

# THÈSE

## En vue de l'obtention du Diplôme de Doctorat en Sciences

*Présentée par :*  
**DERMECHE Keltoum**

### *Intitulée*

**Etude in silico de la thalidomide : Apport de la modélisation moléculaire**

*Faculté* : Sciences de la nature et de la vie  
*Département* : Biotechnologie  
*Spécialité* : Biotechnologie  
*Option* : Biotechnologie

*Devant le Jury Composé de :*

<i>Membres de Jury</i>	<i>Grade</i>	<i>Qualité</i>	<i>Domiciliation</i>
M <sup>r</sup> DJABEUR Abderrezak	Professeur	Président	USTO-MB
M <sup>r</sup> TCHOUAR Nouredine	Professeur	Encadreur	USTO-MB
M <sup>r</sup> BOUDJEMA Abdallah	Professeur	Examineur	USTO-MB
M <sup>r</sup> BELHAKEM Mostefa	Professeur	Examineur	Univ-Mostaganem
M <sup>r</sup> MEKELLECHE Sidi Mohamed	Professeur	Examineur	Univ-Tlemcen
M <sup>r</sup> CHAHROUR Fayçal	MCA	Examineur	Université Oran I ABB

*Année Universitaire : 2016 -2017*

## **Remerciements**

*Louange à Dieu, celui qui m'a prêté la force, le courage et la volonté dans l'élaboration de cette thèse.*

*Les travaux présentés dans cette thèse ont été menés essentiellement au Laboratoire de Modélisation et d'Optimisation des Systèmes Industriels (LAMOSI) de l'université des sciences et de la technologie d'Oran-Mohamed Boudiaf- (USTO-MB).*

*Je tiens tout d'abord à exprimer toute ma reconnaissance et ma gratitude à mon directeur de thèse **Pr TCHOUAR Nouredine** pour ses efforts, son soutien, son esprit critique vis-à-vis de mon travail, Mes vifs remerciements pour son encadrement scientifique, ses conseils, ses commentaires et ses corrections ont été très précieux pour mener à bien ce travail. Aucune expression de gratitude ne sera suffisante pour vous exprimer mon respect et ma reconnaissance.*

*Mes remerciements à **M<sup>r</sup>. DJABEUR Abderrezak**, Professeur à l'Université des sciences et de la technologie-Mohamed Boudiaf-Oran, qui m'a fait l'honneur d'accepter de présider le jury de cette thèse, qu'il trouve ici l'expression de mes meilleures considérations.*

*J'exprime ma profonde et respectueuse gratitude à **M<sup>r</sup>. BELHAKEM Mostefa**, Professeur à l'université Abdelhamid Ibn Badis de Mostaganem, d'avoir consacré du temps pour examiner ce travail et pour m'avoir fait l'honneur de sa présence à ma soutenance.*

*Mes sincères remerciements à **M<sup>r</sup>. MEKELLECHE Sidi Mohamed**, Professeur à l'Université à l'université Abou- Bekr Belkaïd de Tlemcen, pour avoir accepté d'illuminer ce travail en l'ayant examiné. Veuillez accepter Monsieur le témoignage de ma reconnaissance et de mon respectueux hommage.*

*J'adresse mes vifs remerciements à **M<sup>r</sup>. BOUDJEMA Abdellah**, Professeur l'Université des sciences et de la technologie-Mohamed Boudiaf-Oran, pour m'avoir honoré d'examiner ce travail.*

*Je remercie également très chaleureusement **M<sup>r</sup>. CHAHROUR Fayçal**, Maître de conférences classe A à l'Université d'Oran Ahmed Ben Bella 1, d'avoir accepté avec une grande amabilité de faire partie de ce jury pour examiner cette thèse.*

Je tiens à remercier vivement **M<sup>r</sup>. BELAIDI Salah**, Professeur à l'université Med Khider de Biskra pour l'intérêt qu'il a manifesté à l'égard de mes recherches.

J'exprime également mes sincères remerciements à **M<sup>r</sup> BENTAYEB Kamel** et **M<sup>r</sup> Toufik Salah** qui ont assuré que ce travail se déroule dans les meilleures conditions.

Mes remerciements à tous les collègues du travail et l'équipe du laboratoire de Modélisation et d'Optimisation des Systèmes Industriels (LAMOSI) et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail. Je ne saurais de les nommer de peur d'en oublier.

Je suis très reconnaissante envers **mes parents**, qui m'ont encouragé à être ce que je suis, avec tant d'encouragements et d'amour, le secret de ma fierté et le soleil qui a éclairé ma vie.

Enfin, il est très difficile pour moi de parler de toi **mon mari**, l'ange de ma vie. Les paroles ne suffisent pas pour exprimer mes remerciements.... Merci énormément pour ta patience, ton soutien moral, tes conseils précieux.



## *Dédicaces*

*Je tiens à dédier ce travail :*

*À mes chers parents : Larbi et Torkia*

*À mon mari : Rachid*

*À ma sœur : Ithem*

*À mes frères : Tarik et Sofiane*

*À mes chère petits : Zakaria et Mousoud*

*À toute ma famille*

*À tous ceux qui me sont chers*



***Table des matières***

LISTE DES TABLEAUX ..... i  
LISTE DES FIGURES ..... ii  
LISTE DES ABREVIATIONS ..... iv  
INTRODUCTION GENERALE..... 1

***CHAPITRE I***

***Revue Bibliographique***

I. La thalidomide ..... 4  
    I.1. Généralité ..... 4  
    I.2. Chiralité et énantiomères ..... 4  
    I.3. Propriétés pharmacologiques ..... 6  
        I.3.1. Propriétés chimiques ..... 6  
        I.3.2. Propriétés physiques ..... 6  
    I.4. Propriétés pharmacodynamiques ..... 7  
        I.4.1. Propriétés hypnotiques ..... 7  
        I.4.2. Anti-inflammatoires ..... 7  
        I.4.3. Immunomodulation ..... 7  
        I.4.4. Angiogénèse ..... 8  
        I.4.5. Mécanismes anti-tumoraux ..... 9  
    I.5. La tératogénèse et les malformations ..... 9

II. Les cytokines .....	11
II.1. Les propriétés générales des cytokines.....	11
II.2. Classification des cytokines .....	12
II.3. Les cytokines pro-inflammatoires : Tumor Necrosis Factor- (TNF- ).....	12
II.3.1. Le TNF- .....	12
II.3.2. Structure du TNF- .....	12
II.3.3. Origine et synthèse du TNF- .....	13
II.3.4. Effets biologiques .....	14

## **Matériels et Méthodes**

### **CHAPITRE II**

#### ***Aspects théoriques de la modélisation***

II .1. Introduction .....	15
II.2. Méthodes de la modélisation moléculaire .....	16
II.2.1. La mécanique quantique (MQ) .....	16
II.2.1.1. Equation de Schrödinger .....	16
II.2.1.2. Les méthodes ab initio .....	18
II.2.1.3. La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) .....	18
II.2.1.4. Les méthodes semi-empiriques .....	19

II.2.2. La mécanique moléculaire (MM) .....	19
II.2.2.1. Fonction d'énergie potentielle .....	20
II.2.2.2. Champ de force en mécanique moléculaire.....	21
II.2.2.3. Energie d'interaction entre atomes liés .....	22
II.2.2.3.1. Energie d'élongation (stretching) .....	22
II.2.2.3.2. Déformation des angles de valences (bending) .....	22
II.2.2.3.3. Energie de torsion .....	23
II.2.2.4. Energie d'interaction entre atomes non liés .....	23
II.2.2.4.1. Energie de Van der Waals .....	24
II.2.2.4.2. Interactions électrostatiques .....	24
II.2.2.4.3. Energie de liaison hydrogène.....	25
II.3. Les approches théoriques pour l'étude de la réactivité chimique.....	25
II.3.1. Théorie des orbitales moléculaires frontières OMF .....	25
II.3.1.1. Principe des OMF .....	26
II.3.1.2. Les principales hypothèses de la théorie OMF .....	27
II.4. Concepts chimiques et Indices de réactivité globaux .....	27
a) Potentiel chimique électronique $\mu$ .....	27
b) Dureté globale et mollesse globale .....	27
c) Indice d'électrophilie globale .....	28
II.5. Assembler toutes les méthodes ensembles .....	29

**CHAPITRE III**

*Etude de la relation structure/activité*

III.1. Introduction .....	31
III.2. Historique .....	32
III.3. Relation quantitative structure-activité (QSAR) .....	33
III.3.1. Paramètres biologiques .....	34
III.3.2. Descripteurs moléculaires .....	35
III.3.2.1. Surface moléculaire : (SAG) .....	35
III.3.2.2. Volume moléculaire : (V) .....	35
III.3.2.3. Energie d'hydratation : (HE) .....	35
III.3.2.4. Coefficient de partition : (Log P) .....	36
III.3.2.5. Réfractivité molaire: (MR) .....	37
III.3.2.6. Polarisabilité : (Pol) .....	38
III.3.3. Les techniques de QSAR .....	38
III.3.4. Les paramètres utilisés dans l'étude QSAR .....	39
III.3.4.1. Les paramètres électroniques .....	39
III.3.4.2. Les paramètres d'hydrophobicités .....	39
III.3.4.3. Les paramètres stériques .....	39
III.3.5. Les applications de l'étude QSAR .....	40
III.3.6. Méthodes d'analyse des données .....	40

III.3.7. Régression linéaire multiple (RLM) .....	41
III.3.8. Tests et coefficients de la signification globale de la régression .....	42
a. Test Fischer-Snedecor (F) .....	43
b. Coefficient de détermination ( $R^2$ ).....	43
c. Coefficient de corrélation (R) .....	43
d. Ecart-type (s).....	43
III.3.9. Le choix du meilleur modèle .....	44
III.3.10. Validation du modèle .....	44

## **Résultats et Discussions**

### **CHAPITRE IV**

#### ***Etudes des propriétés structurales, électroniques et vibrationnelles de la thalidomide***

IV.1. Optimisation des géométries.....	45
IV.2. Les valeurs énergétiques.....	47
IV.3. Potentiel électrostatique moléculaire de surface (MESP) .....	48
IV.4. Les charges NBO et les charges Mulliken.....	50
IV.5. Etude des orbitales moléculaires .....	54
IV.6. Prédiction du caractère électrophile/nucléophile.....	57
IV. 7. Etude des propriétés vibrationnelles par la spectroscopie Raman.....	57

IV. 7.1. Modes de vibration de la thalidomide .....	58
V. 7.1.1. Vibration de C-H / N-H .....	58
IV. 7.1.2. Vibration C-C .....	59
IV. 7.1.3. Vibration C=O .....	59
IV.7.1.4. Vibration C-N.....	59
IV.8. Conclusion .....	60

**CHAPITRE V**

***Etude Qualitative et Quantitative des Relations Structure-Activités  
des dérivés de la thalidomide***

V.1. Introduction .....	63
V.2. Données expérimentales .....	63
V.3. Etude des propriétés physico-chimiques des dérivés de la thalidomide .....	65
V.4. Interprétation des résultats.....	67
V.5. Etude quantitative des relations structure-activité QSAR.....	68
V.6. Conclusion.....	72
CONCLUSION GENERALE .....	73
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	75

ANNEXE

*Liste des Tableaux*

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

**Tableau 2:** Table d'analyse de la variance.

**Tableau 3:** Les valeurs énergétiques et moments dipolaires d'énantiomères de la thalidomide par HF et DFT.

**Tableau 4:** Les charges NBO d'énantiomères S et R de la thalidomide.

**Tableau 5:** Les descripteurs chimiques intramoléculaires (en eV) d'énantiomères R et S de la thalidomide.

**Tableau 6:** Comparaison entre les fréquences Raman expérimentales et calculées par les méthodes ab initio/HF et DFT/B3LYB d'énantiomères R et S de la thalidomide.

**Tableau 7:** L'activité biologique de la série des dérivés de thalidomides étudiée.

**Tableau 8:** Paramètres physicochimiques des dérivés de la thalidomide.

**Tableau 9:** L'activité inhibitrice contre l'inflammation expérimentale, prédite et résiduelle de la thalidomide et ses dérivés.

**Tableau 10:** Les paramètres de validation croisée.

*Liste des Figures*

**Figure 1** : Structure des énantiomères de la thalidomide.

**Figure 2** : Formule développée de la thalidomide.

**Figure 3** : Impact de la thalidomide en termes d'inhibition et d'augmentation de différentes cytokines et facteurs de croissance.

**Figure 4** : Principaux modes d'action de la thalidomide.

**Figure 5** : Exemple de malformations provoquées par la thalidomide ; orteil surnuméraire sur le pied et bras.

**Figure 6** : Atteinte de l'oreille.

**Figure 7** : Atteint de l'œil: microphthalmie.

**Figure 8** : Mode d'action des cytokines

**Figure 9** : Structure tridimensionnelle du TNF- $\alpha$ .

**Figure 10** : Les sources cellulaires du TNF- $\alpha$ .

**Figure 11** : Représentation mécanique d'une structure moléculaire.

**Figure 12** : Représentation des paramètres pris en compte dans le calcul d'énergie.

**Figure 13** : Anatomie d'un champ de force de mécanique moléculaire.

**Figure 14** : Elongation entre deux atomes.

**Figure 15**: Représentation des interactions intramoléculaires à trois corps (angle de valence).

**Figure 16** : Angle dièdre formé par les atomes 1-2-3-4.

**Figure 17** : Interaction électrostatique entre deux atomes.

**Figure 18** : Modèle d'étude quantitative des relations structure/activité (QSAR).

**Figure 19** : La liaison hydrogène.

**Figure 20** : Polarité des différents milieux cellulaires.

**Figure 21** : Conformation 3D de la thalidomide énantiomère R (GaussView 5.09).

**Figure 22** : Conformation 3D de la thalidomide énantiomère S (GaussView 5.09).

**Figure 23**: Représentation des surfaces potentielles électrostatiques moléculaires d'énantiomères de la thalidomide R et de S par HF et DFT.

**Figure 24** : Charges NBO et Mulliken obtenus par les méthodes ab initio/ HF et DFT d'énantiomère R.

**Figure 25** : Charges NBO et Mulliken obtenus par les méthodes ab initio/ HF et DFT d'énantiomère S.

**Figure 26** : Les orbitales HOMO, LUMO et leur écart d'énergie ( $\Delta E$ ) obtenus par les méthodes ab initio / HF (6-31G+ (d, p)).

**Figure 27**: Les orbitales HOMO, LUMO et leur écart d'énergie ( $\Delta E$ ) obtenu par les méthodes DFT/B3LYP (6-31G+ (d, p)).

**Figure 28** : Spectres Raman expérimental et théorique.

**Figure 29** : La courbe de la régression linéaire des valeurs prédites en fonction des valeurs expérimentales de  $\log(1/IC_{50})$ .

**Figure 30** : Représentation graphique des valeurs résiduelles en fonction des valeurs expérimentales de  $\log(1/IC_{50})$ .

*Liste des Abréviations*

**A.u:** Unité Atomique

**ADME:** Absorption, Distribution, Métabolisme et Excrétion

**AM1:** Austin Model 1

**B3LYP:** Trois Paramètres Hydrides de Becke

**CHARMM:** Mécanique Macromoléculaire de la Chimie d'Harvard

**CNDO:** Négligence complète différentiel de l'Overlap

**D:** Moment dipolaire

**DFT:** Théorie de densité fonctionnelle

**E:** Energie

**EA:** Affinité électronique

**GROMOS:** Programme de simulation moléculaire de Groningue

**HBA:** Accepteur de liaison hydrogène

**HBD:** Donneur de liaison hydrogène

**HF:** Hartree-Fock

**HOMO:** Orbitale Moléculaire plus Haute Occupée

**IFN:** Interférons

**IL :** Interleukines

**IP :** Potentiel d'ionisation

**LCAO:** Combinaison Linéaire d'Orbitales Atomiques

**Log P:** Coefficient de Partage

**LUMO:** Orbitale Moléculaire plus basse Occupée

**MM:** Mécanique Moléculaire

**MPA:** Analyse de la population de Mulliken

**MQ:** Mécanique Quantique

**MR:** Réfractivité molaire

**MV:** Volume moléculaire

**MW:** Masse moléculaire

**NBO:** Analyse de liaison naturelle.

**OM:** Orbitale Moléculaire.

**PE:** Erreur de prédiction.

**Pol:** Polarisabilité

**PRESS:** Somme des carrés résiduels.

**QSAR:** Relation qualitative structure-activités

**RML:** Régression Multilinéaire.

**SAG:** Surface grille

**TD:** Thalidomide

**TNF- $\alpha$ :** Facteur de nécrose tumorale alpha

**E:** Gap énergétique

**$\chi$ :** Dureté chimique

**$\mu$ :** Potentiel chimique

**$\sigma$ :** Electrophilie



# ***INTRODUCTION GENERALE***

Le drame de la thalidomide restera sans nul doute un des faits marquants de l'histoire du médicament. Mis sur le marché en 1953 par Ciba, une société pharmaceutique Suisse, puis en 1954 par Chemie Grünenthal, une compagnie pharmaceutique allemande (**Eriksson et al., 2001**). Ce médicament a été prescrit comme anti-nauséux et sédatif hypnotique efficace destiné à la femme enceinte afin de soulager les nausées matinales, il engendra de nombreuses malformations chez les nouveau-nés. Cet effet tératogène (**Sardou, 2014**) sévère a été attribué à S énantiomères de la thalidomide et pouvait souvent entraîner la mort du fœtus alors que l'énantiomère R avait l'effet thérapeutique (**Gordon et al., 1981**).

Quelques années plus tard, la découverte fortuite de l'efficacité de la thalidomide sur l'érythème noueux lépreux offre une seconde chance à la molécule, qui bénéficie d'un regain d'intérêt. Peu à peu, de nouvelles propriétés lui sont reconnues, notamment prescrite comme immun modulateur, anti inflammatoire et anti angiogenèse (**Monaco, 2000**), l'exemple qui montre l'importance de la chiralité dans les processus biologiques.

Actuellement, étant donné que deux énantiomères peuvent avoir des comportements totalement différents, la séparation chirale est devenue un sujet d'intérêt croissant dans de nombreux domaines tels que la pharmacie clinique, le contrôle qualité des médicaments et des aliments, l'environnement ou encore en biochimie (**Haroun, 2007**).

Le développement 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 de mieux appréhender les problèmes liés au domaine moléculaire : la modélisation moléculaire (**Derty, 1999 et Belaidi, 2004**).

La modélisation moléculaire regroupe les techniques de visualisation, de manipulation, d'analyse et de calcul de la structure spatiale (**Leach, 1996; Chermette, 1993; Marshall, 1995 et Graham, 2003**). Elle est de plus en plus utilisée aujourd'hui pour étudier, la réactivité chimique (**Andricioaeiet al., 2001**) et 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. Ainsi de nombreux études théoriques utilisent ces techniques, pour guider ou expliciter des observations expérimentales (**Archer et al., 2007**).

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) (**Bultinck et al., 2004**).

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 (**Aurélié, 2008**).

Ce travail de recherche se place dans le contexte d'une étude fondamentale et originale sur la thalidomide. Le principal objectif de ce travail est l'étude des propriétés structurales, électroniques et vibrationnelles d'énantiomères S et R de la thalidomide par deux méthodes de calcul ainsi que, la détermination des propriétés influant sur l'activité biologique et prédire l'activité des dérivés de thalidomide qui n'ont pas encore été synthétisés (en calculant les propriétés théoriquement et les remplacées dans le modèle pour calculer l'activité).

Dans cette thèse, l'approche de modélisation moléculaire a été utilisée pour l'étude des propriétés structurales, électroniques et vibrationnelles d'énantiomères R et S du noyau de base thalidomide pour présenter la conformation moléculaire la plus stable et également définira la meilleure méthode ainsi que la base nécessaire pour étudier la réactivité chimique de cette dernière. Une étude qualitative sur les relations structure-propriétés des dérivés de série bioactive de thalidomide a été réalisée.

Le manuscrit de cette thèse est présenté en quatre chapitres :

Le premier chapitre est consacré à la revue bibliographique, nous rappellerons tout d'abord quelques généralités sur la thalidomide. Puis, nous évoquerons les données essentielles sur les cytokines ou nous décrirons le facteur de nécrose tumorale TNF- $\alpha$ .

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

Le troisième chapitre, nous présenterons des généralités sur la méthode de corrélation quantitative (QSAR).

Le quatrième chapitre, nous analyserons les résultats de nos calculs, comporte l'étude des propriétés structurales, électroniques et vibrationnelles d'énantiomères R et S du noyau de base de la thalidomide pour présenter la conformation moléculaire la plus stable et également définira la meilleure méthode ainsi que la base nécessaire pour étudier la réactivité chimique de cette dernière. Dans ce chapitre, nous présenterons les résultats d'une étude comparative sur deux méthodes utilisées dans le calcul, la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) et l'ab-initio HF. (*Travail a été publié dans: Quantum Matter, Vol. 6, 1-7, 2017*).

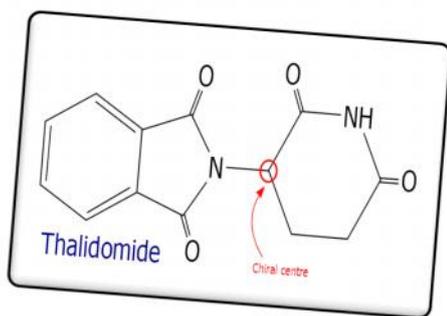
Dans le cinquième chapitre, nous présenterons également une étude qualitative sur la relation structure-activité de dérivés de la thalidomide. Nous présenterons la méthodologie de l'étude QSAR et la description de la méthode statistique utilisée (MLR), ainsi que, le développement du modèle statistique d'activité biologique.

Nous terminerons notre travail par une conclusion dans laquelle les principaux résultats obtenus sont répertoriés et des perspectives envisagées.

Un objectif important de cette étude était d'évaluer des relations entre les structures et les propriétés physico-chimiques associées d'une série sélectionnée des dérivés de la thalidomide rapportés dans la littérature et qui ont une activité biologique. (*Travail a été publié dans: Journal of Bionanoscience, Vol. 9, 1-6, 2015*).

# Chapitre I

## Revue Bibliographique



# **CHAPITRE I : Revue Bibliographique**

## **Plan**

### ***I. La thalidomide***

#### ***I.1. Généralité***

#### ***I.2. Chiralité et énantiomères***

#### ***I.3. Les propriétés pharmacologiques***

##### ***I.3.1. Propriétés chimique***

#### ***I.4. Propriétés pharmacodynamique***

##### ***I.4.1. Propriétés hypnotiques***

##### ***I.4.2. Anti-inflammatoires***

##### ***I.4.3. Immuno-modulation***

##### ***I.4.4. Angiogénèse***

##### ***I.4.5. Mécanismes anti-tumoraux***

#### ***I.5. La tératogénèse et les malformations***

### ***II. Les cytokines***

#### ***II.1. Les propriétés générales des cytokines***

#### ***II.2. Classification des cytokines.***

#### ***II.3. Les cytokines pro-inflammatoires : Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )***

##### ***II.3.1. Le TNF- $\alpha$***

##### ***II.3.2. Structure du TNF- $\alpha$***

##### ***II.3.3. Origine et synthèse du TNF- $\alpha$***

##### ***II.3.4. Effets biologiques***

## I. La thalidomide

### I.1.Généralité

Bien que l'histoire connaisse quelques variantes dans la littérature, il ressort qu'en 1953 la thalidomide a été synthétisée par la firme suisse CIBA, puis en 1954 par une société pharmaceutique allemande Chemie Grünenthal, qui a repris les recherches sur cette molécule (**Eriksson et al., 2001**). Sachant qu'à l'époque les hypnotiques sont essentiellement représentés par les barbituriques dont la sécurité est moindre. En 1957, la firme Chemie Grunenthal décide de commercialiser la thalidomide à cet usage, sous l'appellation de Contergan® (**Hales, 1999**) comme un médicament hypnotique, sédatif et antiémétique.

Puis retirée du marché en 1961, en raison de sa très haute tératogénicité humaine phocomélie chez les nouveaux-nés dont la mère avait été traitée par la thalidomide comme sédatif racémique au cours de leur grossesse (**McBride, 1961 ; Lenz, 1961-1988**). Elle existe sous forme de mélange d'énantiomères R et S (**Stirling, 2000**).

Dès 1966, la thalidomide est redevenue d'actualité du fait de ses propriétés immunosuppressives ou modulatrices liées à des effets anti-inflammatoires, immunologiques et anti-angiogéniques, en particulier dans l'inhibition de la production de Tumornecrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), elle est utilisée dans le traitement de l'érythème noueux lépreux pour lequel elle a reçu l'autorisation de la Food and Drug Administration (FDA) (**Iyer et al., 1971**), de la polyarthrite rhumatoïde (PR) (**Huizinga et al., 1996 ; Stamble et al., 1998.**), de la spondylarthrite ankylosante (SPA) (**Breban et al., 1999**) et dans le traitement des myélomes réfractaires (**Singhal et al., 1999**).

