

Merci d'être avec moi,

ravi de travail avec vous sur cette mémoire

A tous mes amis et ma famille

**Nacira Hazhazi**

# ***SOMMAIRE***

<b>Liste de tableau</b>	
<b>Liste des figures</b>	
<b>Liste des principales abréviations</b>	
<b>Introduction générale.....</b>	<b>01</b>
<b>Référence.....</b>	<b>04</b>

## *Chapitre I : Généralité sur la réactivité de la molécule 2-pyridyl pyrimidine*

<b>I.1. Introduction .....</b>	<b>07</b>
<b>I.2. Généralités sur les hétérocycles.....</b>	<b>08</b>
I.2.1. Classification et nomenclature.....	08
<b>I.3. la chimie de 2-pyridyl pyrimidine.....</b>	<b>09</b>
<b>I.4. les méthodes générales de synthèse de 2-pyridyl pyrimidine.....</b>	<b>10</b>
<b>I.5. Les propriétés chimiques de 2-pyridyl pyrimidine.....</b>	<b>13</b>
<b>I.6. les applications pharmaceutiques de 2-pyridyl pyrimidine.....</b>	<b>14</b>
<b>I.7. activités biologiques de pyrimidines.....</b>	<b>15</b>
I.7.1. Activité anticancéreuse.....	15
I.7.2. Activité antivirale.....	15
I.7.3. Activité antibactérienne.....	16
I.7.4. Activité antibiotique.....	16
I.7.5. Activité anti-inflammatoire et activité analgésique.....	16
I.7.6. Activité antifongique.....	16
I.7.7. Activité antiparasitaire.....	16
I.7.8. Activité anti-hypertensive.....	17
I.7.9. Activité antituberculeuse.....	17

<b>Références bibliographique.....</b>	<b>18</b>
--	-----------

*Chapitre II : Etude quantitative des relations structure /activité QSAR*

<b>I. Introduction.....</b>	<b>21</b>
<b>II.1- L'activité biologique.....</b>	<b>21</b>
II.1.1- Les différentes cibles/récepteurs des médicaments.....	21
II.1.1.1 Récepteurs couplés à des protéines G .....	22
II.1.1.2 Récepteurs-enzymes.....	22
II.1.1.3 Récepteurs canaux.....	22
II.1.1.4 Récepteurs de structures diverses.....	23
II.1.2 Etude de la liaison ligand –récepteur.....	23
II.1.2.1 La liaison chimique mettant en jeu des électrons.....	23
a. La liaison covalente (homopolaire).....	23
b. La liaison ionique (hétéropolaire).....	23
c. La liaison métallique.....	23
II.1.2.2 La liaison chimique ne mettant pas en jeu des électrons.....	23
II.1.3- Les paramètres biologiques.....	25
<b>II.2- QSAR.....</b>	<b>25</b>
II.2.1 –Introduction.....	25
II.2.2- Représentation des méthodes de calcul.....	26
II.2.2.1- Méthodes empiriques (non quantiques ).....	26
II.2.2.1.1- Hückel simple et étendue.....	26
II.2.2.1.2- Mécanique moléculaire.....	27
a. Fonction d'énergie potentielle.....	27
b. Terme des atomes liées.....	28
c. Terme des atomes non liée.....	28
d. Terme du champ de force.....	29
e. Différents champs de force en mécanique moléculaire.....	29
f. Minimisation de l'énergie stérique.....	30

II.2.2.1.3- Dynamique Moléculaire.....	30
a. Principe de la dynamique moléculaire.....	30
b. Calcul de dynamique moléculaire.....	31
II.2.2.2 – Méthode quantique.....	33
II.2.2.2.1 Equation de Schrödinger .....	33
II.2.2.2.2 L'approximation de Born-Oppenheimer.....	34
II.2.2.2.3 La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT).....	35
II.2.2.2.4 Les bases d'orbitales .....	35
II.2.2.2.5 Méthodes ab-initio ( Hartree-fock, Roothan).....	36
II.2.2.3 -QSAR (relation quantitative structure –activité).....	37
II 2.2.3.1-volume et surface moléculaire.....	38
II 2.2.3.2-l'énergie d'hydratation.....	38
II.2.3 – Les paramètre utilisés dans l'étude QSAR.....	39
II.2.3.1- les paramètres électroniques.....	39
a- la polarisabilité.....	39
II.2.3.2- les paramètres d'hydrophobicité.....	39
a. Les Interactions hydrophobes.....	40
b. Coefficient de partition (P).....	40
II.2.3.3- les paramètres stériques.....	42
a- Réfractivité molaire.....	42
II.2.4 – les applications de l'étude QSAR.....	43
<b>Références bibliographique.....</b>	<b>45</b>
 <i>Chapitre III : Résultat et discussion</i>	
<b>III.1. Introduction.....</b>	<b>50</b>
<b>III.2. Etude des propriétés structurales et électroniques du noyau de base.....</b>	<b>51</b>
➤ Interprétation.....	59
<b>III.3. Etude de l'effet de la substitution sur le squelette de base de 2-pyridyl pyrimidine.....</b>	<b>61</b>



<b>III.4. Etude des propriétés QSAR d'une série des trente molécules bioactives de dérivés de 2-pyridyl pyrimidine .....</b>	<b>70</b>
III.4.1. Sélection d'une série bioactives de 2-pyridyle pyrimidine.....	71
III.4.2. Résultats et discussions.....	82
<b>III.5. Logiciels utilisés.....</b>	<b>83</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>84</b>
<b>Conclusion générale .....</b>	<b>86</b>

## *Liste des tableaux*

### *CHAPITRE I*

**Tableau I.1:**Préfixes correspondant à certains hétéroatomes, par ordre décroissant de préséance.

**Tableau I.2:**Suffixes par grandeur de cycle et degré de saturation.

### *CHAPITRE II*

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

### *CHAPITRE III*

**Tableau III.1:**Résultats de calculs des longueurs des liaisons de noyaux de base 2-pyridyl pyrimidine

**Tableau III.2:** Résultats de calculs des angles de valence de noyaux de base 2-pyridyl pyrimidine

**Tableau III.3 :** Résultats de calculs des angles de torsion de noyaux de base 2-pyridyl pyrimidine

**Tableau III.4 :** Résultats de calculs des charges de mulliken de noyaux de base 2-pyridyl pyrimidine

**Tableau III.5 :**Les substitutions R et R' de la série

**Tableau III.6 :**La série de 2-pyridyl pyrimidine substitués

**Tableau III.7 :** Les valeurs énergétiques de 2-pyridyl pyrimidineet ses dérivés

**Tableau III.8 :** Structure chimique des dérivés de 2-pyridyle pyrimidine

**Tableau III.9 :** Propriétés QSAR des dérivés de 2-pyridyl pyrimidine

# *Liste des figures*

## *CHAPITRE I*

**Figure I.1 :** Noyaux de base de 2-pyridyl pyrimidine

**Figure I.2 :** Synthèse et activités biologiques des dérivés du nilotinib comme agents antitumoraux

## *CHAPITRE II*

**FigureII .1 :** Etude de QSAR et son application

**FigureII.2:**La molécule d'eau

**FigureII.3 :** Déterminer les minimas de l'énergie globale d'interaction

**FigureII.4:** Différentes étapes d'étude QSAR

## *CHAPITRE III*

**Figure III.1:** Les orbitales moléculaires frontières HOMO et LUMO

**Figure III.2:** Le noyau de base de 2-pyridyl pyrimidine (Gaussian 09)

**Figure III.3 :** Les orbitales frontières HOMO et LUMO de 2-pyridyl pyrimidines.

**Figure III.4 :** Représentation 2D et 3D de la carte MEPS(Gaussian 09)

**Figure III.5 :** Représentation des dérivés de 2-pyridyl pyrimidine

## *Liste des principales abréviations*

**QSAR** : La Relation Quantitative Structure et Activité.

**3D** : 3-Dimensional.

**OM** : Orbitale Moléculaire.

**OA** : Orbitales Atomiques.

**MM** : Mécanique Moléculaire.

**V.d.W** : Van der Waals

**DFT** : La Théorie de la Fonctionnelle de la Densité.

**Ab-initio** : en anglais first principes.

**OM-CLOA** : Combinaison Linéaire d'Orbitales Atomiques.

**HF**: Hartree-Fock.

**RHF** : Restricted hartree-Fock.

**UHF** : Unrestricted Hartree –Fock.

**ROHF** : Restricted Open-shell Hartree-Fock.

**MPn** : Moller-Plesset order n.

**CAS** :Catalytic Active Site.

**Log P** : Coefficient de Partage.

**SAR** :Relation Structure Propriété

**LDA** : Lithium di-i-propylamide

**LTMP** : Lithium 2,2,6,6-tetramethylpiperidide

**VIH** : le virus de l'immunodéficience humaine

**HSV** :virus de l'herpès

**L'AZT** : Azidothymidine

**NRTI** :Nucléosidique de la transcriptase inverse

**SIDA** :Syndrome d'Immuno Déficience Acquise

**DMT** :Pyrimidone-amide

**mGlu** : Métabotropique du glutamate

**HOMO** : Highest Occupied Molecular Orbital

**LUMO** : Lowest Unoccupied Molecular Orbital

**MEPS** : surface de potentiel électrostatique moléculaire

# ***INTRODUTCION GENERALE***



# INTRODUTCION GENERALE

---

## *INTRODUTCION GENERALE*

Le développement des médicaments est un processus lent et laborieux, exigeant un grand investissement. Une firme pharmaceutique aura besoin de huit à douze pour produire un médicament. Toute seule, la phase liée à la découverte « discovery phase » consomme une partie significative des ressources de la compagnie (pour effectuer la synthèse et les tests biochimiques) et celle-ci dure trois à cinq ans. Les dépenses pour la recherche et développement étaient estimées à 500 –600 millions de Dollars dans les années quatre-vingt pour dépasser les 900 millions de Dollars de nos jours, dont deux- tiers du coût sont dépensées pour la découverte des précurseurs potentielles (leads compound) qui ne surpassent malheureusement pas l'étape des tests précliniques. [1-2 ].L'industrie pharmaceutique est emmené à réduire le temps et le coût et de produire de nouveaux produits ayant les propriétés thérapeutiques optimums et sans, si possible, d'effets secondaires indésirables, de la manière la plus efficace et la moins couteuse. Pour cette raison, l'industrie pharmaceutique continue sans cesse à chercher de nouveaux outils et des technologies modernes afin d'y parvenir. [3]

Aujourd'hui, après plusieurs années de développement et d'amélioration, l'ordinateur est devenu un outil indispensable dans les différents modes de vie. Sa technologie de pointe et ses utilisations répandues ont accéléré considérablement son développement. De ce fait, plusieurs nouvelles disciplines sont apparues dans presque tous les domaines scientifiques. [4-5]

Le développements important des moyens informatiques au cours de ces dernières années a permis à la chimie de s'enrichir d'outils informatiques spécialement dédiés à la représentation des molécules .ainsi un nouvel outil est apparu permettant à tout chimiste de mieux appréhender les problèmes liés au domaine moléculaire :la modélisation moléculaire.[6-7].

La modélisation moléculaire regroupe les techniques de visualisation, de manipulation, d'analyse et de calcul de la structure spatiale. [8-9]

La modélisation moléculaire est de plus en plus utilisée aujourd'hui pour étudier, la réactivité chimique. [10]

La modélisation offre également de nombreuses opportunités en biologie expérimentale. Ainsi, la modélisation moléculaire, permet d'obtenir par exemple la structure de l'état de transition d'une réaction chimique donnée, ce qui est difficile, voire impossible, pour la chimie expérimentale. Le nombre d'études théoriques utilisant ces techniques, pour guider ou expliciter des observations expérimentales [11].

## INTRODUTCION GENERALE

---

Une recherche effectuée sur la base des données scientifiques orientées sur la biologie et publiée par Pubmed sur les années 2010 - 2011, recense plus de 1800 études [11]. L'augmentation toujours plus rapide avec la puissance et la capacité de calcul [12].

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).[13]

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. [14]

Les hétérocycles sont des composés cycliques dans lesquels un ou plusieurs atomes de carbone constituant le cycle sont remplacés par un hétéroatome, le plus souvent l'azote. Les hétérocycles azotés constituent un intérêt particulier, de par leurs divers modes de synthèse et pour leurs propriétés remarquables. Ils sont très utilisés dans le traitement des maladies cardiovasculaires et les maladies cancéreuses. [15]

Les pyrimidines sont des structures cycliques carbonées hétérocycliques à six chaînons contenant de l'azote. [16] Les Pyrimidine sont évaluées pas seulement pour leur chimie riche et variée, mais aussi pour de nombreuses propriétés biologiques importantes. [17] Ils représentent une large classe de composés qui ont reçu une attention considérable en raison de leur large éventail d'activités biologiques. [18-19] Plusieurs brevets rapportés sur la préparation de ces hétérocycles, les dérivés qui sont utiles comme bronchodilatateurs, anti cancer [20-21] vasodilatateurs, antiallergique, [22], antihypertenseur, [23], anti-inflammatoire et des propriétés antimicrobien [24]. Et certaines pyrimidines ont été rapportées comme étant des composés agricoles (herbicide), et activités fongicides [25], qui ont attiré notre intérêt intensément.

L'objectif de notre travail, réalisé au cours de ce mémoire, a consisté à l'étude de la relation structure-activité de la molécule **2-pyridyl pyrimidine** et ses dérivés bioactives.

Ce travaux est divisé en trois chapitres :

- Le première chapitre de ce manuscrit sera consacré à une mise au point sur le noyau **2-pyridyl pyrimidine** . Nous aborderons une généralité sur la réactivité de **2-pyridyl pyrimidine** et les méthodes de synthèse. Nous présenterons également les propriétés chimiques et les activités biologique ; Ainsi que les applications pharmaceutiques de ce noyau.
- Le deuxième chapitre ; Nous discuterons de la méthodologie de calcul adoptée au travail, ainsi que des différentes méthodes de calcul de cette méthodologie. Autrement dit, nous



## INTRODUCCION GENERAL

---

parlerons à l'étude quantitative des relations structure/activité QSAR ( définition, paramètres, applications...ect)

- Le troisième chapitre comporte une étude structurale, électronique et énergétique sur le **2-pyridyl pyrimidine** 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 Hartree-Fock (HF), ainsi, l'effet de substitutions sur les paramètres énergétiques et électroniques du noyau de base du **2-pyridyl pyrimidine**. Nous présenterons également une étude qualitative sur les relations structure-propriétés d'une série bioactive de **2-pyridyl pyrimidine**.

A la fin de ce mémoire une conclusion générale qui résume ce travail est donnée.

## INTRODUTCION GENERALE

---

### *REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES*

- [1] T. I. Oprea "Chemoinformatics in Drug Discovery" Ed. Wiley-vch Verlag. Allemagne, 2005.
- [2] E. A. Rezza ; P. N. Kourounakis "Chemistry and Molecular Aspects of Drug Design and Action" Ed. Taylor & Francis Group, LLC. Etats Unies, 2008.
- [3] S. Ekins "Computer Applications in Pharmaceutical Research and Development" Edt. John Wiley & Sons, Inc. Etats Unies, 2006.
- [4] F. Deanda "Development and Application of Software Tools for Computer-Assisted Drug Design" Thèse de doctorat; Août 1999. Univetsité de Texas. Etats Unies.
- [5] K. Gubernator; H.J. Bohm "Structure-Based Ligand Design" Ed. Wiley-vch Verlag. Allemagne, 1998.
- [6] E. Derty, j.Mol. Structur.(theochem),1999,459,273.
- [7] S.Belaidi, M.Omari, T.Lanez et A.Dibi, J.Soc. Alger. Chim,2004,14,27.
- [8] A.R. Leach, Molecular Modelling:Principals and Applications, Edimbourg : Addison Wesley Longman Ltd,1996, 1-24.
- [9] L. P. Graham, Chimie pharmaceutique, de boeck, 2003, 319-334.
- [10] I. Andricioaei, M. Karplus, Chem. Phys., 115,6292, 2001.
- [11] S. Archer, E. Weir, M. Wilkins, Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol, 294, 570, 2007.
- [12] C. Hercend, Thèse de doctorat, Université Paris V, 2012.
- [13] P. Bultinck, Hans De Winter, Wilfried Langenaeker, Computational Medicinal Chemistry for Drug Discovery, Jan P. Tollenaere, Marcel Dekker, 2004.
- [14] G-S-A. Aurélie, Thèse de doctorat, Université de Paris 6, 2008.
- [15] Thèse de master ;'Synthèse et réactivité des 2-Pyridones ;Université Aboubekr BELKAID. TLEMCEM,2013

## INTRODUTCION GENERALE

---

- [16] [pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Pyrimidine](http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Pyrimidine).
- [17]. Melik-Ogandzhanyan, R. G.; Khachatryan, V. E.; Gapoyan, A. S. *Russ. Chem. Rev.* 1985, 54, 262, and references cited therein.
- [18]. Castle, R. N.; Philips, S. D. In *Katritzky, A., Rees, C., Eds.; Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Boulton, A. J., McKillop, A., Eds.; Pergamon: Oxford, 1984; Vol. 3, p 329ff.
- [19]. Blume, F.; Arndt, F.; Ress, R. *Ger. Patent* 3712782, 1988; *Chem. Abstr.* 1989, 110, 154312<sup>c</sup>.
- [20]. Coates, W. J. *Eur. Patent* 351058, 1990; *Chem Abstr.* 1990, 113,40711.
- [21]. Ramsey, A. A. *U.S. Patent* 3830812, 1974, FMC Corp.; *Chem. Abstr.* 1974, 81, 13617.
- [22]. Kitamura, N.; Onishi, A. *Eur. Patent* 163599, 1984; *Chem Abstr.* 1984, 104, 18639.
- [23]. Raddatz, P.; Bergmann, R. *Ger. Patent* 360731, 1988; *Chem Abstr.* 1988, 109, 54786.
- [24]. (a) A. M. Thompson, D. K. Murray, W. L. Elliott, D. W. Fry, J. A. Nelson, H. D. H. Showalter, B. J. Roberts, P. W. Vincent, W. A. Denny, *J. Med. Chem.*, 40 (1997) 3915–3925;  
(b) D. W. Fry, J. A. Nelson, V. Slintak, P. R. Keller, G. W. Rewcastle, W. A. Denny, H. R. Zhou, A. J. Bridges, *Biochemical Pharmacology*, 54 (1997) 877–887;  
(c) J. B. Smaill, D. B. Palmer, G. W. Rewcastle, W. A. Denny, D. J. McNamara, E. M. Dobrusin, A. J. Brodges, H. R. Zhou, H. D. H. Showalter, R. T. Winters, D. W. Fry, J. M. Nelson, V. Slintak, W. L. Elliot, B. J. Roberts, P. W. Vincent, S. J. Patmore, *J. Med. Chem.*, 42 (1999) 1803–1815;  
(d) E. F. Elselarge, J. Clarke, P. Jacob, *J. Heterocyclic Chem.*, 9 (1972) 1113–1121;  
(e) A. Rosowsky, H. Bader, R. G. Moran, *J. Heterocyclic Chem.*, 26 (1989) 509–516;  
(f) R. Andrew, E. M. Clara, F. Q. Sherry, *J. Heterocyclic Chem.*, 32 (1995) 335–340;  
(g) E. S. Hussein, M. A. Z. Suhair, A. M. Mona, *J. Med. Chem.*, 43 (2000) 2915–2921.
- [25]. (a) K. E. Brighty, J. A. Lowe, *US5037834*, 1991. K. E. Brighty, J. A. Lowe, *Chem. Abstr.* 112 (1991) P77161s;  
(b) R. E. Hackler, G. P. Jourdan, *EP0414386*, 1991. R. E. Hackler, G. P. Jourdan, *Chem. Abstr* 115 (1991) P71630j;  
(c) H. Yamada, K. Tanaka, H. Adachi, S. Yamada, S. Shimoda, *EP 0665224*, 1995. H. Yamada, K. Tanaka, H. Adachi, S. Yamada, S. Shimoda, *Chem. Abstr* 121 (1995) P230784c;  
(d) W. Y. Mo, H. W. He, *Chinese J. Struct. Chem.*, 26 (2007) 172-176;

# ***CHAPITRE I :***

## ***GENERALITE SUR LA REACTIVITE DE LA MOLECULE 2-PYRIDYL PYRIMIDINE***



# CHAPITRE I : GENERALITE SUR LA REACTIVITE DE LA MOLECULE 2-PYRIDYL PYRIMIDINE

---

## I .1. Introduction

L'objectif de ce chapitre réside dans un bilan nourri des données bibliographiques concernant le 2-pyridyl pyrimidine et ce, dans le but exposées les différentes applications connues de ce squelette.

Ce chapitre s'articulera donc en cinq parties qui sont :

1. Généralités sur les hétérocycles .
2. La chimie de 2-pyridyl pyrimidine .
3. Les méthodes générales de synthèse de 2-pyridyl pyrimidine .
4. Les propriétés chimique de 2-pyridyl pyrimidine.
5. Les applications pharmaceutiques de 2-pyridyl pyrimidine.
6. Les activités biologiques de pyrimidines.

# CHAPITRE I : GENERALITE SUR LA REACTIVITE DE LA MOLECULE 2-PYRIDYL PYRIMIDINE

## I .2. Généralités sur les hétérocycles

Un hétérocycle est un composé organique comportant un ou plusieurs cycle(s) carboné(s) contenant un ou plusieurs atome(s) différent(s) du carbone. Ce peut être l'azote, l'oxygène ou le soufre. Certains sont saturés, d'autres non.[1]

### I .2.1. Classification et nomenclature :

Les hétérocycles sont habituellement classés selon le nombre de cycles et, pour chaque cycle, sa taille, son degré d'insaturation, le nombre et la nature des hétéroatomes.[2]

Il est aisé de prévoir que le nombre des hétérocycles possibles est extrêmement grand, c'est pourquoi on se limitera ici aux cas les plus typiques. On considérera avant tout les dérivés monocycliques en ne citant que quelques exemples particulièrement importants de composés polycycliques. La nomenclature est aujourd'hui à peu près systématisée, bien qu'un grand nombre de composés hétérocycliques courants portent des noms particuliers, adoptés par l'usage.[2]

La nature des hétéroatomes présents dans le cycle est indiquée par un préfixe [2] ; Ces préfixes sont ordonnés selon une convention pour la dénomination d'un hétérocycle. Dans le **Tableau I.1** sont indiqués les préfixes et leur ordre relatif (préséances des atomes **O > S > Se > N...**, soit de haut en bas dans une colonne du tableau périodique, puis de droite à gauche). Par exemple, un hétérocycle qui possède dans son cycle un atome d'azote et un atome d'oxygène aura un nom dans lequel les préfixes seront, successivement, oxa (O), puis aza (**N**) car **O > N**. Pour que le nom soit lu plus facilement, on écrira non pas «oxaaza» mais oxaza, avec élision du «a» terminal du préfixe devant une voyelle.[3]

Hétéroatome	Préfixe	Hétéroatome	Préfixe
oxygène (O)	Oxa	bismuth (Bi)	Bisma
soufre (S)	Thia	silicium (Si)	Sila
sélénium (Se)	Séléna	germanium (Ge)	Germa
azote (N)	Aza	étain (Sn)	Stanna
phosphore (P)	Phospha	plomb (Pb)	Plomba
arsenic (As)	Arsa	bore (B)	Bora
antimoine (Sb)	Stiba	mercure (Hg)	Mercura

Tableau I.1 : Préfixes correspondant à certains hétéroatomes, par ordre décroissant de préséance.

## CHAPITRE I : GENERALITE SUR LA REACTIVITE DE LA MOLECULE 2-PYRIDYL PYRIMIDINE

Le nombre des chaînons du cycle est indiqué par la racine ; et le degré d'insaturation est indiqué par un suffixe qui varie avec la taille du cycle et la nature des hétéroatomes.[2]

( **Tableau I.2.**)

Nombre de chaînons du cycle	Cycle insaturé	Cycle saturé	
		# d'azote = 0	# d'azote $\geq$ 1
3	irène, irine (avec 1 N)	Irane	Iridine
4	Eté	Etane	étidine
5	Ole	Olane	Olidine
6 (série A)	Ine	Ane	
6 (série B)	Ine	Inane	
6 (série C)	Inine	Inane	
7	Epine	Epane	
8	Ocine	Ocane	
9	Onine	Onane	
10	Ecine	Ecane	

**Série A** (O, S, Se, Te, Bi, Hg). **Série B**:( N, Si, Ge, Sn, Pb). **Série C**:( B, F, Cl, Br, I, P, As, Sb).

**Tableau I.2 :** Suffixes par grandeur de cycle et degré de saturation.

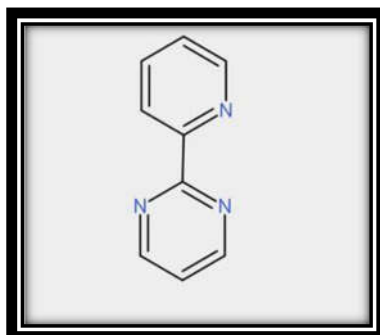
Pour un cycle à 6 chaînons, l'hétéroatome détermine à quelle série (A, B ou C) le cycle appartient pour ensuite déterminer quel sera le suffixe approprié. Dans certains cas, les dénominations triviales sont préférées à celles des règles énoncées précédemment.[3 ]

### I .3. La chimie de 2-pyridyl pyrimidine

la structure de 2-pyridyl pyrimidine et un composé organique hétérocyclique de formule chimique brute C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub> deux hétérocycles aromatiques , analogue a deux cycles à six atomes du( pyrimidine et pyridine) entre eux se trouve une liaison de valence en position 2, mais avec 3 atomes de carbone remplacés par des atomes d'azotes N dans les positions 1,3 et 7.