### I.2.Chiralité et énantiomères

La chiralité moléculaire joue un rôle clef dans la science et la technologie; la vie elle-même en dépend puisqu'un grand nombre de fonctions biologiques et physiologiques reposent sur la reconnaissance moléculaire générée par la chiralité (**Kirkiacharian, 2005**).

Les sucres ou les acides aminés sont des molécules chirales existent à l'état naturel sous la forme d'un énantiomère unique (**Roche, 2008**). La plupart des phénomènes physiologiques proviennent d'interactions moléculaires très précises, dans lesquelles les molécules chirales réceptrices parviennent à distinguer deux molécules énantiomères de différentes façons.

En effet, la notion d'énantiomères découle de la définition de la chiralité: « Se dit d'une des entités moléculaires qui sont l'image l'une de l'autre dans un miroir et qui ne sont pas superposables » (Panico et al., 1995).

Le terme « énantiomère » s'emploie uniquement pour des molécules. Dans la plupart des cas, deux énantiomères possèdent les mêmes propriétés physiques (température de fusion et d'ébullition, masse volumique) et chimiques.

La seule différence entre ces deux molécules est l'activité optique ou pouvoir rotatoire qui a la même valeur numérique pour les deux entités mais de signe opposé, propre aux molécules chirales, les molécules achirales ne possédant pas d'activité optique (Sardou, 2014).

Des travaux ultérieurs ont permis de séparer les deux énantiomères de la thalidomide (Shealy, 1968) et d'étudier leurs propriétés biologiques. Ces études ont montré que lorsque le centre stéréogène est (R), est un analgésique alors que l'activité tératogène néfaste était essentiellement due à l'énantiomère (S) (figure 1) (Ockenfels, 1970).

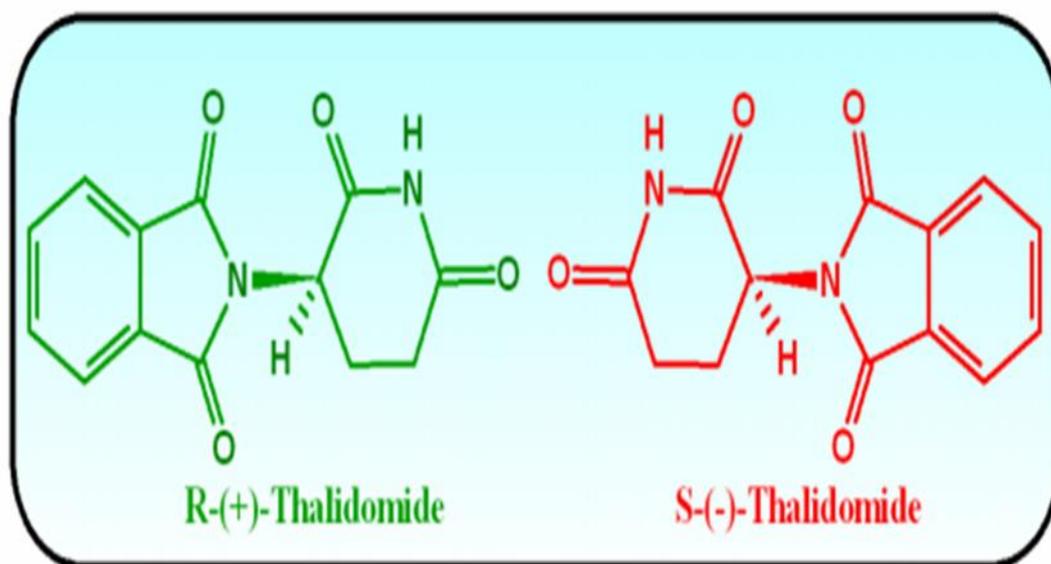
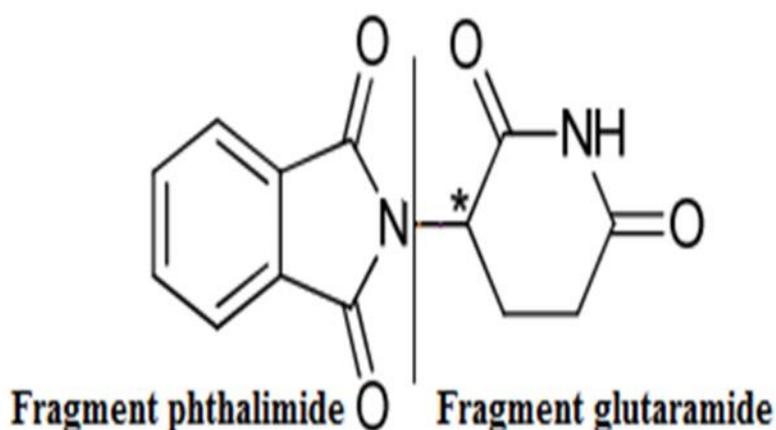


Figure 1: Structure des énantiomères de la thalidomide (Bartlett, 2004).

### I.3. Les propriétés pharmacologiques

#### I.3.1. Propriétés chimiques

La thalidomide a pour formule brute  $C_{13}H_{10}N_2O_4$  connue aussi comme (alpha - phtalimido-glutarimide), son nom systématique selon UIPAC est la 2-(2,6-dioxo-3 pipéridinyl)-1H-isoindole-1,3(2H)-dione. Notamment, par l'action sur la production des cytokines et le fonctionnement cellulaire, la thalidomide possède ainsi deux noyaux glutarimide et le noyau phtalimide (**figure 2**) dont les propriétés principales sont immunomodulatrices et anti-inflammatoires.



**Figure 2:** Formule développée de la thalidomide (Chalet, 2010).

#### I.3.2. Les propriétés physiques

La thalidomide se présente comme une poudre blanche, cristalline insipide et inodore. Son point de fusion est de 271° centigrades. Elle se comporte comme un acide faible. Peu soluble dans l'eau, le méthanol, l'éthanol, l'acétone, l'acide acétique glacial, très soluble dans le dioxane, le diméthylformamide (dmF), la pyridine et pratiquement insoluble dans l'éther, le chloroforme et le benzène (Melling et Katzenstein, 1962).

La faible solubilité dans l'eau conduit à l'élaboration de la thalidomide exclusivement comme un agent oral (Chen et al., 1989).

## I.4. Propriétés pharmacodynamiques

### I.4.1. Propriétés hypnotiques

Le pouvoir sédatif de la thalidomide met en jeu sa portion glutarimide. La molécule stimulerait le centre du sommeil (Tseng et Coll, 1996 ; Monaco, 2000).

### I.4.2. Anti-inflammatoires

La thalidomide est responsable d'une diminution du chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles et de leur pouvoir de phagocytose. Le médiateur TNF- est largement impliqué dans les phénomènes inflammatoires de la thalidomide par les propriétés inhibitrices (Tseng et Coll, 1996).

### I.4.3. Immunomodulation

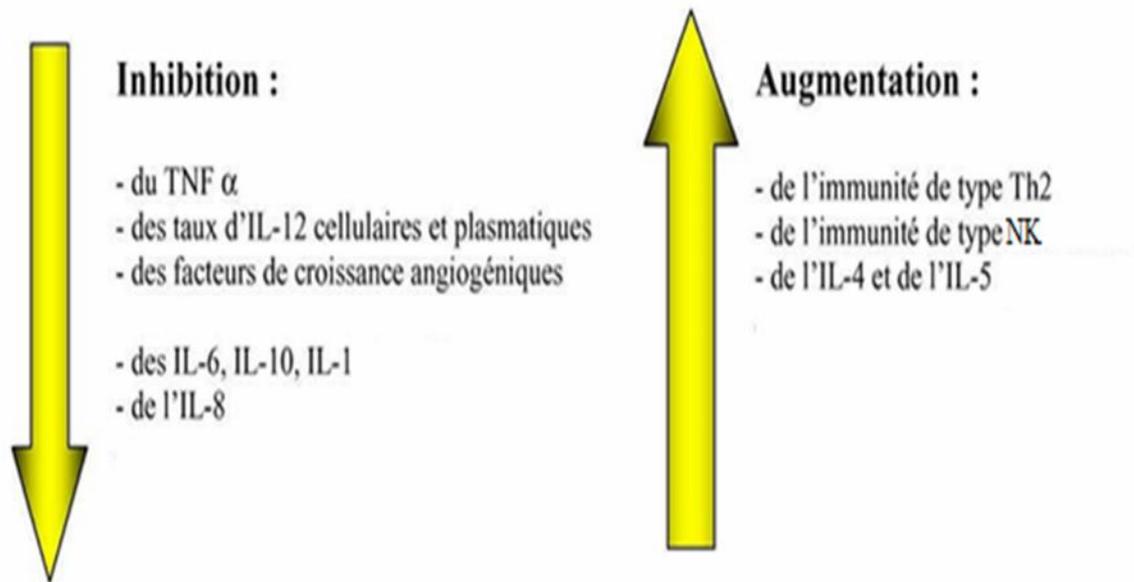
La thalidomide est de puissant immunomodulateur sur la stimulation des cytokines et l'immunité à médiation cellulaire (**figure 3**) avec des effets biologiques.

Le Tumor Necrosis Factor (TNF)- agit comme l'un des médiateurs clés responsable de la régulation d'autres cytokines pro-inflammatoires ainsi que sur les molécules d'adhésion leucocytaires.

La thalidomide améliore la dégradation du TNF- des ARN messagers, supprimant ainsi la libération de cette cytokine pro-inflammatoire des monocytes et des macrophages stimulés par l'endotoxine (Wolkenstein et al., 1998).

En outre, lors de l'exposition à des IMiDs, une augmentation de la concentration sérique de TNF- a été signalée dans les premières phases d'essais impliquant des tumeurs solides et des maladies dermatologiques inflammatoires (Corral et al., 1999).

La sécrétion d'IL-12 est supprimée par les IMiDs lorsque les monocytes sont stimulés par des lipopolysaccharides et est renforcée dans le cadre de la stimulation des cellules T, analogiquement à la modulation du TNF- (Wolkenstein et al., 1998 ; Corral et al., 1999).



**Figure 3:** Impact de la thalidomide en termes d'inhibition et d'augmentation de différentes cytokines et facteurs de croissance. Abréviations : IL, interleukine ; NK, natural killer (**Chaulet, 2010**).

#### I.4.4. Angiogénèse

En 1990, la thalidomide a été rapportée pour avoir de puissantes propriétés anti-angiogéniques, confirmant par la même son action tératogène sur la croissance des membres (**Gupta et al., 2001**).

Le facteur de croissance vasculaire endothéliale (VEGF) et le facteur de croissance des fibroblastes beta (FGF) sont de puissants mitogènes qui sont produits en excès dans une variété de tumeurs malignes, dont le myélome multiple et les troubles myéloïdes.

La réduction de la migration des cellules endothéliales est entraînée par la sécrétion de VEGF et FGF à partir de cellules de la moelle osseuse et du stroma tumoral. L'induction du VEGF dans des co-cultures de multiples lignées cellulaires du myélome multiple et les cellules stromales de moelle osseuse (**figure 4**) sont supprimées par la thalidomide (**Chaulet, 2010**).

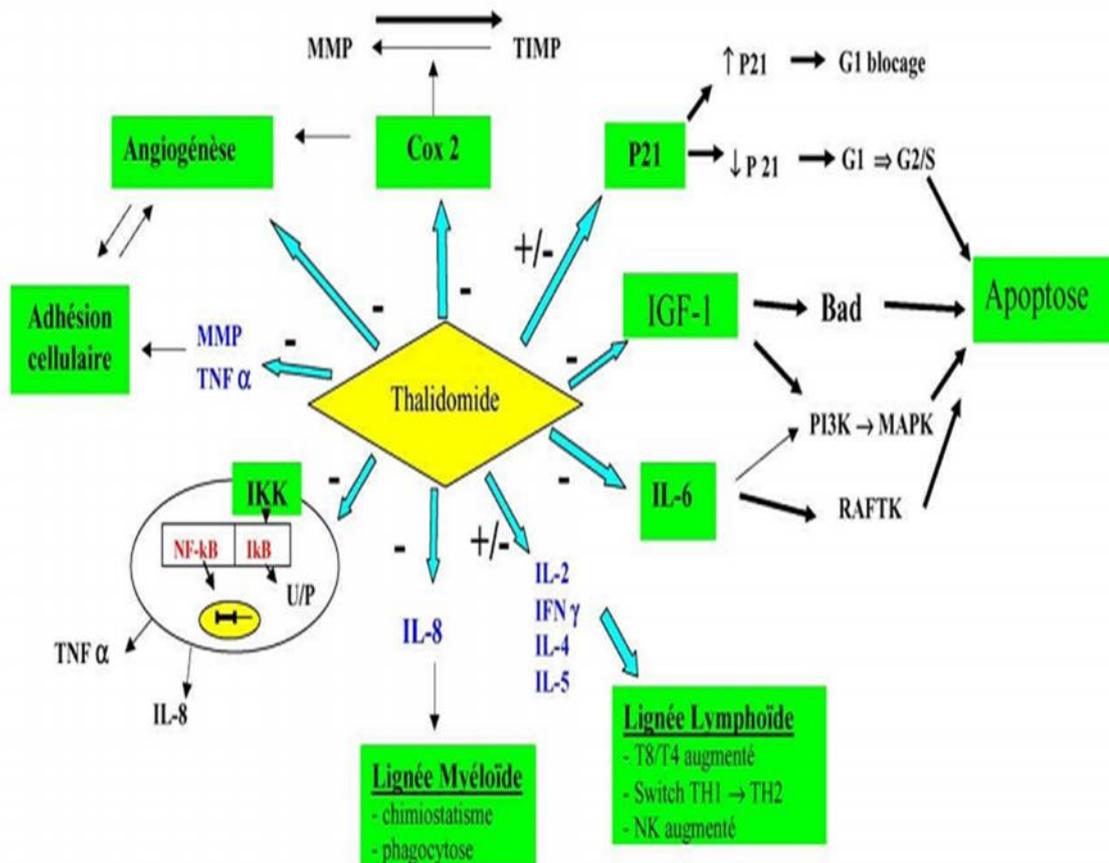


Figure 4: Principaux modes d'action de la thalidomide (Chaulet, 2010).

#### I.4.5. Mécanismes anti-tumoraux

Les IMiDs ont directement une activité anti-proliférative dans les hémopathies malignes, indépendamment des activités immunomodulatrices. Ils induisent une inhibition dose-dépendante de la prolifération des lignées cellulaires du myélome multiple qui sont résistantes à la chimiothérapie standard (Lentzsch *et al.*, 2003).

#### I.5. La tératogénèse et les malformations

La tératogénicité est définie par toute altération du développement; elle inclut les atteintes fonctionnelles, les malformations et la mort in utero (Queguigner, 1983). Plusieurs facteurs viennent influencer le mécanisme tératogène, notamment la nature du médicament, le stade de développement et la constitution génétique. Il a été constaté que beaucoup de femmes enceintes avaient pris le médicament pendant le 1<sup>er</sup> trimestre de leur grossesse, des enfants sont nés avec une large gamme de déformations congénitales, une augmentation du nombre de nouveau-nés ayant des malformations rares et graves touchant surtout les membres avec des anomalies des bras et des jambes (figure 5) plus souvent observées, du 27<sup>ème</sup> au 30<sup>ème</sup> jour de grossesse et du

30<sup>ème</sup> au 33<sup>ème</sup> jour (Beckman et Brent ,1984 ; Randall ,1990), mais également absence d'oreilles et surdité (figure 6), paralysie faciale, lésions ophtalmiques (figure 7) (Str mland et Miller ,1993), anomalies cardiaques, digestives, du SNC, urinaires et génitaux (Beckman et Brent ,1984). Aussi, et bien que le premier bébé atteint par la thalidomide soit n  le 25 décembre 1956 (malformation des oreilles, le bébé était celui d'un employé de la firme qui avait reçu des échantillons).



**Figure 5** : Exemple de malformations provoquées par la thalidomide ; orteil surnuméraire sur le pied et bras. (Lenz ,1988 ; Chaulet, 2010 ; Sardou, 2014).



**Figure 6** : Atteinte de l'oreille



**Figure 7** : Atteinte de l' il: microphthalmie

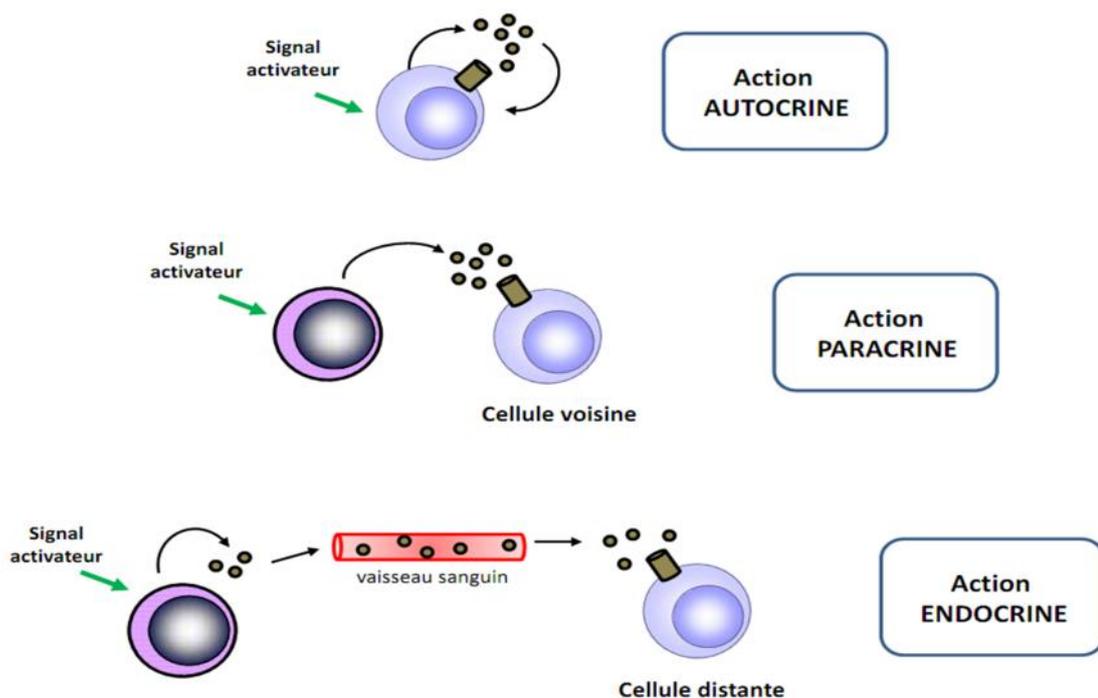
(Str mland et Miller ,1993)

## II. Les cytokines

Les cytokines sont des messagers protéiques de taille le plus souvent comprise entre 80 à 200 acides aminés permettant la communication intercellulaire entre les différentes cellules du système immunitaire mais également d'autres types cellulaires. Il existe deux grandes catégories de cytokines, les cytokines pro-inflammatoires (l'interleukine-1beta (IL-1), le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- $\alpha$ ), l'interleukine-6 (IL-6) interféron, et anti-inflammatoires (l'interleukine-10 (IL-10), l'interleukine-4 (IL-4), le facteur de croissance transformant (TGF- $\beta$ )).

### II.1. Les propriétés générales des cytokines

Les cytokines sont des médiateurs ayant une fonction autocrine (fixation sur les récepteurs de la cellule productrice) ou paracrine (fixation sur les récepteurs d'une cellule voisine) ou endocrine agissant plus rarement à distance (**Figure 8**), comme de véritables hormones (fixation sur les récepteurs d'une cellule après passage dans le sang) et permettent la prolifération, la différenciation ou encore l'apoptose des cellules cibles. Elles sont également capables de provoquer l'inflammation, la fièvre ou encore l'inhibition des fonctions effectrices des lymphocytes T.



**Figure 8 :** Mode d'action des cytokines (Guglielmi, 2013).

## II.2. Classification des cytokines

Selon la classification actuelle, on distingue plusieurs familles de cytokines comprenant: les interférons (IFN), les interleukines (IL), les chémokines, les tumornecrosis factor (TNF), les colonystimulatingfactors (CSF), facteur de croissance de transformation (TGF) qui ont été nommées suivant leur fonction de la famille structurale (superfamille) à laquelle elles appartiennent (Goldsby et al., 2003) ; (Thomson et Lotze, 2003) comme pour le TNF ou le facteur stimulant des colonies ou avec un numéro dans l'ordre de découverte.

## II.3. Les cytokines pro-inflammatoires: TumorNecrosis Factor- (TNF- )

### II.3.1. Le TNF-

Le facteur de nécrose tumorale , cytokinepro-inflammatoire appartenant à la super famille des TNF, qui comprend une vingtaine de peptides comme la lymphotoxine appelée également TNF , le Fas ligand (FasL), le CD40 ligand, ou encore RANKL (Receptor Activator of NF B Ligand), produites principalement par les macrophages.

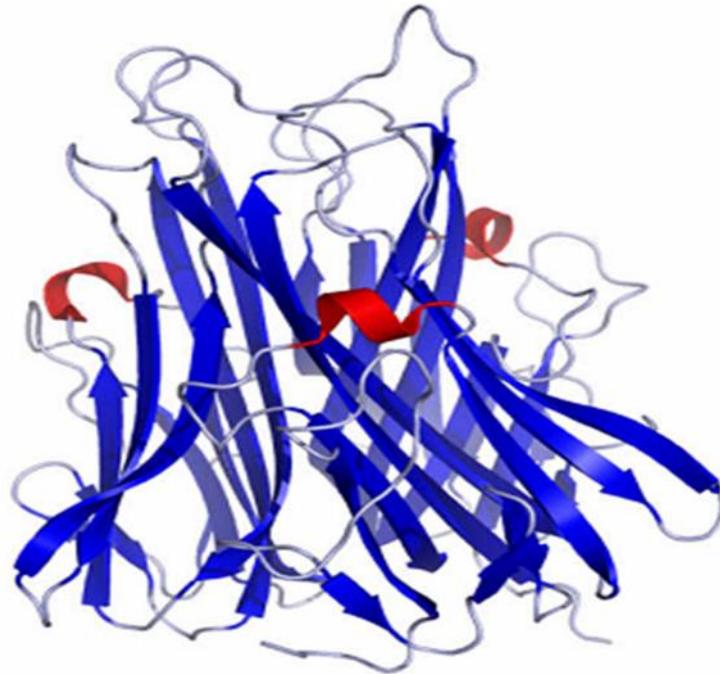
Elles participent à la régulation des systèmes de défense immunitaire, de la survie cellulaire ou de l'organogénèse. L'origine du terme TNF vient d'observations anciennes de nécroses hémorragiques de tumeurs chez certains patients lors d'une infection bactérienne (Carswell et al 1975).

Le TNF- est une cytokine aux actions multiples qui agit non seulement sur les mécanismes de l'immunité et l'inflammation, mais qui possède aussi des effets endocriniens, gastro-intestinaux et métaboliques. Il peut agir sur différentes cibles et provoquer l'apoptose, la survie cellulaire, la sécrétion de cytokines et de protéines de la phase aiguë et diminuer le métabolisme lipidique. Il agit sur les cellules épithéliales et les fibroblastes en favorisant la production de collagénase et de prostaglandines par ces cellules.

### II.3.2. Structure du TNF-

La structure globale du TNF- est formée de deux feuillets bêta antiparallèles, eux-mêmes constitués de 8 brins antiparallèles (**figure 9**). Des ponts disulfures lient les monomères pour stabiliser la structure. L'extrémité C-terminale est à l'intérieur de la structure alors que l'extrémité N-terminale est libre à l'extérieur.

Le TNF- $\alpha$  est exprimé sous la forme d'une protéine membranaire de 233 acides aminés, qui peut être clivée par une métalloprotéase membranaire de la famille des adamalysines, la TNF- $\alpha$  converting enzyme (TACE), en une molécule de 157 acides aminés. Celle-ci s'oligomérisse en trimères pour constituer la forme circulante du TNF- $\alpha$  (Kriegler *et al.*, 1988 ; Tang *et al.*, 1996).

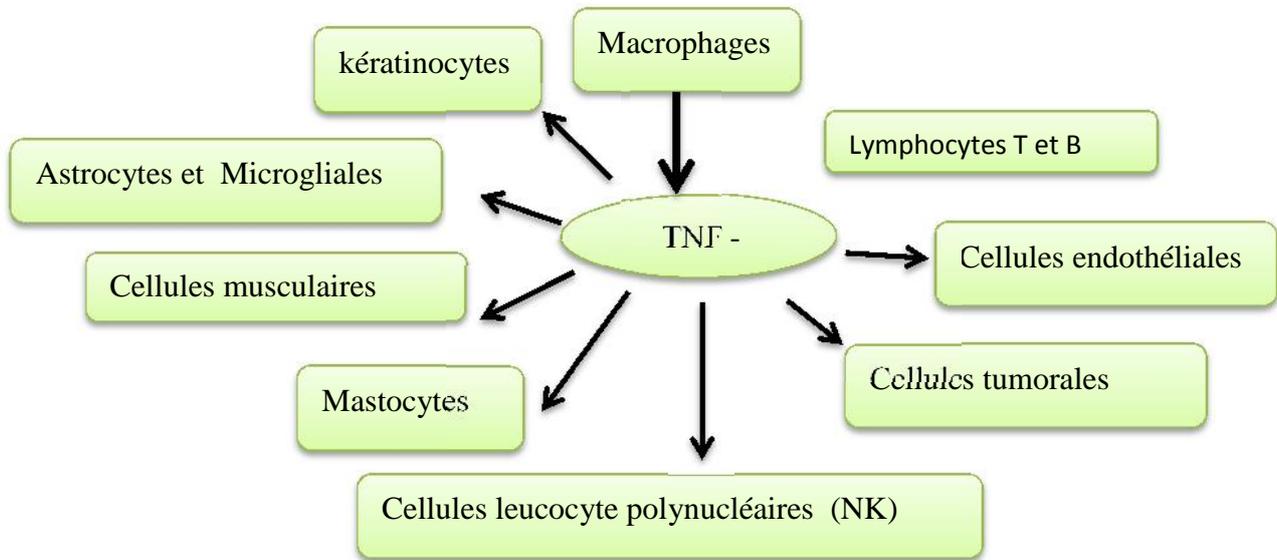


**Figure 9** : Structure tridimensionnelle du TNF- $\alpha$  (Chaulet, 2010).

### II.3.3. Origine et synthèse du TNF- $\alpha$

Plusieurs types cellulaires sont capables de synthétiser du TNF- $\alpha$  (figure 10). Les monocytes et macrophages sont les principales cellules productrices de TNF- $\alpha$ , mais les autres cellules de l'immunité (lymphocytes T et B, cellules NK, mastocytes) ainsi que les kératinocytes, les astrocytes, les cellules microgliales, les cellules endothéliales (Axel *et al.*, 1997 ; Imaizumi *et al.*, 2000) ou certaines cellules tumorales en produisent également.

La quantité de TNF- $\alpha$  synthétisée dépend de l'état d'activation de la cellule, du type cellulaire et du stimulus impliqué.



**Figure 10** : Les sources cellulaires du TNF.

#### II.3.4. Effets biologiques

Les effets biologiques du TNF- $\alpha$  dépendent de l'expression de ses récepteurs par les différents types cellulaires, de leur sensibilité aux formes soluble et membranaire du TNF- $\alpha$  et de l'expression tissulaire ou cellulaire des protéines impliquées dans la signalisation intracellulaire du TNF- $\alpha$ . Ils sont liés également à la cinétique (quantité, rapidité) de la production de TNF- $\alpha$  en réponse à un stimulus particulier (**Chaulet, 2010**).

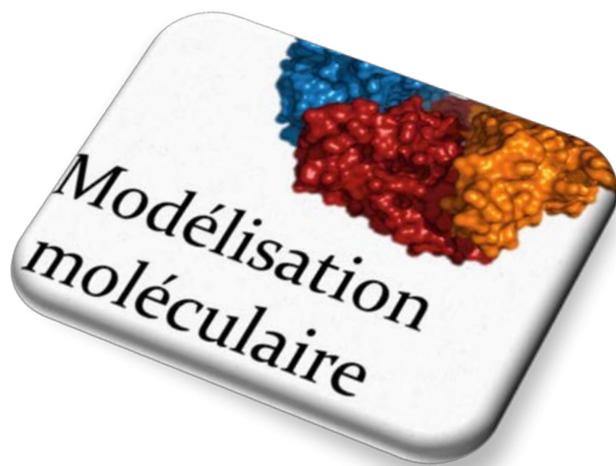
Le TNF- $\alpha$  intervient dans la défense de l'organisme, en particulier contre les agressions microbiennes. Cette action se traduit par de la fièvre, la synthèse de protéines de l'inflammation par le foie, le recrutement des cellules dans les sites inflammatoires, l'activation des monocytes/macrophages, la synthèse de molécules responsables de la défense immédiate dans les tissus par la synthèse de cytokines, l'activation des lymphocytes T et B (**Sibilia et Waschman 2002**).



# **MATERIELS ET METHODES**

# *Chapitre II*

## *ASPECTS THEORIQUES DE LA MODELISATION MOLECULAIRE*



# CHAPITRE II : ASPECTS THEORIQUES DE LA MODELISATION MOLECULAIRE

## Plan

- II.1. Introduction**
- II.2. Méthodes de la modélisation moléculaire**
  - II.2.1. La mécanique quantique (MQ)**
    - II.2.1.1. Equation de Schrödinger**
    - II.2.1.2. Les méthodes ab initio**
    - II.2.1.3. La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)**
    - II.2.1.4. Les méthodes semi-empiriques**
  - II.2.2. La mécanique moléculaire (MM)**
    - II.2.2.1. Fonction d'énergie potentielle**
    - II.2.2.2. Champ de force en mécanique moléculaire**
    - II.2.2.3. Energie d'interaction entre atomes liés**
      - II.2.2.3.1. Energie d'élongation (stretching)**
      - II.2.2.3.2. Déformation des angles de valences (bending)**
      - II.2.2.3.3. Energie de torsion**
    - II.2.2.4. Energie d'interaction entre atomes non liés**
      - II.2.2.4.1. Energie de Van der Waals**
      - II.2.2.4.2. Interactions électrostatiques**
      - II.2.2.4.3. Energie de liaison hydrogène**
- II.3. Les approches théoriques pour l'étude de la réactivité chimique**
  - II.3.1. Théorie des orbitales moléculaires frontières OMF**
    - II.3.1.1. Principe des OMF**
    - II.3.1.2. Les principales hypothèses de la théorie OMF sont basées sur les approximations suivantes**
- II.4. Concepts chimiques et indices de réactivité globaux**
  - a) Potentiel chimique électronique  $\mu$**
  - b) Dureté globale et mollesse globale**
  - d) Indice d'électrophilie globale**
- II.5. Assembler toutes les méthodes ensembles**

## II .1. Introduction

Nous avons trois moyens principaux: l'observation de la nature, la réflexion et l'expérience. L'observation recueille les faits, la réflexion les combine, l'expérience vérifie le résultat de la combinaison. Il y a 260 ans que Diderot décrivait l'interprétation de la nature aux termes qu'il faut observer la nature avec assiduité, que la réflexion soit profonde, et que l'expérience soit exacte (**Diderot, 1753**). Celui-ci ne pouvait cependant pas prévoir qu'un nouveau moyen allait contribuer à une évolution des démarches scientifiques : le calcul numérique. La réflexion propose des théories et des modèles qui permettent de reproduire efficacement la réalité microscopique, les modèles qui sont ensuite mis en équations.

La chimie computationnelle est une discipline très jeune, qui fait intervenir l'ordinateur ; ses applications peuvent être de différente nature, telle que la chimie théorique, qui combine les méthodes mathématiques avec les lois fondamentales de la physique (**Doucet et al., 1926 ; Jansen, 1999**).

Les calculs de la chimie physique et théorique ont dû compter sur des approximations analytiques à des solutions exactes qui ont dans la plupart du temps manqué de précision requise pour des prédictions fiables. La chimie quantique permet de traiter explicitement les électrons et d'obtenir des données précises sur les propriétés du système étudié. Il est de plus en plus intéressant d'exploiter les modèles théoriques de toute sorte afin d'aider à la conception de nouvelles espèces chimiques (**Larive , 1997**).

La modélisation moléculaire est considérée comme un ensemble de techniques informatiques basées sur des méthodes de chimie théorique et des données expérimentales qui peuvent être utilisés soit pour analyser les molécules et les systèmes moléculaires ou à prédire les propriétés moléculaires, chimiques et biochimiques (**Höltje et al., 1997**). Grâce au développement important des moyens informatiques au cours de ces dernières années, la modélisation moléculaire est devenue un véritable enjeu (**Audouze , 2003**). Elle se sert pour simuler des systèmes moléculaires, des méthodes de calculs théoriques telles que la mécanique quantique (MQ) (ab initio ou semi-empirique), la mécanique moléculaire (MM) et, depuis quelques années, l'association MQ/MM qui paraît très porteuse, capables de calculer les propriétés électroniques des systèmes (**Gao et al., 2002**).

L'application des méthodes théoriques et des méthodes de calculs peuvent être relativement simples ou au contraire peuvent être extrêmement complexes. En plus, ces méthodes utilisent souvent des moyens infographiques très sophistiqués qui facilitent grandement la transformation de quantités impressionnantes de nombres en quelques représentations graphiques facilement interprétables (Debord, 2004).

## II.2. Méthodes de la modélisation moléculaire

### II.2.1. La mécanique quantique (MQ)

La chimie quantique applique les principes de la mécanique quantique aux systèmes moléculaires pour tenter de résoudre l'équation de Schrödinger (Cancès et al., 2006). En effet, le comportement électronique et nucléaire des molécules, étant responsable des propriétés chimiques qui peuvent être décrites à partir de cette équation. En particulier, différentes méthodes de résolution ont alors été développées (Hladik. et al., 1997). Nous distinguons trois approches :

- Les méthodes *ab initio*: elles visent à la résolution de l'équation électronique de Schrödinger pour déterminer la fonction d'onde approchée du système étudié ;
- La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) : elle recherche la densité électronique la plus proche possible en partant du principe que la densité électronique d'un système d'électron détermine toutes les propriétés de ce système ;
- Les méthodes semi-empiriques : elles sont une simplification des méthodes *ab initio* et sont paramétrées de façon à reproduire des résultats expérimentaux.

Les méthodes semi-empiriques sont surtout utilisées pour des systèmes moléculaires de très grande dimension ou pour une première optimisation de structures moléculaires (Harkati, 2015).

#### II.2.1.1. Equation de Schrödinger

La mécanique quantique postule la dualité onde-particule de la matière et définit une particule comme une onde. En 1926, le physicien autrichien Erwin Schrödinger (1887-1961) proposait une équation pour déterminer la fonction d'onde d'un système (Schrödinger, 1926).

Au début, le physicien Schrödinger a posé l'équation (qui porte son nom) et un opérateur particulier, l'hamiltonien  $H$  permet de relier la probabilité de présence de la particule dans l'espace (fonction d'onde) à son énergie :

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

où  $H$  est l'hamiltonien non relativiste d'un système composé de  $n$  électrons et de  $N$  noyaux, il sera alors possible de déterminer toutes les informations du système étudié qui s'écrit (**De VITO, 2003**):

$$H = T_n + T_e + V(r, R) \quad (2)$$

$T_n$  : est l'énergie cinétique des noyaux,  $T_e$  : l'énergie cinétique des électrons et  $V(r, R)$ : le potentiel d'interactions électrostatiques où  $r$  représente la position des électrons et  $R$  la position des noyaux.

Le potentiel s'écrit comme la somme de trois termes :

$$V = V_{ee} + V_{en} + V_{nn} \quad (3)$$

Cependant, la résolution analytique de cette équation est impossible mis à part pour des systèmes mono-électronique, donc on procède à l'approximation orbitale et l'approximation de Born-Oppenheimer qui considèrent les noyaux fixes (**Plazanet, 2000**).

L'approximation de Born et Oppenheimer (**Born & Oppenheimer, 1927**) établit que la grande différence de masse et donc de vitesse qui existe entre noyaux et électrons implique que leurs mouvements peuvent être étudiés séparément.

Trois approximations sont couramment employées : l'approximation de Born Oppenheimer, l'approximation d'orbitales moléculaires et l'approximation C.L.A.O. (Combinaison Linéaire d'Orbitales Atomiques, LCAO).

### II.2.1.2. Les méthodes ab initio (Andrews, 1930)

Les calculs ab initio sont réparties en deux classes, soit Hartree-Fock (HF) (**Hartree, 1928 ; Fock, 1930**) qui consiste à négliger les corrélations électroniques, soit post Hartree-Fock, (MPn,..) (**Moller, 1934**), qui réintroduit les interactions électroniques.

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 (**Piron, 1998**).

### II.2.1.3. La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)

La théorie de la fonctionnelle de la densité est à la base de nombreux calculs numériques dont les résultats sont généralement en très bon accord avec l'expérience. L'idée originale de cette théorie a vu le jour dans les travaux de Thomas et Fermi en 1927 (**Thomas, 1927 ; Fermi, 1927**), selon laquelle toute propriété électronique d'un système peut être calculée à partir de sa densité électronique.

La théorie de la fonctionnelle de la densité est basée sur le théorème Hohenberg-Kohn (**Hohenberg et Kohn, 1964**), qui établit que l'énergie d'un système dans son état fondamental est une fonctionnelle de la densité électronique de ce système,  $\rho(r)$ , et que toute densité,  $\rho'(r)$ , autre que la densité réelle conduit nécessairement à une énergie supérieure.

Elle ne consiste pas à chercher une fonction d'onde complexe,  $\psi$ , à 3N-dimensions décrivant le système à étudier, mais plutôt une simple fonction à trois dimensions : la densité électronique totale  $\rho$  (**Kohn, 1996**). Le principal avantage de la DFT est l'économie du temps de calcul (**Picot, 2008**).

#### II.2.1.4. Les méthodes semi-empiriques

Les méthodes semi-empiriques (**Kohn, 1996**) introduisent des approximations supplémentaires dans les équations Hartree-Fock pour pouvoir traiter des systèmes moléculaires de plus grande taille. L'avantage majeur des calculs semi-empiriques est que leur temps de calcul est beaucoup moins long que les calculs ab initio mais elles restent moins précises. Selon la nature des approximations utilisées (**Liotta, 1988**).

Nous distinguons les méthodes qui négligent le recouvrement des orbitales NO (neglet of overlap) (**Levine, 2000**): telles que NDDO (Neglet of Diatomic Differential Overlap) et CNDO (Complete Neglet of Differential Overlap).

Cependant, parmi les paramétrisations les plus couramment utilisées, nous retrouvons les calculs AM1 (Austin Model 1) (**Dewar et al., 1985**) et PM3 (Parameterized Model number 3) (**Stewart, 1992**), qui peuvent donner des résultats satisfaisants et plus rapides que les méthodes ab-initio (**Kearley et Nicolai, 2000**).

#### II.2.2. La mécanique moléculaire (MM)

La mécanique moléculaire (MM) est apparue en 1930 (**Andrews, 1930**), mais s'est développée à partir des années soixante, quand les ordinateurs furent plus accessibles et plus performants. Elle permet de déterminer la géométrie qui minimise l'énergie de la structure considérée (**Hetényi et al., 2003 ; Keseru et Menyhárd, 1999**). Le principe de base de cette méthode de modélisation est d'ajuster les différents paramètres géométriques de la structure moléculaire (distances inter-atomiques, angles de liaisons, angles dièdres...) de façon à minimiser la valeur de la fonction énergétique (**Jeulin, 2005**).

C'est une méthode empirique qui utilise un modèle mathématique et divers paramètres de potentiels : l'ensemble s'appelle un champ de force. Ainsi la mécanique moléculaire décrit les atomes comme une série de particules assimilées à des sphères dures non interpénétrables et reliées entre elles par des forces mécaniques élastiques ou harmoniques, ces forces étant associées à différents termes énergétiques (**figure 11**).

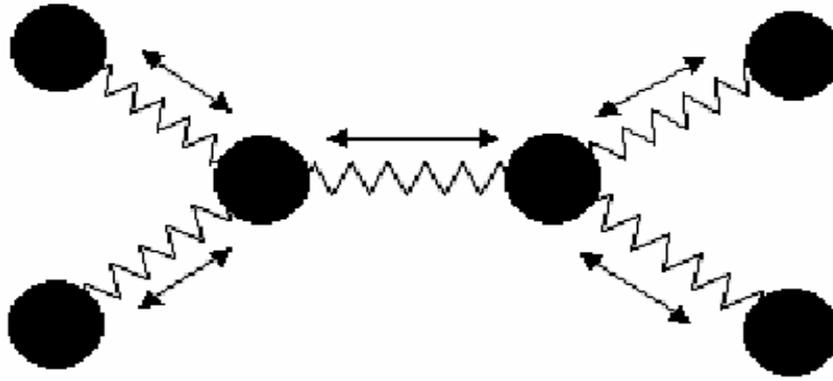


Figure 11 : Représentation mécanique d'une structure moléculaire.

### II.2.2.1. Fonction d'énergie potentielle

Cette énergie se décompose en une somme de termes correspondant aux contributions d'interactions de types différents (figure 12) (Debret G, 2007). Les trois premiers termes correspondent à des interactions entre atomes liés, les trois derniers entre atomes non liés directement.

$$E_{\text{tot}} = \underbrace{E_{\text{liaison}} + E_{\text{valence}} + E_{\text{dièdre}} + E_{\text{impropre}}}_{E_{\text{liee}}} + \underbrace{E_{\text{vdw}} + E_{\text{elec}}}_{E_{\text{non-lie}}} \quad (4)$$

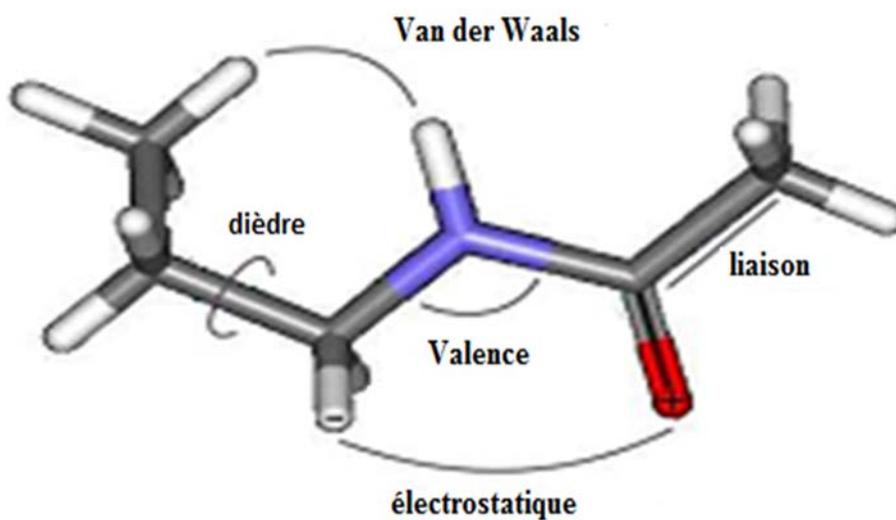


Figure 12: Représentation des paramètres pris en compte dans le calcul de l'énergie.

### II.2.2.2. Champ de force en mécanique moléculaire

Un champ de force peut être défini comme un ensemble de fonctions d'énergie potentielle associée à une série de paramètres numériques, obtenus expérimentalement (IR, micro-onde...) ou évalués théoriquement (EL Hage, 2014).

Les champs de force empiriques (Bixon et Lifson, 1967) constituent une alternative à la chimie quantique, car ils permettent de calculer des énergies intra- et intermoléculaires en des temps de calcul de plusieurs ordres de grandeur plus rapides. Les champs de force 'classiques' les plus utilisés dans le monde sont CHARMM (Brooks et al., 1983), AMBER (Cornell, 1995), et GROMOS (VanGunsteren et Berendsen, 1987).

Une molécule est considérée comme un ensemble de boules et de ressorts, chaque boule correspondant à un atome et chaque ressort à une liaison covalente (Archontis al., 2005).

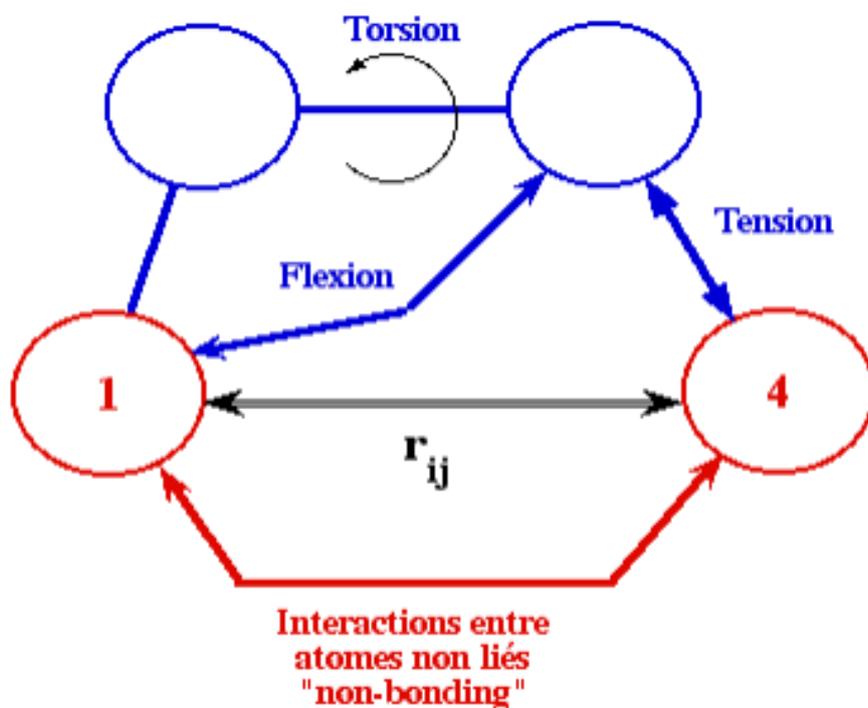
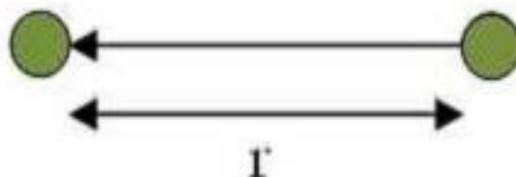


Figure 13 : Anatomie d'un champ de force de mécanique moléculaire (Jaspard, 2004).

### II.2.2.3. Energie d'interaction entre atomes liés

#### II.2.2.3.1. Energie d'élongation (stretching)

Définit l'énergie mise en jeu par les variations de la longueur  $r$  des liaisons après extension et compression à partir de leurs valeurs d'équilibre.



**Figure 14:** Elongation entre deux atomes (Ayoub, 2010).

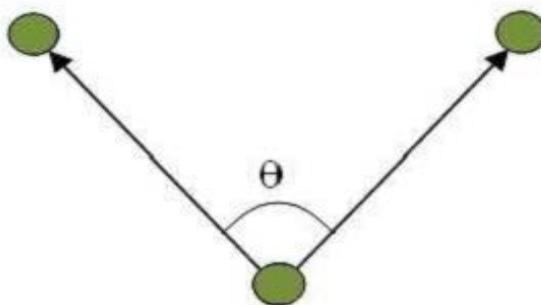
Cette déformation est régie en première approximation par loi de "Hooke" d'élongation des ressorts. On peut ainsi lui associer une énergie d'élongation de la forme:

$$E_{\text{Elongation}} = \frac{1}{2} \sum_{\text{liaisons}} k_{\text{élong}} (r - r_0)^2 \quad (5)$$

Où  $k_{\text{élong}}$  représente la constante d'élongation,  $r_0$  est la longueur de liaison d'équilibre.

#### II.2.2.3.2. Energie de déformation des angles de valences (bending)

Définit l'énergie impliquée dans les variations d'angle  $\theta$  entre deux liaisons contiguës, autour d'une valeur d'équilibre  $\theta_0$



**Figure 15 :** Représentation des interactions intramoléculaires à trois corps (angle de valence) (Ayoub, 2010).

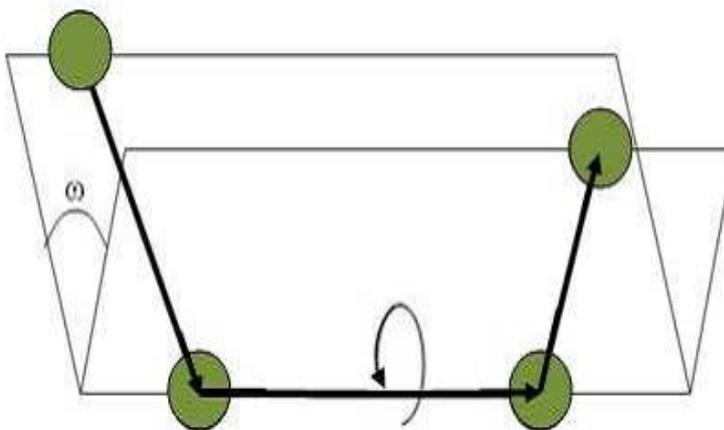
Ce phénomène est régi par une énergie de flexion qui peut s'exprimer sous les mêmes formes que précédemment à savoir, pour la plus simple :

$$E(\theta) = 1/2 [ k_{\theta} (\theta - \theta_0)^2 ] \quad (6)$$

$\theta_0$  : angle à l'équilibre,  $k_{\theta}$  : constante de force

### II.2.2.3.3. Energie de torsion

Définit l'énergie impliquée dans la rotation d'une partie d'une molécule autour d'une liaison



**Figure 16** : Angle dièdre formé par les atomes 1-2-3-4.

L'évaluation de cette énergie  $E(\phi)$  se fait par une fonction développée en série de Fourier.

$$E(\phi) = \sum K_{\phi} + (1 + \cos n) \quad (7)$$

$K_{\phi}$  : constante de force,  $n$  : périodicité ( $n = 1, 2, 3, 4, 6$ ) (Ayoub, 2010).