# CHAPITRE I : GENERALITE SUR LA REACTIVITE DE LA MOLECULE 2-PYRIDYL PYRIMIDINE

---



**Figure I.1 :** Noyaux de base de 2-pyridyl pyrimidine.

## I .4. Les méthodes générales de synthèse de 2-pyridyl pyrimidine

La plupart des organismes vivants sont capables de synthétiser naturellement des pyrimidines. On ne connaît actuellement qu'une voie de biosynthèse commune ; cette voie part de l'aspartate qui est transformé par trois réactions consécutives en orotate (elle-même une pyrimidine), qui devient ensuite de l'UMP après deux réactions supplémentaires. Les autres nucléotides pyrimidiques peuvent ensuite être créés à partir de l'UMP.[4]

Chez l'homme, la synthèse des pyrimidines se produit dans le cytoplasme des cellules, et plus particulièrement dans celles du foie, voire dans les cellules du cerveau mais dans une moindre mesure. Cette voie de biosynthèse est la cible de nombreux inhibiteurs pharmacologiques.

Les pyrimidines peuvent être obtenues synthétiquement par réaction entre un dérivé  $\beta$ -dicarbonylé (ex. :  $\beta$ -dicétone) et une amidine (ou un composé similaire tel l'urée, la thiourée ou la guanidine) à l'aide de catalyse acide ou basique si les combinaisons de nucléophile-électrophile ne sont pas assez réactives. Certaines de ces combinaisons peuvent conduire à la formation de pyrimidones, analogues des pyridones.[4]

Une voie de synthèse intéressante des méthylpyrimidines est l'addition de l'amidure de sodium sur la 2-bromopyridine. Alors que les conditions sont similaires à la réaction de Chichibabin, on a addition en position 4, ouverture de cycle avec élimination du bromure, réarrangement et fermeture de cycle pour donner la 4-méthylpyrimidine, avec un rendement de 80 %. Appliquée à la 2-bromopyrimidine, cette réaction mène à une 1,3,5-triazine. Cependant, la 2,6-dibromopyridine, traitée dans les mêmes conditions, ne donne pas de triazine comme l'on pourrait l'imaginer mais à un diazole, par contraction de cycle.[4]



## CHAPITRE I : GENERALITE SUR LA REACTIVITE DE LA MOLECULE 2-PYRIDYL PYRIMIDINE

---

Les cycles diaziniques, dont la pyrimidine, sont des cycles aromatiques Pi-déficients car le doublet non-liant de l'azote ne participe pas au système aromatique. Étant donné l'électronégativité supérieure des atomes d'azote, les atomes de carbone du cycle seront donc déficients en électrons. Les pyrimidines seront donc des cycles pauvres en électrons, basiques et sensibles à la complexation du fait de la disponibilité du doublet non liant de l'azote. Du fait du caractère déficient en électron des atomes de carbone, les cycles diaziniques sont la plupart du temps peu sensibles aux attaques des réactifs électrophiles. Cependant la présence d'un groupement électro-donneur sur le cycle, peut compenser cet effet. La position 5 de la pyrimidine, également appelée position « aromatique » car elle est moins déficiente en électron que les positions 2, 4 ou 6 peut dans certains cas subir des attaques électrophiles.

À l'opposé, les attaques nucléophiles peuvent avoir lieu facilement sous forme d'addition ou de substitution, que ce soit avec des nucléophiles azotés, oxygénés, soufrés, halogénés.... Certains réducteurs peuvent conduire à une réduction du cycle diazinique et les oxydants tels que H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, les peracides peuvent conduire à des N-Oxydes L'échange halogène-métal via des dérivés lithiés, très efficace en série benzénique et pyridinique ne peut être que rarement utilisé en série pyrimidinique à cause de la réaction parasite d'addition nucléophile des alkyllithiums sur la structure aromatique. La plupart des exemples de la littérature concernent la position 5 de la pyrimidine. Une méthode d'échange halogène-métal par utilisation du tri-n-butylmagnésiate de lithium en série diazinique a récemment été mise au point.[4]

La fonctionnalisation de la pyrimidine via la réaction de métallation a été initiée dans les années 1990. [5] Étant donné la faible énergie des orbitales basses vacantes des diazines, les réactions d'addition nucléophiles sont des réactions concurrentes de la réaction de métallation. L'utilisation d'alkyllithiums n'est donc généralement pas efficace pour métaller les diazines. Cependant l'effet fortement attracteur des deux atomes d'azote rend les hydrogènes du cycle plus acide, ce qui permet d'utiliser les bases plus faibles mais moins nucléophiles tels que les alkylamidures de lithium comme le LDA (Lithium di-i-propylamide) ou la LTMP (Lithium 2,2,6,6-tetramethylpiperidide). Il est à noter que contrairement au benzène ou à la pyridine, la présence d'un groupement ortho-directeur n'est pas toujours nécessaire. [6].

La pyrimidine peut également subir des réactions de couplage croisé catalysées par des métaux de transition tel que le Palladium. Le plus souvent la pyrimidine est utilisée comme électrophile (pyrimidines halogénées). La particularité des cycles diaziniques est que les couplages croisés peuvent le plus souvent être réalisés sur des dérivés chlorés en utilisant comme catalyseur le traditionnel tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0). [7] En effet, en raison du caractère Pi-déficient du cycle diazinique, la liaison carbone-chlore est activée et rend possible l'addition oxydante du palladium. Ainsi des réactions de Suzuki, [8] de Stille [9] et de Negishi [10] peuvent être réalisées sur des chlorodiazines en utilisant comme catalyseur Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>. Quelques exemples de couplages de Sonogashira sur des chloropyrimidines sont décrits dans la littérature [11] mais en général avec des rendements plus faibles que dans le cas de

## CHAPITRE I : GENERALITE SUR LA REACTIVITE DE LA MOLECULE 2-PYRIDYL PYRIMIDINE

---

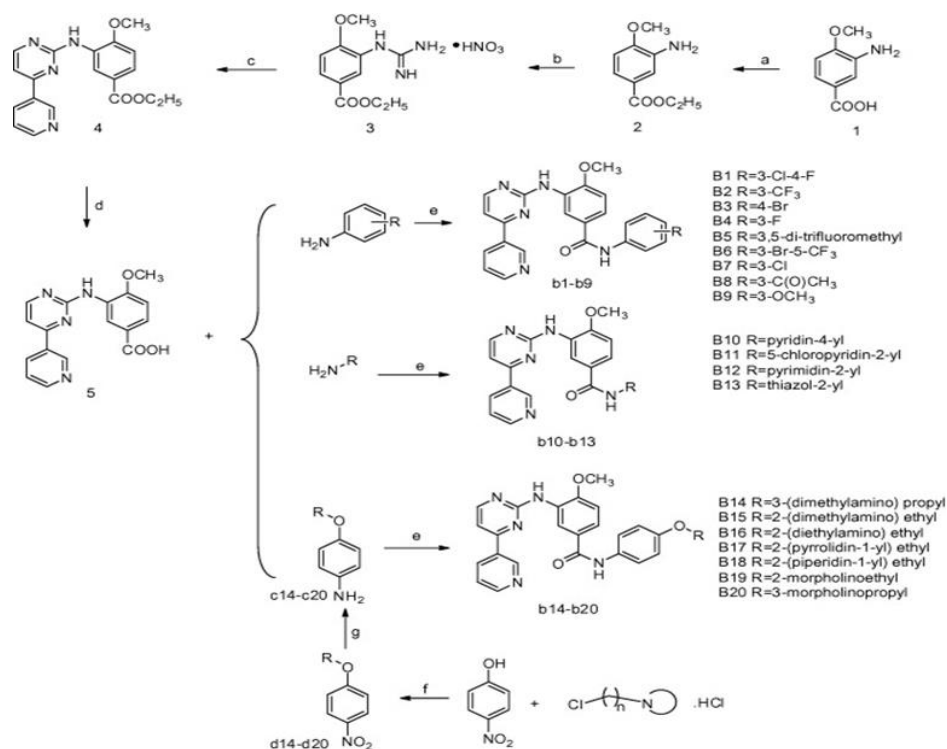
dérivés bromés, iodés ou triflés. Il est à noter que lors d'une réaction de couplage sur la pyrimidine, un chlore en position 4 est plus réactif qu'un chlore en position 2 lui-même plus réactif qu'un chlore en position 5.[12]

La pyrimidine peut être également utilisée comme nucléophile par le biais de dérivés organométalliques, ainsi certains dérivés organozinciques et stannylés[13] de pyrimidines, ont été décrits. Quelques dérivés borylés de diazines ont été décrits principalement en position 5 de la pyrimidine.[14]

Une série de 2-pyridyl pyrimidines, inhibiteurs rapportés de Plasmodium falciparum méthionine aminopeptidase 1b ont été synthétisés et évalués pour leurs activités antiplasmodiales. Une analyse des propriétés physico-chimiques a démontré un lien entre la lipophilie et l'activité antiparasitaire. Le criblage croisé de la banque contre des parasites Leishmania donovani cultivés a révélé cette classe de composés comme de puissants inhibiteurs du développement du parasite in vitro.

Une nouvelle classe de dérivés du nilotinib, B1 – B20, a été synthétisée à des rendements élevés en utilisant diverses anilines substituées. Tous les composés du titre ont été évalués pour leurs activités inhibitrices contre Bcr-Abl et leurs effets antiprolifératifs sur la cellule leucémique humaine (K562). Les résultats pharmacologiques ont indiqué que certains composés présentaient une activité anticancéreuse prometteuse. En particulier, le composé B14 contenant une chaîne latérale amine tertiaire a présenté une activité inhibitrice de Bcr – Abl similaire à celle du nilotinib. Il a été suggéré que l'introduction du groupement amine tertiaire pourrait améliorer l'activité inhibitrice de Bcr – Abl et les effets antitumoraux.[15]

# CHAPITRE I : GENERALITE SUR LA REACTIVITE DE LA MOLECULE 2-PYRIDYL PYRIMIDINE



*Figure. I.2 : synthèse et activités biologiques des dérivés du nilotinib comme agents antitumoraux*

## I.5. Les propriétés chimiques de 2-pyridyl pyrimidine

Par la classification par Albert hétérocycles à six chaînons peuvent être décrits comme  $\pi$  déficiente. La substitution par des groupes électronégatifs ou des atomes d'azote supplémentaires dans le cycle augmente considérablement le  $\pi$ -déficiency. Ces effets diminuent également la basicité.

Comme pyridines, pyrimidines dans la densité d' électrons  $\pi$ -est diminuée dans une mesure encore plus grande. Par conséquent, la substitution aromatique électrophile est plus difficile alors que la substitution aromatique nucléophile est facilitée. Un exemple du dernier type de réaction est le déplacement de l' amino - groupe de 2-aminopyrimidine par le chlore et son inverse.

Electron seule paire disponibilité ( basicité ) est diminuée par rapport à la pyridine. Par rapport à la pyridine, N -alkylation et N - oxydation sont plus difficiles. Le  $pK_{unc}$  valeur de pyrimidine est protoné 1,23 par rapport à 5,30 pour la pyridine. La protonation et d' autres additions électrophiles se produisent à un seul azote en raison de la désactivation en outre par le second azote. Les 2-, 4- et 6- positions sur le cycle pyrimidine sont analogues à ceux déficient en électrons dans de la pyridine et de nitro- et le dinitrobenzène. La position 5 est moins déficient en

# CHAPITRE I : GENERALITE SUR LA REACTIVITE DE LA MOLECULE 2-PYRIDYL PYRIMIDINE

---

électrons et là substituants sont tout à fait stable. Cependant, la substitution électrophile est relativement facile à la position 5, y compris nitration et halogénéation.[16]

Réduction de la stabilisation de résonance de pyrimidines peut conduire à des réactions d'addition et de clivage de l'anneau plutôt que des substitutions. Une telle manifestation est observée dans le réarrangement de Dimroth .

Pyrimidine se trouve aussi dans les météorites , mais les scientifiques ne connaissent pas encore son origine. Pyrimidine également photolyse se décompose en uracile sous ultraviolet de la lumière.[16]

## I .6. Les applications pharmaceutiques de 2-pyridyl pyrimidine

La présente invention concerne des pyrimidines à substitution triple de la formule (I) dans laquelle Ra à Re ont la signification donnée dans le descriptif, lesdits composés servant au traitement de maladies caractérisées par une prolifération cellulaire excessive ou anormale. L'invention concerne également l'utilisation desdits composés dans la fabrication d'un agent pharmaceutique présentant les propriétés citées auparavant, ainsi que des procédés de fabrication desdits composés.[17]

Les principes actifs contenant des composés organiques fluorés (pesticides, antibiotiques, antidépresseurs...) sont au cœur d'une intense compétition. En effet, ils jouent un rôle clé dans la réponse aux besoins croissants en santé humaine et en protection des cultures (insecticides, herbicides), avec respectivement plus du tiers et de la moitié des molécules actives mises sur le marché comportant au moins un atome de fluor. Malgré les nombreuses recherches menées pour accéder à de nouvelles molécules fluorées, la mise au point de méthodes efficaces, robustes à grande échelle et économiquement acceptables reste un défi. Défi relevé par le Laboratoire d'innovation moléculaire et applications (CNRS/Bayer/Université de Strasbourg).

Les chercheurs ont élaboré un nouveau procédé leur permettant de synthétiser des réactifs fluorés, les FluoroalkylAmines, utilisés en agrochimie et en chimie médicinale. Ils sont parvenus à les obtenir aisément en utilisant des réactifs peu coûteux et facilement disponibles. Ces réactifs leur ont ensuite permis de synthétiser avec d'excellents rendements des pyrimidines fluorées, molécules portant un ou deux substituants fluorés, principes actifs majeurs dans l'arsenal thérapeutique et agrochimique. Ce protocole pourrait permettre d'accéder rapidement à une grande variété de nouvelles molécules fluorées aux applications potentielles en agrochimie et en chimie pharmaceutique.[18]

La présente invention est relative à de nouveaux dérivés de pyrimidine oxyde-3, à leur préparation et à des compositions cosmétiques ou pharmaceutiques destinées notamment à être utilisées en application topique dans le traitement et la prévention de la chute des cheveux. On

## CHAPITRE I : GENERALITE SUR LA REACTIVITE DE LA MOLECULE 2-PYRIDYL PYRIMIDINE

---

connaît déjà, dans l'état de la technique, le pipéridino-6 diamino-2,4 pyrimidine oxyde-3 ou "Minoxidil" pour ses propriétés d'agent anti-hypertenseur, mais également pour son utilisation dans le traitement de la chute des cheveux, de la pelade, de la dermatite desquamante, de l'alopecie, etc.

hysiologiquement acceptable, approprié pour une application topique, au moins un composé répondant à la formule (I) ou un de ses sels.

Les compositions conformes à l'invention peuvent contenir différents additifs habituellement utilisés en cosmétique ou en pharmacie et en particulier des substances actives,

xeiies que ues «yciuo nyuaiomc omme la thiamorpholine et ses dérivés ou l'urée; des agents antiséborrhéiques tels que la S-carboxyméthylcystéine, la S-benzylcystéamine et leurs dérivés; la thioxolone.[19]

L'invention concerne des pyrimidines substituées de formule (I) dans laquelle Ra à Re sont définis comme dans la revendication 1, s'utilisant pour traiter des maladies dans lesquelles des modulateurs de  $\beta$ -amyloïde manifestent une utilité thérapeutique. L'invention concerne en outre leur utilisation pour produire un médicament présentant les propriétés précitées et des méthodes permettant de les utiliser.[20]

### I .7. Les activités biologiques de pyrimidines

Les pyrimidines, obtenues par la réaction de Biginelli et ses analogues constituent l'un des familles des composés hétérocycliques le plus utilisés dans l'industrie pharmaceutique. Ces composés ont été étudiés et développés dans le cadre de différents projets de recherche. Ils présentent des activités anti-tumorale, antivirale, antibactérienne, anti-hypertensive,

anti-inflammatoire. Elles sont également décrites comme étant des antagonistes des récepteurs métabotropiques du glutamate (mGlu).

#### I .7.1.Activité anticancéreuse

Depuis plusieurs années, un ombre important de pyrimidines et leurs analogues a été synthétisé et testé tels que les dérivés pyrazolo[3,4-d] pyrimidique ,Ces derniers, ont montré une importante activité anticancéreuse, en particulier, contre la leucémie ; Récemment, l'oxypurinol associé à la 5-fluorouracil ont été utilisés en clinique pour le traitement des cancers de prostate hormono-résistant [21].

#### I .7.2.Activité antivirale

Les dérivés pyrimidiniques nucléosidiques constituent une famille d'inhibiteurs de la réplication virale contre les virus de l'hépatite B, l'herpès simplex et le virus de l'immunodéficience humaine

## CHAPITRE I : GENERALITE SUR LA REACTIVITE DE LA MOLECULE 2-PYRIDYL PYRIMIDINE

---

(VIH) dans les cellules infectées. Parmi les nucléosides pyrimidiques qui ont révélé une activité forte activité antivirale, l'aciclovir commercialisé sous les noms de Zovirax, a montré, une faible cytotoxicité et une forte activité contre certains virus de l'herpès comme l'HSV -1 et 2, et le VZV

L'AZT (azidothymidine, ou ZDV) est un agent antirétroviral pyrimidinique utilisé pour le traitement de SIDA commercialisée sous le nom de Retrovir . C'est le premier inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (NRTI) du virus d'immunodéficience humaine VIH- 1 qui est l'agent causal du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA). [22]

### I .7.3.Activité antibactérienne

Yoshihiro N. et coll.[23] ont synthétisé un certain nombre de dérivés (alcoxy-2- pyrimidyl-4)-N-sulfanilamides par condensation des amino-4-pyrimidines sur le chlorure de p-nitrobenzène sulfonyle dans la pyridine et examiné leurs activités antimicrobiennes avec les souches des Shigella flexneri, staphylococcus aureus et proteus vulgaris. Les (alcoxy-2-pyrimidyl-4)- N-sulfanilamides possèdent des propriétés antibactériennes intéressantes, en particulier le dérivé méthoxylé.

### I .7.4. Activité antibiotique

Le bacimethrin (4-amino-5-(hydroxyméthyl)-2-méthoxypyrimidine) est un produit naturel isolé par F. Tanaka et coll. [24]. Ce dérivé pyrimidinique a montré une activité antibiotique in vitro contre plusieurs bactéries et une activité in vivo contre les infection à Staphylococcus aureus .

### I .7.5. Activité anti-inflammatoire et activité analgésique

Sham M Sondhi et coll., ont synthétisé une série de dérivés pyrimidin-2-thiones substitués. Les composés préparés ont été évalués pour leurs activités analgésique et anti-inflammatoires. Le 3-cyclopropyl-4-hydroxypyrimidin-2-thion a montré un large spectre d'activité analgésique et le dérivé 3-(furylméthyl)-4- hydroxypyrimidin-thione 34 a montré une activité anti-inflammatoire intéressante. [25]

### I.7.6.Activité antifongique

Polak, A et Scholer, H. J ont étudié l'activité antifongique du flucytosine (4-amino-5-fulropyrimidine-2-one .[26] Les résultats issus de l'étude microbiologique ont montré que ce dérivé exerce une importante activité antifongique vis-à-vis de candida et cryptococcus .

### I.7.7 Activité antiparasitaire

Le paludisme ou la malaria est une maladie infectieuse liée à un parasite du genre Plasmodium. C'est la maladie la plus fréquente des infections parasitaire. Le dérivé pyrimidone-amide DMT

## CHAPITRE I : GENERALITE SUR LA REACTIVITE DE LA MOLECULE 2-PYRIDYL PYRIMIDINE

---

3024 présente une activité contre le virus de la malaria. Ce composé inhiba la réplication du pathogène *P. falciparum*. [27]

### **1.7.8. Activité anti-hypertensive**

Le dérivés S-benzylpyrimidine est considéré comme un bloqueur des canaux calciques (inhibiteur du calcium). Ce dérivés présente une activité intéressante comme antagoniste du calcium pour le traitement de troubles cardiaques tels que l'hypertention artérielle [28]

### **1.7.9 Activité antituberculeuse**

Le diméthylphénylcarbamide pyrimidone est un présente une activité comme inhibiteur de *mycobacterium tuberculosis* ; bactérie responsable de la tuberculose. [29]

# CHAPITRE I : GENERALITE SUR LA REACTIVITE DE LA MOLECULE 2-PYRIDYL PYRIMIDINE

---

## Références bibliographiques

- [1] chimieorganique.jeanlouis.migot.over-blog.com.2017.10 .57-les-heterocycles.
- [2] universalis.fr ;encyclopedie ;heterocycles ;1-classification-et-nomenclature.
- [3] CHIMIE ORGANIQUE ;HÉTÉROCYCLIQUE ;COR 706 ;PROFESSEUR GUILLAUME BÉLANGER ; UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE /2018.
- [4] Buron, F.; Plé, N.; Turck, A.; Marsais, F.; Synlett 2006, 10, 1586-1588.
- [5] Turck, A. ; Plé, N. ; Mongin, F. ; Quéguiner, G.; Tetrahedron 2001, 57, 4489-4505.
- [6] Plé, N.; Turck, A.; Couture, K.; Quéguiner, G.; J. Org. Chem. 1995, 60, 3781-3786.
- [7] Littke, A. F.; Fu, G. C.; Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, 4176-4211.
- [8] a) Molander, G. A.; Katona, B. W.; Machrouhi, F. J. Org. Chem. 2002, 67, 8416-8423 b) Qing, F.-L.; Wang, R.; Li, B.; Zheng, X.; Meng, W.-D. J. Fluorine Chem. 2003, 120, 21-24 c) Achelle, S.; Ramondenc, Y.; Marsais, F.; Plé, N. Eur. J. Org. Chem. 2008, 3129-3140 d) Achelle, S.; Plé, N.; Kreher, D.; Attias, A.-J.; Arfaoui, I.; Charra, F. Tetrahedron Lett. 2009, 50, 7055-7058.
- [9] a) Olivera, R.; Pascual, S.; Herrero, M.; San Martin, R.; Dominguez, E. Tetrahedron Lett. 1998, 39, 7155-7158. b) Gazivoda, T.; Kristafor, S.; Cetina, M.; Nagl, A.; Raic-Malic, S. Struct. Chem. 2008, 19, 441-449.
- [10] Stanetty, P.; Hattinger, G.; Schnuerch, M.; Mihovilovic, M. D. J. Org. Chem. 2005, 70, 5215-5220. b) Stanetty, P.; Roehrling, J.; Schnuerch, M.; Mihovilovic, M. D. Tetrahedron 2006, 62, 2380-2387. c) Achelle, S.; Ramondenc, Y.; Dupas, G.; Plé, N. Tetrahedron 2008, 64, 2783-2791.
- [11] Edo, K.; Yamanaka, H.; Sakamoto, T. Heterocycles 1978, 9, 271-274. b) Kim, C. S.; Russell, K. C. J. Org. Chem. 1998, 63, 8229-8234. c) Berg, T. C.; Bakken, V.; Gundersen, L. L.; Petersen, D. Tetrahedron 2006, 62, 6121-6131. d) Benderitter, P.; de Araujo Junior J. X.; Schmitt, M.; Bourguignon, J.-J. Tetrahedron, 2007, 63, 12465-12470. e) Hocková, D.; Holy, A.; Masojdková, M.; Votruba, I. Tetrahedron, 2004, 60, 4983-4987.
- [12] Solberg, J.; Undheim, K.; Acta Chem. Scand. 1989, 43, 62-68 b) Kondo, Y.; Watanabe, R.; Sakamoto, T.; Yamanaka, H.; Chem. Pharm. Bull. 1989, 37, 2814-2816 Darabantu, M.; Bouilly, L.; Turck, A.; Plé, N.; Tetrahedron 2005, 61, 2897-2905.
- [13] Darabantu, M.; Bouilly, L.; Turck, A.; Plé, N.; Tetrahedron 2005, 61, 2897-2905.
- [14] Gronowitz, S.; Hoernfeldt, A. B.; Krisjansson, V.; Musil, T.; Chemica Scripta 1986, 26, 305-309. b) Tyrrell, E.; Brookes, P. Synthesis 2003, 4, 469
- [15] Bioorganic & Medicinal Chemistry Volume 21, Issue 9, 1 May 2013, Pages 2527-2534.