### II.2.2.4. Energie d'interaction entre atomes non liés

Ce terme s'exprime sous la forme

$$E_{\text{atomes\_non\_liés}} = E_{\text{van\_der\_Waals}} + E_{\text{électrostatique}} + E_{\text{liaisons\_hydrogène}}. \quad (8)$$

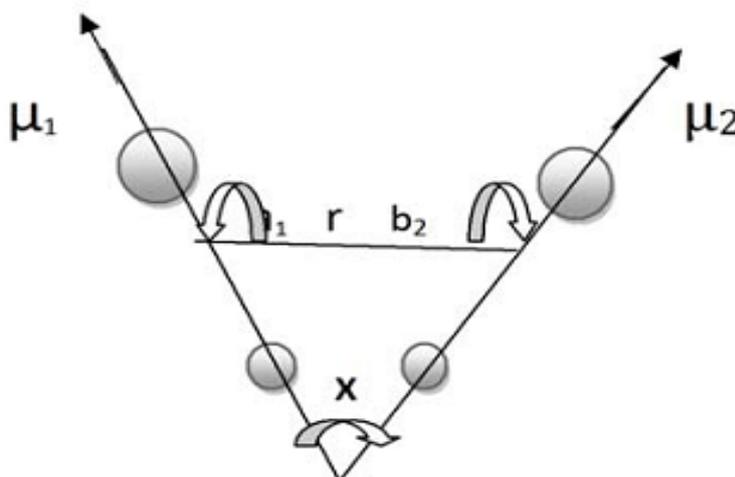
### II.2.2.4.1. Energie de Van der Waals

Le système constitué par deux atomes neutres, considérés indépendamment de leurs liaisons est le siège d'interactions dites de Van der Waals constituées d'une part un couplage électronique de nature stabilisante et d'autre part par une répulsion internucléaire déstabilisante. Elle s'exprime sous la forme d'un potentiel de Lennard-Jones, constitué d'un terme d'énergie attractive en  $1/r_{ij}^6$  et d'un terme d'énergie répulsive en  $1/r_{ij}^{12}$ . Elle se compose de deux parties, l'une répulsive et l'autre attractive, et peut être exprimée par l'équation suivante :

$$E_{van-der-waals} = \sum_{i,j} \left[ \frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} \right] \quad (9)$$

$A_{ij}$ ,  $B_{ij}$  : paramètres dépendant de la nature des atomes  $i$  et  $j$ , distants de  $r_{ij}$ .

### II.2.2.4.2. Interactions électrostatiques



**Figure 17** : Interaction électrostatique entre deux atomes.

L'énergie des interactions électrostatiques, s'écrit sous la forme d'un potentiel coulombien entre les différentes paires d'atomes (Dugas, 1996). Il s'agit des interactions entre deux atomes portant chacun une charge.

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

$$E_{\text{électrostatique}} = \sum_{ij} \frac{q_i q_j}{\epsilon_{ij} r_{ij}} \quad (10)$$

$q_i, q_j$  : charges partielles des atomes  $i$  et  $j$ , distants de  $r_{ij}$ .  $\epsilon_{ij}$  : constante diélectrique rendant compte de l'atténuation de l'interaction électrostatique par l'environnement (solvant ou molécule elle-même).

### II.2.2.4.3. Energie de liaison hydrogène

L'énergie impliquée dans les liaisons hydrogène,  $E_{\text{liaisons\_hydrogène}}$ , est exprimée sous la forme d'un potentiel de Lennard-Jones avec un terme attractif qui diminue plus rapidement que celui des interactions de Van der Waals.

$$E_{\text{liaison-hydrogène}} = \sum \left[ \frac{A'}{r_{AD}^{12}} - \frac{B'}{r_{AD}^{10}} \right] \cos^m \theta_{A-H-D} \cos^n \theta_{AA-A-H} \quad (11)$$

$A', B'$  : paramètres dépendant de la nature du donneur et de l'accepteur de liaisons H, distants de  $r_{AD}$ .  $\theta_{A-H-D}$  : angle formé par l'accepteur (A), l'hydrogène (H) et le donneur (D).  $\theta_{AA-A-H}$  : angle formé par l'antécédent de l'accepteur (AA), A et H.  $m, n$  : exposants donnés par le type de D et A,  $m = 0, 2, 4$ ;  $n = 0, 2$ .

Les calculs de mécanique moléculaire sont moins astreignants pour les ordinateurs que ceux ayant traités à la mécanique quantique. Ils peuvent être exécutés rapidement mais ils ne donnent aucune information quant aux propriétés électroniques des molécules puisque les électrons n'ont pas été pris en considération (Marle, 2003).

## II.3. Les approches théoriques pour l'étude de la réactivité chimique

L'étude de la réactivité chimique a fait l'ambition de plusieurs chimistes expérimentateurs et théoriciens. Le but principal est de pouvoir étudier la réactivité de certaines molécules.

### II.3.1. Théorie des orbitales moléculaires frontières OMF

La connaissance des orbitales moléculaires (OM) d'une molécule permet de connaître sa structure électronique et de prévoir sa géométrie.

Un autre objectif de la théorie des OM est la compréhension de la réactivité chimique, c'est-à-dire la plus ou moins grande facilité qu'a une molécule de se transformer ou de réagir avec d'autres molécules.

L'application du raisonnement mathématique complet à la théorie des OM est parfois trop compliquée pour pouvoir être généralisé rapidement. Il est important de pouvoir développer des approches qualitatives fondées sur les concepts fondamentaux de la théorie des OM applicables sans calculs compliqués.

L'application qualitative de la théorie des OM est l'analyse des interactions des orbitales des molécules réagissantes. A mesure que les molécules s'approchent l'une de l'autre et que la réaction progresse, il se produit une perturbation réciproque des orbitales, qui a lieu jusqu'à la fin de la réaction et la formation du nouveau produit (Yonezawa et al., 1952 ; Fukui, 1975; Ghomri, 2012).

### II.3.1.1. Principe des OMF

La théorie OMF a été développée dans les années 50 par Fukui pour expliquer la régiosélectivité observée lors des réactions mettant en jeu des composés aromatiques. Depuis, son champ d'application a été considérablement élargi d'abord aux systèmes, puis aux systèmes  $\sigma$ . L'idée originale de Fukui consiste à postuler qu'au cours d'une réaction entre un nucléophile et un électrophile, le transfert de charge qui a lieu au voisinage de l'état de transition met en jeu principalement les électrons de l'orbitale moléculaire la plus haute occupée (HOMO) du nucléophile. Il doit en résulter que la densité électronique associée à ces électrons qu'il qualifie de frontalière doit permettre d'expliquer la réactivité et la sélectivité.

La théorie OMF a permis de faire beaucoup de progrès dans la rationalisation de la réactivité chimique. Cependant, elle a échoué aussi dans de nombreux cas. La principale raison en est son champ d'application, qui n'a été correctement établi qu'à partir de l'équation de Klopman-Salem proposé en 1968.

L'équation de Klopman-Salem est basée sur l'idée que la réactivité d'un système chimique ne peut être définie de manière absolue mais seulement relativement à un partenaire chimique.

Par application du postulat de Hammond, c'est le caractère plus ou moins déstabilisant de leur énergie d'interaction qui va gouverner l'énergie plus ou moins élevée de l'état de transition et ainsi la faisabilité de la réaction.

En 1968, Klopman et Salem ont tous les deux exprimé cette énergie d'interaction comme une perturbation de la somme des énergies de chacun des partenaires lorsqu'ils sont isolés (Yonezawa *et al.*, 1952, Fukui, 1975 ; Ghomri, 2012).

### II.3.1.2. Les principales hypothèses de la théorie OMF

Les principales hypothèses de la théorie OMF sont basées sur les approximations suivantes :

- Toutes les interactions qui se produisant entre deux orbitales occupées sont négligées dans l'étude de la réactivité.
- Seules les interactions entre les OMF occupées de l'une avec les OMF vacantes de l'autre sont prises en considération. Dans des réactions polaires ou ioniques, l'interaction principale se produit entre la HOMO du nucléophile et la LUMO de l'électrophile.
- Il est essentiel que chaque réactif puisse être décrit exactement par une seule configuration électronique simple. Sinon, les OMF ne peuvent pas être déterminées adéquatement.
- Les OF utilisées dans le traitement standard sont celles des réactifs de départ.
- La théorie OMF s'applique seulement aux réactions biomoléculaires.

## II .4. Concepts chimiques et Indices de réactivité globaux

### a) Potentiel chimique électronique $\mu$ :

Selon Parr, le multiplicateur de Lagrange peut être défini comme le potentiel chimique électronique  $\mu$  (Parr et Wang, 1989). Cette définition est exactement la même déduite par Pearson.

$$\mu = \left( \frac{\delta E}{\delta N} \right)_V = -\chi \quad (12)$$

### b) Dureté globale et mollesse globale

On utilise généralement l'approximation de la différence finie pour obtenir  $\eta$  et  $S$ . Dans le cadre de cette approximation,  $\eta$  et  $S$  peuvent être écrits comme suit (Parr et Wang, 1989):

$$\eta = I - A / 2 \quad (13)$$

$$S = 1 / I - A \quad (14)$$

I et A sont le potentiel de la 1<sup>ère</sup> ionisation verticale et l'affinité électronique de la molécule respectivement.

La dureté (Hardness) absolue exprime la résistance d'un système au changement de son nombre d'électrons.

Le potentiel chimique électronique  $\mu$  et la dureté globale  $\eta$  peuvent être calculés à partir des énergies des orbitales moléculaires frontières  $E_{\text{HOMO}}$  et  $E_{\text{LUMO}}$  comme suite (**Parr et Wang, 1989 ; Pearson, 1983**):

$$\mu = (E_{\text{HOMO}} + E_{\text{LUMO}}) / 2 \quad (15)$$

$$\eta = (E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}) \quad (16)$$

### c) Indice d'électrophilie globale

La valeur du nombre d'électrons acquis et la stabilisation énergétique qui en découlerait, permettrait de comparer le pouvoir électrophile de deux espèces (**Parr et al., 1999; Domingo et al., 2002 ; Perez et al., 2003**). Soit donc un électrophile, la variation de son énergie électronique lors d'un transfert de charge à potentiel externe constant peut s'écrire:

$$\Delta E = \mu^\circ \Delta N + \frac{1}{2} n \Delta N^2 \quad (17)$$

La stabilisation énergétique optimale sera atteinte lorsque la dérivée par rapport au transfert de charge est nulle, soit pour :

$$\Delta N_{\text{max}} = -\frac{\mu^\circ}{n} \quad (18)$$

La variation d'énergie devient

$$\Delta E = -\frac{\mu^{\circ 2}}{2n} \quad (19)$$

Le pouvoir électrophile est donc défini comme la stabilisation énergétique due au transfert de charge :

$$\omega = \frac{\mu^2}{2n} \quad (20)$$

## II.5. Assembler toutes les méthodes ensembles

Les très grosses molécules biologiques sont étudiées principalement avec la mécanique moléculaire, parce que d'autres méthodes (mécanique quantique, semi-empirique, ab initio et la DFT) prennent beaucoup plus du temps.

De nouvelles molécules avec des structures particulières sont mieux étudiées avec ab initio éventuellement avec la DFT, car les paramètres inhérent dans la méthode MM ou la semi-empirique SE qui les rend peu fiable pour les méthodes qui sont très différentes de ceux utilisés dans les paramètres.

La DFT est relativement nouvelle et ses limites sont encore peu claires. Les calculs sur la structure de grosses molécules telles que les protéines ou l'ADN qui sont faites avec la mécanique moléculaire et les mouvements de ces grosses biomolécules peuvent être étudiés avec la dynamique moléculaire. Par contre les parties principales d'une grosse molécule, comme le site actif d'une enzyme peut être étudié par la méthode semi-empirique ou même par ab initio.

Bien sûr que la MM peut être utilisée avec ceux-ci aussi, mais il faut noter que cette technique ne donne pas d'information sur la distribution des électrons. Alors que les problèmes chimiques liés à un comportement nucléophile ou électrophile par exemple ne peuvent être résolus par la mécanique moléculaire seule.

Les énergies des molécules peuvent être calculées par la MM, semi-empirique, ab initio ou DFT. La méthode choisie dépend beaucoup d'un problème particulier.

La réactivité, qui dépend largement de la distribution électronique doit normalement être étudiée avec les méthodes de la mécanique quantique (SE, ab initio, DFT).

Les spectres calculés avec ab initio ou la DFT sont les plus fiables mais des résultats utiles peuvent être obtenus avec SE et quelques paramètres de la MM calculera assez bien les spectres IR.

La chimie computationnelle est utile dans l'étude des propriétés des matériaux dans la science des matériaux, les semi-conducteurs, les supraconducteurs, les matières plastiques, les céramiques.

Ces études impliquent une connaissance dans la physique de l'état solide et à être spécialisé. Elle est relativement pas chère, rapide par rapport à l'expérience et sécuritaire pour l'environnement (même si la profession de l'ordinateur dans les dernières décennies a soulevé des préoccupations au sujet de la consommation d'énergie (**McKenna, 2006**) et l'élimination des machines obsolètes.

Elle ne remplace pas l'expérience qui reste l'arbitre finale de la vérité sur la nature. Cependant, la théorie est devenue si fiable à un certain égard que de plus en plus les scientifiques en générale ont recours avant de se lancer dans un projet expérimental (**Errol et Lawards, 2011**).

# *Chapitre III*



*Etude de la relation structure/activité*

SAR  
QSAR

## CHAPITRE III : ETUDE DE LA RELATION STRUCTURE/ACTIVITE

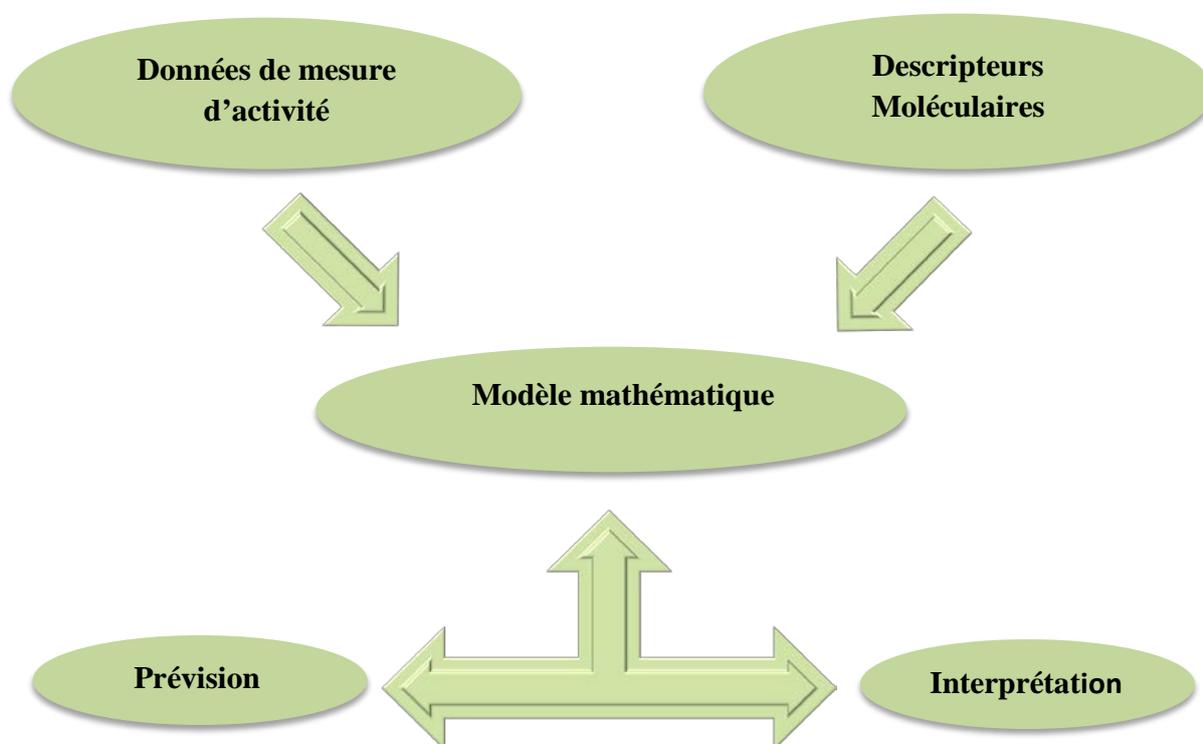
### Plan

- III.1. Introduction**
- III.2. Historique**
- III.3. Relation quantitative structure-activité (QSAR)**
  - III.3.1. Paramètres biologiques**
  - III.3.2. Descripteurs moléculaires**
    - III.3.2.1. Surface moléculaire : (SAG)**
    - III.3.2.2. Volume moléculaire : (V)**
    - III.3.2.3. Energie d'hydratation : (HE)**
    - III.3.2.4. Coefficient de partition : (Log P)**
    - III.3.2.5. Réfractivité molaire: (MR)**
    - III.3.2.6. Polarisabilité : (Pol)**
  - III.3.3. Les techniques de QSAR**
  - III.3.4. Les paramètres utilisés dans l'étude QSAR**
  - III.3.5. Les paramètres électroniques**
  - III.3.6. Les applications de l'étude QSAR**
  - III.3.7. Le choix du meilleur modèle**
  - III.3.8. Test de la signification globale de la régression**
    - a. Test Fisher-Snedecor (F)**
    - b. Coefficient de détermination ( $R^2$ )**
    - c. Coefficient de corrélation (R)**
    - d. Ecart type (s)**
  - III.3.9. Validation du modèle**

### III.1. Introduction

La recherche et la synthèse de nouveaux composés chimiques et biochimiques sont aujourd'hui, souvent associées à une étude par modélisation moléculaire. La modélisation moléculaire est un terme général qui englobe différentes techniques de graphisme moléculaire et de chimie computationnelle permettant d'afficher, simuler, analyser, calculer et stocker les propriétés physicochimiques des molécules (Salah *et al.*, 2011). Plusieurs techniques *in silico* sont utilisés dans le processus dans la découverte et la conception de médicaments. La principale technique est les méthodes QSAR, qui étudient les relations qualitatives et quantitatives des structure-activité (QSAR) (Narayanan et Peter, 2012 ; Mellaoui *et al.*, 2014). Les méthodes QSAR sont des tentatives pour corréler entre les paramètres physico-chimiques de la structure chimique et leur activité biologique.

Les informations extraites à partir des résultats 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 18) (Phuong, 2007).



**Figure 18:** Modèle d'étude quantitative des relations structure/activité (QSAR).

### III.2 Historique

L'exemple le plus ancien de la relation structure-activité remonte à 1868, lorsque deux scientifiques britanniques, Alexander Crum-Brown et Thomas Fraser, publièrent une étude sur la relation entre la structure chimique et l'activité physiologique. Dans les décennies qui suivirent, Richet établit une relation entre la toxicité et les propriétés physicochimiques d'une série de composés organiques polaires (éthers, alcools, cétones), indiquant que « plus ils sont solubles, moins ils sont toxiques » (**Crum-Brown et Fraser, 1868 ; Richet, 1893**).

En 1937, Hammett introduisit une méthode pour séparer les effets des substituants (propriétés donneuses ou capteuses d'électrons) sur les mécanismes des réactions de chimie organique (**Hammett, 1937**). Quelques années plus tard, Taft améliora le modèle de Hammett en proposant le premier paramètre stérique,  $E_s$  (**Taft, 1952**).

L'étude sur la corrélation de l'activité biologique des substances régulatrices de la croissance végétale (acides phénoxyacétiques monosubstitués sur le cycle benzénique), avec les constantes de substitution de Hammett et l'hydrophobicité, a été publiée par Hansch et coll en 1962 (**Hansch et al., 1962**). Deux ans plus tard, le même groupe de recherche introduisit un nouveau paramètre,  $\pi$  (hydrophobicité relative d'un substituant), qui peut être défini comme suit :

$$\pi_x = \log P_x - \log P_H \quad (21)$$

Où  $\pi_x$  représente l'hydrophobicité relative d'un substituant, et  $P_x$  et  $P_H$  les coefficients de partage respectifs de la molécule dérivée et de la molécule parente (**Fujita et al., 1964**).

Cette méthode est à présent connue sous le terme de QSAR bidimensionnelle de Hansch-Fujita ou 2D-QSAR (**Hansch et Fujita, 1964 ; Martin, 1978**).

En 1964, Free et Wilson ont suggéré l'approche dite "de novo" qui postule que chaque substituant apporte un effet additif et constant à l'activité biologique, quels que soient les autres substituants présents dans le reste de la molécule (**Free et Wilson, 1964 ; Selassie, 2003**) :

$$BA = \sum a_i x_i + u \quad (22)$$

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

Quelques années plus tard, les indices topologiques décrivant l'intégralité de la structure moléculaire ont été introduits. L'origine de cette terminologie remonte au début des années 1970 (**Hosoya, 1971**), bien que les premiers travaux sur les descripteurs constitutionnels numériques aient démarré pratiquement 25 ans en arrière avec Wiener (**Wiener, 1947**). Parmi d'autres travaux importants, selon Kier et Hall, l'approche de connectivité moléculaire constitue le socle nécessaire à l'avènement de l'ère moderne des RSAQ / 3D-RSAQ (**Kier, 1976 ; Hall, 1977**).

### III.3.Relation quantitative structure-activité (QSAR)

La Relation Quantitative Structure et Activité (QSAR) est un outil permet d'expliquer l'interaction des composés chimiques avec les sujets actuels, le principe des méthodes QSAR est comme leur nom l'indique, de mettre en place une relation mathématique reliant de manière quantitative des propriétés moléculaires, appelées descripteurs, avec une observable macroscopique (activité biologique, toxicité, propriété physico-chimique, etc.), pour une série des molécules biologiquement actives à l'aide des méthodes d'analyse de données (**Fayet,2010**). Les équations QSAR prennent la forme générale suivante :

$$\text{Activité biologique} = \text{fonction \{paramètre(s)\}} \quad (23)$$

Dans l'équation, l'activité biologique est normalement exprimée comme  $\log [1/(\text{symbole de concentration})]$ , où C est généralement la concentration minimum requise pour causer une réponse biologique définie (**Thomas, 2003**).

La relation mathématique entre un paramètre ou plusieurs paramètres physico-chimiques et l'activité biologique d'un composé peut être exprimée à travers l'équation de Hansch :

$$\text{Log } 1/C = - K_1 (\log P)^2 + K_2 \log P + K_3 \sigma + K_4 \quad (24)$$

**log P** : Coefficient de partition octanol-eau

**K1, K2, K3, K4** : Constantes

**C** : La dose minimum effective.

**σ** : Effets électroniques (Hammett substituent constant).

L'équation de Hansch peut être également utilisée pour montrer le degré d'importance de différents paramètres sur l'activité biologique (Bohm et Schneider,2000).

### III.3.1. Paramètres biologiques

Les données biologiques sont habituellement exprimées sur une échelle logarithmique en raison de la relation linéaire entre la réponse et le logarithme de dose dans la région centrale de la courbe de log dose-réponse (Melkemi, 2014). Les logarithmes inverses de l'activité ( $\log 1/C$ ) sont également utilisés pour obtenir des valeurs mathématiques plus élevées lorsque les structures sont biologiquement très efficaces. Des exemples de données biochimiques ou biologiques, utilisés dans l'analyse de QSAR, sont décrits dans le tableau.1 (Fortuné, 2006).

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

Source d'activité	Paramètres biologiques
<b>1. Récepteurs isolés</b>	
Constante de vitesse	Log k
Constante de Michaelis-Menten	Log 1/km
Constante d'inhibition	Log 1/ki
<b>2. Systèmes cellulaires</b>	
Constante d'inhibition	Log 1/IC <sub>50</sub>
Résistance croisée	Log CR
Données biologique in vitro	Log 1/C
Mutation de gène	Log TA98
<b>3. Système in vivo</b>	
Facteur de bioconcentration	Log BCF
Vitesse de la réaction in vivo	Log I (induction)
Vitesse pharmacodynamique	Log T (clairance totale)

### III.3.2. Descripteurs moléculaires

Les descripteurs moléculaires sont des propriétés numériques qui peuvent être calculées à partir de la table de connectivité d'une molécule ou d'une représentation plane (2D) ou tridimensionnelle (3D) de la structure. Ils sont basés sur les éléments présents, les charges partielles, la nature des liaisons (**Fortuné, 2006**). L'outil informatique nous a permis d'utiliser des logiciels spécifiques pour calculer les différents descripteurs moléculaires tel que l'Hyperchem (**HyperChem, 2008**), DRAGON et CODESSA-PRO.

Les différentes propriétés fournies par l'Hyperchem sont :

#### III.3.2.1. Surface moléculaire : (SAG)

C'est une enveloppe entourant les atomes localisés à la périphérie, qui explique la surface de contact Ligand-Récepteur appelé l'affinité de liaison L-R (**Kubinyi et Folkers, 1998 ; Thakur et al., 2013**).

La surface grille (SAG) est calculée par l'HyperChem, c'est une méthode de grille où une méthode plus rapide plus approximative; quel que soit la zone accessible au solvant ou la surface de Van der Waals (**HyperChem, 2008**). Dans cette théorie, chaque atome de la molécule est représenté par une sphère. La surface extérieure de toutes les sphères atomiques définit la surface de Van der Waals.

#### III.3.2.2. Volume moléculaire : (V)

C'est un volume occupé par un corps, c'est un volume spécifique (à température et pression normales). Son calcul est très similaire à celui de la surface.

Le volume est défini par la relation suivante (**Cohen, 1978**) :

$$V = W / d \quad (25)$$

Où: **W**: est la masse moléculaire et **d**: est la densité.

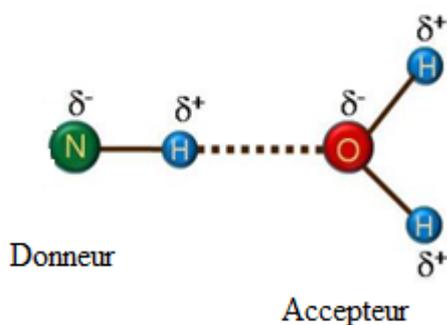
#### III.3.2.3. Energie d'hydratation : (HE)

L'hydratation est la formation d'une solution implique l'interaction du soluté avec des molécules de solvant, différents liquides peuvent être utilisés comme solvants, mais l'eau est le solvant le plus couramment utilisé.

La liaison hydrogène joue un rôle primordial dans la solubilité des molécules médicamenteuses et leurs interactions avec les récepteurs biologiques (**Kerns et Di, 2008**).

Dans les milieux, les molécules polaires s'entourent pas des molécules d'eau, ce qui fait apparaître des liaisons hydrogènes entre eux; évidemment, 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.

L'oxygène (O) est appelé l'accepteur (accepteur de proton H<sup>+</sup>) et l'azote (N) est appelé le donneur (donneur de proton H<sup>+</sup>) présenté dans la figure 19.



**Figure 19** : La liaison hydrogène.

L'énergie d'hydratation est un facteur déterminant de la stabilité des différentes conformations moléculaires dans les solutions aqueuses (**Melkemi et Belaidi, 2012**). Le calcul de l'énergie d'hydratation est basé sur la surface exposée qui dépend du type d'atome des groupements moléculaires qui peuvent être donneurs des liaisons hydrogènes tels que : O-H, N-H, P-H... ou bien des groupements accepteurs qui portent des doublets libres tels que : O, N, S, P...

#### III.3.2.4. Coefficient de partition :(Log P)

La lipophilie est une propriété qui a un effet important sur la solubilité, l'absorption, la distribution, la métabolisation et l'excrétion des médicaments. Hanschet et Leo ont estimé que les molécules qui portent une grande lipophilie seront conservées à l'intérieur des lipides membranaires (**Melkemi et Belaidi, 2012**).

La meilleure méthode pour estimer la capacité d'un composé à se dissoudre dans les milieux aqueux du cytoplasme ainsi que dans le milieu apolaire de la membrane cellulaire est la mesure de la lipophilie (**figure 20**).

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

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

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

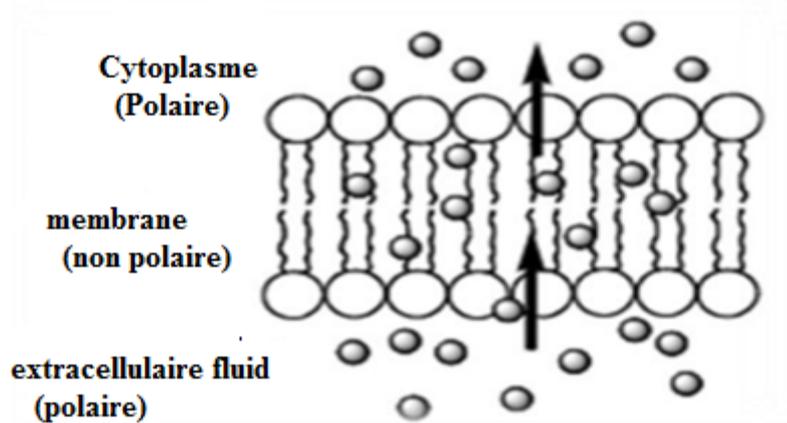


Figure 20: Polarité des différents milieux cellulaires.

### III.3.2.5. Réfractivité molaire: (MR)

C'est une réfractivité ramenée à une quantité de matière. La réfractivité est un cas particulier de volume moléculaire, c'est une réfractivité ramenée à une quantité de matière, ainsi qu'elle est généralement désignée comme une simple mesure du volume occupé soit par un atome individuel ou par un groupe d'atomes (Patrick *et al.*, 1995).

En chimie, la réfractivité moléculaire est un critère important pour mesurer le facteur stérique, elle est importante dans le cas où le substituant possède des électrons  $\pi$  ou des doublets libres (Melkemi et Belaidi, 2012).

La réfractivité moléculaire est définie par la relation suivante :

$$MR = V \frac{n^2 - 1}{n^2 + 1} \quad (26)$$

Où : V : volume moléculaire et n: est l'indice de réfraction.

### III.3.2.6. Polarisabilité : (Pol)

On appelle polarisabilité d'une molécule, la facilité avec laquelle son nuage électronique se déforme par un champ électrique externe. La polarisabilité d'une molécule peut améliorer sa solubilité aqueuse qui joue un rôle très important dans la modélisation de nombreuses propriétés moléculaires et des activités biologiques (**Wang, 2007**).

Une molécule très polarisée peut donner des attractions fortes avec d'autres molécules. La polarisabilité d'une molécule peut également améliorer sa solubilité aqueuse (**Qaneinasab, 2011**).

La polarisabilité moléculaire est définie par la relation suivante :

$$P(e) = \epsilon_0 \alpha E \quad (27)$$

Où : **P(e)** : Coefficient de polarisabilité.  $\epsilon_0$  : Constante diélectrique.

$\alpha$  : Moment dipolaire électrique induit.

### III.3.3. Les Techniques de QSAR

Lors des études de similarité moléculaire, le groupement et la classification des composés, basés sur leurs propriétés, sont les éléments principaux. Les études de régression ou de corrélation entre les données biologiques et chimiques sont généralement utiles pour rationaliser les relations structure-activité.

Deux types principaux d'études peuvent être définis:

- par corrélation entre les données biologiques et physicochimiques en utilisant les techniques de régression.
- par classification des composés ou méthodes d'identification de modèle.

Ces deux types d'études sont nommés analyse de données statistiques multi-variables, ou étude QSAR (**Waterbeemd et Rose, 2003**).

### III.3.4. Les paramètres utilisés dans l'étude QSAR

Les paramètres utilisés dans l'étude QSAR ont une grande importance dans la détermination des types de forces intermoléculaires qui sous-tendent les interactions ligand-récepteur.

#### III.3.4.1. Les paramètres électroniques

Les modèles QSAR comportent des descripteurs de chimie quantique comprenant des renseignements sur la nature des forces intermoléculaires impliquent dans la réponse biologique.

Les descripteurs électroniques les plus utilisés, tels que les charges atomiques nettes, les énergies des orbitales moléculaires les plus occupées / les orbitales moléculaires inoccupées (HOMO-LUMO), les densités électroniques des orbitales frontières...etc, montre une bonne corrélation avec diverses activités biologiques.

#### III.3.4.2. Les paramètres d'hydrophobicité

Les interactions hydrophobes sont très importantes dans les domaines de la chimie. Il s'agit notamment des interactions de ligand-enzyme, l'assemblage de lipides dans les membranes biologiques, l'agrégation des tensioactifs et coagulation. L'hydrophobicité de solutés peut être facilement déterminée en mesurant les coefficients de partage P.

Le coefficient de partage P est définis comme le rapport de la concentration du soluté dans l'octanol à sa concentration dans l'eau.

#### III.3.4.3. Les paramètres stériques

Les paramètres stériques ont une importance dans les interactions ligand-récepteur ainsi que dans les phénomènes de transport dans les systèmes cellulaires.

L'un des paramètres stériques le plus utilisé est la réfraction molaire (MR). Bien qu'elle soit généralement considérée comme une mesure de masse brute globale, elle intégrera un élément de polarisabilité qui peut décrire la cohésion .

### III.3.5. Les applications de l'étude QSAR

Il existe un grand nombre d'applications de ces modèles tels que (Ileszczynski, 2010) :

- L'optimisation de l'activité pharmacologique.
- La conception rationnelle de nombreux autres produits tels que des agents tensioactifs, des parfums, des colorants et des produits chimiques fins.
- L'identification des composés dangereux dans les premiers stades de développement de produits ou la projection des stocks de composés existants.
- La prédiction de la toxicité et les effets secondaires de nouveaux composés.
- La prédiction de la toxicité pour les espèces environnementales.
- La sélection des 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.
- La prédiction du devenir des molécules qui sont libérées dans l'environnement.
- La prédiction des effets conjugués de molécules, que ce soit dans des mélanges ou des formulations.

### III.3.6. Méthodes d'analyse des données

Pour élaborer un modèle QSAR, nous avons besoin d'une méthode d'analyse de données, permettant de quantifier la relation qui existe entre la Propriété/Activité et la Structure (descripteurs). Il existe plusieurs méthodes pour construire un modèle et analyser les données statistiques de ce dernier.

La méthode utilisée dans notre étude est la méthode de Régression Linéaire Multiple (MLR) implémentée sur le logiciel statistique SPSS 20 (*SPSS Statistics for Windows*, 2011).

### III.3.7. Régression linéaire multiple (RLM)

La régression multi-linéaire (Lejeune, 2004) est la méthode la plus simple et la plus communément employée pour le développement de modèles prédictifs. Elle repose sur l'hypothèse qu'il existe une relation linéaire entre une variable dépendante (à expliquer)  $Y$  (ici, la propriété) et une série de  $p$  variables indépendantes (explicatives)  $X_i$  (ici, les descripteurs).

L'objectif est d'obtenir une équation de la forme suivante :

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_p X_p + \varepsilon_i \tag{28}$$

où  $\beta_0, \beta_1, \dots, \beta_p$  sont les paramètres à estimer.  $\varepsilon_i$  représente l'erreur du modèle, constituée par l'incertitude sur la variable dépendante  $Y_i$  d'une part, sur les variables indépendantes  $X_i$  d'autre part, mais aussi par les informations contenues dans les variables indépendantes mais non exprimées via les variables dépendantes.

La détermination de l'équation (28) se fait alors à partir d'une base de données de  $n$  échantillons pour laquelle à la fois les variables indépendantes et la variable dépendante sont connues. Il s'agit donc de considérer un système d'équations :

$$\begin{aligned} Y_1 &= \beta_0 + \beta_1 X_{1,1} + \beta_2 X_{2,1} + \dots + \beta_p X_{n,1} + \varepsilon_1 \\ Y_2 &= \beta_0 + \beta_1 X_{1,2} + \beta_2 X_{2,2} + \dots + \beta_p X_{n,2} + \varepsilon_2 \\ &\dots \\ &\dots \\ Y_n &= \beta_0 + \beta_1 X_{1,p} + \beta_2 X_{2,p} + \dots + \beta_p X_{n,p} + \varepsilon_n \end{aligned} \tag{29}$$

Ce système d'équation peut être donné sous la forme matricielle suivante :

$$Y = \begin{pmatrix} Y_1 \\ Y_2 \\ Y_3 \\ \dots \\ Y_n \end{pmatrix} \quad X = \begin{pmatrix} 1 & X_{11} & X_{12} & \dots & X_{1p} \\ 1 & & & & \\ 1 & & & & \\ \dots & & & & \\ 1 & X_{n1} & X_{n2} & \dots & X_{np} \end{pmatrix} \quad \beta = \begin{pmatrix} \beta_0 \\ \beta_1 \\ \beta_2 \\ \dots \\ \beta_p \end{pmatrix} \quad \varepsilon = \begin{pmatrix} \varepsilon_1 \\ \varepsilon_2 \\ \varepsilon_3 \\ \dots \\ \varepsilon_n \end{pmatrix} \tag{30}$$

L'objectif est de déterminer des valeurs pour les paramètres  $\beta_0, \beta_1, \dots, \beta_p$  à partir des  $n$  observations sur les variables  $X$  et  $Y$ .

### III.3.8. Tests et coefficients de la signification globale de la régression

Les objectifs d'une modélisation statistique peuvent être de natures différentes, les objectifs explicatifs et les objectifs prédictifs. Ces objectifs sont déterminés par les coefficients et tests statistiques standards.

#### a) Test Fisher-Snedecor (F)

Ce test permet de connaître l'apport global de l'ensemble des variables  $X_1; X_2; \dots; X_p$  à la détermination de  $Y$ . Le calcul statistique du test  $F$  se fait comme suit :

$$F = \frac{\sum((y_i' - \bar{Y}))^2(n - p - 1))}{(y - \bar{y}')^2 n} \quad (30)$$

Ou :

$y$  : La valeur expérimentale de l'activité.

$\bar{Y}$  : La valeur moyenne des valeurs calculées de l'activité.

$Y'$  : La valeur calculée de l'activité.

Le test de Fisher permet de tester l'hypothèse nulle selon laquelle chaque coefficient de la régression  $\beta$  est significativement différent de zéro, ce qui est un signe d'une relation évidente entre la variable expliquée et les variables explicatives.

Intuitivement, nous rejetterons l'hypothèse nulle lorsque la somme des carrés expliquée par la régression est grande.

La région critique de ce test est de la forme ( $F > \text{seuil}$ ). Si la quantité  $F$  observée dépasse le seuil, l'hypothèse  $H_0$  est rejetée dans le cas contraire,  $H_0$  est conservé. Pour éviter de raisonner sur  $F$ , le programme fournit la valeur de  $p$  associée à la valeur observée de  $F$ . La valeur de  $p$  est le niveau significatif du test de Fisher-Snedecor.

La valeur de  $p$  est comparée suivant le choix de l'intervalle de confiance  $\alpha$  (par exemple  $\alpha = 0.05$ ).

Si la valeur de  $p \leq \alpha$ , alors l'hypothèse nulle est rejetée  $\beta_1 = \dots = \beta_p = 0$ .

Ces résultats permettent d'interpréter les tables complètes d'analyse de la variance fournies par tout logiciel mettant en œuvre la régression linéaire.

La table complète est du type suivant :

**Tableau 2** : Table d'analyse de la variance.

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

**b. Coefficient de détermination ( $R^2$ )**

Le coefficient de détermination  $R^2$  mesure la proportion de variation totale de Y autour de la moyenne expliquée par la régression. Il est compris entre 0 et 1. Plus il est proche de 1 et plus la régression permet d'expliquer une grande partie de la variance totale de la variable à expliquer.  $R^2$  est déterminé par la relations suivantes :

$$R^2 = \frac{ESS}{TSS} = \frac{TSS - RSS}{TSS} = 1 - \frac{RSS}{TSS} \tag{32}$$

**c. Coefficient de corrélation (R)**

C'est le coefficient de corrélation de Bravais Pearson entre Y et Y', c'est à dire entre les valeurs observées et celles prédites par le modèle de régression.

**d. Ecart type (s)**

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

$$s = \sqrt{\frac{RSS}{n - p - 1}} \tag{33}$$

Dont  $p$  est le nombre de descripteurs utilisés dans la construction du modèle et  $n$  le nombre de données d'apprentissage.

### III.3.9. Le choix du meilleur modèle QSAR

Le meilleur modèle QSAR est évalué par la valeur de la probabilité conditionnelle **sig** ( $>0.05$ ), la valeur de **R** coefficient de corrélation entre les valeurs observées et les prévisions de la variable dépendante, sa valeur varie entre 0 et 1. La valeur de **F** est le rapport de deux carrés des moyennes. Quand la valeur de **F** est importante l'hypothèse nulle peut être rejetée, en d'autres termes **F** est un test statistique utilisé pour tester l'hypothèse nulle que l'introduction d'une variable supplémentaire n'entraîne pas un accroissement significatif du  $R^2$ .

La valeur de **SE** (standard error of the estimate) est une mesure de variation de la valeur d'un test statistique d'un échantillon à l'autre. Il s'agit de l'écart-type de la distribution de l'échantillon pour une statistique. La valeur **Q**, facteur de qualité d'ajustement, suggère la puissance de prédiction. Quand nous aurons le meilleur modèle avec les valeurs de **F** la plus grande et **SE** la plus petite, l'équation de régression est déterminée par  $Y = B_0 + \sum B_n X_n$ .

### III.3.10. Validation du modèle

Pour tester la validité de la puissance de prédiction d'un modèle **RLM**, on utilise la technique de validation croisée **LOO** (leave one out) (**Zhang et al., 2008**) qui s'applique pour déterminer le nombre de composantes principales qui produisent des modèles prédictifs de façon optimale, cette technique est basée sur le calcul des paramètres statistiques suivants :

$$PRESS, SSY, Spress, R^2_{CV}, R^2_{adj} \text{ et } PE$$

Ces paramètres statistiques sont calculés à partir des relations suivantes :

$$PRESS = \sum (Y_{obs} - Y_{calc})^2 \tag{34}$$

$$SSY = \sum (Y_{obs} - Y_{mean})^2 \tag{35}$$

$$SPRESS = \sqrt{\frac{PRESS}{n}} \tag{36}$$

$$R^2_{CV} = 1 - \frac{PRESS}{SSY} \tag{37}$$

$$R^2_{adj} = ([1 - (R^2)] \left( \frac{n-1}{n-p-1} \right)) \tag{38}$$

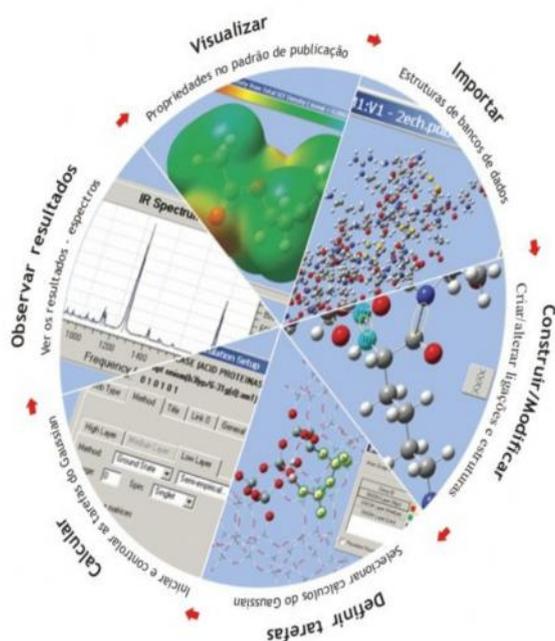
$$PE = 0.6745 (1 - R^2) / \sqrt{n} \tag{39}$$



## **Résultats et Discussions**

# Chapitre IV

## ETUDES DES PROPRIETES STRUCTURALES, ELECTRONIQUES ET VIBRATIONNELLES DE LA THALIDOMIDE



**CHAPITRE IV : ETUDES DES PROPRIETES STRUCTURALES, ELECTRONIQUES  
ET VIBRATIONNELLES DE LA THALIDOMIDE**

*Plan*

- IV.1. Optimisation des géométries*
- IV.2. Les valeurs énergétiques*
- IV.3. Potentiel électrostatique moléculaire de surface (MESP)*
- IV.4. Les charges NBO et les charges Mulliken*
- IV.5. Etude des orbitales moléculaires*
- IV.6. Prédiction du caractère électrophile/nucléophile*
- IV.7. Etude des propriétés vibrationnelles du spectre Raman*
  - IV. 7.1. Modes de vibration de la thalidomide*
    - IV. 7.1.1. Vibration de C-H / N-H*
    - IV. 7.1.2. Vibration C-C*
    - IV. 7.1.3. Vibration C=O*
    - IV. 7.1.4. Vibration C-N*
- IV.8. Conclusion*

En chimie organique, nous parlons d'énantiomères lorsque certaines molécules possèdent la même formule brute mais peuvent se présenter sous plusieurs formes géométriques différentes.

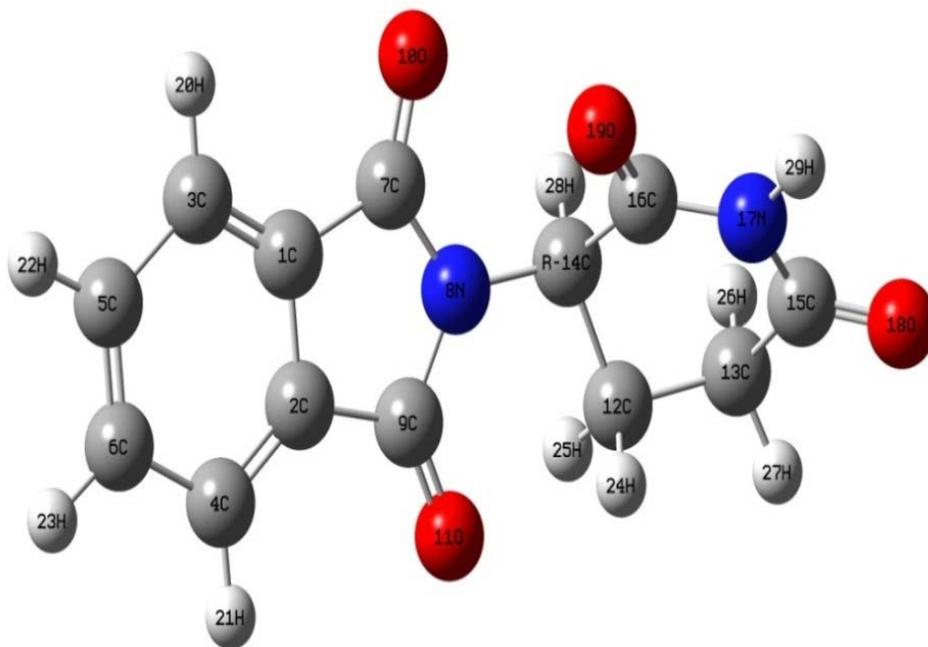
Les différents énantiomères d'une même molécule ne diffèrent pas par leurs propriétés physico-chimiques. Par contre, des différences pharmacocinétiques peuvent s'observer entre R(+) et S(-), sous sa forme d'énantiomère (R) sédatif alors que sa forme d'énantiomère (S) se révèle être tératogène (**Ockenfels et Kohler, 1970**).

Afin d'expliquer les réarrangements moléculaires, la réactivité et la préférence stéréochimique des transformations chimiques, plusieurs approches théoriques ont été utilisées, telles que l'approche ab-initio Hartree-Fock (HF) et la théorie Fonctionnelle de densité (DFT) (**Dennington et Keith, 2009**), nous avons étudié les propriétés structurales, électroniques et vibrationnelles afin d'apporter un élément supplémentaire sur l'impact de la chiralité.