## CHAPITRE I : GENERALITE SUR LA REACTIVITE DE LA MOLECULE 2-PYRIDYL PYRIMIDINE

---

[16]. [wiki/wiki/Pyrimidine](http://wiki/wiki/Pyrimidine).

[17] [patents.google.com/patent/WO2003032997A1/fr](http://patents.google.com/patent/WO2003032997A1/fr).

[18] Etienne Schmitt, Bruno Commare, Armen Panossian, Jean-Pierre Vors, Sergiy Pazenok & Frédéric R. Leroux Synthesis of Mono- and Bis(fluoroalkyl)pyrimidines from FARs, Fluorinated Acetoacetates, and Malononitrile Provides Easy Access to Novel High-Value Pyrimidine Scaffolds  
*Chem. Eur. J.* 9 octobre 2017.

[19] JEMANDE DE BREVET fcUHUPttN Numéro de dépôt: 89402002.3 g) Date de dépôt: 12.07.89.

[20] Application PCT/EP2002/011345 events.

[21] Glazier, D. B.; Heanry, J. A.; Amden, R. J. *J. Urol.*, 1966, 155, 624.

[22]. Horwitz, J. P. ; Chua, J. ; Noel, M. ; *J. Org. Chem.* 1964, 29, 2076.

[23]. Yoshihiro Nitta, Kiyoshi Okui, kiyohiko Ito, Mitsuhsa Togo. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, vol. 13 (1965), No 5, pp. 568-573.

[24]. P.H. Stahl, *Dtsch. Apotheker Zig.* 1965, 105, 1374 ; F. Tanaka, S. Takeuchi, N. Tanaka, H. Yonehara, H. Umezawa, Y. Sumiki, *J. Antibiot.*, A 1961, 14, 161.

[25]. SM Sondhi, M Dinodai, R Rani, R Raghubir. "Synthesis, anti-inflammatory and analgesic activity evaluation of some pyrimidine derivatives". *Indian journal of chemistry. Section B, Organic including medicinal* vol. 48, n°. 2, 273, 2009.

[26]. Polak, A. and Scholer, H. J., *Chemotherapy*, 1975, 21, 113.

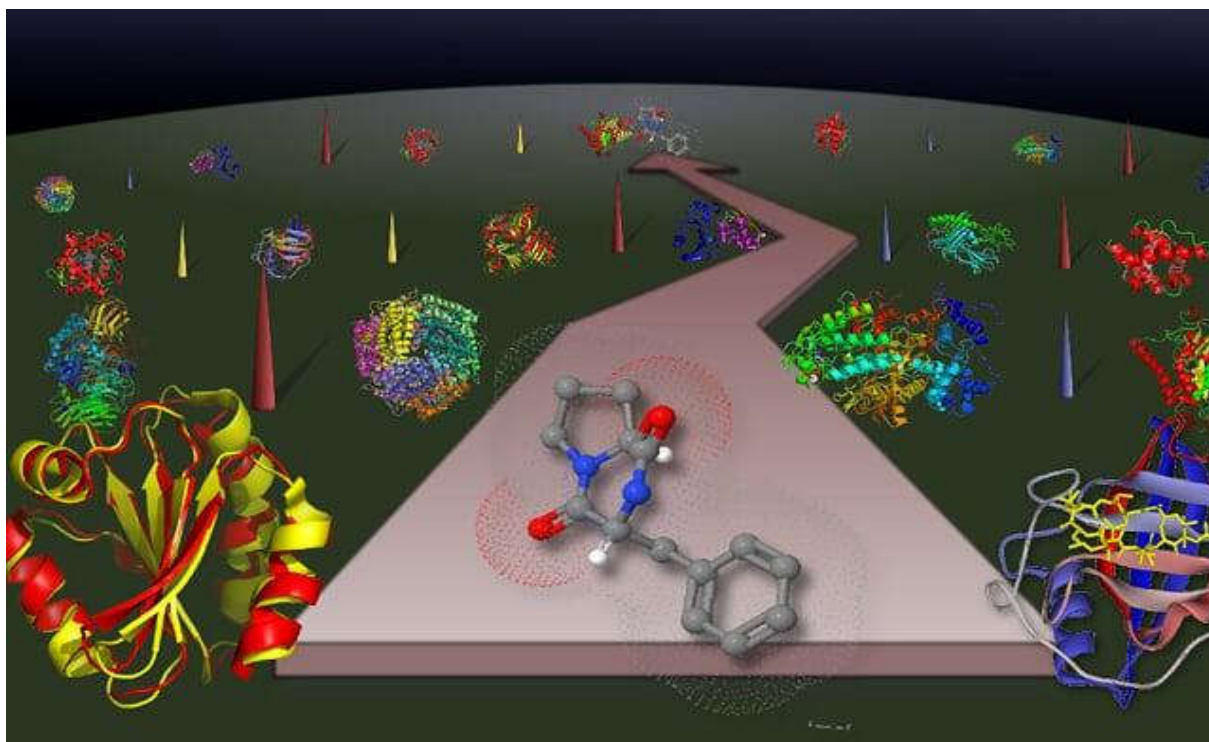
[27]. Chiang, A. N.; Valderramos, J.-C.; Balachandran, R.; Chovatiya, R. J.; Mead, B. P.; Schneider, C.; Bell, S. L.; Klein, M. G.; Huryn, D. M.; Chen, X. S.; Day, B. W.; Fidock, D. A.; Wipf, P.; Brodsky, J. L. *Bioorg. Med. Chem.* 2009, 17, 1527.

[28]. (a) Atwal, K. S.; Rovnyak, G. C.; Schwartz, J.; Moreland, S.; Hedberg, A.; Gougoutas, J. Z.; Malley, M.; F.; Floyd, D. M. *J. Med. Chem.* 1990, 33, 1510. (b) Z, I. S.; Sarac, S.; Celebib, S.; Erolb, K. *Bioorg. Med. Chem.* 2006, 14, 8582. (c) Chikhale, R. V.; Bhol, R. P.; Khedekar, P. B.; Bhusari, K. P. *Eur. J. Med. Chem.* 2009, 44, 3645. (d) Alam, O.; Khan, S. A.; Siddiqui, N.; Ahsan, W.; Verma, S. P.; Gilani, S. J. *Eur. J. Med. Chem.* 2010, 45, 5113. (e) Schon, C. A.; Wang, G. Z.; Viet, A. Q.; Goodman, K. B.; Dowdell, S. E.; Elkins, P. A.; Semus, S. F.; Evans, C.; Jolivet, L. J.; Kirkpatrick, R. B.; Dul, E.; Khandekar, S. S.; Yi, T. Wright, L. L.; Smith, G. K.; Behm, D. J.; Bentley, R. J. *Med. Chem.* 2008, 51, 6631.

[29]. (a) Trivedi, A. R.; Bhuva, V. R.; Dholariya, B. H.; Dodiya, D. K.; Kataria, V. B.; Shah, V. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010, 20, 6100. (b) Virsodia, V.; Pissurlenkar, R. R. S.; Manvar, D.; Dholamkia, C.; Adlakha, P.; Shah, A.; Coutinho, E. C. *Eur. J. Med. Chem.* 2008, 43, 2103.

# *CHAPITRE II*

## *Etude quantitative des relations structure /activité QSAR*

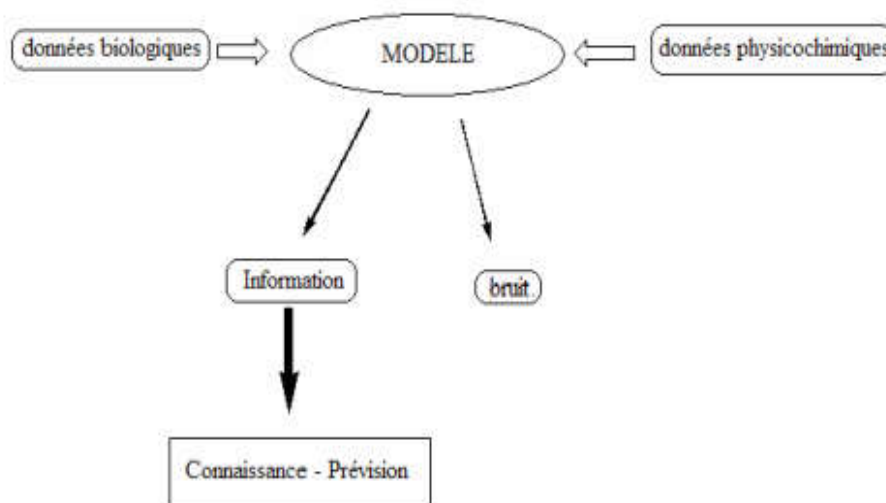


## CHAPITRE II : Etude quantitative des relations structure /activité QSAR

### Introduction

Bien que l'étude des relations structure-activité ait commencé à la fin du 19<sup>ème</sup> siècle, ce n'est qu'au début des années 60 que les travaux de Corwin Hansch ont proposé un modèle mathématique pour corréler l'activité biologique et la structure chimique. Pendant ces quarante dernières années, ce domaine a largement été étudié et les données bibliographiques disponibles sur cette approche sont maintenant importantes [1].

La méthode QSAR inclut toutes les méthodes statistiques par lesquelles des activités biologiques (le plus souvent exprimées par des logarithmes des activités molaires équipotentielles) sont reliées avec les éléments structuraux (analyse de Free Wilson), les propriétés physico-chimiques (analyse de Hansch) ou différents paramètres liés à la notion de champ aidant à la description de la structure (3D QSAR). 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 II .1** )[2].



*Figure II.1 : Etude de QSAR et son application*

### II.1- L'activité biologique

#### II.1.1 :Les différentes cibles des médicaments

- Membrane plasmique : très riche en cibles potentielles (récepteurs, canaux, transporteurs)
- Le cytosol : enzymes, organell

## CHAPITRE II : Etude quantitative des relations structure /activité QSAR

---

- es intra-cellulaires (membranes et canaux)
- Le noyau : cible des stéroïdes, des anti-mitotiques

### II.1.1.1 : Récepteurs couplés à des protéines G

- Monomériques
- Sept hélices trans-membranaires
- Protéines G = Trimériques

Assurent le couplage avec l'effecteur : ex = Adenyl cyclase, Phospholipase C, Phospholipase A2

### II.1.1.2 : Récepteurs-enzymes

Généralement monomériques avec une seule hélice transmembranaire

Ligands : protéines extra-cellulaires

La chaîne intracellulaire de la protéine réceptrice (récepteur) comporte un site enzymatique à activité guanylate cyclase, tyrosine kinase ou tyrosine-phosphatase.

*Exemples :*

- Récepteurs à insuline, récepteurs des facteurs de croissance, interleukines (tyrosine kinase : phosphorylent des résidus tyrosyls appartenant au récepteur lui-même ou à diverses protéines intracellulaires)
- Récepteurs à l'ANF : guanylate cyclase GMPC  
Activation de protéines kinases

### II.1.1.3 Récepteurs canaux

Polymériques = Canaux ioniques dont les parties extra-cellulaires d'une ou plusieurs de leur sous unités lient sélectivement les médiateurs → variation de l'état d'ouverture du canal.

*Exemples :*

Récepteurs nicotinique de l'acétylcholine

Récepteurs 5-HT<sub>3</sub> de la sérotonine

Récepteurs de l'acide-aminobutyrique (récepteurs GABA-A)

## CHAPITRE II : Etude quantitative des relations structure /activité QSAR

---

### II.1.1.4 : Récepteurs de structures diverses

« famille des » Immunoglobulines / récepteurs des cytokines / récepteurs / lactines : récepteurs du NGF [3].

### II.1.2 : Etude de la liaison ligand –récepteur

Deux grands types de liaisons chimiques peuvent être considérés.

#### II.1.2.1 :La liaison chimique mettant en jeu des électrons.

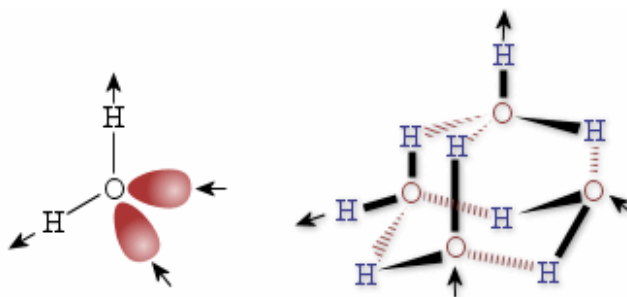
Lorsque la liaison chimique est basée sur la mise en commun d'électrons, les électrons mis en jeu sont les électrons présents dans les orbitales les plus externes. Trois grands sous groupes de liaison chimique peuvent être alors considérés :

- a. **La liaison covalente** (homopolaire). Dans ce cas de figure, les deux atomes liés par covalence sont identiques, le doublet électronique que les atomes ont en commun est partagé entre eux de façon identique. Ex : C-C dans le diamant.
- b. **La liaison ionique** (hétéropolaire). Les deux atomes ne sont pas les mêmes, l'un est toujours plus électronégatif que l'autre, et il attire plus fortement le doublet électronique. Dans ce cas, on parle de liaison ionique ou de liaison covalente polarisée. Ex : Na-Cl du sel de cuisine.
- c. **La liaison métallique**. Ce mode de liaison des atomes de métal est d'un type particulier. Il relève du même principe de base que la covalence : la mise en commun d'électrons. Cependant, ce mode de liaison repose sur l'idée de la mise en commun de tous les électrons de valence entre tous les atomes de l'échantillon de métal quel que soit son volume. C'est une extension de la notion de covalence. Ex :  $Cu^+ - Cu^+$  dans le cuivre.

#### II.1.2.2 :La liaison chimique ne mettant pas en jeu des électrons.

Ce sont des liaisons de type électrostatique ou de type Van der Waals. Certaines molécules sont polaires ; elles sont constituées de liaisons polarisées. Par exemple, si l'on considère la molécule d'eau,  $H_2O$ : elle est constituée d'un atome d'oxygène plus électronégatif que les atomes d'hydrogène. Par conséquent, bien qu'elle soit électriquement neutre dans sa globalité, la molécule présente une extrémité chargée positivement et une autre chargée négativement, de sorte qu'il s'agit d'une molécule polaire. Les molécules polaires s'attirent mutuellement et cette attraction est appelée une attraction dipôle-dipôle.

Ex :  $O^{-\delta} \dots H^{+\delta} - OH$ , la liaison hydrogène entre molécules d'eau (voir Figure II.2.).



*Figure II.2: Molécule d'eau*

La figure représentant : à gauche, une molécule d'eau. Chaque molécule d'eau joue à la fois le rôle de donneur de liaison H grâce à ses deux liaisons  $o - H$  et d'accepteur de liaison H grâce à ses deux doublets non liants sur l'atome O ; à droite, un réseau de liaisons hydrogène entre plusieurs molécules d'eau

Les associations dipôle-dipôle ont souvent lieu par l'intermédiaire d'un atome d'hydrogène, d'où le nom de *liaison hydrogène* que l'on donne à ce type d'interaction.

Dans les composés de coordination, espèces dans lesquelles divers anions ou molécules neutres ( $H_2O$ ,  $NH_3$ , ...) se lient à un atome ou à un ion d'un métal de transition ( $Cu^{2+}$ ,  $Fe^{3+}$ , ...), la formation de la liaison se réalise de façon singulière.

La liaison se forme par mise en commun d'électrons selon le modèle type « Réaction Acide-Base » de Lewis. Les liaisons entre l'ion métallique central et les ligands (ou coordinats) résultent de la mise en commun d'un doublet libre apporté par le ligand, en utilisant une case vide de l'ion central. Le métal (ou l'ion) de transition agit donc en tant qu'acide de Lewis, alors que le ligand est une base de Lewis caractérisée par un doublet d'électrons. La caractéristique de tous les ligands est donc de posséder au moins un doublet libre (non liant).

Trois grandes approches permettent de décrire plus en détail cette liaison « métal-ligand » dans les composés de coordination :

- l'approche de la liaison de valence,
- celle du champ cristallin,
- celle des orbitales moléculaires.

Pour chacune de ces approches, la notion de symétrie de l'environnement de l'ion de transition est un facteur important. En effet, l'appellation « COMPLEXES » pour les composés de coordination est venue du fait qu'ils ne satisfaisaient pas à la notion classique de « VALENCE » [4].

## CHAPITRE II : Etude quantitative des relations structure /activité QSAR

### II.1.3-les paramètres biologiques

Les modèles QSAR sont dépendants des données expérimentales utilisées pour leur Construction. Ces données devraient, idéalement, être de grande qualité, ce qui signifie qu'elles devraient être fiables et cohérentes. Les données biologiques sont habituellement exprimées sur une échelle logarithmique.

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, utilisées dans l'analyse de QSAR, sont décrit dans le tableau I qui représente les types des données biologiques utilisée dans l'analyse QSAR : [5]

Source d'activité	Paramètres biologiques
1. Récepteurs isolés	
<b>Constante de vitesse</b>	$\text{Log } k$
<b>Constante de Michaelis-Menten</b>	$\text{Log } 1/Km$
<b>Constante d'inhibition</b>	$\text{Log } 1/Ki$
2. Systèmes cellulaires	
<b>Constante d'inhibition</b>	$\text{Log } 1/IC50$
<b>Résistance croisée</b>	$\text{Log } CR$
<b>Données biologiques <i>in vitro</i></b>	$\text{Log } 1/C$
<b>Mutation de gène</b>	$\text{Log } TA98$
3. Systèmes <i>in vivo</i>	
<b>Facteur de bioconcentration</b>	$\text{Log } BCF$
<b>Vitesses de la réaction <i>in vivo</i></b>	$\text{Log } I$ (induction)
<b>Vitesses pharmacodynamiques</b>	$\text{Log } T$ (clairance totale)

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

## II.2- QSAR

### II.2.1 – Introduction

Les chercheurs sont désormais contraints de travailler à différents niveaux d'investigation du vivant : les méthodes alternatives *in vitro* font appel aux tests de laboratoire sur des composants d'origine biologique (cellules, protéines...) et les méthodes *in silico* se réfèrent à l'utilisation de modèles mathématiques, réalisés à l'aide d'outils informatiques, pour évaluer l'impact d'une substance sur l'organisme. Ces méthodes doivent servir à recueillir des informations suffisamment pertinentes pour réduire le recours à l'animal. On parle des modèles QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationships) [6].

L'utilisation des modèles QSAR est un exemple important de méthodes *in silico*. Les modèles QSAR (Relation Quantitative Structure-Activité) font le corollaire entre, d'une part, les

## CHAPITRE II : Etude quantitative des relations structure /activité QSAR

---

propriétés et la structure moléculaire d'une substance chimique et, d'autre part, ses effets biologiques sur la santé humaine et/ou sur les espèces dominantes d'un écosystème. La corrélation peut ensuite servir de prédiction et d'évaluation des effets de nouvelles substances [7].

Une **Relation Quantitative Structure à Activité** (en anglais : **Quantitative Structure-Activity Relationship** ou **QSAR**) est le procédé par lequel une structure chimique est corrélée avec un effet bien déterminé comme l'activité biologique ou la réactivité chimique. Ainsi, l'activité biologique peut être exprimée de manière quantitative, comme pour la concentration de substance nécessaire pour obtenir une certaine réponse biologique. De plus lorsque les propriétés ou structures physicochimiques sont exprimées par des chiffres, on peut proposer une relation mathématique, ou Relation Quantitative Structure à Activité, entre les deux. L'expression mathématique obtenue peut alors être utilisée comme moyen prédictif de la réponse biologique pour des structures similaires (**Freyhult, 2003**).

La **QSAR** la plus commune est de la forme : activité = f (propriétés physico-chimiques et/ou structurales) (**phuong, 2007**).

Pour faciliter l'application pratique des approches (**Q**)**SAR** dans des contextes réglementaires par les autorités et l'industrie et pour améliorer leur acceptation réglementaire, le projet (**Q**)**SAR** de l'**OCDE** a développé divers produits tels que les principes pour la validation de modèles (Q)SAR, des documents d'orientation ainsi que la Boîte à outils **QSAR** [8].

### II.2.2- Représentation des méthodes de calcul

#### II.2.2.1- Méthodes empiriques (non quantiques)

Les méthodes empiriques sont des méthodes de mécanique moléculaire basées sur des concepts de la mécanique classique où les atomes et leurs électrons sont confondus en une collection de points matériels. Ces derniers agissent les uns sur les autres par l'intermédiaire d'un potentiel empirique encore dit champ de forces ne dépendant que de la position relative des atomes dans l'espace. Au sein de l'ordinateur, la représentation d'une molécule consiste donc en un ensemble de coordonnées atomiques, une liste de liaisons chimiques et un jeu de fonctions et de paramètres constituant le potentiel d'interaction. Le potentiel empirique qui détermine l'énergie conformationnelle de la molécule est constitué de deux types de termes représentant, respectivement, les interactions entre les atomes liés (longueur de liaison, angle de valence, angle dièdre) et les atomes non liés (Van der Waals, électrostatique) [9].

##### II.2.2.1.1- Hückel simple et étendue

La méthode de Hückel simple est essentiellement une méthode topologique dans le sens où elle permet d'exprimer rapidement la forme des OM d'un système. Bien qu'elle fasse intervenir des approximations très grossières, elle conduit à des résultats étonnamment pertinents qui permettent d'obtenir, au moyen de calculs triviaux, des informations importantes sur la



## CHAPITRE II : Etude quantitative des relations structure /activité QSAR

---

réactivité des molécules conjuguées. Cette méthode, aussi rustique soit elle, permet de rationaliser un grand nombre de réactions et d'observations spectroscopiques en raisonnant exclusivement sur la forme des OM et sur les poids respectifs des OA qui les composent ainsi que sur leurs énergies correspondantes.

La découverte de cette approche de Hückel à véritablement constitué une petite révolution dans le monde de la chimie et à véritablement servi de détonateur au développement de la chimie quantique [10].

### II.2.2.1.2- Mécanique moléculaire

La mécanique Moléculaire (MM) ne prend en compte la structure électronique qu'implicitement et les atomes sont alors représentés par des sphères ayant des masses et des rayons différents et possédant une charge. Les liaisons sont décrites comme des ressorts de différentes constantes de force. Ces charges et constantes de force peuvent être obtenues par divers moyens (données cristallographiques ou spectroscopie vibrationnelle, calcul *ab initio*) et sont contenues dans le champ de force. Ce dernier représente l'ensemble des paramètres permettant de calculer l'énergie potentielle du système.

La Mécanique Moléculaire permet le calcul de l'énergie d'interaction d'un système en fonction des seules positions des noyaux, en ignorant ainsi le mouvement des électrons. L'approximation de Born-Oppenheimer est aussi utilisée, cependant, le mouvement des noyaux n'est plus décrit par un Hamiltonien quantique comme en Mécanique Quantique, mais par les descriptions de la mécanique classique ou les atomes sont assimilés à des points massiques (éventuellement chargés) et les liaisons chimiques à des ressorts mécaniques [11].

#### a. Fonction d'énergie potentielle

La fonction énergie potentielle est représentée comme une hyper-surface à  $3N-6$  dimensions. Elle est définie empiriquement comme étant la somme des différentes contributions traduisant les interactions physiques inter et intramoléculaires du système étudié. La fonction d'énergie est généralement décrite en termes internes reliés directement aux liaisons covalentes des atomes (interactions liantes) et en termes externes traduisant les interactions entre atomes non liés de manière covalente (interactions non liantes). L'ensemble de ces termes et ces paramètres sont utilisés pour décrire chaque type d'atome rencontré qui se traduit par un champ de forces qui comporte généralement cinq contributions principales [12].

## CHAPITRE II : Etude quantitative des relations structure /activité QSAR

$$E_{MM} = E_{\text{élongation}} + E_{\text{Angles}} + E_{\text{Dièdres}} + E_{\text{Dièdres Impropres}} + E_{\text{Elec}} + E_{\text{VDW}} + E_{\text{hydrogène}}$$

Eliéés                      Enon-liés

On quelque fois appelée énergie stérique ou énergie potentielle. Elle dépend à la différence d'énergie entre la molécule réelle et une molécule aléatoires dans laquelle toutes les valeurs de la structure comme la longueur des liaisons et les angles de liaisons sont exactement à leur valeur idéaux.

L'énergie stérique minimale calculée est la somme des contributions apportées par les énergies d'élongation, de flexion, de Van der Waals, électrostatique [13].

Elle peut se devisée en termes d'interaction intermoléculaire concernant des atomes non liés chimiquement (électrostatiques, van der Waals, etc.). Et un terme d'interaction intramoléculaire concernant des atomes liés chimiquement (liaisons, angle, dièdres, etc.).

En fait pour, affiner L'expression du terme potentielle est rendre plus fidèle la description du système, des termes de couplages entre différents atomes ont été introduit. L'énergie stérique d'un système est donnée par la relation suivante :

$$E_{\text{potentielle}} = E_{\text{atomes-liés}} + E_{\text{atomes-non liés}}$$

### b. Terme des atomes liés

Les interactions intramoléculaires ne dépendent que des coordonnées internes des molécules. 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.

$$EMM = E_{\text{élongation}} + E_{\text{Angles}} + E_{\text{Dièdres}} + E_{\text{Dièdres Impropre}}$$

### c. Terme des atomes non liée

Ces termes permettent de prendre en compte les interactions de van der Waals et électrostatiques entre les atomes. En général, elles s'appliquent seulement aux paires d'atomes qui sont séparées par au moins trois liaisons chimiques.