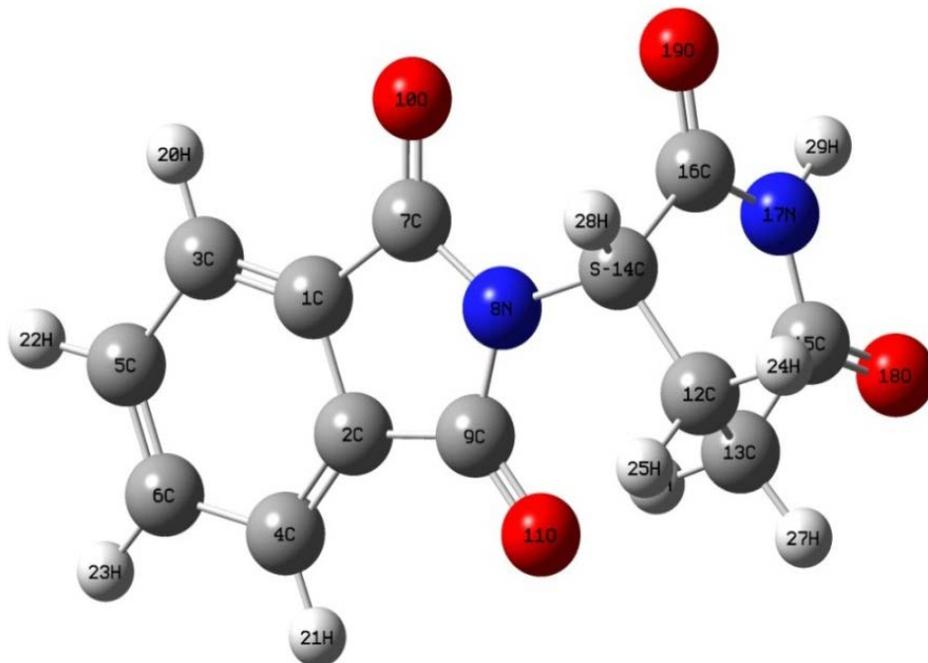
#### **IV.1. Optimisation des géométries**

Les géométries d'énantiomères S et R ont été optimisées en état fondamental en utilisant le logiciel Gaussian 09 (**Trejo et al., 2014 ; Frisch et al., 2009**) et l'interface graphique GaussView 05 (**Dennington et Keith, 2009**) basé sur la méthode ab initio HF et sur la théorie de la fonctionnelle de densité DFT avec la fonctionnelle d'échange de corrélation B3LYP (**Jensen et Wiley ,1999; Dennington et Keith, 2009**) et la même base gaussienne 6-31G+ (p, d) pour déterminer les conformations moléculaires des énantiomères R et S de la thalidomide (**figure 21-22**).

Cette investigation conduira à définir la meilleure méthode ainsi que la base nécessaire pour ces systèmes et nous nous sommes orientés vers les calculs de fréquences Raman à fin de les comparer avec les résultats expérimentaux en vue de valider nos résultats de calcul et les meilleures méthodes à adopter pour la suite de ce travail.



**Figure 21** : Conformation 3D de la thalidomide énantiomère R (GaussView 5.09).



**Figure 22** : Conformation 3D de la thalidomide énantiomère S (GaussView 5.09).

## IV.2. Les valeurs énergétiques

Le tableau 3 présente les valeurs calculées de différents paramètres énergétiques tels que l'énergie totale de stabilité ( $E_T$ ), moment dipolaire  $\mu$ , orbital moléculaire HOMO (la plus haute orbitale moléculaire occupée), LUMO (la plus basse orbitale moléculaire inoccupée) et leur gap énergétique ( $\Delta E$ ) calculés par les méthodes *ab initio*/HF et DFT d'énantiomères (S, R).

**Tableau.3:** Les valeurs énergétiques et moments dipolaires d'énantiomères R et S de la thalidomide par HF et DFT.

Paramètres énergétiques	<i>ab initio</i> (HF/6-31G+ (dp))		DFT (B3LYP/6-31G + (dp))		DFT (B3LYP/3-21G) (Erkoc, 2005)
	TD- R	TD- S	TD- R	TD- S	TD
Energie totale (kcal/mol)	-568.90035	-568.89741	-572.24320	-572.24035	-568, 73608
$\mu$ (D)	5.4909	5.9348	4.9991	5.3690	4.5510
HOMO (eV)	-9.094	-9.067	-7.567	-7.447	-6.722
LUMO (eV)	4.127	3.775	-0.450	-0.620	- 2.311
$\Delta E$ (eV)	-13.221	-12.842	-7.117	-6.827	-4, 411

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

D'après les valeurs calculées, la différence d'énergie de l'énantiomère R est plus petite ce qui confirme que cette molécule est plus facile à exciter par rapport à l'énantiomère S et par rapport à la valeur calculée par le travail d'Erkoc (Erkoc, 2005).

La molécule la plus polaire est l'énantiomère S avec un moment dipolaire  $\mu = 5.934$  D par HF, et l'énantiomère R est la moins polaire avec moment dipolaire  $\mu = 4.999$  D par la DFT.

L'énergie de l'HOMO est directement liée au potentiel d'ionisation et caractérise la susceptibilité de la molécule à l'attaque par des électrophiles. D'une autre part, l'énergie du LUMO est directement liée à l'affinité d'électron et caractérise la susceptibilité de la molécule à l'attaque par les nucléophiles (Atkins et Depaula, 2002).

Nous constatons que le gap énergétique le plus faible (6.827 eV) est celui d'énantiomère R de la thalidomide calculé par la méthode DFT et le gap énergétique le plus élevé (13.221 eV) d'énantiomère S par HF. 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 réactive. D'autre part, le gap énergétique HOMO-LUMO plus faible, a pour conséquence un écoulement facile des électrons, ce qui rend la molécule molle, ceci gouverné par le principe de HSAB (Hard Soft Acid and Base) (Miessler et Tarr, 1999).

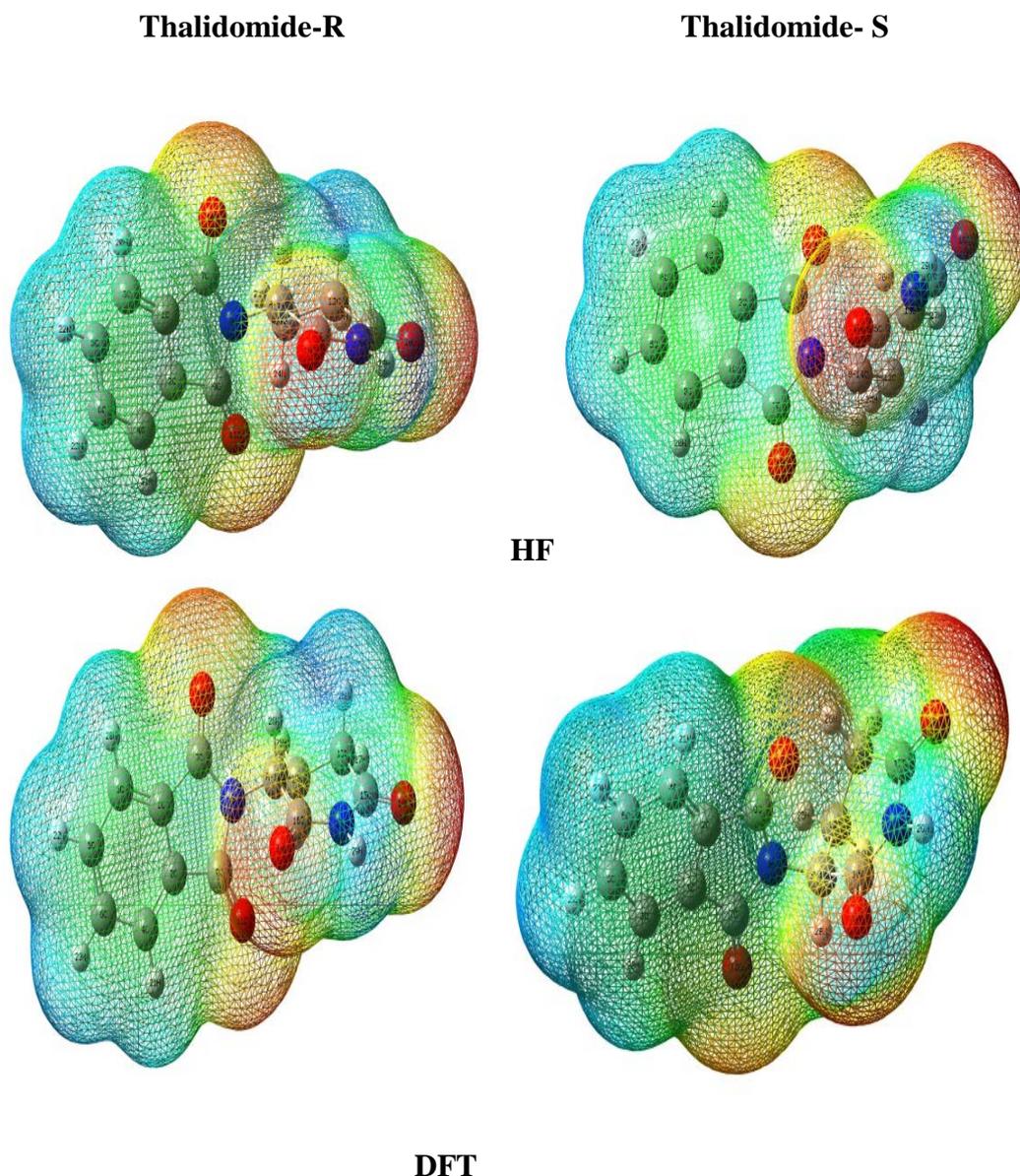
### **IV.3. Potentiel électrostatique moléculaire de surface (MESP) d'énantiomères S et R de la thalidomide.**

Le potentiel électrostatique moléculaire (MESP) est un point dans l'espace autour d'une molécule mappée avec la surface de densité iso-électronique (Miller, 1990) montrant les points où les accepteurs et les donneurs pour les liaisons hydrogènes sont situés. Le MESP est mieux adapté pour la description des interactions sous contrôle de charge, utilisé pour étudier la réactivité des molécules (Prabavathi et Nilufer, 2014).

Le MESP indique les sites où la densité électronique se concentre et donc les sites les plus favorables aux attaques électrophiles (figure.23). Par contre l'attaque nucléophile se fera préférentiellement sur les zones où le MESP est très positif. Les différentes valeurs du potentiel électrostatique représentées par de différentes couleurs. Les régions rouges et bleues dans la carte de MESP font allusion aux régions de potentiel négatif et positif. En rouge, elle représente les régions du potentiel électrostatique le plus négatif, le bleu les régions du potentiel électrostatique le plus positif et le vert représente la région de potentiel zéro.

Le potentiel augmente dans l'ordre suivant le rouge < l'orange < le jaune < le vert < le bleu (Karnan et al., 2012).

Nous constatons que les régions négatives sont principalement localisées sur les atomes d'oxygène et d'azote N17, qui peuvent être soumises à l'attaque électrophile pour les énantiomères de thalidomide S et R avec HF et DFT et que les autres atomes sont considérés comme un site nucléophile actif. Les régions vertes couvrent des parties des molécules où les potentiels électrostatiques sont près du zéro. La délocalisation vers l'anneau est expliquée par la couleur bleu d'un potentiel positif via le groupe amine (Prabavathi et Nilufer, 2014).



**Figure 23 :** Représentation des surfaces potentielles électrostatiques moléculaires des énantiomères R et S de la thalidomide par HF et DFT.

Ainsi, cette figure fournit une représentation visuelle des sites chimiquement actifs et une réactivité comparative d'atomes. La variation dans le potentiel électrostatique produit par une molécule est en grande partie responsable de se lier d'un médicament à ses sites actifs (Pathak et Sinha, 2012).

#### IV.4. Les charges NBO et les charges Mulliken

La distribution de charge sur la molécule a une influence importante sur le spectre vibrationnel. Les charges atomiques sont recueillies dans le tableau 4 d'où les atomes C1, C2 et C14 ont des charges négatives, ce qui mène à l'attaque électrophile, tandis que les atomes C7 et C9 ont des charges positive, ce qui mènent à l'attaque nucléophile d'emplacement préférentiel.

L'atome N8 possède la charge négative plus importante, donc il est le plus privilégié pour subir une attaque électrophile. L'azote de groupe amine et l'hydrogène possèdent la plus haute ampleur de charges des deux composés (Prabavathi et Nilufer, 2014).

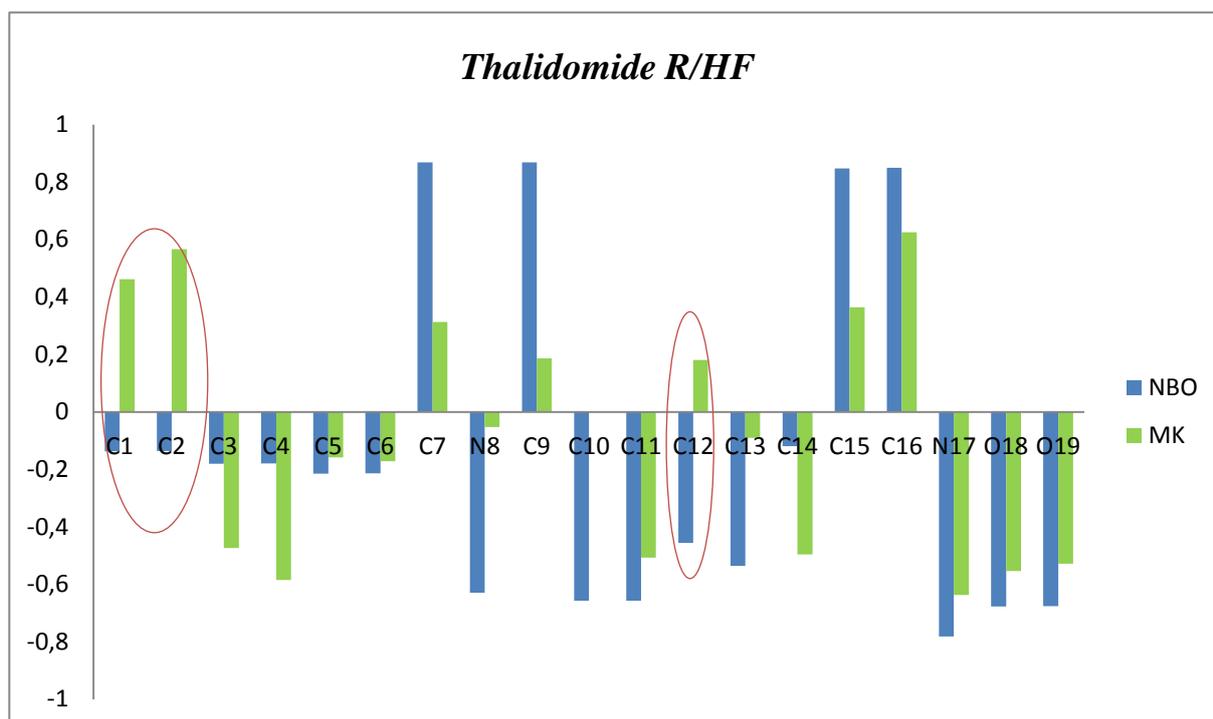
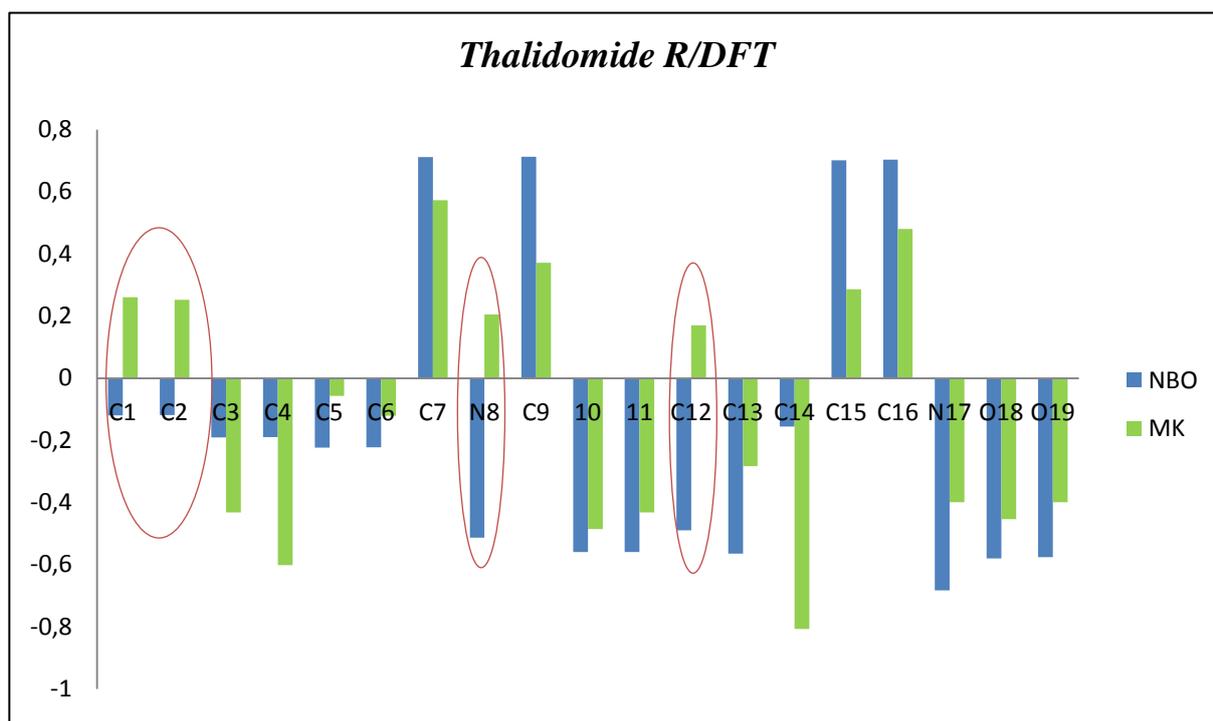
Nous avons aussi calculé les charges de Mulliken. Elles indiquent une charge positive pour subir une attaque nucléophile et d'autre négative. L'analyse Mulliken de la population est une bonne façon de tenir compte des différences dans l'électronégativité des atomes de la molécule. Ces méthodes peuvent être utilisées pour interpréter et prédire le comportement de la réactivité d'une grande variété de systèmes chimiques des deux réactions électrophiles et nucléophiles.

Les figures 24 et 25 représentent les charges NBO et Mulliken. Les deux méthodes prédisent les mêmes tendances à l'exception des C1, C2, C9, C12 et C14 atomes par ab initio, HF, ainsi par la DFT à l'exception des C1, C2, C12 et N8 atomes.

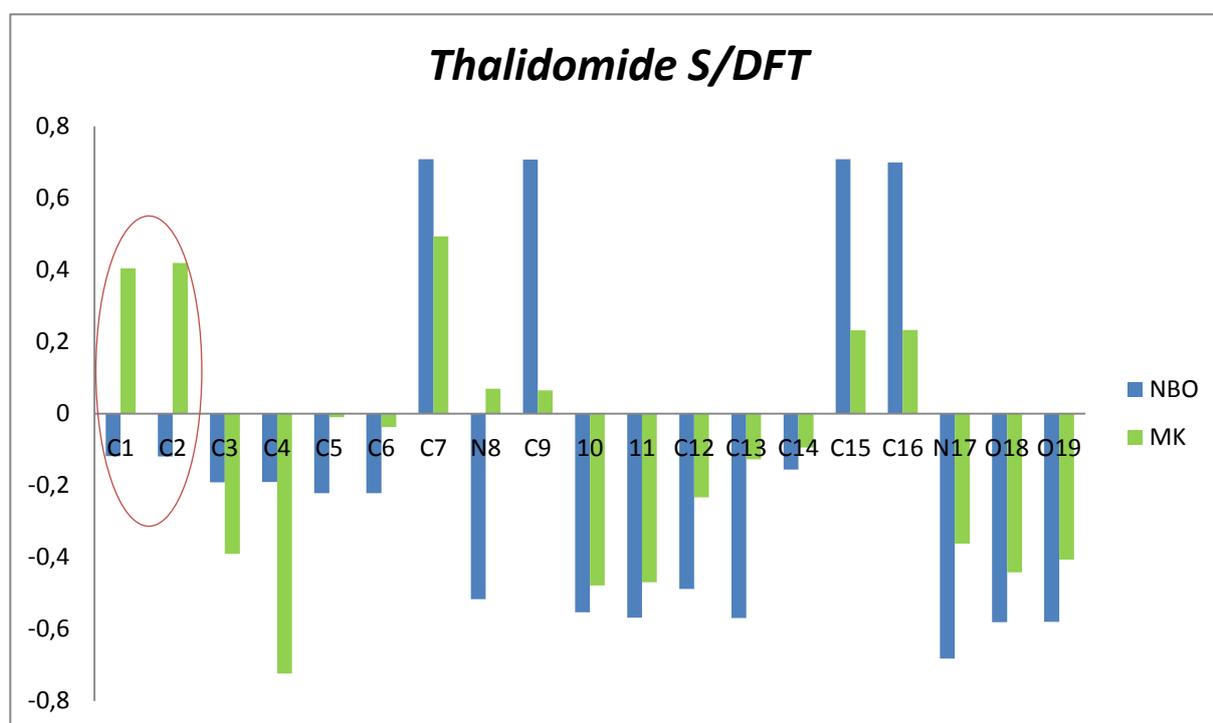
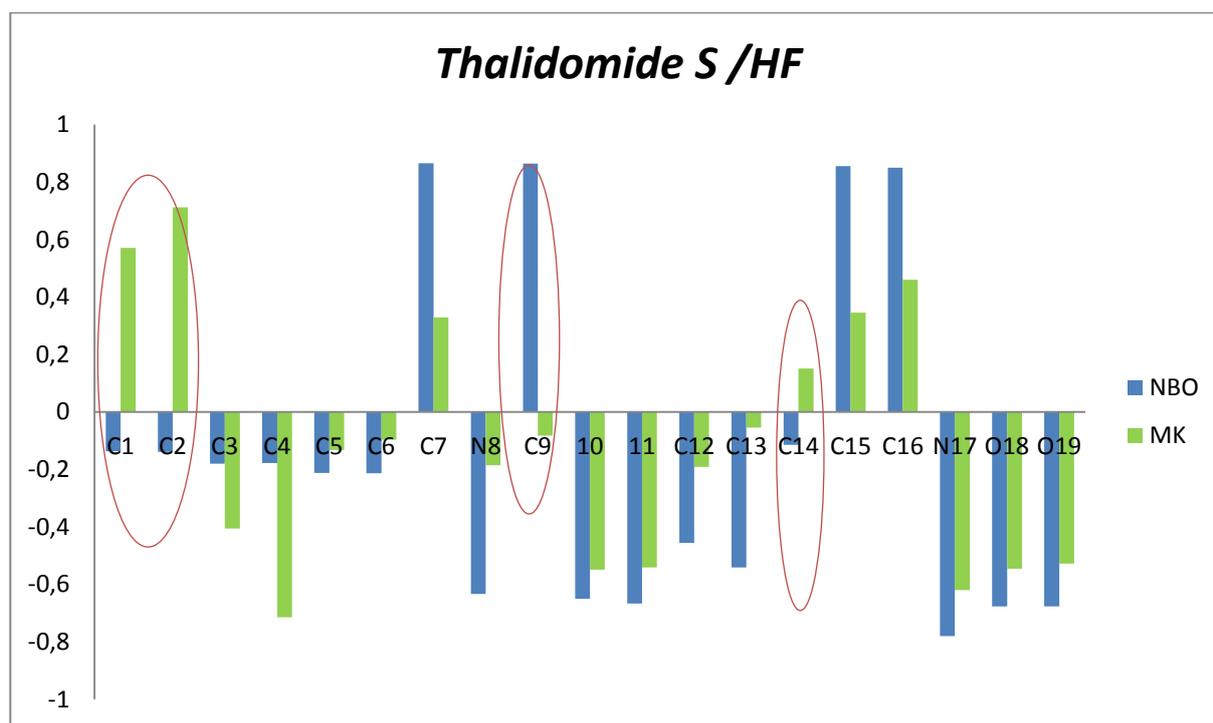
Selon ces résultats, les charges nettes de NBO sont légèrement plus longues que les charges Mulliken.

**Tableau .4:** Les charges NBO et Mulliken d'énantiomères S et R de la thalidomide.

<i>TD-R</i>	ab initio HF/6-31G+ (dp)		DFT (B3LYP/ 6-31G + (dp)		<i>TD- S</i>	ab initio (HF/6-31G+ (dp)		DFT (B3LYP/ 6-31G + (dp)	
	NBO	MPA	NBO	MPA		NBO	MPA	NBO	MPA
<i>C1</i>	-0.137	0.462	-0.120	0.260	<i>C1</i>	-0.137	0.571	-0.118	0.404
<i>C2</i>	-0.136	0.566	-0.119	0.252	<i>C2</i>	-0.139	0.712	-0.119	0.419
<i>C3</i>	-0.180	-0.473	-0.191	-0.432	<i>C3</i>	-0.180	-0.406	-0.191	-0.390
<i>C4</i>	-0.179	-0.584	-0.190	-0.601	<i>C4</i>	-0.178	-0.714	-0.190	-0.723
<i>C5</i>	-0.214	-0.158	-0.223	-0.057	<i>C5</i>	-0.212	-0.132	-0.221	-0.01
<i>C6</i>	-0.213	-0.171	-0.222	-0.121	<i>C6</i>	-0.213	-0.097	-0.221	-0.037
<i>C7</i>	0.869	0.313	0.711	0.573	<i>C7</i>	0.865	0.329	0.708	0.493
<i>N8</i>	-0.629	-0.052	-0.513	0.205	<i>N8</i>	-0.633	-0.186	-0.516	0.069
<i>C9</i>	0.869	0.187	0.712	0.371	<i>C9</i>	0.864	-0.082	0.707	0.065
<i>010</i>	-0.657	0.559	-0.559	-0.485	<i>010</i>	-0.650	-0.549	-0.553	-0.478
<i>011</i>	-0.657	-0.507	-0.559	-0.432	<i>011</i>	-0.666	-0.541	-0.568	-0.469
<i>C12</i>	-0.456	0.181	-0.489	0.170	<i>C12</i>	-0.455	-0.191	-0.488	-0.233
<i>C13</i>	-0.536	-0.09	-0.564	-0.283	<i>C13</i>	-0.541	-0.055	-0.569	-0.127
<i>C14</i>	-0.119	-0.495	-0.156	-0.807	<i>C14</i>	-0.114	0.151	-0.156	-0.094
<i>C15</i>	0.847	0.364	0.701	0.286	<i>C15</i>	0.855	0.345	0.708	0.232
<i>C16</i>	0.850	0.625	0.703	0.480	<i>C16</i>	0.850	0.460	0.699	0.233
<i>N17</i>	-0.781	-0.637	-0.683	-0.399	<i>N17</i>	-0.780	-0.620	-0.682	-0.362
<i>018</i>	-0.676	-0.553	-0.580	-0.454	<i>018</i>	-0.677	-0.545	-0.580	-0.442
<i>019</i>	-0.675	-0.528	-0.576	-0.399	<i>019</i>	-0.676	-0.528	-0.579	-0.406



**Figure 24** : Les charges NBO et Mulliken obtenues par les méthodes ab initio/ HF et DFT d'énantiomère R.



**Figure 25** : Les charges NBO et Mulliken obtenues par les méthodes ab initio/ HF et DFT d'énantiomère S.

## IV.5. Etude des orbitales moléculaires

L'étude des orbitales HOMO et LUMO est particulièrement utile, étant donné que la théorie des orbitales moléculaires frontières stipule que ces orbitales sont les plus importantes en ce qui concerne la réactivité d'une molécule.

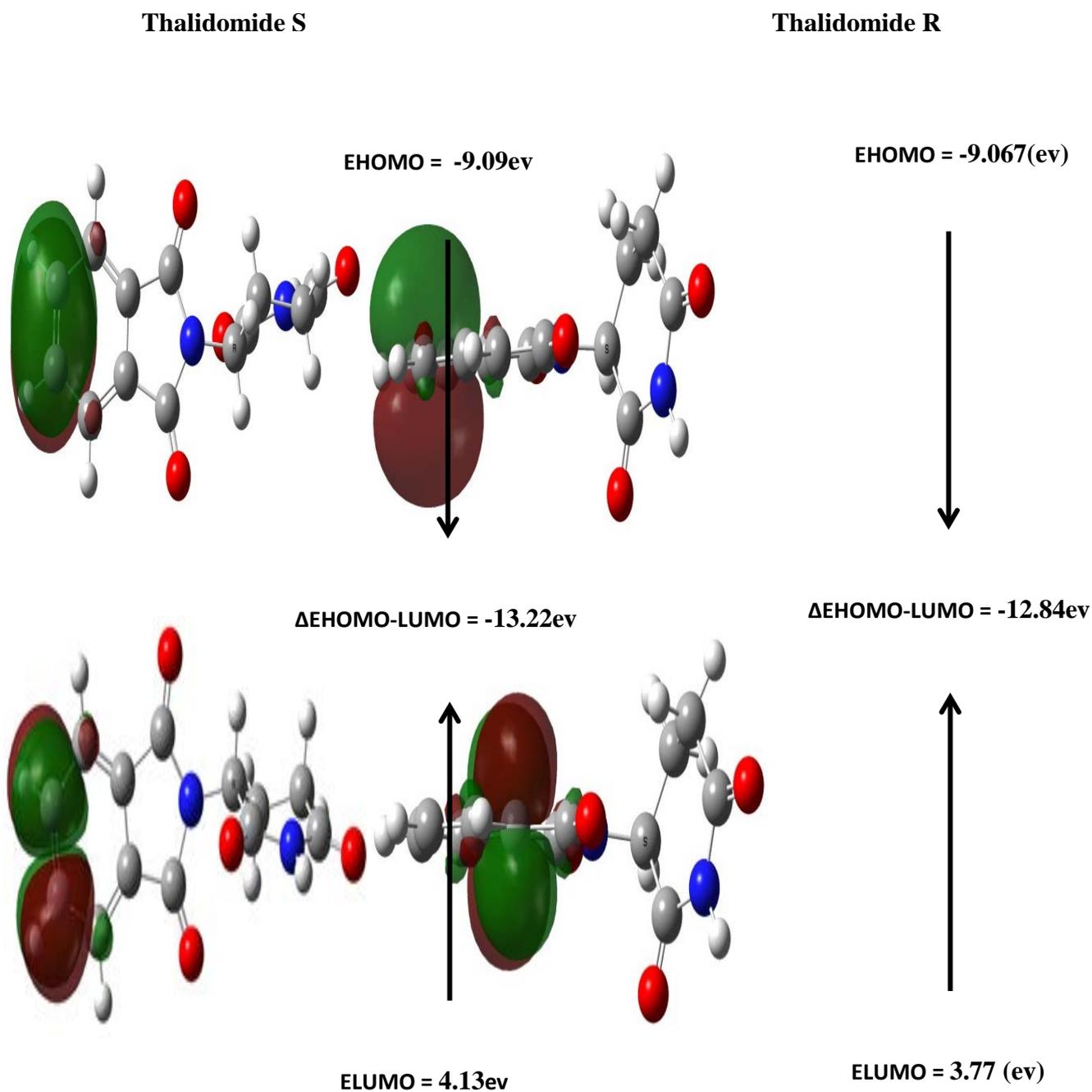
Dans cette étude électronique et énergétique de ces orbitales, nous représentons la localisation des orbitales moléculaires frontières HOMO et LUMO sur les atomes d'enantiomères S et R qui permettent de localiser les sites électrophiles et les sites nucléophiles (**Kier, 1981 ; Harkati, 2015**).

Nous avons présenté les valeurs des orbitales HOMO et LUMO et leur écart d'énergie ( $\Delta E$ ) obtenus par les méthodes ab initio de type Hartree-Fock (HF) représentées dans la figure 26, et la théorie de la fonctionnelle de la densité avec la fonctionnelle B3LYP en utilisant la 6-31G+ (d,p) représentées dans la figure 27.

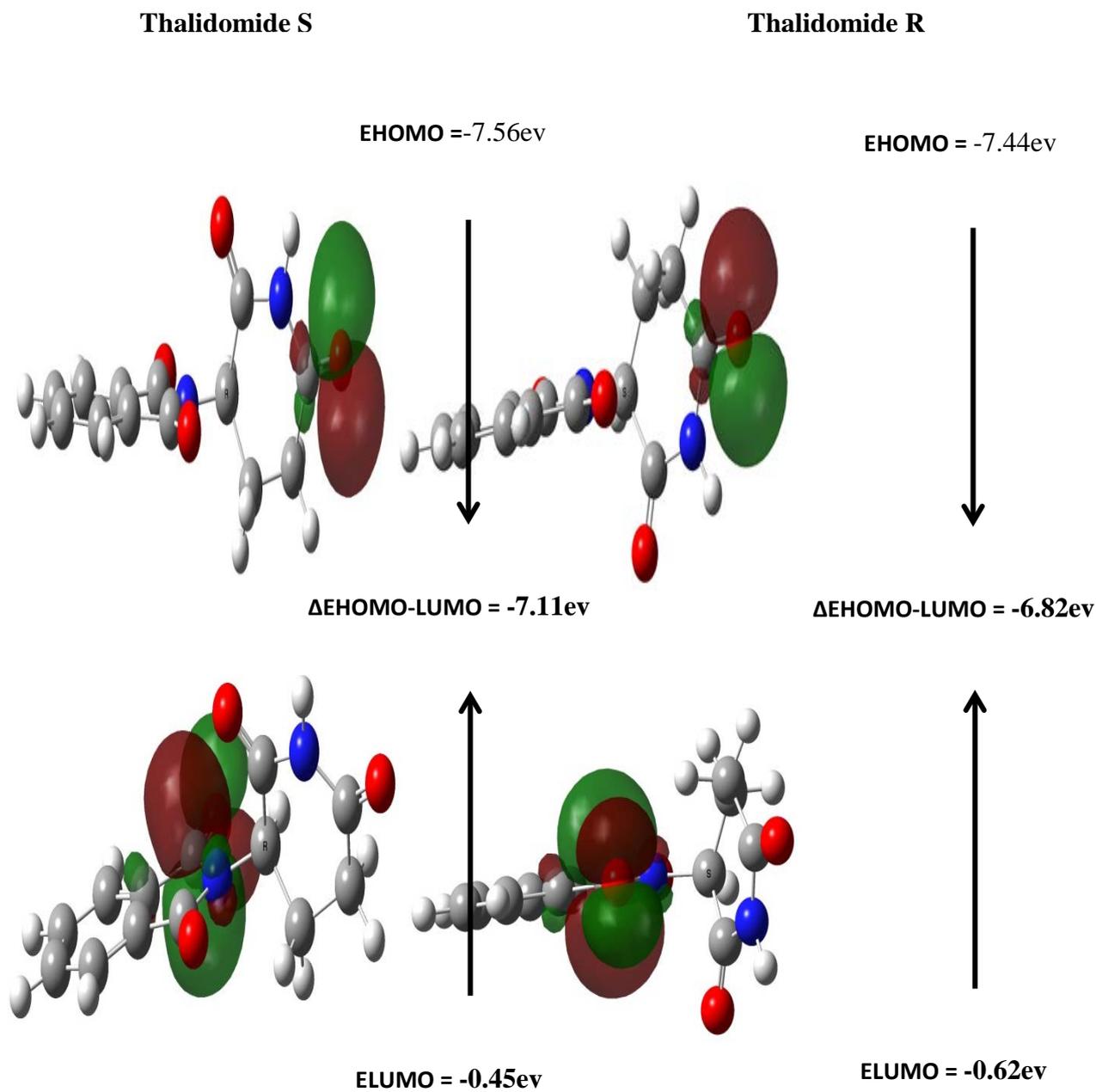
D'après la figure 26, les orbitales moléculaires LUMO dans l'état fondamental obtenues par les méthodes ab initio / HF (6-31G+ (d, p)) sont localisées principalement sur les quatre carbones C3, C4, C5 et C6 d'enantiomère S ainsi que sur l'azote N8, C7 et l'oxygène O10 d'enantiomère R de la thalidomide ceci présentent les sites électrophiles. Par contre les orbitales HOMO sont délocalisées le long de liaison sur les deux carbones C5-C6 des deux énantiomères de la thalidomide.

Les orbitales frontières HOMO et LUMO d'enantiomères R et S de la thalidomide sont représentés dans la figure 27.

Nous pouvons constater que l'orbitale moléculaire HOMO est localisée sur le carbone C15 et l'oxygène O18 des deux énantiomères, tandis que l'orbitale moléculaire LUMO se répartie sur certains atomes du cycle pentagonal sur le carbone C7, N8 et O10 pour l'enantiomère R et sur C9, N8 et O10 pour l'enantiomère S de la thalidomide.



**Figure 26** : Les orbitales HOMO, LUMO et leur écart d'énergie ( $\Delta E$ ) obtenus par la méthode ab initio / HF (6-31G+(d,p).



**Figure 27** : Les orbitales HOMO, LUMO et leur écart d'énergie ( $\Delta E$ ) obtenus par la méthode DFT/B3LYP (6-31G+(d,p)).

#### IV.6. Prédiction du caractère électrophile/nucléophile

Afin de mettre en évidence le caractère électrophile/nucléophile d'énantiomères R et S, nous avons calculé le potentiel chimique électronique,  $\mu$ , l'indice d'électrophilie  $\omega$ , la dureté chimique  $\eta$  (chemical hardness) et la mollesse globale S.

**Tableau 5:** Energies des orbitales moléculaires frontières, potentiel chimique électronique ( $\mu$ ), dureté chimique ( $\eta$ ), mollesse globale S et l'indice d'électrophilie ( $\omega$ ).

DFT (B3LYP/6-31G + (dp))						
Molécules	IP	EA	$\mu$	$\eta$	S	$\omega$
Thalidomide R	7.567	0.450	-4.008	3.558	0.140	2.257
Thalidomide S	7.447	0.620	-4.033	3.413	0.146	2.382

D'après le tableau 5, les indices d'électrophilie de nos énantiomères sont situés entre 2.257 eV pour R et 2.382 eV pour S. Ces valeurs sont dans la gamme des électrophiles forts sur l'échelle de l'électrophilie ( $\omega$ ) (Domingo, 2002). Notons que, l'indice global d'électrophilie diminue uniformément.

Nous pouvons voir en allant de R à S, le potentiel électronique chimique augmente tandis que la dureté chimique reste presque constante, ceci indique que le système est plus réactif. Le potentiel chimique des nucléophiles est plus élevé que celui des électrophiles confirmant la direction prévue de transfert électronique: d'un nucléophile avec un potentiel chimique élevé à un électrophile avec un potentiel chimique inférieur.

#### IV. 7. Etude des propriétés vibrationnelles par la spectroscopie Raman

Dans la suite de ce travail, nous avons effectué une étude spectrale se basant sur la spectroscopie Raman afin de déterminer la meilleure méthode à prendre pour cette molécule.

En comparant les résultats expérimentaux avec ceux obtenus par nos calculs, nous avons déterminé la meilleure méthode de calcul et la base adéquate pour la molécule étudiée.

L'analyse et le calcul des spectres de vibration conduit à la prévision des spectres expérimentaux de molécules et vice versa (Alcolea, 1999).

Grace à ces calculs et en comparaison avec l'expérience, nous avons déterminé quelle est la méthode géométriquement optimale qui correspond à la conformation la plus stable **(Balci et Akyuz, 2007; Ramalingam et Periandy, 2011)**.

Dans ce cadre, nous allons présenter une étude des propriétés vibrationnelles d'énantiomères S et R de la thalidomide en faisant appel aux méthodes de mécanique quantique par l'intermédiaire du programme Gaussian 09 **(Dennington et Frisch, 2009)**.

Le but principal de la spectroscopie vibrationnelle est la détermination des fréquences de vibration d'une molécule. Ces fréquences dépendent de la masse des atomes impliqués dans le mode normal de vibration ainsi que de la force des liaisons interatomiques.

En conséquent, des informations précises sur la structure d'une molécule peuvent être déduites à partir d'un spectre vibrationnel **(Harkati, 2015; Taleb, 2013)**. Les vibrations moléculaires ont lieu à différentes fréquences qui dépendent de la nature des liaisons ainsi que de leur environnement.

Une comparaison complète d'optimisation de la conformation moléculaire a été réalisée par les méthodes ab initio de type Hartree-Fock (HF) et la théorie de la fonctionnelle de la densité avec la fonctionnelle B3LYP **(Jensen et Wiley, 1999; Dennington et Keith, 2009)**.

#### **IV. 7.1. Modes de vibration de la thalidomide**

Les fréquences calculées théoriquement et comparées aux fréquences expérimentales sont rassemblées dans le tableau 6 et figure 28.

Nous notons que dans l'ensemble, il y a assez bon accord entre les fréquences calculées et celles observées, sauf pour certaines fréquences avec ab initio/HF et DFT/B3LYP. Certains de ces modes correspondent aux vibrations d'élongation peuvent apparaître entre 990 et 1010  $\text{cm}^{-1}$  **(Lin-Vien et al., 1991)**.

##### **IV. 7.1.1. Vibration de C-H / N-H**

Nous observons des bandes entre 3571 et 3828  $\text{cm}^{-1}$  correspondent aux vibrations d'élongation asymétriques NH mais aucune bande équivalente tirée de l'expérience. Les fréquences calculées à 2041-3236  $\text{cm}^{-1}$  sont attribuées respectivement à l'élongation symétrique entre 3029-3200  $\text{cm}^{-1}$  et l'élongation asymétrique entre 3200-3236  $\text{cm}^{-1}$  du C-H, c'est la région

caractéristique d'identification immédiate de C-H vibrations d'élongation (**Krishnakumar et Prabavathi, 2009**).

L'élongation hors plan du C-H apparaît sur le spectre Raman à 2043 et 3036  $\text{cm}^{-1}$  pour l'énantiomère R et à 2041, 3036  $\text{cm}^{-1}$  pour l'énantiomère S et non observée dans le spectre expérimental Raman, ce qui explique une forte intensité polarisée du mode d'élongation de C-H (**Lin-Vien et al., 1991 ; Prabavathi et al., 2013**). Nous observons à 1019  $\text{cm}^{-1}$  une déformation dans le plan du C-H du spectre expérimental.

#### IV. 7.1.2. Vibration C-C

Nous observons des bandes d'élongation C-C entre 1390-1390  $\text{cm}^{-1}$  pour la thalidomide R et entre 1331-1381  $\text{cm}^{-1}$  pour la thalidomide S, concernant le spectre expérimentale, le pic est à 1388  $\text{cm}^{-1}$ .

Un mode propre de déformation et d'élongation cyclique du C-C calculé à des bandes observées à 662, 651, 654 et 667 et apparaît à 649  $\text{cm}^{-1}$  sur le spectre Raman expérimental (**Cipriani et Smith, 2007**). Le pic à 924  $\text{cm}^{-1}$  est généralement indicatif de l'anneau en agitation CH « ring wag » et d'élongation cyclique en C-C et déformation C-N-C (**Lin-Vien et al., 1991**).

#### IV. 7.1.3. Vibration C=O

Dans notre travail, nous observons un mode d'élongation du C=O à 1975, 1831, 1805, 1801  $\text{cm}^{-1}$  dans le spectre Raman de la thalidomide R et à 1971, 1829, 1805, 1799  $\text{cm}^{-1}$  respectivement pour la thalidomide S.

Un autre mode d'élongation avec carbone de conjugaison calculé à 1630, 1651, 1625 and 1654  $\text{cm}^{-1}$  et apparaît à 1613  $\text{cm}^{-1}$  sur le spectre expérimental Raman (**Cipriani & Smith, 2007**).

#### IV.7.1.4. Vibration C-N

Les bandes apparaissant à 1617, 1017, 1568, 1485 et 1434  $\text{cm}^{-1}$  pour la thalidomide R et quatre bandes sont à 1602, 1530, 1348 et 1315  $\text{cm}^{-1}$  pour la thalidomide S.

La bande à 702  $\text{cm}^{-1}$  a également un degré de C-N-R2 d'élongation cyclique C = C avec un mode de déformation de torsion du groupement CH<sub>2</sub>.

Dans le spectre expérimental de la thalidomide, nous observons deux bandes entre 1300-1500  $\text{cm}^{-1}$  qui apparut à 1412 et 1388  $\text{cm}^{-1}$  (Cipriani et Smith, 2007). Ces bandes correspondent aux modes d'élongation du C-N-C et C-C attribués aux spectres théoriques Raman à 1411, 1409 et 1417  $\text{cm}^{-1}$  et à 1390, 1331  $\text{cm}^{-1}$ .

#### **IV.8. Conclusion**

Les propriétés structurales, électroniques et vibrationnelles de la molécule d'énantiomères R et S de la thalidomide ont été déterminées par les méthodes *ab initio* et la théorie de la fonctionnelle de la densité DFT qui est la plus proche aux résultats expérimentaux, donc nous pouvons déduire que la méthode DFT est la meilleure méthode pour notre étude.

La comparaison structurale, électronique et vibrationnelle d'énantiomères R et S de thalidomide présente des résultats similaires entre les résultats théoriques et expérimentaux.

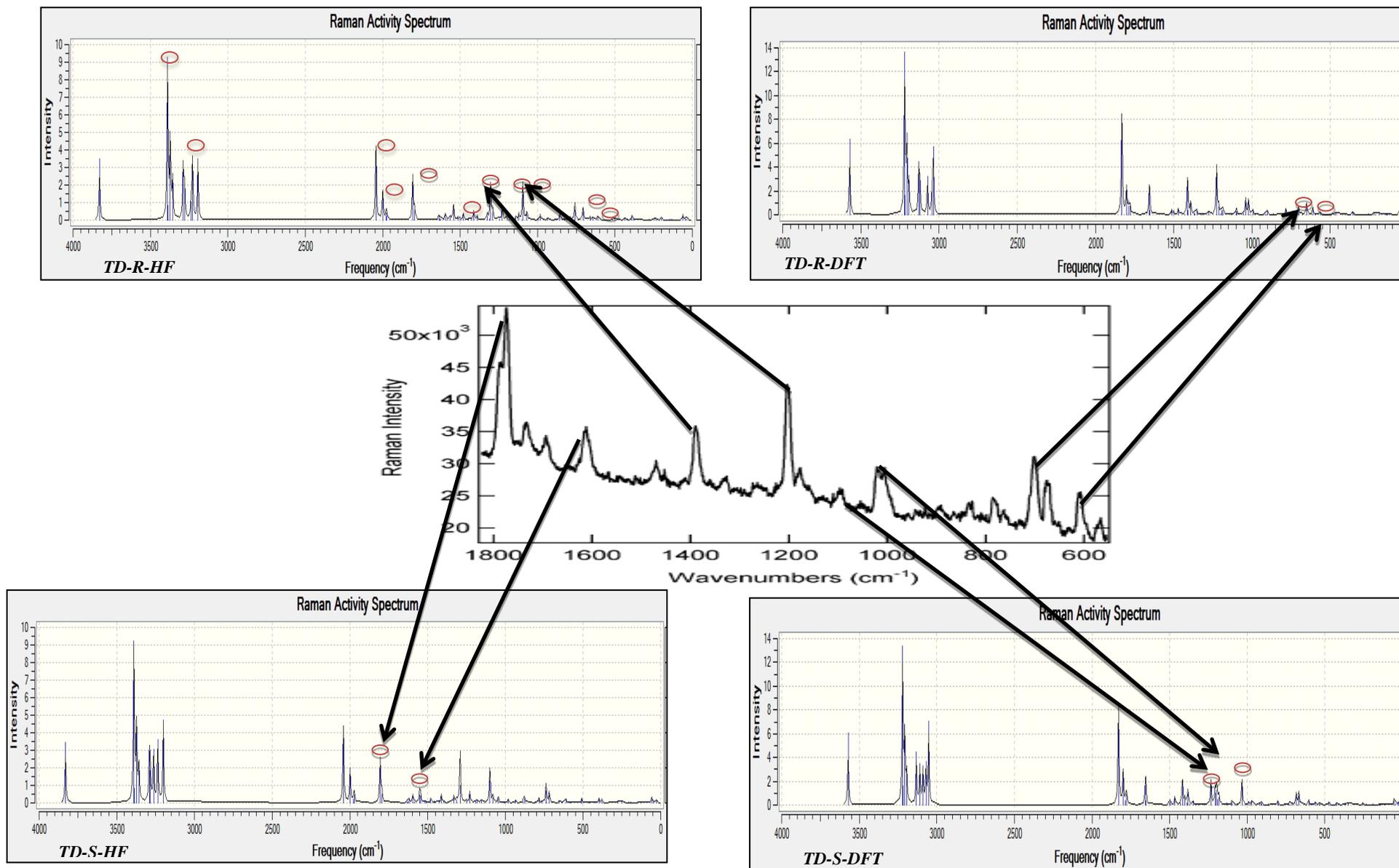


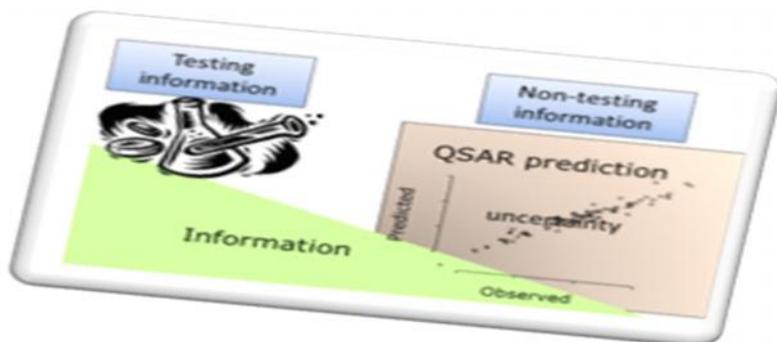
Figure 28: Spectres Raman expérimental et théorique.

**Tableau.6:** Comparaison entre les fréquences Raman expérimentales et calculées par les méthodes ab initio/HF et DFT/B3LYB d'énantiomères R et S de la thalidomide.