## CHAPITRE II : Etude quantitative des relations structure /activité QSAR

---

$$E_{\text{atomes-non liés}} = E_{\text{VdW}} + E_{\text{elec}} + E_{\text{liaisons-hydrogène}}$$

### d. Terme du champ de force

Le champ de force est un modèle mathématique représentant l'énergie potentielle d'une molécule en mécanique moléculaire.

Le " CHAMP DE FORCE", qui représente aussi bien que possible les variations de l'énergie potentielle avec la géométrie moléculaire [14]. Son but est de calculer l'énergie potentielle d'une molécule (ou d'un système de molécule) en fonction de coordonnées des atomes :

$$E_p = f(r_1, r_2, \dots, r_n)$$

Où :

$r_i$  : représente le vecteur position de l'atome  $i$ .

$E_p$  : Énergie potentielle.

Il est important de noter que les champs de forces constituent une approche purement empirique. Ils sont paramétrés de manière à ce que l'ensemble des différentes participations permette de reproduire une série de résultats expérimentaux. Un champ doit donc toujours être considéré comme une entité indivisible et il est éloigné de combiner les termes et/ou les paramètres de deux champs dans l'espoir d'obtenir un meilleur ensemble [15].

Il est important dans un premier temps de vérifier si le champ choisi est adapté au système à étudier puisque on peut ainsi trouver des champs destinés plus spécialement à la modélisation de petites molécules organiques de macromolécule, de nucléotides ou encore de complexes organométallique [16].

### e. Différents champs de force en mécanique moléculaire

Différents champs de force utilisent le même type de termes énergétiques mais de différents Paramètres. Les champs de forces en MM peuvent être groupés en trois classes principales [17] :

- ❖ Champs de force contenant uniquement les termes harmoniques.
- ❖ Champs de force utilisant les termes d'ordre supérieur (cubique, quadratique, ...).

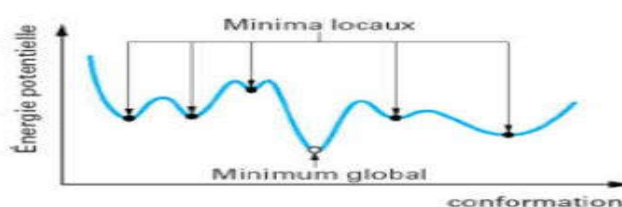
## CHAPITRE II : Etude quantitative des relations structure /activité QSAR

- ❖ Champs de force suggérés par *Allinger et col.* [18] ne considérant pas que les termes de la mécanique moléculaire classique mais aussi les effets chimiques comme l'électronégativité.

### *f. Minimisation de l'énergie stérique*

Le rôle de la minimisation est essentiellement de relaxer la structure initiale et d'éliminer les mauvais contacts intra atomiques. Les structures « minimisées » correspondent généralement au minimum local le plus proche de la structure de départ plutôt qu'au minimum global d'énergie. Cette détermination de la conformation moléculaire de plus basse énergie est réalisée par minimisation de l'énergie. Elle peut se faire selon différentes méthodes mathématiques, leur principe étant d'ajuster (à partir d'une conformation initiale) les paramètres géométriques de la structure moléculaire de façon à minimiser la valeur de la fonction énergétique.

Les méthodes de minimisation ne déterminent ainsi que la conformation stable la plus proche en énergie de la conformation initiale de la structure moléculaire, celle-ci pouvant correspondre à un minimum énergétique global ou simplement local : Les minima locaux sont inévitables car les longueurs de liaison et les angles de valence sont rapidement optimisés au stade initial de la minimisation ; mais quand ces derniers ont atteint leur valeur d'équilibre, d'autres mouvements torsionnels sont inhibés puisque pour réduire d'avantage l'énergie totale du système il faut pouvoir déplacer plusieurs atomes [19].



**Figure II .3:** Le minimum d'énergie globale d'interaction

### II.2.2.1.3- Dynamique Moléculaire

#### *a. Principe de la dynamique moléculaire*

La dynamique moléculaire consiste à étudier la trajectoire d'une molécule en lui appliquant les lois de la mécanique classique newtonienne [20]. Une molécule est considérée comme un assemblage d'atomes dont les positions spatiales varient au cours du temps. Chaque atome est considéré comme une masse ponctuelle dont le mouvement est déterminé par l'ensemble des forces qui s'exercent sur elle [21]. Il en résulte un mouvement atomique correspondant à des oscillations autour d'un minimum d'énergie ou au passage d'un de ces minima à un autre. La

## CHAPITRE II : Etude quantitative des relations structure /activité QSAR

dynamique moléculaire possède ainsi la faculté d'extraire la molécule d'un minimum local. Cette technique repose sur l'intégration des équations de mouvements de Newton pour chaque atome  $i$ :

$$\vec{F}_i(t) = m_i \cdot \vec{a}_i(t)$$

Où :

$\vec{F}_i$  : Force s'exerçant sur l'atome  $i$

$m_i$ : Masse de l'atome

$\vec{a}_i$  : Accélération de l'atome  $i$

L'accélération étant dérivée des coordonnées  $\vec{r}_i(t)$  d'un atome  $i$  à un instant  $t$ , on en déduit que :

$$\vec{F}_i(t) = m_i \cdot \frac{d\vec{v}_i(t)}{dt} = m_i \cdot \frac{d^2\vec{r}_i(t)}{dt^2}$$

Si  $\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_n$  sont les coordonnées des différents atomes à un instant  $t$ , on

peut déterminer la force  $\vec{F}_i$  qui s'exerce à cet instant sur un atome  $i$  par dérivation par rapport à ses coordonnées spatiales de la fonction énergie potentielle  $E(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_n)$ .

Pour obtenir la trajectoire des atomes en fonction du temps, on va réaliser une intégration numérique sur un court intervalle de temps des équations de mouvements. Ces équations de mouvements sont déterminées. Il faut, pour réaliser une simulation de dynamique moléculaire, partir d'une structure raisonnable du système (expérimentale ou modèle) que l'on veut étudier et on déterminera les coordonnées et vitesses initiales en procédant ainsi :

- ❖ Une minimisation d'énergie du système fournira le jeu de coordonnées de départ de la dynamique. Cette étape de minimisation nécessaire permet d'éviter qu'une énergie mécanique trop forte ne détériore l'assemblage moléculaire dès le début de la production de dynamique moléculaire.
- ❖ Les vitesses de départ des atomes sont attribuées aléatoirement à partir d'une distribution gaussienne de maxwell-Boltzman correspondant à la température  $T$  [22].

### *b. Calcul de dynamique moléculaire*

La dynamique moléculaire requiert un jeu de coordonnées et vitesses initiales. La géométrie de départ utilisée provient d'une structure établie expérimentalement lorsque

## CHAPITRE II : Etude quantitative des relations structure /activité QSAR

---

c'est possible, sinon elle générée à partir du champ de force utilisé. L'énergie du système est minimisée afin d'éliminer toutes les interactions fortement défavorables, qui, si elles étaient conservées, perturberaient la simulation. Les vitesses initiales sont attribuées selon la statistique de Boltzmann.

Une dynamique moléculaire se compose de trois phases distinctes :

### *Thermalisation*

Il s'agit de chauffer le système pour l'amener à la température souhaitée. On utilise comme structure initiale la structure minimisée.

On tire aléatoirement le jeu de vitesse initiale, soit à Zéro à des vitesses correspondantes à quelques dizaines de Kelvin. On intègre ainsi les équations du mouvement en multipliant régulièrement les vitesses afin d'augmenter la température jusqu'à la température de référence (généralement 300K).

Une montée en température demande en général 2 à 10ps de simulation (200 à 1000 pas d'intégration  $\Delta t$ ).

### *Equilibration*

C'est une phase importante au cours de laquelle on stabilise la température du système, il ya alors un échange important entre énergie potentielle et énergie cinétique. C'est une phase où on contrôle régulièrement la température que l'on ramène dans la fenêtre souhaitée. La température de déviation se fait suivant un processus de relaxation ou la température est recalculée après chaque étape et ramenée à la température de référence par la formule :

$$\frac{dT}{dt} = \tau^{-1}(T_0 - T)$$

Avec :

$\tau$  : temps de relaxation

$T_0$ : Température de référence

$T$ : Température du système

Durant la phase d'équilibration la valeur de  $\tau$  doit être assez petite pour permettre un couplage efficace (généralement  $\tau = 10$ fs) Cette phase peut durer de 10 à 20 ps.

## CHAPITRE II : Etude quantitative des relations structure /activité QSAR

---

### *Dynamique ou production*

C'est la phase réellement exploitable qui dure en moyenne de 60 à 100 ps. Au cours de cette simulation, on doit sauvegarder les conformations, énergies..., toutes les 0.05 ou 0.1 ps. La dynamique la plus classique se fait à température constante avec un scaling des vitesses, mais un temps de relaxation plus grand (0.1 à 0.4 ps) pour permettre d'évaluer l'équilibre propre du système [23].

### **II.2.2.2 – Méthodes quantiques**

Les méthodes de la mécanique quantique, qui font appel à la distribution des électrons répartis en orbitales autour de la molécule, impliquent des temps de calcul souvent élevés qui limitent leur usage à des petites molécules ou nécessitent le recours à de nombreuses approximations. Elles sont particulièrement adaptées au calcul des charges et des potentiels électrostatiques, à l'approche des mécanismes réactionnels ou à la polarisabilité. L'objectif de la mécanique quantique est principalement de déterminer l'énergie et la distribution électronique [19].

La chimie quantique définit la structure moléculaire comme un noyau autour duquel gravitent des électrons, qui sont décrits par leur probabilité de présence en un point et représentés par des orbitales [24].

La chimie quantique applique les principes de la mécanique quantique aux systèmes moléculaires pour tenter de résoudre l'équation de Schrödinger [25]. En effet, le comportement électronique et nucléaire des molécules, étant responsable des propriétés chimiques, peut être décrit de façon réaliste à partir de cette équation. Différentes méthodes de résolution ont alors été développées. En particulier, le développement grandissant des moyens informatiques ont permis le développement de ces méthodes [26].

#### **II.2.2.2.1- Equation de Schrödinger**

La chimie quantique définit la structure moléculaire comme un noyau autour duquel gravitent des électrons, qui sont décrits par leur probabilité de présence en un point et représentés par des orbitales [27]. Les équations de la chimie quantique sont basées sur la résolution de l'équation de SCHRÖDINGER qui s'écrit pour les états stationnaires [28] :

$$\hat{H}\Psi = E\Psi$$

Où :

$\Psi$  : fonction d'onde molécule.

## CHAPITRE II : Etude quantitative des relations structure /activité QSAR

$\hat{H}$  : Hamiltonien totale d'un molécule comportant  $N$  noyaux et  $n$  électrons . Il est défini par la somme de cinq termes (cinétique des électrons, cinétique des noyaux ,répulsion entre électrons ,répulsion entre noyaux et le terme d'attraction électrons –noyaux)

**E:** l'énergie totale d'un molécule.

La résolution exacte de cette équation n'est possible que pour l'atome d'hydrogène et les système mono-électronique . Pour les systèmes poly électroniques , on fait appel aux méthodes d'approximation , pour la résolution approchée de l'équation de SCHRÖDINGER .

L'Hamiltonien rend compte des différentes contributions à l'énergie totale du système à partir d'opérateurs pour les énergies cinétiques des électrons et des noyaux ainsi que les interactions noyau-électron, électron-électron et noyau-noyau.

$$\hat{H} = -\frac{1}{2} \sum_i \nabla_i^2 - \sum_k \frac{1}{2} \nabla_k^2 - \sum_i \sum_k \frac{Z_k}{r_{ik}} + \sum_i \sum_{i < j} \frac{1}{r_{ij}} + \sum_k \sum_{k < l} \frac{Z_k Z_l}{r_{kl}}$$

Où :  $\nabla^2$  est l'opérateur d'énergie cinétique,  $Z_k$  est le numéro atomique de l'atome  $k$ ,  $r_{ik}$  est la distance entre un électron  $i$  et un noyau  $k$ ,  $r_{ij}$  est la distance entre deux électrons  $i$  et  $j$  et  $r_{kl}$  est la distance entre deux noyaux  $k$  et  $l$ .

### II.2.2.2 - L'approximation de Born-Oppenheimer

Une première simplification du problème est l'approximation de Born-Oppenheimer. Cette approximation consiste à considérer que les deux types de particules, électrons et noyaux, ont des vitesses d'évolution caractéristiques très différentes ; pour être précis, les électrons se déplacent beaucoup plus rapidement que les noyaux. [29] 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 Schrödinger électronique : [30]

$$\hat{H}_e \psi_e = E_e \psi_e$$

Où  $\hat{H}_e$  est l'hamiltonien électronique :  $\hat{H}_e = T_e + V_{e-e} + V_{e-N}$ . La variable scalaire  $E_e$  est l'énergie propre, associée à l'hamiltonien  $\hat{H}_e$  [31].



## CHAPITRE II : Etude quantitative des relations structure /activité QSAR

---

### II.2.2.2.3 - La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)

Les bases de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) ont été élaborées en 1927 par Thomas et Fermi qui calculèrent l'énergie d'un atome en représentant son énergie cinétique en fonction de la densité électronique [32]. En 1928, Dirac introduit le terme d'échange prédit par Hartree mais il n'y a toujours aucune prise en compte de la corrélation électronique qui fût finalement ajoutée par Wigner. Dans ce modèle, les  $n$  électrons dépendants de  $3n$  coordonnées d'espace sont remplacés par leur densité  $\rho(r)$  qui ne dépend plus que de 3 variables.

L'état fondamental de ce système est décrit par la fonction d'onde  $\Psi_0(r_1, r_2, \dots, r_n)$  qui correspond à une unique densité électronique  $\rho(r)$ . Cette fonction d'onde, et l'énergie  $E_0$  qui lui est associée, sont déterminées par la minimisation de l'énergie totale du système. Le potentiel externe  $V_{\text{ext}}(r)$  créé par les  $N$  noyaux du système est alors complètement déterminé et fixe donc l'hamiltonien. Ainsi, le nombre d'électron  $n$  et le potentiel  $V_{\text{ext}}(r)$ , définissent toutes les propriétés de l'état fondamental [33].

La DFT est capable de déterminer avec précision les propriétés moléculaires géométriques, les énergies de liaisons et différents types de spectre pour des molécules aussi complexes que des composés de coordination [34]. De plus, les surfaces d'énergie potentielle des réactions chimiques prédites par les fonctionnelles corrigées par le gradient et/ou les fonctionnelles hybrides sont aussi précises que celles prédites par les niveaux de théories ab initio les plus sophistiqués [35].

### II.2.2.2.4 - Les bases d'orbitales

Le choix de la base d'orbitales est aussi un critère très important pour une bonne estimation des données, bien qu'il soit moins important pour la DFT que pour les autres méthodes ab initio, en particulier post Hartree Fock, la base représente la description des orbitales atomiques.

- ✚ **La base 6-31 G\*** : décrit une orbitale atomique par la combinaison de six fonctions gaussiennes par orbitale de cœur, de trois autres pour la description des électrons de valence et d'une dernière pour description des électrons de valence les plus éloignés du noyau (externe). L'astérisque signifie l'utilisation d'orbitales de polarisation pour les atomes lourds c'est à dire d pour les orbitales p, f pour les orbitales d, etc.
- ✚ **La base 3-21G** : base telles que chaque orbitale atomique interne est représentée par une gaussienne contractée qui est elle-même une combinaison linéaire de 3 gaussiennes primitives. Alors que chaque orbitale de valence est représentée par deux fonctions

## CHAPITRE II : Etude quantitative des relations structure /activité QSAR

---

gaussiennes contractées l'une est combinaison linéaire de 2 primitives et l'autre 1 gaussienne simple.

- ✚ **La base 6 -311G** : représente une base du type triple zêta. Dans cette base l'orbitale interne est représentée par une seule STO combinaison linéaire de 6 GTO et les orbitales de valences sont représentées par 3 STO [36].

### II.2.2.2.5 Méthodes *ab-initio* ( Hartree-fock, Roothan)

Les calculs *ab-initio* tiennent seulement en compte les interactions des particules ; et puisque les noyaux sont plus lourds que les électrons on traite leurs mouvements séparément autrement dit : Quand on considère le mouvement de l'électron, on considère que le noyau soit dans un état statique ou bien il ne bouge pas (selon l'approximation de Born-Oppenheimer on suppose que les noyaux sont fixes par rapport des électrons qui ont des vitesses très grands .Donc on traite que le système électronique.

Le mouvement des noyaux est déterminé par les forces générées lors de la réalisation de l'équilibre entre le système d'électrons et une distribution de noyaux donnée, cela représente l'élément majeur qui permet une étude *ab-initio* [37].

Les méthodes Hartree-fock-Roothan sont des méthodes non empiriques, toutes les intégrales sont rigoureuses et il n'y a pas d'approximation à faire sauf celle de Born Oppenheimer et l'approximation OM-CLOA (**Combinaison Linéaire d'Orbitales Atomiques**).

Dans les méthodes *ab-initio*, toutes les particules (noyau et électrons) sont traitées explicitement. On n'utilise aucun paramètre empirique dans le calcul de l'énergie. Avec ces méthodes toutes les intégrales sont évaluées, c'est pourquoi ces méthodes sont limitées aux petits systèmes (moins de dix atomes lourds en général) et exigent des ordinateurs puissants.

L'énergie de la structure moléculaire est alors calculée à partir des orbitales moléculaires définies comme la somme des orbitales atomiques.

L'hamiltonien d'un système à n électrons et N noyaux est donné par [38]:

$$H_{tot} = T_e + T_N + V_{e-N} + V_{e-e} + V_{N-N}$$

## CHAPITRE II : Etude quantitative des relations structure /activité QSAR

---

Les méthodes *ab-initio* se divisent en deux sous familles :

1. Les méthodes Hartree - Fock (HF, RHF, UHF, ROHF).
2. Les méthodes post Hartree-Fock, (MPn, CAS, ...)

La principale différence entre ces deux méthodes est que les interactions électroniques sont négligées dans les méthodes HF et réintroduites dans les méthodes post HF. Ces méthodes ne peuvent être appliquées qu'à des systèmes de quelques dizaines d'atomes pour les méthodes HF et d'une dizaine d'atomes seulement pour les méthodes post HF [26]. Les méthodes *ab-initio* basée sur la fonction d'onde  $\psi$ .

### II.2.2.3 -QSAR (relation quantitative structure –activité)

La relation quantitative structure activité (QSAR) est le processus par lequel la structure chimique est corrélée quantitativement avec un processus bien défini, tel que l'activité biologique ou la réactivité chimique.[39]

L'activité biologique peut être exprimée quantitativement par la concentration d'une substance requise pour donner une certaine réponse biologique. L'expression mathématique peut être alors utilisée pour prédire la réponse biologique d'autres structures chimiques [39]. La réactivité chimique peut être exprimée par des propriétés telles que la lipophilicite, la solubilité et la perméabilité.[40]

Un modèle QSAR statistiquement validé est capable de prédire l'activité biologique d'un nouveau produit chimique dans la même série à la place des processus de synthèse chimique et d'évaluation biologique qui demandent beaucoup plus de temps et de main-d'œuvre. Appliquée judicieusement, QSAR peut économiser du temps, d'argent et de ressources humaines. [41] Les QSAR sont actuellement appliquées dans de nombreuses disciplines, dont beaucoup concernent la conception de médicaments et l'évaluation des risques environnementaux.

La modélisation de la relation structure-activité quantitative comporte généralement trois étapes : [42]

1. Recueillir ou, si possible, concevoir un ensemble de d'information de produits chimiques.
2. Choisir des descripteurs capables de relier correctement la structure chimique à l'activité biologique.
3. Appliquer des méthodes statistiques qui corrélerent les changements de structure avec les changements dans l'activité biologique.

L'obtention d'un modèle QSAR de bonne qualité avec la capacité de prédire l'activité d'un produit chimique dépend de nombreux facteurs dans l'approche et l'exécution de chacune des trois étapes.

## CHAPITRE II : Etude quantitative des relations structure /activité QSAR

---

Génère un module Hyperchem qui vous permet de calculer un certain nombre de QSAR propriétés physicochimiques des molécules (les descripteurs). Ces calculs généralement somment des contributions atome et sont très rapides

Les propriétés fournies par l'hyperchem sont :

### II -2.2.3.1-volume et surface moléculaire

Le volume moléculaire et la surface moléculaire sont définie par détermination du volume(ou la surface) occupé par l'enveloppe de van der Waals de la molécule considérée.

Le volume moléculaire est une fonction de la masse moléculaire MM et de structure et tient compte de toutes les conformations accessibles disponibles à la molécule dans des conditions physiologiques. Ceci se rapporte réellement aux liens rotatifs et au nombre d'anneaux dans la molécule.

Le volume est défini par la relation

$$V = \frac{MM}{d}$$

Où:

**MM:** est la masse moléculaire.

**d:** est la densité.

### II- 2.2.3.2- l'énergie d'hydratation

L'énergie d'hydratation est le facteur clé, déterminant la stabilité des différentes conformations moléculaires. Les liaisons hydrogènes constituent un cas particulier d'une interaction dipôle-dipole.

Les groupements donneurs sont F-H, O-H, N-H, Cl-H, P-H et par voie C-H.les groupements accepteurs doivent obligatoirement porter un doublet disponible : F, O, N, mais aussi Cl, Set P et les entités chargés tell que l'anion carboxylate, par exemple.

L'énergie de liaison hydrogène est généralement de 2à 10 kcal /mol et les longueurs des liaisons hydrogène sont intermédiaires, elles sont plus longue que les liaisons covalentes mais plus courtes que les liaisons de Van Der Waals.

L'union de deux moléculaires par une liaison hydrogène constitue un cas particulier, de ce que l'on nomme les complexes donneurs- accepteurs qui sont établis par attraction électrostatique entre une molécule riche en électrons et une molécule accepteuse des électrons [43]

## CHAPITRE II : Etude quantitative des relations structure /activité QSAR

---

En effet dans les milieux biologiques la molécule polaire, s'entoure des molécules d'eau. Il s'établit des liaisons hydrogène entre une molécule d'eau et ces molécules. Les sites donneurs de proton interagissent avec l'atome d'oxygène de l'eau et les sites accepteurs de proton avec l'atome d'hydrogène.

Le premier correspondant au complexe avec la plus forte liaison hydrogène. Ces molécules hydratées se déshydratent au moins partiellement avant et lors de leur interaction. Ces interactions de faible énergie, que l'on observe notamment entre messagers et récepteurs, sont généralement réversibles. [44]

### II.2.3 – Les paramètres utilisés dans l'étude QSAR

#### II.2.3.1- Les paramètres électroniques

##### a) –la polarisabilité

On appelle polarisabilité, la facilité avec laquelle un nuage électronique se déforme sous l'influence d'un champ électrique. La molécule subit une certaine déformation et acquiert un moment électrique dipolaire induit proportionnel au champ E [45].

$$P_{(e)} = \epsilon_0 \alpha E$$

Où:

$P_{(e)}$ : Coefficient de polarisabilité.

$\epsilon_0$ : Constante diélectrique.

$\alpha$ : Moment électrique dipolaire induit.

#### II.2.3.2- Les paramètres d'hydrophobicité

Le caractère hydrophobe d'une drogue est crucial en ce qui concerne la facilité avec laquelle elle traverse les membranes cellulaires et peut également être un facteur important lors de ses interactions avec le récepteur, il est donc important de pouvoir le quantifier.

## CHAPITRE II : Etude quantitative des relations structure /activité QSAR

---

### a. Les Interactions hydrophobes

La solubilité est une des propriétés largement étudiées dans le contexte des relations structure activité .Plusieurs études dès la fin du 19<sup>e</sup> siècle ont montré que les activités biologiques étaient inversement corrélées à la solubilité dans l'eau , mais positivement corrélées au coefficient de partage entre un milieu hydrophobe et l'eau .[46]

L'eau est un solvant qui a la particularité d'avoir ses molécules connectées par un réseau interne de liaison hydrogènes . L'introduction de molécules présentant des zones hydrophobes ,c'est-à-dire non polaires , entraîne la rupture d'un certain nombre de ces liaisons .

Chaque molécule de soluté prise séparément ,exposée aux molécules d' eau , contribuerait à une augmentation défavorable de l' énergie libre du système soluté /solvant (facteur entropique ).Si les zones non polaires des molécules s' auto-associent ,l' effet perturbateur sur le solvant est moins important que les effets combinés pris séparément ,l' association des zones non polaires est donc thermodynamiquement plus favorable . Cette association est appelée interaction hydrophobe ou lipophile , et résulte de la combinaison des interactions de van der Waals-London et des interactions par liaisons hydrogènes .

L' énergie libre libérée lors de l' interaction hydrophobe de deux groupement -  $CO_2$ - appartenant à deux chaînes alkyles voisines est l' ordre de 3 KJ/mole . Les parties (chaînes) alkyles des ligand donneront donc lieu à d' importantes interactions de type hydrophobe avec le récepteur .

La lipophilie globale d'une molécule est généralement évaluée à partir de son coefficient de partage n-octanol/eau (log POW) ,le couple n-octanol/eau ayant été choisi pour ses propriétés de partage proches de celles du milieu biologique .[47]. La lipophilie globale d'une drogue représente donc une mesure importante de l'efficacité selon laquelle un médicament sera transporté vers sa cible et se liera à son récepteur .[48]. Une drogue diffusera d'autant mieux à travers la bicouche phospholipidique des membranes que son coefficient de partage sera élevé en faveur de la phase non aqueuse , mais un trop fort coefficient gênera son transport dans les milieux aqueux .[47].

### b- Coefficient de partition (P)

Le partage d'une molécule entre une phase aqueuse et une phase lipidique conditionne enpartie 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.

## CHAPITRE II : Etude quantitative des relations structure /activité QSAR

---

Log P, est l'un des paramètres largement utilisé dans les études 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 .

Ainsi, la solubilité dans les milieux à la fois polaires et apolaires joue un rôle important dans la disponibilité et la distribution des médicaments [49].

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 :

$$\text{LogP} = \frac{[\text{concentration du médicament}]_{\text{Octanol}}}{[\text{concentration du médicament}]_{\text{Eau}}}$$

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

Log P (Logarithme de coefficient de partage), est souvent appelée la constante de lipophilie d'une molécule.

- ✓ **0 < log p < 3** :Activité biologique optimale (perméabilité ,solubilité).
- ✓ **Log p < 0** :Composés trop hydrophiles (mauvaise perméabilité de bicouche lipidique ).
- ✓ **Log p > 3** : Composés trop lipophiles (mauvaise solubilité aqueuse ).

la plupart des méthode expérimentales utilisées dans la détermination de log P sont souffrent du même ,inconvenient , 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

## CHAPITRE II : Etude quantitative des relations structure /activité QSAR

---

s'accumuler à l'interface du système biphasique au lieu de se disperser dans les deux phases [50]. 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.

### II.2.3.3- Les paramètres stériques

Pour un médicament parvienne à interagir avec une enzyme ou un récepteur, il faut que celui-ci puisse s'approcher du site fixation pour ensuite s'y emboîter. Logiquement, le gabarit, la taille et la conformation du médicament doivent exercer une influence sur ce processus interactif. Un substituant volumineux, par exemple, peut se comporter comme un bouclier et gêner l'emboîtement parfait du médicament dans son récepteur. Par contre, il arrive parfois qu'un substituant volumineux oblige la molécule médicamenteuse à adopter une conformation qui lui permet de mieux s'emboîter dans son récepteur, ce qui en exalte l'activité. La quantification des propriétés stérique est plus délicate que celle des effets hydrophobes ou électroniques. [48].

#### a- Réfractivité molaire

Il est généralement désigné comme une simple mesure du volume occupé par un individu atome ou un cluster d'atomes, cependant, la RM peut être obtenue à l'aide de l'expression suivante :

$$MR = \frac{MM}{d} * \frac{n^2 - 1}{n^2 + 1}$$

$n$  : l'indice de réfraction.

$MM$  : la masse moléculaire.

$d$ : la densité.

$\frac{MM}{d}$ : le volume.

$(n^2 - 1)/(n^2 + 1)$  : Facteur de correction.

Réfraction molaire est particulièrement important dans une situation dans laquelle le substituant possède l'une ou l'autre électron  $\pi$  ou paires d'électrons célibataire [51].



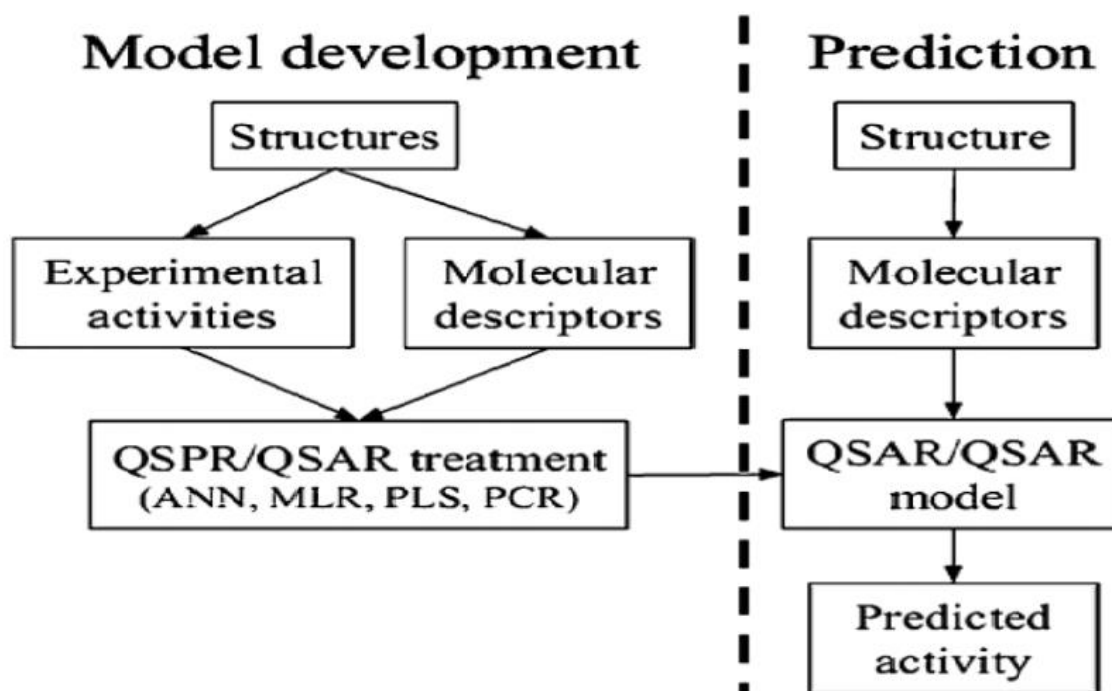
### II.2.4 – Les applications de l'étude QSAR

La capacité de prédire une activité biologique est précieuse dans un grand nombre d'industries. Alors que certaines SAR semblent être un peu plus que des études universitaires, il existe un grand nombre d'applications de ces modèles au sein de l'industrie, du milieu universitaire et des organismes gouvernementaux (de réglementation).

Un petit nombre d'utilisations potentielles sont énumérées ci-dessous [52]:

- L'identification rationnelle des nouvelles pistes avec une activité pharmacologique, biocide ou pesticide.
- L'optimisation de l'activité pharmacologique, biocide ou pesticide.
- La conception rationnelle de nombreux autres produits tels que les agents tensio-actifs, les parfums, les colorants et les produits chimiques fins.
  
- L'identification des composés dangereux aux premiers stades du développement du produit ou le criblage des inventaires des composés existants.
- La conception de la toxicité et des effets secondaires dans les nouveaux composés.
- La prédiction de la toxicité pour l'homme par une exposition délibérée, occasionnelle et professionnelle.
- La prédiction de la toxicité pour les espèces environnementales.
- La sélection de composés ayant des propriétés pharmacocinétiques optimales, que ce soit la stabilité ou la disponibilité dans les systèmes biologiques.
- La prédiction d'une variété de propriétés physico-chimiques des molécules (qu'il s'agisse de produits pharmaceutiques, de pesticides, de produits personnels, de produits de chimie fine, etc.).
- La prédiction du devenir des molécules libérées dans l'environnement.
- La rationalisation et la prédiction des effets combinés des molécules, que ce soit dans des mélanges ou des formulations.

La caractéristique clé du rôle des technologies in silico dans tous ces domaines est que les prédictions peuvent être faites à partir de la seule structure moléculaire.



FigureII.4 : Différentes étapes d'étude QSAR

## CHAPITRE II : Etude quantitative des relations structure /activité QSAR

---

### *Référence Bibliographique*

- [1]. A. K. Debnath, "Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) ParadigmHansch Era to New Millenium". Mini Reviews in Medicinal Chemistry, 2001. I: 187-195.
- [ 2]. H. Waterbeemd, S. Rose, "Quantitative approaches to structure-activity relationships", in Book "Quantitative approaches to structure-activity relationships". 2003, Elsevier. 351-367.
- [ 3].<http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/mecanismes.html>
- [4].<http://www.edu.upmc.fr/uel/chimie/elementsdl/apprendre/gcb.eld.fà.203.a2/content/access.htm#D1>
- [5] .Debnath AK. Quantitative structure-activity relationship (QSAR) paradigm--Hansch era to new millennium. Mini reviews in medicinal chemistry. 2001;1(2):187-95.
- [6] «QSAR-REACH».En ligne.<[http://www.ineris.fr/centredoc/Dp\\_Pro-Reach.pdf](http://www.ineris.fr/centredoc/Dp_Pro-Reach.pdf)>. Consulté le 18/04/2014.
- [7] Insilico\_methods».Enligne.<[http://www.orchestraqsar.eu/sites/default/files/Introductory\\_leaflet\\_on\\_insilico\\_methods\\_fr.pdf](http://www.orchestraqsar.eu/sites/default/files/Introductory_leaflet_on_insilico_methods_fr.pdf)>. Consulté le 13/11/2013.
- Freyhult E. K.,( 2003).** «Structural modeling extends QSAR analysis of antibody-lysozyme interactions to 3D-QSAR, J. Biophys».84P.
- phuong H.T.N.,( 2007).** «Synthèse Et Etude Des Relations Structure/Activité Quntitatives PHE NANTHRIDINI QUES». Thèse de doctorat, Université D'ANGERS, 133P.
- [8]- «Laboratory of Mathematical Chemistry».2013.Enligne<<http://toolbox.oasis.lmc.org/?Section=overview>>. Consulté le 16/11/2013
- [9] -Yasser KARZAZI . Structure électronique et champ de forces moléculaire des cycloimmonium ylures. Thèse de doctorat d'état, université des sciences et technologies de lille. **1996.**
- [10] L. H. Thomas, Proc. Cambridge Phil. Soc., 23, 713, **1927.**
- [11] BOUCHAREB, Lebbad Fatima. Etude par modélisation moléculaire des mécanismes de complexation. Thèse de doctorat. 09/01/**2016.**
- [12] M. LEDECQ, Thèse de doctorat, Université de Notre-Dame de la Paix,France, **2004.**
- [13] N.L. Allinger., X. Zhou., J. Bergsma., J.Mol. Structre. (Theochem), 312. 69. **1994.**

## CHAPITRE II : Etude quantitative des relations structure /activité QSAR

---

- [14] J. S. Lomas, l'actualité chimique, La Mécanique Moléculaire, une méthode non quantique pour le calcul de la structure et de l'énergie d'entité moléculaire, 7. **1986**.
- [15] K. B. Lipkowitz, Abuses of molecular mechanics: Pitfalls to avoid. J. Chem., 72, 1070-1075. **1995**.
- [16] MSI. Biosym., Discover., user guide., ed. Biosym/MSI., S. Diego. **1995**.
- [17] U. Dinur., A. Hagler., Reviews in computational Chemistry., (K. B. Lipkowitz, D.B. Boyd, Eds). VCH, Weinheim. 2, 99. **1991**.
- [18] N.L. Allinger, K. Chen, J.A. Katzenellenbogen, S.R. Willson, G.M. Anstead, J. Comp. Chem., 17, 747. **1996**.
- [19] DUGAS, Hermann. Principes de base en modélisation moléculaire. Aspects théoriques et pratiques, quatrième édition, Librairie de l'Université de Montréal, **1996**.
- [20] D. Frenkel, B. Smit, Understanding molecular simulations: From algorithms to Applications Academic press: San, Diego, **1996**.
- [21] J.C. Phillips, R. Braun, W. Wang, J. Gumbart, E. Tajkhorshid, E. Villa, C. Chipot, R.D. Skeel, L. Kale, K. Schulten. Scalable molecular dynamics with NAMD. Journal of Computational Chemistry 26 1781-1802; **2005**.
- [22] P. Rabinowitz, P.J. Davis. Methods of Numerical Integration **2007**
- [23] AYACHI, HICHAM. Compréhension du mécanisme enzyme-substrat par modélisation moléculaire. Thèse de doctorat. 19/03/**2017**
- [24] BOYD, Donald B. et LIPKOWITZ, Kenny B. Molecular mechanics: The method and its underlying philosophy. Journal of Chemical Education, **1982**, vol. 59, no 4, p. 269.
- [25] Cancès, E. C. Le Bris. Y. Maday, Méthodes mathématiques en chimie quantique. Une introduction, Springer Science & Business, **2006**.
- [26] Hladik; J. Chrysos; M. P.-E. Hladik. L.U. Ancarani, Mécanique quantique, Masson, **1997**.
- [27] Donald B. Boyd. K.B. Lipkowitz, Molecular Mechanics. The Method and Its Underlying Philosophy. J. Chem. Educ., 59, pp.269, 1982.
- [28] Schrödinger E., Ann. Phys. Leipzig, 79, pp.361, 489, 734, 1926.
- [29] Raphaël Roux., « Etude probabiliste de systèmes de particules en interaction. Application à la simulation moléculaire » ; thèse de Doctorat de l'Université Paris-Est, pp.15. **2010**.
- [30] Latifa CHEBIL., « Acylation des flavonoïdes par les lipases de Candida antarctica et de Pseudomonas cepacia : études cinétique, structurale et conformationnelle » ; thèse de Doctorat de l'INSTITUT NATIONAL POLYTECHNIQUE DE LORRAINE, pp.88. **2006**.
- [31] NGUYEN Ngoc Bich., « Modélisation de structures atomiques et électroniques.

## CHAPITRE II : Etude quantitative des relations structure /activité QSAR

---

Matériaux fonctionnels nano structurés pour la micro et l'optoélectronique. » ; thèse de Doctorat de l'UNIVERSITÉ DE CAEN Basse-Normandie, pp.41, **2010**.

[32] P. A. M. Dirac, Proc. Roy. Soc. London A117 (1928) 610-624. (b) P. A. M. Dirac, Proc. Roy. Soc. London A118.351-361. **1928**.

[33] POPLE, John A., SANTRY, D. Po, et SEGAL, Gerald A. Approximate self-consistent molecular orbital theory. I. Invariant procedures. The Journal of Chemical Physics, vol.43, no 10, p. S129-S135. **1965**.

[34] CHERMETTE, H. Density functional theory: a powerful tool for theoretical studies in coordination chemistry. Coordination chemistry reviews, vol. 178, p. 699-721. **1998**.

[35] VON RAGUÉ SCHLEYER, Paul. Encyclopedia of computational chemistry. Chichester, UK : Wiley, **1998**.

[36] Abiza-Fiala. Etude par modélisation moléculaire l'activité cytotoxiques d'une série de dérivés de benzimidazole (QSAR et Docking moléculaire) Mémoire de fin d'étude en Master **2018**.

[37] A. Nassour., Thèse de doctorat, université Paul Verlaine-Metz, 24-25. **2008**.

[38] D.Young. « Computational Chemistry: A practical guide for applying techniques to real world problems », Chapitre 10., éditions Wiley Inter-Science., .78-91, **2001**.

[39].Hansen OC. Quantitative structure-activity relationships (QSAR) and pesticides: Ministry of the Environment, Environmental Protection Agency; 2004.

[40].Brown AC, Fraser TR. V.—On the connection between chemical constitution and physiological action. Part. I.—On the physiological action of the salts of the ammonium bases, derived from strychnia, brucia, thebaia, codeia, morphia, and nicotia. Earth and Environmental Science Transactions of The Royal Society of Edinburgh. 1868;25(1):151-203.

[41]. Yousefinejad S, Hemmatee nejad B. Chemometrics tools in QSAR/QSPR studies: A historical perspective. Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems. 2015;149:177-204.

[42].Perkins R, Fang H, Tong W, Welsh WJ. Quantitative structure-activity relationship methods: Perspectives on drug discovery and toxicology. Environmental Toxicology and Chemistry. 2003;22(8):1666-79.

[43] A. Hocquet, M. Langgard, *J. Mol. Model.*, 4, 94 (**1998**).

[44] S. Weiner, P. Kollman, T. Nguyent, D. Case, *J. Comput. Chem.*, 7, 230 (**1986**).

[45] M. Saoula. Etude de la relation structure-activité dans des pyrroles antituberculeux ». Mémoire de Master. Université Med Khider Biskra (2013).

## CHAPITRE II : Etude quantitative des relations structure /activité QSAR

---

[46] Yacine Merabtine ; « Etude des relations entre la structure de molécules odorantes et leurs équilibres rétention –libération entre phase vapeur et gels laitiers » ;Thèse de Doctorat de l'Université de Bourgogne ;Bourgogne ;24-28 ;30 ;2011.

[47] Christophe MAROT ; « conception de Nouvelles Molécules à Activité Sérotoninergique par des Méthodes QSAR et des Etudes de Dynamique Moléculaire de complexes ligand /Récepteur » ;Thèse de Doctorat de L'UNERSITE D'ORLEANS ;Orleans ;105 ;106 ;107 ;1995.

[48] Graham L.PATRICK ; « chimie pharmaceutique » ; 2ème édition ; de boeck ;Paris ; 206 ;266 ;270 ;271 ;2003.

[49] F.Louafi. Etude de la relation structure-activité dans la molécule du furane et ses dérivés. mémoire de Master. Université Med Khider Biskra (2013).

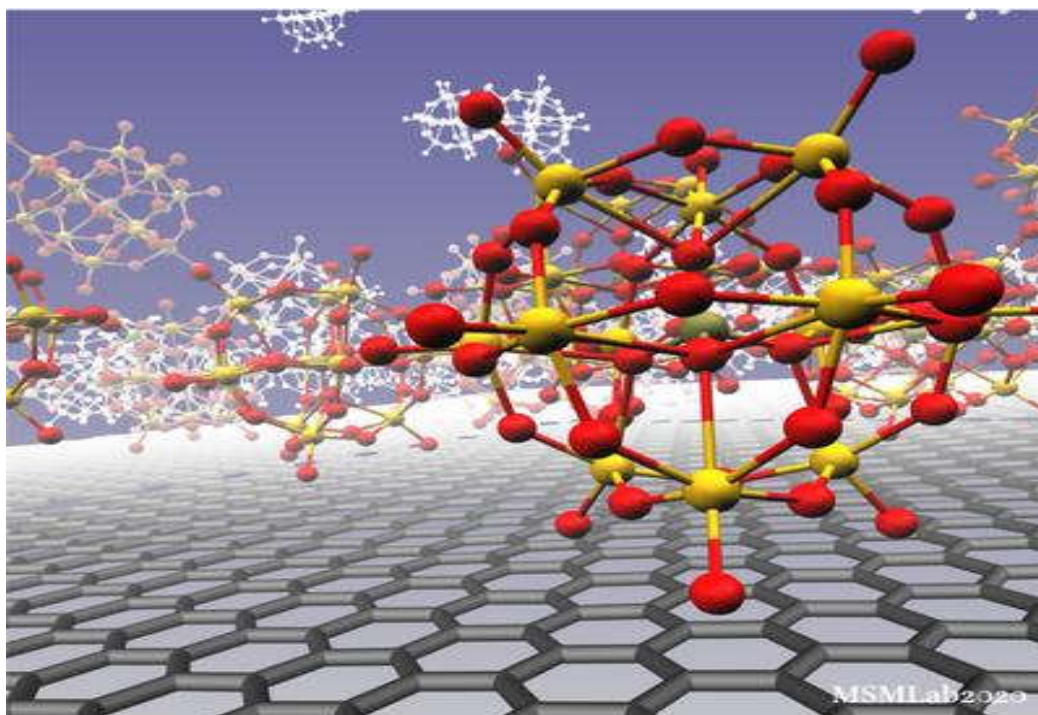
[50] A. Carpy ; *Analisis* ;27 ;3 ;1999.

[51] A. Carpy, *Analisis*, 27, 3-6 (1999).

[52] .Puzyn T, Leszczynski J, Cronin MT. Recent advances in QSAR studies: methods and applications: Springer Science & Business Media; 2010.

# *CHAPITRE III :*

## *RESULTATS ET DISCUSSIONS*



## CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSIONS

---

### III.1. Introduction

Aujourd'hui, l'information concernant les séquences en monomères consécutifs et biologiques est en pleine explosion. Cette information est diffusée rapidement et facilement à travers des réseaux informatiques. Le développement de ces réseaux associé à la démocratisation de l'accès aux moyens informatiques et graphiques font que la modélisation a déjà pénétré la plupart des laboratoires qui étudient les macromolécules biologiques. Au sein de l'ordinateur, la présentation d'une molécule consiste en un ensemble de coordonnées atomiques, une liste des liaisons chimiques et un jeu de fonctions de paramètres constituant le potentiel d'interaction [1].

La modélisation moléculaire est un ensemble de techniques pour modéliser ou simuler le comportement de molécules. Elle est utilisée pour reconstruire la structure tridimensionnelle de molécules, en particulier en biologie structurale, à partir de données expérimentales comme la cristallographie aux rayons X. Elle permet aussi de simuler le comportement dynamique des molécules et leur mouvements internes. On l'utilise enfin pour concevoir de nouveaux médicaments.

La modélisation moléculaire s'appuie sur la connaissance précise de la stéréochimie des liaisons atomiques au sein des molécules : longueur des liaisons covalentes, angles de valence, angles dièdres, rayons des atomes. Elle réalise aussi des calculs de forces s'exerçant sur les atomes, modélise la distribution des électrons et les charges partielles, et les forces électrostatiques. [2-3]

Modéliser une molécule consiste à préciser, à partir de calculs, la position des atomes qui constituent, dans l'espace et de calculer l'énergie de la structure ainsi engendrée. Une représentation "la plus proche possible de la réalité" correspondra à une structure de plus basse énergie. [4]

L'étude de la réactivité des hétérocycles aromatiques peut être liée directement à l'étude de leur réaction de substitution, vu que ces systèmes sont très riches en électrons. Cette étude fait l'ambition de plusieurs chimistes expérimentateurs et théoriciens.

À Le but principal a été de pouvoir répondre à deux questions principales :

- La première est d'ordre global : Pourquoi certaines molécules sont plus réactives que d'autres?
- La deuxième est d'ordre local : Pourquoi certains sites de la molécule sont plus réactifs que d'autres?

Pour répondre à ce type de questions plusieurs théories ont été élaborées pour l'étude de la réactivité chimique. Parmi celles-ci on peut citer la théorie des orbitales moléculaires frontières (FrontierMolecular Orbital Theory). [5]

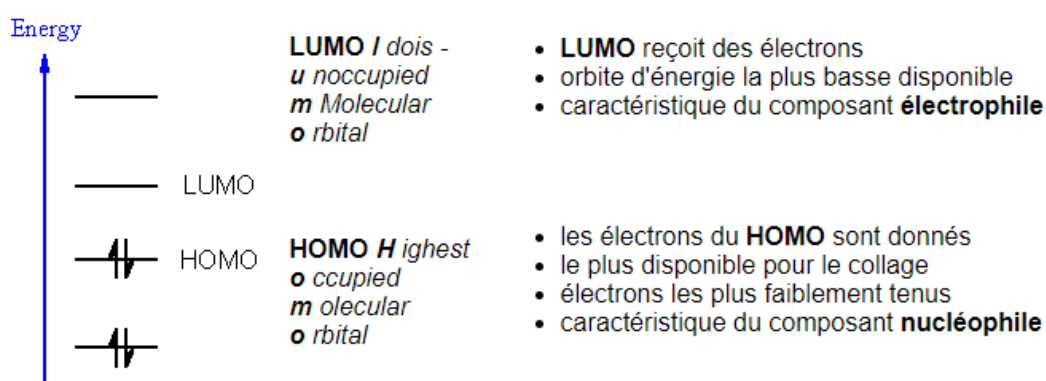


## CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSIONS

La théorie qualitative des orbitales moléculaires est un aspect fascinant de la chimie organique qui peut fournir un aperçu remarquable du fonctionnement des réactions organiques en fonction de la façon dont les orbitales interagissent pour contrôler le résultat des réactions. Les idées ont été développées par Fukui, Hoffmann et Woodward.

Les orbitales les plus importantes dans les molécules pour la réactivité sont les deux orbitales dites frontières .

Ceux-ci sont appelés HOMO et LUMO , voir ci-dessous : **(figure III.1.)**[6]



**Figure III.1 : Les orbitales moléculaires frontières HOMO et LUMO**[6]

En raison des énergies de ces orbitales étant les plus proches de toutes les orbitales de différents niveaux d'énergie, l'écart HOMO-LUMO est l'endroit où les excitations les plus probables peuvent se produire.

Par conséquent, des espaces HOMO-LUMO plus importants correspondent à une meilleure stabilité .[7]

La différence de niveaux d'énergie entre les deux (HOMO-LUMO) peut servir de mesure d'excitabilité de la molécule : plus la différence d'énergie est petite, plus la molécule peut être facilement excitée.[8]

La différence d'énergie entre les orbitales HOMO et LUMO est appelée gap énergétique qui est une stabilité importante pour les structures [9]

### III.2. Etude des propriétés structurales et électroniques du noyau de base

Nous avons étudié en détail les paramètres structuraux et électroniques de la conformation privilégiée du noyau de base du 2-pyridyl pyrimidine .

## CHAPITRE III :RESULTATS ET DISCUSSIONS

On a utilisé les méthodes de calcul théorique suivantes :

- PM3 : Méthode semi empirique (HyperChem 7.0).
- DFT/B3LYP : La théorie de densité fonctionnelle (les bases (6-31G ; 6-31G+ (d,p) ; 6-311G++(d,p)): (Gaussian09).
- Ab initio/HF : Méthode de la mécanique quantique fonctionnelle (les bases (6-31G ; 6-31G+ (d,p) ; 6-311G++(d,p)) (Gaussian09).

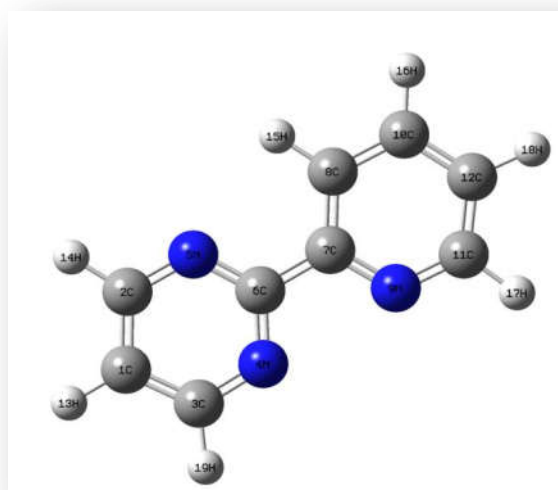
Le but de notre étude est de calculer les caractéristiques structurales et électroniques avec des différentes méthodes et des différentes bases de calcul théorique.

Les calculs visent les caractéristiques suivantes :

- Longueurs des liaisons (**Tableau III.1**).
- Les angles de valences formés par trois atomes liés (**Tableau III.2**).
- Les angles torsion formés par quatre atomes successifs (**Tableau III.3**).
- Les charges de Mulliken de chaque atome (**Tableau III.4**).

Les paramètres géométriques de 2-pyridyl pyrimidine ont été optimisés par les méthodes Ab initio/HF et la méthode DFT, Les résultats de calcul sont donnés dans le **Tableau III.1** et le **Tableau III.2**.

La structure et la numérotation des atomes correspond de la molécule est présentée dans la **figure III.2**



**Figure III.2:** Le noyau de base de 2-pyridyl pyrimidine (Gaussian 09)

## CHAPITRE III :RESULTATS ET DISCUSSIONS

2-pyridyl pymimidine	DFT/ (B3LYP)			HF		
	6-31G	6-31G+ (d,p)	6- 311G++(d,p)	6-31G	6-31G+ (d,p)	6-311G++ (d,p)
<b>C1-C2</b>	1.39726	1.39376	1.39033	1.38406	1.38191	1.38040
<b>C2-N5</b>	1.34732	1.33524	1.33190	1.32927	1.31871	1.31690
<b>N5-C6</b>	1.35922	1.34702	1.34381	1.33487	1.32478	1.32310
<b>C6-N4</b>	1.35435	1.34255	1.33899	1.33049	1.32089	1.31900
<b>N4-C3</b>	1.34827	1.33477	1.33139	1.32961	1.31762	1.31583
<b>C3-C1</b>	1.39822	1.39510	1.39168	1.38539	1.38403	1.38253
<b>C6-C7</b>	1.48337	1.49719	1.49685	1.48033	1.49996	1.50079
<b>C7-C8</b>	1.40547	1.40443	1.40127	1.39110	1.39151	1.38998
<b>C8-C10</b>	1.39628	1.39328	1.38980	1.38552	1.38429	1.38262
<b>C10-C12</b>	1.39856	1.39461	1.39114	1.38586	1.38332	1.38173
<b>C12-C11</b>	1.39999	1.39857	1.39506	1.38655	1.38737	1.38582
<b>C11-N9</b>	1.34624	1.33487	1.33143	1.32758	1.31739	1.31553
<b>N9-C7</b>	1.35494	1.34355	1.33978	1.33149	1.32259	1.32052
<b>C1-H13</b>	1.08313	1.08454	1.08259	1.06980	1.07311	1.07285
<b>C2-H14</b>	1.08516	1.08843	1.08689	1.07063	1.07646	1.07683
<b>C3-H19</b>	1.08529	1.08873	1.08722	1.07056	1.07662	1.07699
<b>C8-H15</b>	1.08193	1.08292	1.08103	1.06843	1.07109	1.07073
<b>C10-H16</b>	1.08502	1.08626	1.08437	1.07247	1.07562	1.07557
<b>C12-H18</b>	1.08452	1.08564	1.08370	1.07159	1.07459	1.07441
<b>C11-H17</b>	1.08546	1.08849	1.08697	1.07071	1.07632	1.07664

**Tableau III.1** :Résultats de calcules des longueurs des liaisons de noyaux de base 2-pyridyl pyrimidine

## CHAPITRE III :RESULTATS ET DISCUSSIONS

2-pyridyl pymimidine	DFT/ (B3LYP)			HF		
	6-31G	6-31G+ (d,p)	6- 311G++(d,p)	6-31G	6-31G+ (d,p)	6-311G++ (d,p)
(C1 C2 N5)	121.861	122.304	122.271	121.387	122.228	122.264
(C2 N5 C6)	117.722	117.030	117.044	118.795	117.402	117.339
(N5 C6 N4)	124.167	125.248	125.235	123.194	125.121	125.203
(C6 N4 C3)	117.301	116.719	116.754	118.404	117.114	117.063
(N4 C3 C1)	122.325	122.706	122.661	121.827	122.603	122.631
(C3 C1 C2)	116.624	115.993	116.035	116.393	115.533	115.499
(N5 C6 C7)	116.704	116.506	116.518	117.124	116.587	116.561
(C6 C7 C8)	120.171	120.081	120.036	120.463	120.148	120.067
(C7 C8 C10)	118.966	118.787	118.789	118.811	118.481	118.464
(C8 C10 C12)	119.093	118.884	118.878	119.205	118.966	118.964
(C10 C12 C11)	118.289	118.044	118.068	118.219	117.883	117.865
(C12 C11 N9)	123.206	123.769	123.714	122.505	123.486	123.514
(C11 N9 C7)	118.376	118.006	118.082	119.688	118.692	118.671
(N9 C7 C6)	117.760	117.408	117.496	117.965	117.361	117.381
(C7 C6 N4)	119.128	118.246	118.247	119.682	118.292	118.235
(N9 C7 C8)	122.069	122.511	122.169	121.573	122.491	122.522
(H14 C2 N5)	116.417	116.365	116.436	116.664	116.500	116.526
(H14 C2 C1)	121.722	121.331	121.293	121.949	121.272	121.210
(H13 C1 C3)	121.708	122.026	122.010	121.803	122.241	122.261
(H13 C1 C2)	121.668	121.981	121.955	121.804	122.226	122.240
(H19 C3 C1)	121.524	121.108	121.084	121.774	121.067	121.016
(H19 C3 N4)	116.150	116.186	116.255	116.366	116.330	116.354
(H15 C8 C7)	119.148	119.523	119.471	119.672	120.040	120.028
(H15 C8 C10)	121.885	121.661	121.740	121.517	121.479	121.508
(H16 C10 C12)	120.654	120.803	120.781	120.614	120.765	120.774
(H16 C10 C8)	120.253	120.314	120.341	120.181	120.269	120.262
(H18 C12 C11)	120.375	120.402	120.397	120.424	120.472	120.472

## CHAPITRE III :RESULTATS ET DISCUSSIONS

---

<b>(H18 C12 C10)</b>	121.336	121.554	121.534	121.357	121.645	121.663
<b>(H17-C11-C12)</b>	120.895	120.344	120.330	121.263	120.396	120.338
<b>(H17-C11-N9)</b>	115.899	115.887	115.956	116.233	116.118	116.148

**Tableau III.3** : Résultats de calculs des angles de valence de noyaux de base 2-pyridyl pyrimidine

## CHAPITRE III :RESULTATS ET DISCUSSIONS

2-pyridyl pymimidine	DFT/ (B3LYP)			HF		
	6-31G	6-31G+ (d,p)	6-311G++ (d,p)	6-31G	6-31G+ (d,p)	6-311G++ (d,p)
(C1- C2- N5 -C6)	0	0	0	0	0	0
(C2-N5- C6- N4)	0	0	0	0	0	0
(N5-C6-N4- C3)	0	0	0	0	0	0
(C6 N4 C3 C1)	0	0	0	0	0	0
( N4 C3 C1 C2)	0	0	0	0	0	0
(C3 C1 C2 N5)	0	0	0	0	0	0
( C2 N5 C6 C7)	-180	180	180	-180	180	180
(N5 C6 C7 C8)	0	0	0	0	0	0
(C6 C7 C8 C10)	180	180	180	-180	180	180
(C7 C8 C10 C12)	0	0	0	0	0	0
(C8 C10 C12 C11)	0	0	0	0	0	0
(C10 C12 C11 N9)	0	0	0	0	0	0
(C12 C11 N9 C7)	0	0	0	0	0	0
(C11 N9 C7 C6)	180	180	180	180	180	180
(N9 C7 C6 N4)	0	0	0	0	0	0
(C7 C6 N4 C3)	180	180	180	-180	180	180
(N9 C7 C6 N5)	-180	180	180	180	180	180
(C8 C7 C6 N4)	180	180	180	-180	180	180
(C7 C6 N4 C3)	180	180	180	-180	180	180
(N9 C7 C8 C10)	0	0	0	0	0	0
(H14 C2 N5 C6)	180	180	180	180	180	180
(H14 C2 C1 C3)	-180	180	180	-180	180	180
(H14 C2 C1 H13)	0	0	0	0	0	0
(H13 C1 C2 N5)	180	180	180	-180	180	180
(H13 C1 C3 N4)	-180	180	180	180	180	180
(H13 C1 C3 H19)	0	0	0	0	0	0
(H19 C3 C1 C2)	-180	180	180	180	180	180

## CHAPITRE III :RESULTATS ET DISCUSSIONS

(H19 C3 N4 C6)	180	180	180	-180	180	180
(H15 C8 C7 C6)	0	0	0	0	0	0
(H15 C8 C10 C12)	180	180	180	180	180	180
(H15 C8 C7 N9)	-180	180	180	-180	180	180
(H15 C8 C10 H16)	0	0	0	0	0	0
(H16 C10 C12 C11)	180	180	180	180	180	180
(H16 C10 C8 C7)	-180	180	180	180	180	180
(H16 C10 C12 H18)	0	0	0	0	0	0
(H18 C12 C10 C8)	180	180	180	-180	180	180
(H18 C12 C11 N9)	180	180	180	-180	180	180
(H18 C12 C11 H17)	0	0	0	0	0	0
(H17 C11 C12 C10)	-180	180	180	180	180	180
(H17 C11 N9 C7)	-180	180	180	-180	180	180

**Tableau III.3** : Résultats de calculs des angles de torsion de noyaux de base 2-pyridyl pyrimidine

## CHAPITRE III :RESULTATS ET DISCUSSIONS

Atomes	DFT/ (B3LYP)			HF		
	6-31G	6-31G+ (d,p)	6-311G++(d,p)	6-31G	6-31G+ (d,p)	6-311G++ (d,p)
<b>C1</b>	-0.120	0.006	-0.281	-0.284	-0.188	-0.538
<b>C2</b>	0.038	0.067	0.158	0.103	0.174	0.318
<b>C3</b>	0.029	0.110	0.198	0.090	0.168	0.389
<b>N4</b>	-0.319	-0.124	-0.026	-0.489	-0.193	-0.111
<b>N5</b>	-0.376	-0.182	0.007	-0.564	-0.238	-0.098
<b>C6</b>	0.216	-0.145	-0.352	0.424	-0.282	-0.266
<b>C7</b>	0.162	-0.169	-0.640	0.171	0.076	-0.658
<b>C8</b>	-0.087	0.070	0.259	-0.146	-0.037	0.248
<b>N9</b>	-0.374	-0.124	0.087	-0.524	-0.168	0.007
<b>C10</b>	-0.126	-0.479	-0.779	-0.180	-0.476	-0.800
<b>C11</b>	0.004	-0.103	-0.088	0.048	-0.022	0.018
<b>C12</b>	-0.107	0.120	0.075	-0.225	-0.034	-0.132
<b>H13</b>	0.151	0.140	0.171	0.228	0.188	0.197
<b>H14</b>	0.157	0.131	0.202	0.225	0.159	0.234
<b>H15</b>	0.172	0.159	0.242	0.259	0.206	0.288
<b>H16</b>	0.140	0.135	0.176	0.214	0.177	0.218
<b>H17</b>	0.144	0.125	0.200	0.209	0.151	0.228
<b>H18</b>	0.138	0.131	0.180	0.214	0.177	0.211
<b>H19</b>	0.159	0.133	0.213	0.227	0.161	0.246

**Tableau III.4** : Résultats de calculs des charges de mulliken de noyaux de base 2-pyridyl pyrimidine



## CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSIONS

---

### **Interprétation**

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

Pour les longueurs de liaison, on remarque un écart varie de **0.001A° à 0.01A°** ente les résultats obtenus par les bases (6-31G ; 6-31G+ (d,p) ; 6-311G++(d,p)) de la méthode DFT.

Et encore, on remarque un écart varie **de 0.002A° à 0.01A°** entre les résultats obtenus par les bases (6-31G ; 6-31G+ (d,p) ; 6-311G++(d,p)) de la méthode HF.

On remarque aussi un écart varie **0.01A° à 0.04A°** ente les résultats obtenus par la méthode DFT et HF .

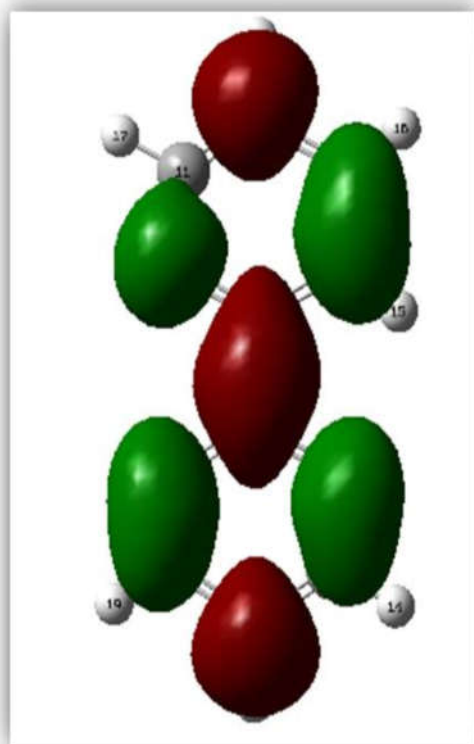
Pour les angles de valence, l'écart varie de **0.07° à 0.7°** ente les résultats obtenus par les bases (6-31G ; 6-31G+ (d,p) ; 6-311G++(d,p)) de la méthode DFT.

Et encore, on remarque un écart varie de **0.1° à 1.5°**entre les résultats obtenus par les bases (6-31G ; 6-31G+ (d,p) ; 6-311G++(d,p)) de la méthode HF.

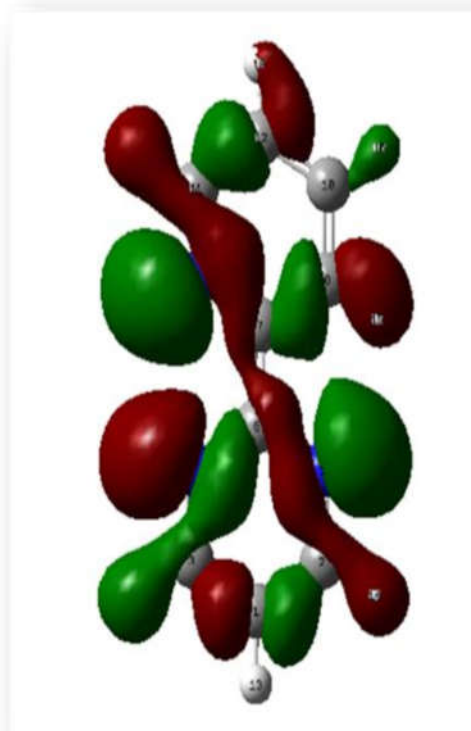
Les angles de torsion de cycle dans cette molécule varient entre **0 ,180 et -180 degré** ; sauf de quelque valeurs du angles sont variés entre 180 et -180 selon la base.

Concernant les charges de Mulliken l'écart varie entre 0.02 et 0.28 entre les résultats obtenus par la méthode DFT et HF (6-31G ; 6-31G+ (d,p) ; 6-311G++(d,p)) ; Sauf pour certaines valeurs aberrantes indiquées en jaune dans le( **tableau III.4**).

Selon les charges de Mulliken (**tableau III.4**) , on peut voir que les atomes C1, N4, N5, C7, C10, C11, C12 ont des charges négatives ce qui conduit à une substitution électrophile, alors que les atomes C2, C3, C6, N9, H13, H14, H15, H16, H17, H18, H19 ont des charges positives qui conduisent vers un site préférentiel pour une attaque nucléophile. Donc les substitutions électrophiles sur le noyau 2-pyridyl pyrimidines sont extrêmement difficiles à l'atome de carbone à cause la charge positive sur cette atome (C3=0,102) qui peut être attribuée à l'effet de retrait des électrons de l'atome d'azote, et on voie ça clairement dans (**Figure III.3**) qui représente la localisation des orbitales frontières HOMO et LUMO.



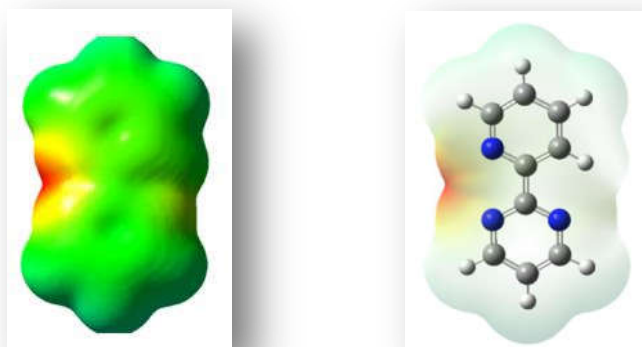
**LUMO**



**HOMO**

**Figure III.3 :** Les orbitales frontières HOMO et LUMO de 2-pyridyl pyrimidines.

L'aspect important de la théorie des électrons frontières est l'accent mis sur les orbitales moléculaires les plus hauts occupés et les plus basse vacantes (HOMO et LUMO), donc au lieu de penser à la densité électronique totale dans un nucléophile, nous devrions penser à la localisation de l'orbitale HOMO parce que les électrons de cette orbitale sont plus libre de participer à la réaction. De même, la théorie des orbitales frontières prédit qu'un site où la plus basse orbitale inoccupée est localisée est un bon site électrophile.

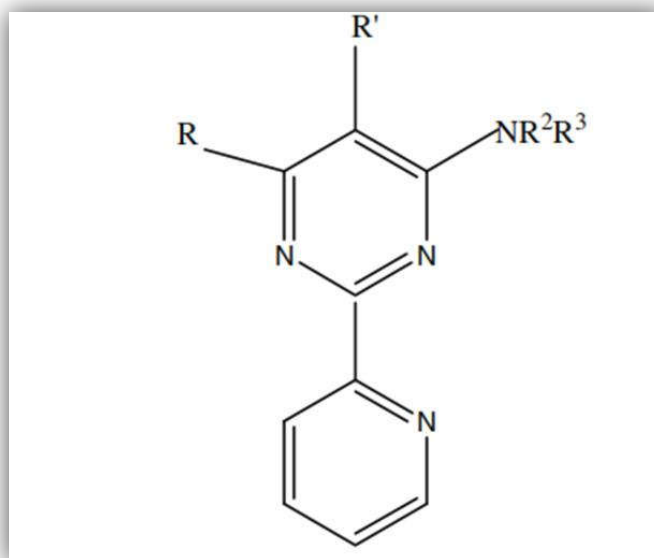


**Figure III.4** : Représentation 2D et 3D de la carte MEPS(Gaussian 09)

La carte MEPS de 2-pyridyl pyrimidine (**Figure III.4**) suggère qu'il existe deux régions riches en électrons (jaune vers rouge clair) autour des deux atomes d'azote N4 et N9 du cycle hétérocyclique, et un peu de couleur jaune près de l'atome d'azote N5. Les deux atomes d'azotes reflètent la région la plus électronégative et ont un excès de charge négative ; la couleur verte claire autour de tous les atomes de carbone et d'hydrogène caractérise une région neutre.

### III.3. Etude de l'effet de la substitution sur le squelette de base de 2-pyridyl pyrimidine

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, une série de 30 molécules substituées ont été étudiées (**Figure III.5**).



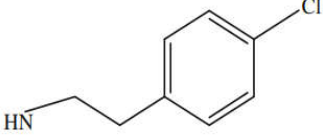
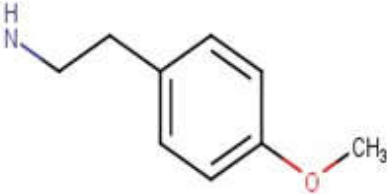
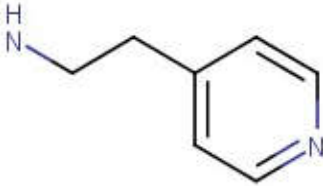
**Figure III.5 :** Représentation des dérivés de 2-pyridyl pyrimidine

Les différentes positions des substitutions pour la série sont présentées dans le **tableau III.5**


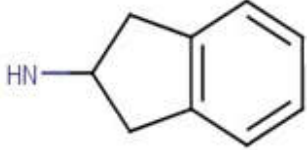
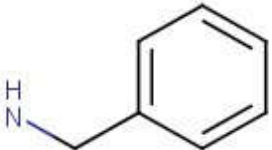
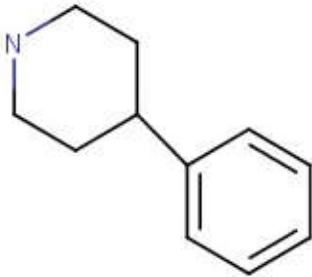
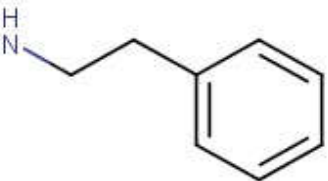
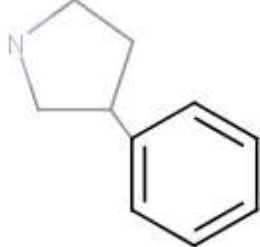
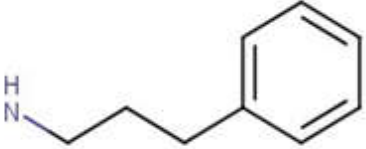
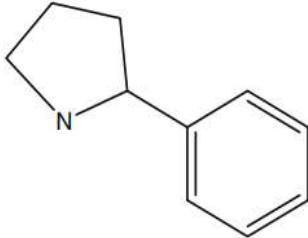
Les composés	R	R'
Composés 1–28	Me	Cl
Composés 29	Me	H
Composés 30	CF <sub>3</sub>	H

**Tableau III.5 :** Les substitutions R et R' de la série

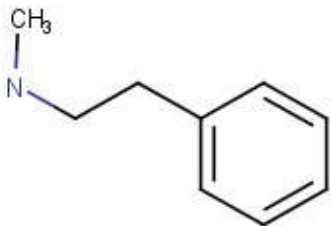
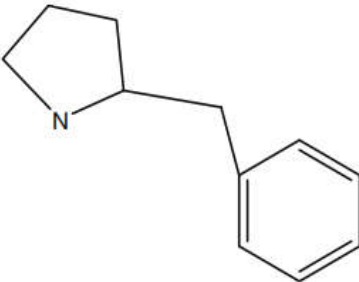
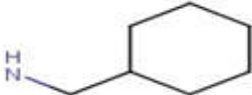
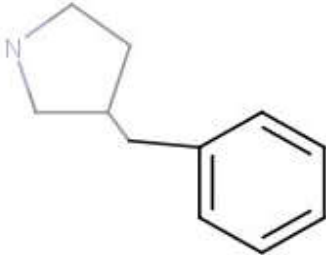
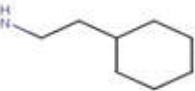
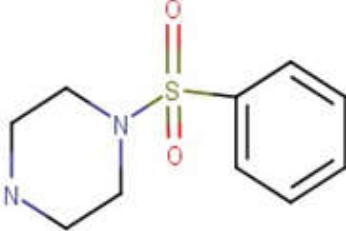
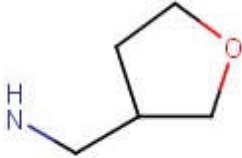
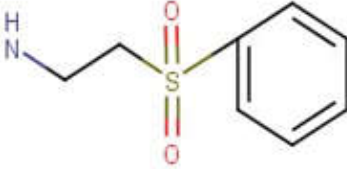
## CHAPITRE III :RESULTATS ET DISCUSSIONS

Composé	$NR^2R^3$	Composé	$NR^2R^3$
1	NH <sub>2</sub>	16	 <chem>CCCC1=CC=C(Cl)C=C1N</chem>
2	NMe <sub>2</sub>	17	 <chem>CCCC1=CC=C(OC)C=C1N</chem>
3	NEt <sub>2</sub>	18	 <chem>CCCC1=CC=NC=C1N</chem>

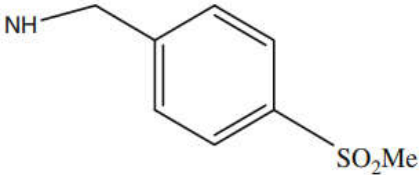
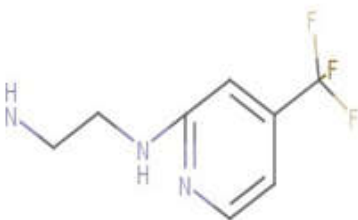
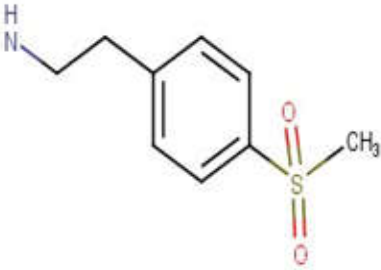
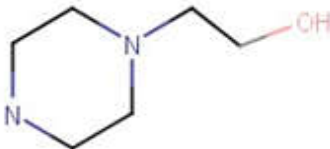
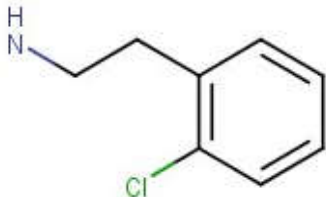
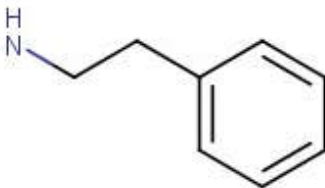
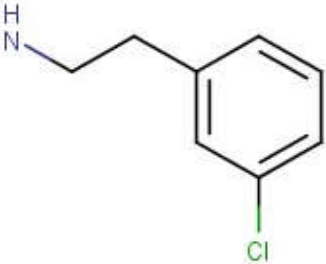
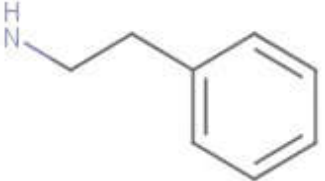
### CHAPITRE III :RESULTATS ET DISCUSSIONS

4	 <chem>C1CCNC1</chem>	19	 <chem>C1CCc2ccccc2N1</chem>
5	 <chem>NCCc1ccccc1</chem>	20	 <chem>C1CCN(CC1)c2ccccc2</chem>
6	 <chem>CCCNCCc1ccccc1</chem>	21	 <chem>C1CCN(C1)c2ccccc2</chem>
7	 <chem>CCCCNCCc1ccccc1</chem>	22	 <chem>C1CCN(C1)c2ccccc2</chem>

### CHAPITRE III :RESULTATS ET DISCUSSIONS

8	 <chem>CN(CCC1=CC=CC=C1)</chem>	23	 <chem>C1CCN(C1)CC2=CC=CC=C2</chem>
9	 <chem>NCC1CCCCC1</chem>	24	 <chem>C1=CN=C(N1)CC2=CC=CC=C2</chem>
10	 <chem>NCCC1CCCCC1</chem>	25	 <chem>C1CCN(C1)S(=O)(=O)c2ccccc2</chem>
11	 <chem>NCC1COC1</chem>	26	 <chem>NCCC(=O)S(=O)(=O)c1ccccc1</chem>

## CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSIONS

12		27	
13		28	
14		29	
15		30	

**Tableau III.6 :** La série de 2-pyridyl pyrimidine substitués



## CHAPITRE III :RESULTATS ET DISCUSSIONS

Composé	Système	HOMO (a.u)	LUMO (a.u)	E ( Total)	M (debye)	$\Delta E$ (a.u)
<b>Noyau de base</b>	2-pyridyl pyrimidine	-0.232	-0.063	-511.262	2.152	0.169
<b>A1</b>	5-chloro-6-methyl-2-(pyridin-2-yl)pyrimidin-4-amine	-0.233	-0.056	-1065.506	0.399	0.177
<b>A2</b>	5-chloro-N,N,6-trimethyl-2-(pyridin-2-yl)pyrimidin-4-amine	-0.224	-0.055	-1104.795	0.348	0.169
<b>A3</b>	5-chloro-N,N-diethyl-6-methyl-2-(pyridin-2-yl)pyrimidin-4-amine	-0.219	-0.057	-1222.694	3.811	0.162
<b>A4</b>	5-chloro-4-methyl-2-(pyridin-2-yl)-6-(pyrrolidin-1-yl)pyrimidine	-0.216	-0.054	-1221.492	4.588	0.162
<b>A5</b>	N-benzyl-5-chloro-6-methyl-2-(pyridin-2-yl)pyrimidin-4-amine	-0.224	-0.054	-1335.793	4.435	0.17
<b>A6</b>	5-chloro-6-methyl-N-(2-phenylethyl)-2-(pyridin-2-yl)pyrimidin-4-amine	-0.225	-0.056	-1375.098	3.799	0.169
<b>A7</b>	5-chloro-6-methyl-N-(3-phenylpropyl)-2-(pyridin-2-yl)pyrimidin-4-amine	-0.225	-0.056	-1414.402	3.985	0.169
<b>A8</b>	5-chloro-6-methyl-N-(2-phenylethyl)-2-(pyridin-2-yl)pyrimidin-4-amine	-0.217	-0.055	-1414.387	3.709	0.162
<b>A9</b>	5-chloro-N-(cyclohexylmethyl)-6-methyl-2-(pyridin-2-yl)pyrimidin-4-amine	-0.223	-0.054	-1339.412	4.333	0.169
<b>A10</b>	5-chloro-N-(2-cyclohexylethyl)-6-methyl-2-(pyridin-2-yl)pyrimidin-4-amine	-0.226	-0.057	-1378.724	3.775	0.169
<b>A11</b>	5-chloro-6-methyl-N-[(oxolan-3-yl)methyl]-2-(pyridin-2-yl)pyrimidin-4-amine	-0.232	-0.061	-1296.680	2.749	0.171

## CHAPITRE III :RESULTATS ET DISCUSSIONS

<b>A12</b>	5-chloro-N-[(4-methanesulfonylphenyl)methyl]-6-methyl-2-(pyridin-2-yl)pyrimidin-4-amine	-0.238	-0.094	-1924.636	4.971	0.144
<b>A13</b>	5-chloro-N-[2-(4-methanesulfonylphenyl)ethyl]-6-methyl-2-(pyridin-2-yl)pyrimidin-4-amine	-0.237	-0.065	-1962.778	6.329	0.172
<b>A14</b>	5-chloro-N-[2-(2-chlorophenyl)ethyl]-6-methyl-2-(pyridin-2-yl)pyrimidin-4-amine	-0.225	-0.055	-1834.681	5.071	0.17
<b>A15</b>	5-chloro-N-[2-(3-chlorophenyl)ethyl]-6-methyl-2-(pyridin-2-yl)pyrimidin-4-amine	-0.229	-0.057	-1834.681	5.108	0.172
<b>A16</b>	5-chloro-N-[2-(3-chlorophenyl)ethyl]-6-methyl-2-(pyridin-2-yl)pyrimidin-4-amine	-0.231	-0.060	-1834.674	2.622	0.171
<b>A17</b>	5-chloro-N-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-6-methyl-2-(pyridin-2-yl)pyrimidin-4-amine	-0.214	-0.055	-1489.588	4.351	0.159
<b>A18</b>	5-chloro-6-methyl-2-(pyridin-2-yl)-N-[2-(pyridin-4-yl)ethyl]pyrimidin-4-amine	-0.231	-0.058	-1391.123	4.860	0.173
<b>A19</b>	5-chloro-N-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-6-methyl-2-(pyridin-2-yl)pyrimidin-4-amine	-0.226	-0.057	-1413.206	3.689	0.169
<b>A20</b>	5-chloro-4-methyl-6-(4-phenylpiperidin-1-yl)-2-(pyridin-2-yl)pyrimidine	-0.217	-0.057	-1491.788	3.953	0.16
<b>A21</b>	5-chloro-4-methyl-6-[(3S)-3-phenylpyrrolidin-1-yl]-2-(pyridin-2-yl)pyrimidine	-0.217	-0.054	-1452.491	4.578	0.163
<b>A22</b>	5-chloro-4-methyl-1-[(2R)-2-phenylpyrrolidin-1-yl]-2-(pyridin-2-yl)-1λ <sup>4</sup> -pyrimidine	-0.217	-0.054	-1452.489	4.186	0.163

## CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSIONS

<b>A23</b>	4-(2-benzylpyrrolidin-1-yl)-5-chloro-6-methyl-2-(pyridin-2-yl)pyrimidine	-0.214	-0.052	-1491.791	4.180	0.162
<b>A24</b>	4-[(3R)-3-benzylpyrrolidin-1-yl]-5-chloro-6-methyl-2-(pyridin-2-yl)pyrimidine	-0.214	-0.052	-1491.794	4.845	0.162
<b>A25</b>	4-[4-(benzenesulfonyl)piperazin-1-yl]-5-chloro-6-methyl-2-(pyridin-2-yl)pyrimidine	-0.231	-0.070	-2056.168	6.764	0.161
<b>A26</b>	N-[2-(benzenesulfonyl)ethyl]-5-chloro-6-methyl-2-(pyridin-2-yl)pyrimidin-4-amine	-0.228	-0.055	-1923.476	6.195	0.173
<b>A27</b>	N2-[5-chloro-6-methyl-2-(pyridin-2-yl)pyrimidin-4-yl]-N1-[4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]ethane-1,2-diamine	-0.225	-0.055	-1375.105	3.625	0.17
<b>A28</b>	2-{4-[5-chloro-6-methyl-2-(pyridin-2-yl)pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl}ethan-1-ol	-0.186	-0.057	-1430.586	1.133	0.129
<b>A29</b>	6-methyl-N-(2-phenylethyl)-2-(pyridin-2-yl)pyrimidin-4-amine	-0.221	-0.054	-1360.098	3.502	0.167
<b>A30</b>	N-(2-phenylethyl)-2-(pyridin-2-yl)-6-(trifluoromethyl)pyrimidin-4-amine	-0.238	-0.068	-1213.176	7.318	0.17

**Tableau III.7 : Les valeurs énergétiques de 2-pyridyl pyrimidine et ses dérivés**

$\Delta E$  : gap énergétique « HOMO- LUMO » par DFT (Gaussian 09)

**M** : moment dipolaire par DFT (Gaussian 09)

Il est indiqué que si le moment dipolaire total de certaine structure augmente alors sa réactivité moléculaire augmente aussi et par conséquent la structure donnée devient en interaction plus fortement avec d'autres systèmes en solution.

## CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSIONS

---

On remarque que la polarité augmente par rapport au noyau de base et la dérivée la plus polaire est le **N-(2-phenylethyl)-2-(pyridin-2-yl)-6-(trifluoromethyl)pyrimidin-4-amine (composé A30)** avec un moment dipolaire  $M=7.318$  Debye, Donc le composé A30 est le plus soluble dans les solvants polaires que les autres dérivées.

Et le composé **5-chloro-N,N,6-trimethyl-2-(pyridin-2-yl)pyrimidin-4-amine (composé2)** avec un moment dipolaire  $M=0.348$  Debye, Donc le composé A2 est le moins soluble dans les solvants polaires que les autres dérivées.

Et on peut noter que la LUMO la plus basse en énergie est du composé **N-(2-phenylethyl)-2-(pyridin-2-yl)-6-(trifluoromethyl)pyrimidin-4-amine (composéA30)**  $E_{LUMO} = -0.068$  a.u.

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[10] et le plus réactive, ceci est gouverné par le principe de HSAB (Hard Soft Acide and Base).

Le (**composé A28**) est prévu pour être plus réactif chimiquement, car ce composé présente un faible gap énergétique HOMO-LUMO (0.129 a.u.).

Le (**composé A1.**) est prévu pour être moins réactif chimiquement, car ce composé présente un forte gap énergétique HOMO-LUMO (0.177a.u.).

### III.4. Etude des propriétés QSAR d'une série des trente molécules bioactives de dérivés de 2-pyridyl pyrimidine

La relation quantitative structure activité (QSAR) est le processus par lequel la structure chimique est corrélée quantitativement avec un processus bien défini, tel que l'activité biologique ou la réactivité chimique.[11] L'activité biologique peut être exprimée quantitativement par la concentration d'une substance requise pour donner une certaine réponse biologique. L'expression mathématique peut être alors utilisée pour prédire la réponse biologique d'autres structures chimiques [11]. La réactivité chimique peut être exprimée par des propriétés telles que la lipophilicite, la solubilité et la perméabilité.[ 12]

La modélisation de la relation structure-activité quantitative comporte généralement trois étapes : [13]

1. Recueillir ou, si possible, concevoir un ensemble de d'information de produits chimiques.
2. Choisir des descripteurs capables de relier correctement la structure chimique à l'activité biologique.

## CHAPITRE III :RESULTATS ET DISCUSSIONS

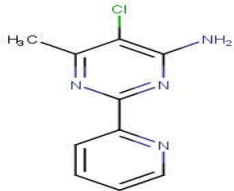
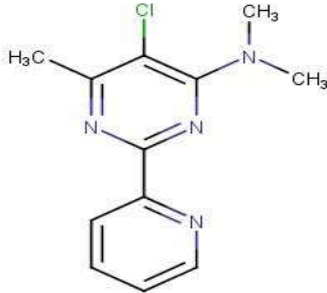
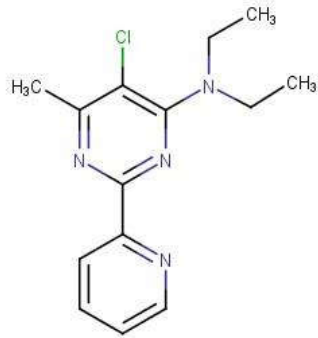
---

3. Appliquer des méthodes statistiques qui corrèlent les changements de structure avec les changements dans l'activité biologique. L'obtention d'un modèle QSAR de bonne qualité avec la capacité de prédire l'activité d'un produit chimique dépend de nombreux facteurs dans l'approche et l'exécution de chacune des trois étapes.

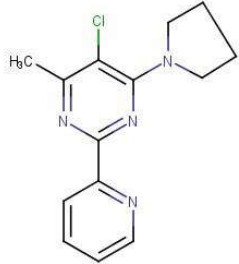
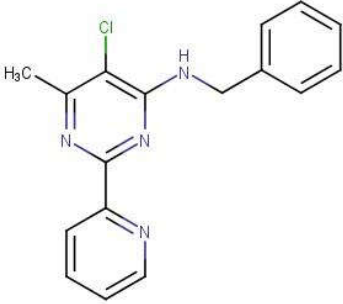
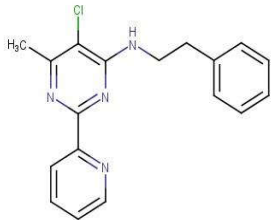
### III.4.1. Sélection d'une série bioactives de 2-pyridyle pyrimidine

Un objectif important de cette étude était d'évaluer le domaine physico-chimique des dérivés de 2-pyridyle pyrimidine rapportés dans la littérature à une activité biologique. Nous avons sélectionné une série bio-actives de dérivés de 2-pyridyl pyrimidine. Les structures des trente de ses molécules bioactives sont représentées dans le **Tableau III.8**

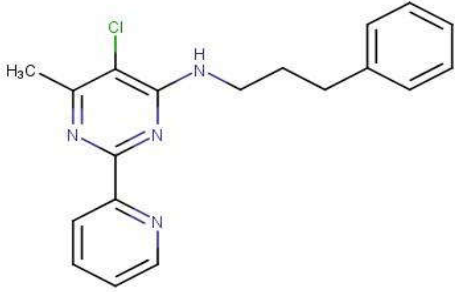
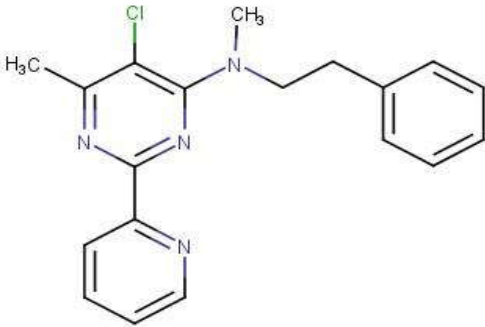
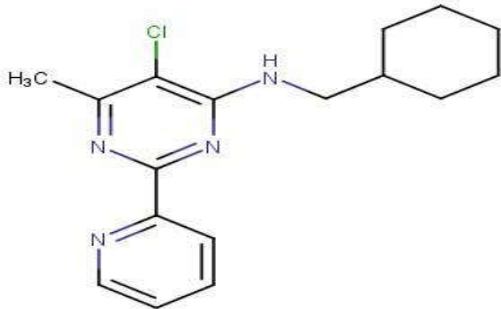
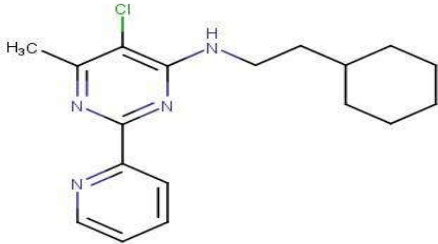
## CHAPITRE III :RESULTATS ET DISCUSSIONS

Composes	Structures	Nom
01		5-chloro-6-methyl-2-(pyridin-2-yl)pyrimidin-4-amine
02		5-chloro-N,N,6-trimethyl-2-(pyridin-2-yl)pyrimidin-4-amine
03		5-chloro-N,N-diethyl-6-methyl-2-(pyridin-2-yl)pyrimidin-4-amine

## CHAPITRE III :RESULTATS ET DISCUSSIONS

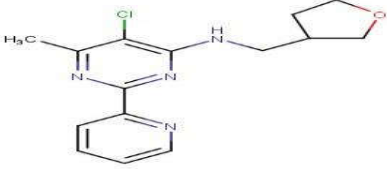
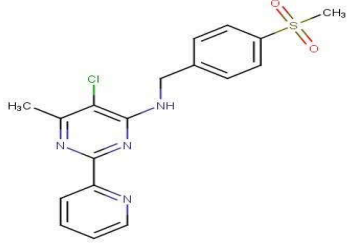
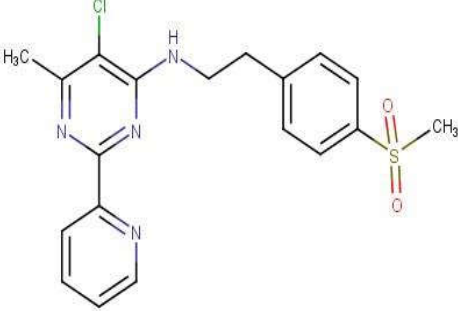
04		5-chloro-4-methyl-2-(pyridin-2-yl)-6-(pyrrolidin-1-yl)pyrimidine
05		N-benzyl-5-chloro-6-methyl-2-(pyridin-2-yl)pyrimidin-4-amine
06		5-chloro-6-methyl-N-(2-phenylethyl)-2-(pyridin-2-yl)pyrimidin-4-amine

## CHAPITRE III :RESULTATS ET DISCUSSIONS

07		5-chloro-6-methyl-N-(3-phenylpropyl)-2-(pyridin-2-yl)pyrimidin-4-amine
08		5-chloro-6-methyl-N-(2-phenylethyl)-2-(pyridin-2-yl)pyrimidin-4-amine
09		5-chloro-N-(cyclohexylmethyl)-6-methyl-2-(pyridin-2-yl)pyrimidin-4-amine
10		5-chloro-N-(2-cyclohexylethyl)-6-methyl-2-(pyridin-2-yl)pyrimidin-4-amine



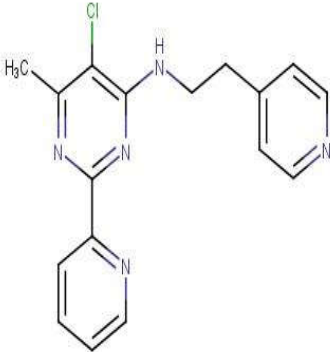
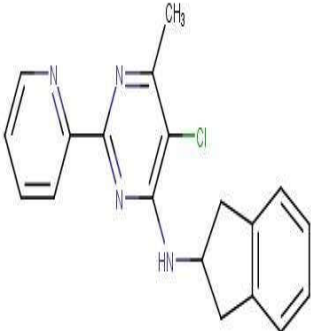
## CHAPITRE III :RESULTATS ET DISCUSSIONS

11		5-chloro-6-methyl-N-[(oxolan-3-yl)methyl]-2-(pyridin-2-yl)pyrimidin-4-amine
12		5-chloro-N-[(4-methanesulfonylphenyl)methyl]-6-methyl-2-(pyridin-2-yl)pyrimidin-4-amine
13		5-chloro-N-[2-(4-methanesulfonylphenyl)ethyl]-6-methyl-2-(pyridin-2-yl)pyrimidin-4-amine

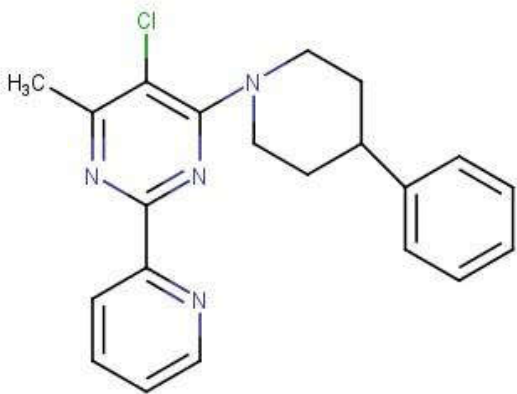
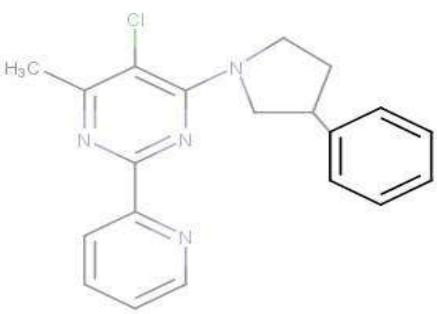
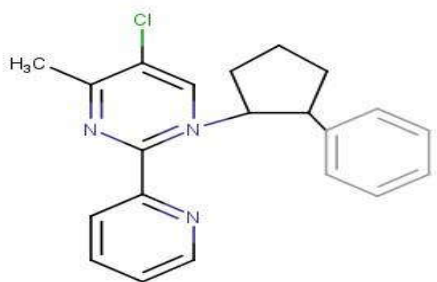
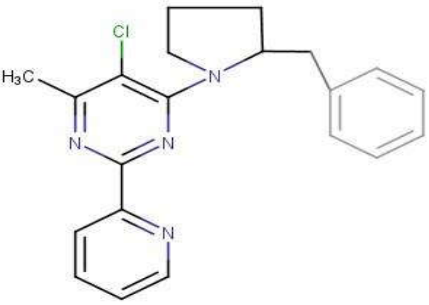
## CHAPITRE III :RESULTATS ET DISCUSSIONS

14		<p>5-chloro-N-[2-(2-chlorophenyl)ethyl]-6-methyl-2-(pyridin-2-yl)pyrimidin-4-amine</p>
15		<p>5-chloro-N-[2-(3-chlorophenyl)ethyl]-6-methyl-2-(pyridin-2-yl)pyrimidin-4-amine</p>
16		<p>5-chloro-N-[2-(3,4-dichlorophenyl)ethyl]-6-methyl-2-(pyridin-2-yl)pyrimidin-4-amine</p>
17		<p>5-chloro-N-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-6-methyl-2-(pyridin-2-yl)pyrimidin-4-amine</p>

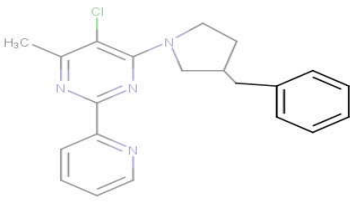
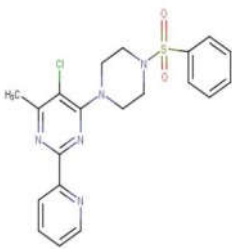
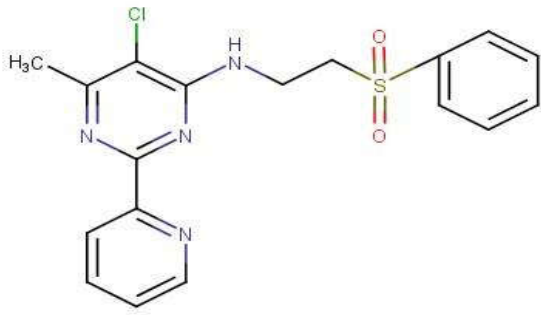
## CHAPITRE III :RESULTATS ET DISCUSSIONS

18		5-chloro-6-methyl-2-(pyridin-2-yl)-N-[2-(pyridin-4-yl)ethyl]pyrimidin-4-amine
19		5-chloro-N-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-6-methyl-2-(pyridin-2-yl)pyrimidin-4-amine

## CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSIONS

20		5-chloro-4-methyl-6-(4-phenylpiperidin-1-yl)-2-(pyridin-2-yl)pyrimidine
21		5-chloro-4-methyl-6-[(3S)-3-phenylpyrrolidin-1-yl]-2-(pyridin-2-yl)pyrimidine
22		5-chloro-4-methyl-1-[(2R)-2-phenylpyrrolidin-1-yl]-2-(pyridin-2-yl)-1 $\lambda^4$ -pyrimidine
23		4-(2-benzylpyrrolidin-1-yl)-5-chloro-6-methyl-2-(pyridin-2-yl)pyrimidine

## CHAPITRE III :RESULTATS ET DISCUSSIONS

24		4-[(3R)-3-benzylpyrrolidin-1-yl]-5-chloro-6-methyl-2-(pyridin-2-yl)pyrimidine
25		4-[4-(benzenesulfonyl)piperazin-1-yl]-5-chloro-6-methyl-2-(pyridin-2-yl)pyrimidine
26		N-[2-(benzenesulfonyl)ethyl]-5-chloro-6-methyl-2-(pyridin-2-yl)pyrimidin-4-amine

## CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSIONS

27		<p>N2-[5-chloro-6-methyl-2-(pyridin-2-yl)pyrimidin-4-yl]-N1-[4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]ethane-1,2-diamine</p>
28		<p>2-{4-[5-chloro-6-methyl-2-(pyridin-2-yl)pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl}ethan-1-ol</p>
29		<p>6-methyl-N-(2-phenylethyl)-2-(pyridin-2-yl)pyrimidin-4-amine</p>
30		<p>N-(2-phenylethyl)-2-(pyridin-2-yl)-6-(trifluoromethyl)pyrimidin-4-amine</p>

**Tableau III.8 :** Structure chimique des dérivés de 2-pyridyle pyrimidine

## CHAPITRE III :RESULTATS ET DISCUSSIONS

Les résultats de calculs des paramètres physicochimiques de cette série sont représentés dans le (Tableau III.9)

	Log P (A°2)	Refractivity (A°3)	Polarisability (A°3)	Mass (uma)	Surface area (Approx) (A°2)	Surface area (Grid) (A°2)	Volume (A°3)
A1	3.90	61.96	23.08	220.66	303.90	397.02	615.97
A2	1	67.93	24.92	234.69	353.58	423.27	666.77
A3	3.23	81.53	30.42	276.77	430.73	487.02	802.98
A4	2.87	79.57	29.65	274.75	379.66	478.49	789.08
A5	3.20	95.49	34.58	310.79	353.20	497.15	845.85
A6	3.45	100.24	36.41	324.81	366.59	503.62	878.22
A7	3.84	104.84	38.25	338.84	434.17	555.12	946.79
A8	3.81	105.54	38.25	338.84	357.25	514.36	909.37
A9	4.08	92.48	35.15	316.83	449.44	545.54	932.71
A10	4.40	97.16	36.99	330.86	476.35	558.03	967.25
A11	1.96	80.35	30.28	290.75	426.16	507.74	830.65
A12	2.13	108.19	37.74	390.89	538.19	620.87	1043.05
A13	1.85	113.91	39.38	402.90	462.42	553.98	993.22
A14	3.22	104.96	38.34	359.26	393.19	515.50	927.99
A15	3.22	104.96	38.34	359.26	396.32	516.34	928.91
A16	3.22	104.96	38.34	359.26	379.36	512.62	904.52
A17	2.45	106.62	38.88	354.84	411.14	532.80	956.75
A18	1.97	96.67	35.70	325.80	374.51	509.15	892.01
A19	3.19	102.46	37.47	336.82	461.39	577.91	970.65
A20	4.05	112.95	41.14	364.88	486.89	602.76	1042.51
A21	3.73	108.28	39.31	350.85	493.70	594.93	1012.73

## CHAPITRE III :RESULTATS ET DISCUSSIONS

A22	3.95	107.99	39.31	350.85	438.97	575.69	990.56
A23	4.20	112.75	41.14	364.88	365.92	545.86	973.88
A24	4.12	112.88	41.14	364.88	410.29	559.27	988.05
A25	2.06	120.91	41.80	429.92	484.55	595.95	1061.44
A26	2.01	109.39	37.55	388.87	518.31	600.96	1029.68
A27	3.45	100.24	36.41	324.81	377.28	508.07	899.73
A28	1.90	94.39	35.31	333.82	450.83	547.64	925.25
A29	3.55	95.45	34.48	290.37	359.54	502.11	858.02
A30	4.66	96.46	34.21	344.34	384.10	517.18	880.64

Tableau III.9: Propriétés QSAR des dérivés de 2-pyridyl pyrimidine

### III.4.2. Résultats et discussions

La polarisabilité augmente relativement avec la taille et le poids moléculaire des molécules étudiées (**Tableau III.9**). Ce résultat est en accord avec la formule de LorentzLorenz qui donne une relation entre polarisabilité, la réfractivité molaire et le volume .

Cette relation montre que la polarisabilité est proportionnelle avec le volume et la masse moléculaire. Par exemple, les composés A12, A20, A 21, A25 et A 26 se sont généralement les composés les plus volumineux, ces composés possèdent des grandes valeurs de polarisabilité (37.74; 41.14 ; 39.31; 41.80; 37.55) et réfractivité molaire (108.19 ; 112.95 ; 108.28 ; 120.91 ; 109.39) .

Le composé A25 est substitué par le plus grand dérivé en volume et en surface dans la série étudiée ; , il possède une grand valeur de la polarisabilité (41.80) et réfractivité molaire (120.91).

Le composé A1 est substitué par le plus petit dérivé en volume et en surface dans la série étudiée, il possède une petite valeur de la polarisabilité (23.08) et réfractivité molaire (61.96).

L'ordre de la polarisabilité est presque le même pour les volumes, mais il est un peu différent pour l'ordre des surfaces ; cela est dû essentiellement au repliement des surfaces de quelque structures par rapport à la majorité des structures étendus.



## CHAPITRE III :RESULTATS ET DISCUSSIONS

---

Les composés, (A2 A4 A11 A12 A13 A17 A18 A25 A26 A28) possèdent des valeurs de log P entre l'intervalle [0-3] : (1 ; 2.87 ; 1.96 ; 2.13 ; 1.85 ; 2.45 ; 1.97 ; 2.06 ; 2.01 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 (A1 A3 A5 A6 A7 A8 A9 A10 A14 A15 A16 A19 A20 A21 A22 A23 A24 A27 A29 A30) ayant un Log P supérieur ( 3.90 ; 3.23 ; 3.20 ; 3.45 ; 3.84 ; 3.31 ; 4.08 ; 4.40 ; 3.22 ; 3.22 ; 3.22 ; 3.19 ; 4.05 ; 3.73 ; 3.95 ; 4.20 ; 4.12 ; 3.45 ; 3.55 ; 4.66) sont plus non polaires et ont une faible solubilité aqueuse.

### III.5. Logiciels utilisés

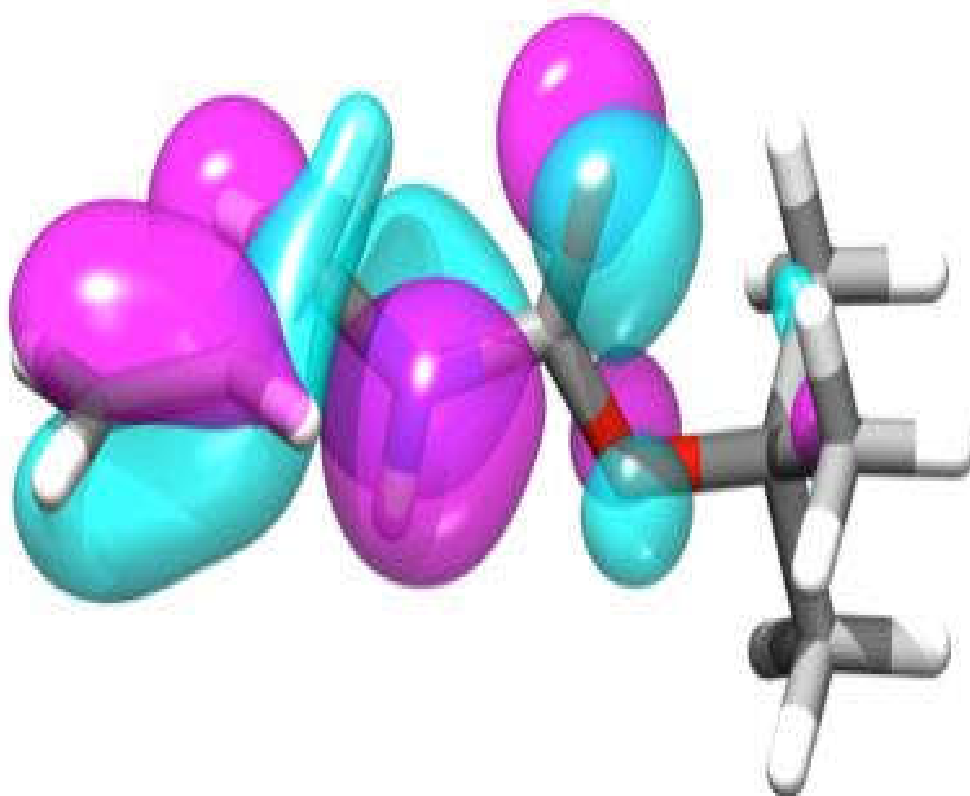
Pour réaliser ce travail nous avons utilisé les logiciels suivants :

- ✓ Hyper Chem (07)
- ✓ Chemdraw (12)
- ✓ Marvin sketch (19.9)
- ✓ Gaussain (09)

### REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] .C.Audouze, Vers une parallélisation par bandes en chimie quantique, Laboratoire de Mathématique, UMR CNRS 8628, Université Paris-Sud, 1-8,2003.
- [2] A.R. Leach, *MolecularModelling: Principles and Applications*, 2001, (ISBN 0-582-38210-6)
- [3] DaanFrenkel, Berend Smit *UnderstandingMolecular Simulation: FromAlgorithms to Applications*, 1996, (ISBN 0-12-267370-0)
- [4]Contribution à l'étude de la stabilité des complexes de « métaux-pyrazoles » par modélisation moléculaire ; introduction/Université Tlemcen, -2011-
- [5]D. Harkati, Thèse de doctorat, Université de Biskra, 2015
- [6] chem.ucalgary.ca ;courses/350/Carey5th ;Ch10.
- [7]socratic.org/questions/53d3c53702bf345ebe2a51f0#179814.
- [8]Martin Pope et Charles E. Swenberg, *ElectronicProcesses in OrganicCrystals and Polymers*, 2nd ed., Oxford Science Publications, Oxford UniversityPress, New York, 1999.
- [9] K. Fukui, *Theory of Orientation and Stereoselection*, Springer-Verlag, New York, 1975.
- [10]G.L. Miessler, D. A. Tarr, *InorganicChemistry*, 2ème édition, Prentice-Hall, USA, 1999.
- [11]Hansen OC. Quantitative structure-activityrelationships (QSAR) and pesticides: Ministry of the Environment, Environmental Protection Agency; 2004.
- [12]Brown AC, Fraser TR. V.—On the connectionbetweenchemical constitution and physiological action. Part. I.—On the physiological action of the salts of the ammonium bases, derivedfromstrychnia, brucia, thebaia, codeia, morphia, and nicotia. *Earth and Environmental Science Transactions of The Royal Society of Edinburgh*. 1868;25(1):151-203.
- [13]Perkins R, Fang H, Tong W, Welsh WJ. Quantitative structure-activityrelationshipmethods: Perspectives on drugdiscovery and toxicology. *EnvironmentalToxicology and Chemistry*. 2003;22(8):1666-79.

# CONCLUSION GENERALE



# CONCLUSION GENERALE

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.

Les descripteurs utilisés dans cette étude ont été calculés par la méthode DFT avec la fonction B3LYP et la méthode HF/ab initio associée à des ensembles des bases (6-31G ; 6-31G+ (d,p) ; 6-311G++(d,p)).

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.

Le composé 2-{4-[5-chloro-6-méthyl-2-(pyridin-2-yl)pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl}éthan-1-ol, est le plus actif chimiquement dans tous les systèmes cela explique par le plus faible gap énergétique HOMO-LUMO.

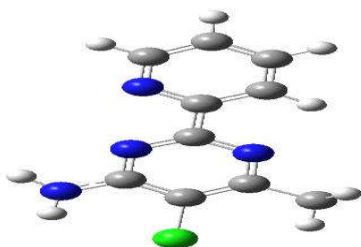
Le composé N-(2-phényléthyl)-2-(pyridin-2-yl)-6-(trifluorométhyl)pyrimidin-4-amine est le plus soluble dans les solvants polaires que les autres dérivées, car ce composé présente un plus fort moment dipolaire.

Le composé 4-[4-(benzènesulfonyl)piperazin-1-yl]-5-chloro-6-méthyl-2-(pyridin-2-yl)pyrimidine possède généralement une bonne absorption intestinale, en raison d'un bon équilibre entre la solubilité et la perméabilité par diffusion passive.

L'étude qualitative de la relation structure-propriétés a été réalisée sur les dérivés de 2-pyridyl pyrimidine. 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 conséquent sur leurs propriétés pharmacologiques.

# ANNEX

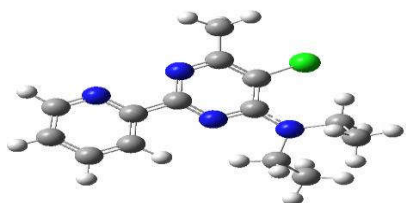
composé 01



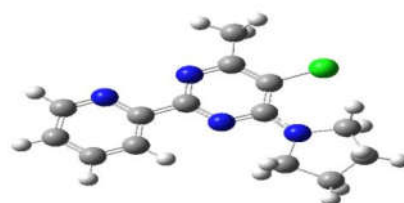
composé 02



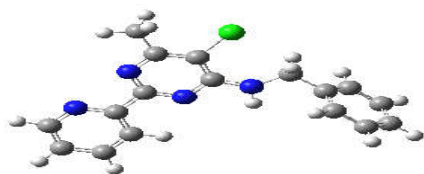
composé 03



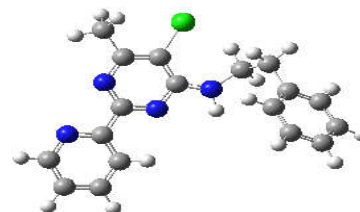
composé 04



composé 05



composé 06



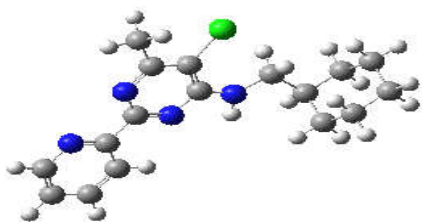
composé 07



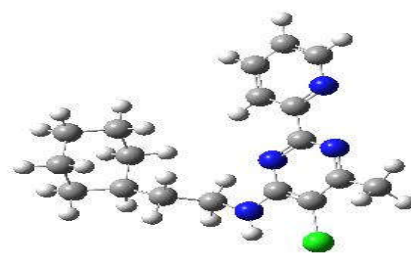
composé 08



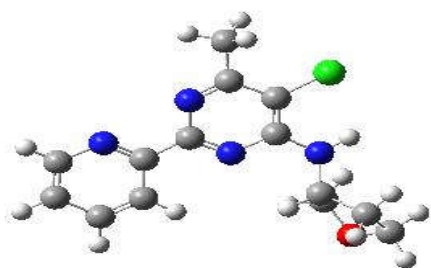
composé 09



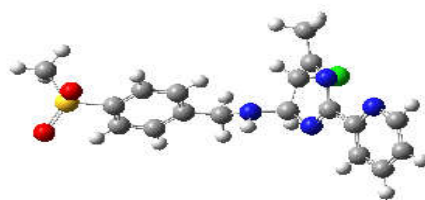
composé 10



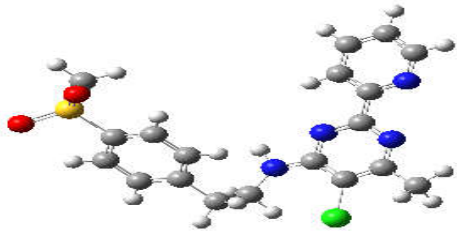
composé 11



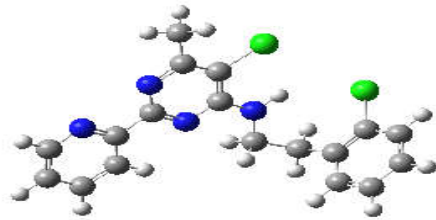
composé 12



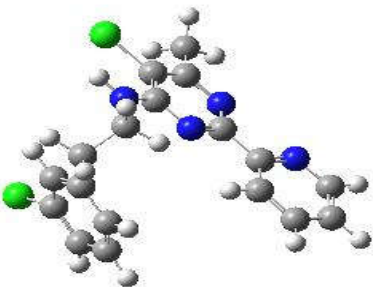
composé 13



composé 14



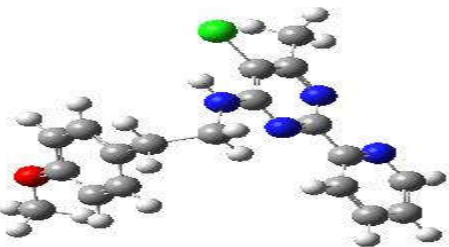
composé 15



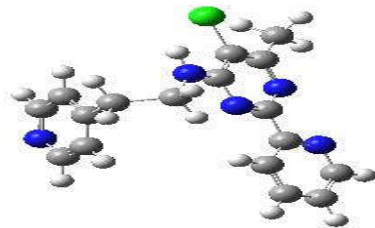
composé 16



composé 17

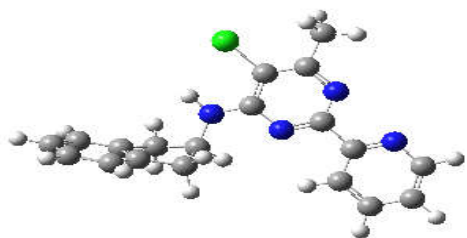


composé 18

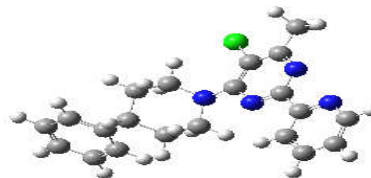




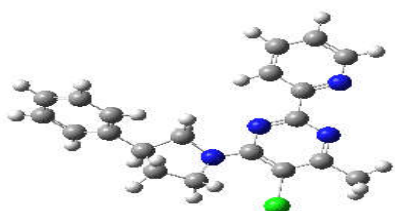
composé 19



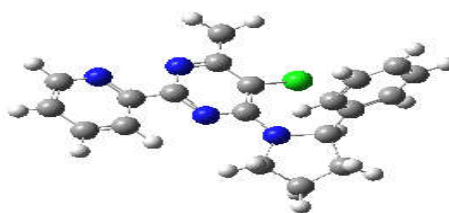
composé 20



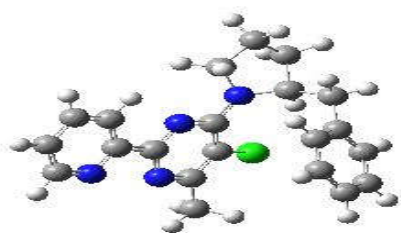
composé 21



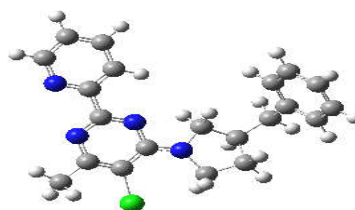
composé 22



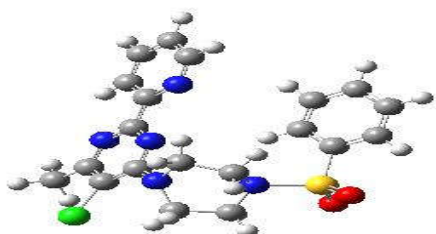
composé 23



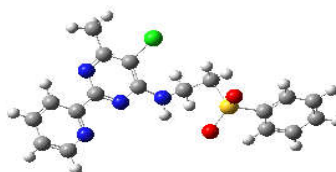
composé 24



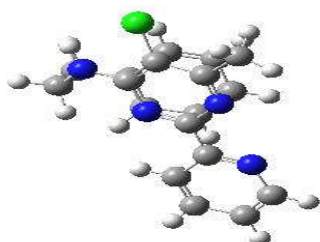
composé 25



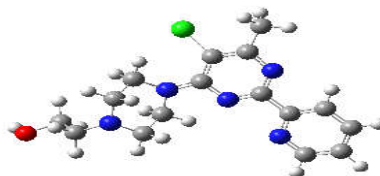
composé 26



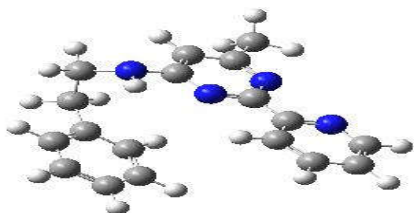
composé 27



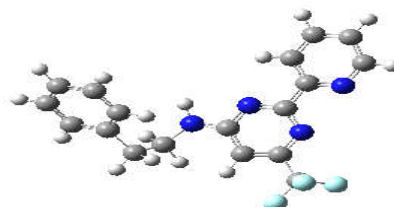
composé 28



composé 29



composé 30



## Résumé

Dans ce travail, une recherche fondamentale et originale sur l'hétérocycle 2pyridyl pyrimidine est réalisée dans le but est de prédire de la réactivité et de l'activité biologique du composé étudié et ses dérivés. Les méthodes de modélisation moléculaire utilisées dans notre travail sont : HF(6-31G ; 6-31G+ (d,p) ; 6-311G++(d,p)) DFT(B3LYP)(6-31G ; 6-31G+ (d,p) ; 6-311G++(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 influe sur les paramètres électroniques et énergétiques de noyau de base 2pyridyl pyrimidine.

En effet, cette étude nous permet de prédire la réactivité chimique des dérivés de noyau de base . Une étude qualitative de la relation structure -activité a été effectuée également pour une série de 30 molécules bioactives de dérivés des 2-pyridyl pyrimidine. Les molécules utilisées dans cette étude possèdent des activités pharmacologiques.

**Mot clé :** QSAR ,pyrimidine ,modélisation moléculaire , DFT, HF, activité biologique.

## Abstract

In this work a fundamental and original research on the 2pyridyl pyrimidine heterocyclic, the aim is to predict the reactivity and biological activity of the compound studied and its derivatives. The molecular modeling methods used in our work are: HF(6-31G ; 6-31G+ (d,p) ; 6-311G++(d,p)) DFT(B3LYP) (6-31G ; 6-31G+ (d,p) ; 6-311G++(d,p)). These methods were used to determine the structural parameters, electronics and energy associated with molecules studied. The nature of such substituent affects the electronic and energy parameters of basic core of 2-pyridyl pyrimidine.

Indeed, this study allows us to predict the chemical reactivity of basic core derivatives. A qualitative study of the structure-activity relationship was also carried out for a series of 30 bioactive molecules of 2-pyridyl pyrimidine derivatives. The molecules used in this study have pharmacological activities.

**Key words:** QSAR, pyrimidine, molecular modeling, DFT, HF, biological activity

## ملخص

في هذا العمل ، تم إجراء بحث أساسي وأصلي على الحلقة غير المتجانسة 2 pyridyl pyrimidine من أجل التنبؤ بالتفاعلية والنشاط البيولوجي للمركب المدروس ومشتقاته. طرق النمذجة الجزيئية المستخدمة في عملنا هي HF(6-31G ; 6-31G+ (d,p) ; 6-311G++(d,p)) DFT(B3LYP) (6-31G ; 6-31G+ (d,p) ; 6-311G++(d,p)). تم استخدام هذه الطرق لتحديد المعلمات الهيكلية والإلكترونية والطاقة المرتبطة بالجزيئات المدروسة. تؤثر طبيعة النوع البديل على المعلمات الإلكترونية والطاقة لنواة قاعدة pyridyl pyrimidine.2

في الواقع ، تسمح لنا هذه الدراسة بالتنبؤ بالتفاعل الكيميائي لمشتقات النواة الأساسية. كما تم إجراء دراسة نوعية للعلاقة بين التركيب والنشاط لسلسلة من 30 جزيئاً نشطاً بيولوجياً من مشتقات 2-بيريميدين بيريميدين. الجزيئات المستخدمة في هذه الدراسة لها أنشطة دوائية.

**الكلمات المفتاحية:** QSAR ، بيريميدين ، النمذجة الجزيئية ، DFT ، HF ، النشاط البيولوجي.