Thalidomide	Thalidomide -R		Thalidomide- S		Attribution
Raman Exp. (Cipriani & Smith, 2007)	Théorique				
Fréquence en cm <sup>-1</sup>	Fréquences en cm <sup>-1</sup>				
	Hf/6-31G+ (d,p)	B3LYP/3 G+ (d,p)	Hf/31G+ (d,p)	B3LYP/31G+ (d,p)	
-	3828	3570	3829	3571	Elongation N-H
-	3228	3219	3236	3220	Elongation C-H
-	3193	3029	3200	3089	Elongation asymétrique C-H
-	2043	3036	2041	3036	Déformation hors du plan C-H
1776	1975	1831	1971	1829	Elongation C=O
1755	1805	1801	1805	1799	Elongation C=O
1613	1630	1651	1625	1654	Elongation avec CO conjugaison
1412	1411	1409	1411	1417	Elongation C=O, C-N- C
1388	1390	1390	1331	1381	Elongation cyclique C-N-C,C-C
1204	1228	1225	1228	1233	Elongation et déformation dans le plan C-H, Torsion CH <sub>2</sub>
1019	995	1021	1045	1034	Elongation C-NR <sub>2</sub> , Déformation dans le plan CH
924	889	901	887	908	Ring C-H en agitation
782	758	782	783	804	Déformation cyclique, Torsion C-H
702	705	701	717	725	Ring, C-NR <sub>2</sub> , Elongation cyclique avec C-H en balancement
649	662	651	654	667	Déformation cyclique
608	611	610	611	603	Déformation dans le plan N-C=O

# Chapitre V

## ***ETUDE QUALITATIVE ET QUANTITATIVE DES RELATIONS STRUCTURES-ACTIVITES DES DERIVES DE LA THALIDOMIDE***



**CHAPITRE V : ETUDE QUALITATIVE ET QUANTITATIVE DES RELATIONS  
STRUCTURES ACTIVITES DES DERIVES DE LA THALIDOMIDE**

**Plan**

***V.1. Introduction***

***V.2. Données expérimentales***

***V.3. Etude des propriétés physico-chimiques et électroniques  
des dérivés de la thalidomide***

***V.4. Interprétation des résultats***

***V.5- Etude quantitative des relations structure-activité QSAR***

***V.6. Conclusion***

## V.1. Introduction

Dans ce travail, nous nous intéressons à l'étude des propriétés physico-chimiques et électroniques des dérivés de la thalidomide qui permettent de prévoir ces paramètres, qui influent sur l'activité biologique, afin de prédire l'activité biologique de nouvelles molécules.

C'est pour cette raison, nous avons choisis une série de vingt-trois dérivés avec des différents descripteurs physico-chimiques et électroniques.

La première caractéristique physico-chimique et électronique à prendre en compte dans cette étude est l'hydrophobicité qui signifie la tendance qu'a un composé à réduire son aire de contact avec une phase aqueuse.

Deux paramètres caractérisant l'hydrophobicité (lipophilie) d'un composé sont: la balance amphiphilique (hydrophile/hydrophobe) à l'interface lipide/eau d'une part et le coefficient de partition (Log P) entre l'octanol et l'eau d'autre part (**Morimoto, 1990**).

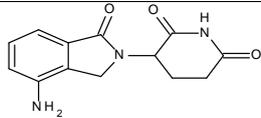
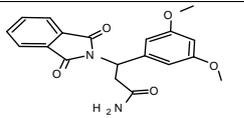
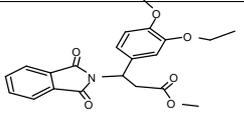
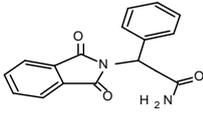
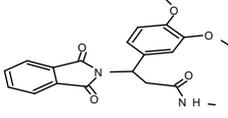
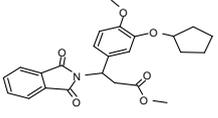
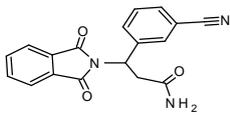
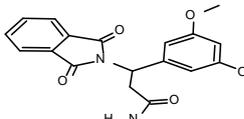
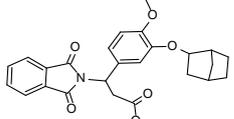
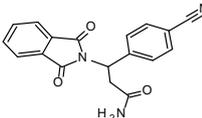
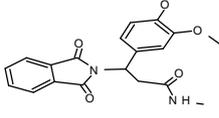
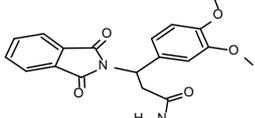
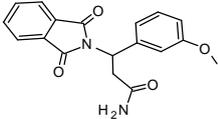
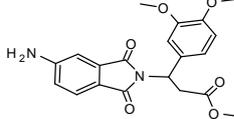
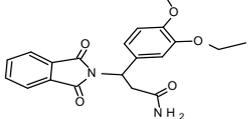
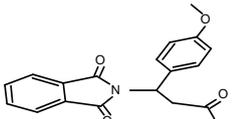
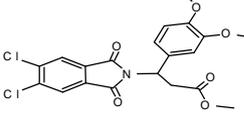
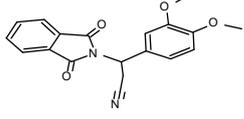
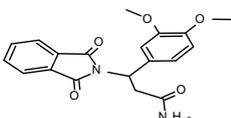
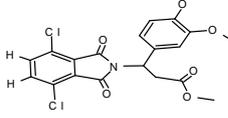
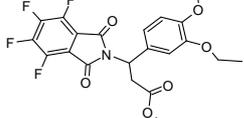
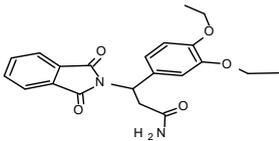
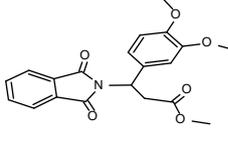
## V.2. Données expérimentales

Dans notre travail, nous avons utilisé un paramètre biologique: l'activité anti inflammatoire ( $IC_{50}$ ) des dérivés de thalidomide contre les TNF- $\alpha$ .

Cette activité a été rapportée à partir des travaux de la littérature (**tableau 7**) (**Carolina, 2006 ; Dimitrov et Komatsu, 2010**).

Les résultats biologiques de ces 23 dérivés de la thalidomide sont exploités par la méthode de régression linéaire multiple (MLR = multiple linear regression) dans le but d'établir les modèles QSAR.

Tableau 7: Activité biologique de la série des dérivés de la thalidomide étudiée.

N°	IC <sub>50</sub>	STRUCTURE	N°	IC <sub>50</sub>	STRUCTURE	N°	IC <sub>50</sub>	STRUCTURE
1	7.000		9	4.400		17	6.150	
2	3.580		10	4.920		18	5.790	
3	4.050		11	4.220		19	5.610	
4	3.820		12	4.460		20	4.880	
5	3.920		13	6.420		21	5.560	
6	4.200		14	4.880		22	5.760	
7	4.920		15	5.100		23	6.420	
8	5.250		16	5.530				

### V.3. Etude des propriétés physico-chimiques et électroniques des dérivés de la thalidomide

Un descripteur moléculaire peut être considéré comme la conséquence d'un processus logique et mathématique, appliqué à l'information chimique codifiée à travers la représentation d'une molécule (**Olazabal et al., 2007**).

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

L'étude des propriétés physico-chimiques et électroniques des dérivés de la thalidomide, ont été pré-optimisées par la méthode de mécanique moléculaire, champ de force (MM+). Après cela, les structures minimisées obtenues précédemment ont été optimisées en utilisant la méthode semi-empirique AM1 en utilisant le logiciel HyperChem 8.03.

Les molécules optimisées ont été utilisées pour calculer un certain nombre de descripteurs électroniques.

Notre étude s'achève sur dix propriétés physico-chimiques et électroniques de la série de vingt-trois dérivés de la thalidomide.

Les propriétés mises en jeu sont :

Le volume molaire (MV) (**Leeson & Davis, 2004**), l'énergie d'hydratation (HE) (**Khalafi et al., 2005 ; Liu et al., 2007**), la lipophilie (Log P) (**Lyman et Rosenblatt, 1990 ; Sabljic et al., 1993 ; Hansch et al., 1979**), la réfractivité molaire (MR), la polarisabilité (Pol) (**Verma et al., 2005**), la surface grille (SAG) et la masse moléculaire (MW) (**Yadav, 2011**), moment dipolaire ( $\mu$ ), l'énergie de l'orbitale de frontière HOMO–LUMO ( $E$ ) et l'énergie totale ( $E_t$ ) sont représentés sur le **tableau 8**.

Tableau 8 : Paramètres physicochimiques et électroniques des dérivés de la thalidomide.

	IC <sub>50</sub>	SAG	V	HE	logP	Ref	Pol	W	E	Etotale	
1	7.000	435.060	717.920	-9.610	-2.680	70.030	26.040	259.260	-8.604	7.949	-78988.400
2	3.580	494.470	829.410	-7.810	-0.140	87.620	31.450	294.310	-8.309	4.948	-86313.200
3	4.050	498.770	832.300	-7.270	-0.140	87.620	31.450	294.310	-8.136	5.876	-86273.400
4	3.820	538.470	892.250	-11.800	-0.420	92.600	33.310	319.320	-7.881	7.387	-93667.000
5	3.920	542.500	908.090	-10.140	-1.140	94.000	33.930	324.340	-7.938	5.398	-97292.200
6	4.200	544.910	914.000	-10.640	-1.140	94.000	33.930	324.340	-7.904	5.653	-97295.200
7	4.920	582.480	981.860	-10.930	-2.130	100.370	36.400	354.360	-7.598	6.325	-108263.000
8	5.250	647.060	1089.430	-9.150	-1.450	109.870	40.070	382.420	-7.554	6.275	-115448.000
9	4.400	582.870	986.970	-11.882	-2.130	100.370	36.400	354.360	-7.713	5.438	-108268.000
10	4.920	604.800	1032.450	-7.480	-1.880	105.270	38.230	368.390	-7.609	5.500	-111845.000
11	4.220	573.430	967.690	-10.400	-1.270	98.550	35.680	355.350	-7.637	5.735	-110567.000
12	4.460	611.240	1037.160	-11.380	-4.040	104.410	37.730	400.340	-6.810	4.690	-129704.000
13	6.420	613.930	1060.500	-12.030	-2.950	106.870	38.870	384.390	-7.922	4.935	-119248.000
14	4.880	628.540	1091.040	-5.270	-1.680	112.750	41.380	438.260	-7.295	4.108	-130747.000
15	5.100	639.550	1101.280	-6.800	-1.680	112.750	41.380	438.260	-7.374	5.190	-140751.000
16	5.530	603.000	1024.880	-7.250	-1.230	103.320	37.520	369.370	-7.620	5.440	-114148.000
17	6.150	630.390	1078.870	-6.280	-0.890	108.070	39.360	383.400	-7.576	5.324	-117740.000
18	5.790	687.120	1187.100	-4.950	-0.040	119.730	44.090	423.470	-7.558	5.216	-127879.000
19	5.610	702.940	1239.560	-4.560	0.180	126.950	46.980	449.500	-7.576	5.078	-134406.000
20	4.880	585.420	987.230	-10.400	-2.130	100.370	36.400	354.360	-7.714	4.585	-108265.000
21	5.560	611.020	1035.420	-9.140	-1.790	105.120	38.230	368.390	-7.517	5.906	-111854.000
22	5.760	567.510	954.250	-9.130	-0.810	97.840	34.980	336.350	-7.773	5.883	-100217.000
23	6.420	650.700	1114.700	-5.520	-3.300	108.580	38.990	455.360	-6.848	3.375	-161209.000

#### V.4. Interprétation des résultats

La polarisabilité et la réfractivité molaire augmentent relativement avec la taille et le poids moléculaire des dérivés de la thalidomide étudiés (**tableau 8**). Alors, ces résultats sont en accord avec la formule de Lorentz-Lorenz (**Patrick, 1995**).

Cette relation montre que la réfractivité molaire et la polarisabilité augmentent avec le volume et la masse moléculaire. Par exemple, les composés 18 et 19 portent des substituants volumineux qui comportent les groupements OH ont des valeurs importantes de la polarisabilité ( $44.090 \text{ \AA}^3$ ), ( $46.980 \text{ \AA}^3$ ) et de la réfractivité molaire ( $119.730 \text{ \AA}^3$ ), ( $126.950 \text{ \AA}^3$ ) respectivement. Contrairement, le premier composé est une petite molécule dans la série étudiée des dérivés de la thalidomide, elle a une petite valeur de polarisabilité ( $26.040 \text{ \AA}^3$ ) et de réfractivité molaire ( $70.030 \text{ \AA}^3$ ).

Pour les dérivés de la thalidomide, nous avons trouvé que les surfaces varient de  $294.310$  à  $455.360 \text{ \AA}^2$  et les volumes de  $717.920$  à  $1239.560 \text{ \AA}^3$ .

L'énergie d'hydratation en valeurs absolues, les plus importantes sont celles des composés 9 ( $-11.882 \text{ Kcal/mol}$ ) et 13 ( $12,03 \text{ Kcal/mol}$ ) et les petites valeurs sont celles des composés 18 ( $2.03 \text{ Kcal/mol}$ ) et 19 ( $4.560 \text{ Kcal/mol}$ ) (**tableau 8**).

Les groupements hydrophobes dans les structures des dérivés de la thalidomide induit une diminution de l'énergie de l'hydratation; toutefois, la présence des groupements hydrophiles comme dans le composé 13 qui possède deux sites donneurs (2 NH) et huit sites accepteurs de protons (2N et 6O) pour chacun d'eux entraînent l'augmentation de l'énergie de l'hydratation. Contrairement, la lipophilie augmente proportionnellement avec le caractère d'hydrophobicité des substituants. Comme nous le voyons dans le tableau 8, le composé 2 a une valeur plus importante de Log P ( $-3.58$ ).

Les résultats obtenus par le calcul de Log P des dérivés de la thalidomide, montrent que le composé 1 présente le petit coefficient de lipophilie ( $7.00$ ). Ce composé fournit une bonne solubilité mais une mauvaise absorption et pénétration dans les membranes cellulaires, en raison de la faible perméabilité de la diffusion passive. Mais nous pouvons avoir une perméabilité si le poids moléculaire est petit (**Loichot et Grima, 2006**).

Le composé (23) présente le plus faible gap énergétique LUMO -HOMO ( $6.84 \text{ ev}$ ), il est donc le plus actif chimiquement avec un moment dipolaire très important ( $\mu = 3.375 \text{ debye}$ ). Par contre si nous prenons le composé 1, où nous trouvons que l'écart énergétique LUMO-HOMO est plus élevé ( $8.60 \text{ ev}$ ), donc la molécule est moins réactive.

Nous constatons que l'énergie des dérivés de la thalidomide sont négatives et varient de -78988.400 a.u. à -161209.000 a.u.

## V.5. Etude quantitative des relations structure-activité QSAR

Les différents dérivés de la thalidomide (**tableau 7**) ont été évalués par leur activité inhibitrice de la cytokine TNF-. En vue de déterminer le rôle des propriétés physico-chimiques sur l'activité biologique, nous proposons une étude par un modèle QSAR.

Le développement d'un modèle QSAR nécessite un ensemble diversifié de données et ce qui fait un grand nombre de descripteurs doivent être pris en considération.

Les descripteurs sont des valeurs numériques codées pour les différentes caractéristiques structurales des molécules et la sélection d'un ensemble de descripteurs appropriés à partir d'un grand nombre d'entre eux nécessite une méthode qui est capable de discriminer entre les paramètres, cette analyse a été effectuée sur les descripteurs physico-chimiques à l'aide du logiciel statistique SPSS20 (**IBM SPSS Statistics for Windows, 2011**) pour l'analyse de régression linéaire multiple des descripteurs moléculaires.

La corrélation entre l'activité biologique et les descripteurs, représente le meilleur modèle de régression multilinéaire, est exprimée par la relation suivante :

$$\log 1/IC_{50} = -20,160 + 0,033 V + 0,234 HE - 0,599 \text{LogP} - 0,702 \text{POL} - 2,217 E + 0,390 DM$$

$$n = 23; \quad R = 0.934; \quad SE = 0.386; \quad F = 18.37; \quad Q = 5.08$$

Où :  $B_0$  (-20,160) est l'ordonnée à l'origine ou de la valeur de base de  $pIC_{50}$ ,  $n$  est le nombre de composés,  $R$  est le coefficient de corrélation,  $R^2$  est le coefficient de détermination,  $SE$  est l'erreur standard de l'estimation,  $F$  est la statistique Fitcher et  $Q$  est la qualité de l'ajustement ou bien l'adaptation.

Le modèle QSAR doit considérer un  $R^2 > 0.6$  pour qu'il soit valide. L'activité inhibitrice anti-inflammatoire expérimentale, prédite et résiduelle de la thalidomide et ses dérivés (**tableau 9**) ont été déduit par logiciel SPSS.

**Tableau 9:** Activité inhibitrice contre l'inflammation expérimentale, prédite et résiduelle de la thalidomide et ses dérivés.

	<b>pIC<sub>50</sub>exp.</b>	<b>pIC<sub>50</sub>pred.</b>	<b>pIC<sub>50</sub>resd.</b>
<b>1</b>	<b>7.000</b>	<b>6.832</b>	<b>0.168</b>
<b>2</b>	<b>3.580</b>	<b>3.675</b>	<b>-0.095</b>
<b>3</b>	<b>4.050</b>	<b>3.779</b>	<b>0.271</b>
<b>4</b>	<b>3.820</b>	<b>4.376</b>	<b>-0.556</b>
<b>5</b>	<b>3.920</b>	<b>4.038</b>	<b>-0.118</b>
<b>6</b>	<b>4.200</b>	<b>4.459</b>	<b>-0.259</b>
<b>7</b>	<b>4.920</b>	<b>4.737</b>	<b>0.183</b>
<b>8</b>	<b>5.250</b>	<b>5.304</b>	<b>-0.054</b>
<b>9</b>	<b>4.400</b>	<b>4.974</b>	<b>-0.574</b>
<b>10</b>	<b>4.920</b>	<b>5.136</b>	<b>-0.216</b>
<b>11</b>	<b>4.220</b>	<b>4.810</b>	<b>-0.590</b>
<b>12</b>	<b>4.460</b>	<b>4.390</b>	<b>0.070</b>
<b>13</b>	<b>6.420</b>	<b>6.412</b>	<b>0.008</b>
<b>14</b>	<b>4.880</b>	<b>4.986</b>	<b>-0.106</b>
<b>15</b>	<b>5.100</b>	<b>4.541</b>	<b>0.559</b>
<b>16</b>	<b>5.530</b>	<b>5.473</b>	<b>0.057</b>
<b>17</b>	<b>6.150</b>	<b>6.030</b>	<b>0.120</b>
<b>18</b>	<b>5.790</b>	<b>5.847</b>	<b>-0.057</b>
<b>19</b>	<b>5.610</b>	<b>5.779</b>	<b>-0.169</b>
<b>20</b>	<b>4.880</b>	<b>4.497</b>	<b>0.383</b>
<b>21</b>	<b>5.560</b>	<b>5.024</b>	<b>0.536</b>
<b>22</b>	<b>5.760</b>	<b>5.124</b>	<b>0.636</b>
<b>23</b>	<b>6.420</b>	<b>6.617</b>	<b>-0.197</b>

Les valeurs de la fraction de la variance peuvent varier entre 0 et 1. Le modèle QSAR doit considérer un  $R^2 > 0.6$  pour qu'il soit valide.

Par exemple, les valeurs  $R = 0.934$  et  $R^2 = 0.873$  nous ont permis d'indiquer fermement la corrélation entre les différents paramètres (variables indépendantes) ayant une activité spécifique des cystéines protéases.

La valeur **F** est jugée statistiquement significative au niveau de 95%, étant donné que la valeur de **F** calculée est supérieure par rapport aux valeurs lue dans la table du Fischer (voir annexe).

La valeur positive de facteur de qualité (**Q**) pour ce modèle QSAR suggère son haut pouvoir prédictif (**Khadikar et al., 2005 ; Viswanadhan et al., 1989**).

Le coefficient négatif de log P explique que toute augmentation de la lipophile des molécules entraîne une diminution de l'activité biologique de sorte que les molécules hydrophiles sont plus importantes pour cette activité anti inflammatoire contre TNF- .

Également, l'énergie de l'hydratation avec le coefficient positif propose que les molécules doivent avoir la capacité de faire des liaisons hydrogènes aux récepteurs et une bonne solubilité dans l'eau.

Afin de tester la validité de la puissance prédictive des modèles RML sélectionnés, la technique de LOO (leave-one-out) a été utilisé. Les modèles développés ont été validés par le calcul des paramètres statistiques suivants: **PRESS**, **SSY**, **Spress**, **R<sup>2</sup><sub>adj</sub>**, **R<sup>2</sup><sub>cv</sub>** et **PE** (tableau 10).

**Tableau 10** : Les paramètres de validation croisée.

<b>PRESS</b>	<b>SSY</b>	<b>PRESS/ SSY</b>	<b>S press</b>	<b>R<sup>2</sup><sub>adj</sub></b>	<b>R<sup>2</sup><sub>cv</sub></b>	<b>6PE</b>
<b>2.39</b>	18.86	0.229	0.433	0.826	0.873	0.14

PRESS est un paramètre important dans la validation croisée ainsi c'est une bonne approximation de la véritable erreur de prédiction des modèles. Sa valeur est inférieure à celle de SSY sur ce modèle prédit mieux que le hasard et peut être considérée comme statistiquement significative. La plus petite valeur de PRESSE signifie la meilleure prédiction du modèle. D'après les résultats présentés dans le tableau10, le modèle est statistiquement significatif.

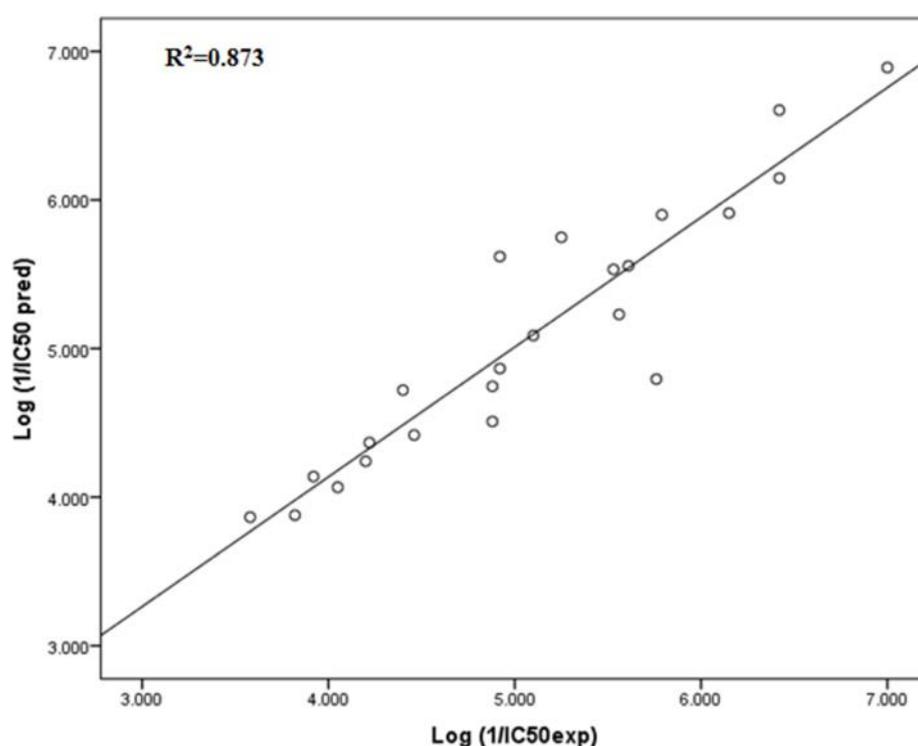
En outre, pour les modèles QSAR raisonnables, les rapports PRESS/SSY doivent être inférieurs à 0,4. Les valeurs présentées dans le tableau 6 indiquent que le modèle développé a un rapport de 0,229 qui est inférieur à 0.4 (**Podunavac ,1682**). Spress de ces deux modèles porte des petites valeurs de 0.433 explique que l'habilité de la prédiction est la meilleure pour le modèle.

La même chose pour les valeurs de R<sup>2</sup><sub>cv</sub> du modèle QSAR est de 0,873. La valeur élevée du R<sup>2</sup><sub>cv</sub> et R<sup>2</sup><sub>adj</sub> sont des critères essentiels pour la meilleure qualification des modèles QSAR.

L'erreur de prédiction du coefficient de corrélation (PE) est un autre paramètre utilisé pour déterminer le pouvoir prédictif des modèles proposés. Nous avons calculé la valeur de 6PE des modèles proposés et ils sont présentés dans le **tableau V.4**. Pour les deux modèles, la condition  $r > 6PE$  est satisfaite et donc ils ne peuvent être considérés comme ayant un bon

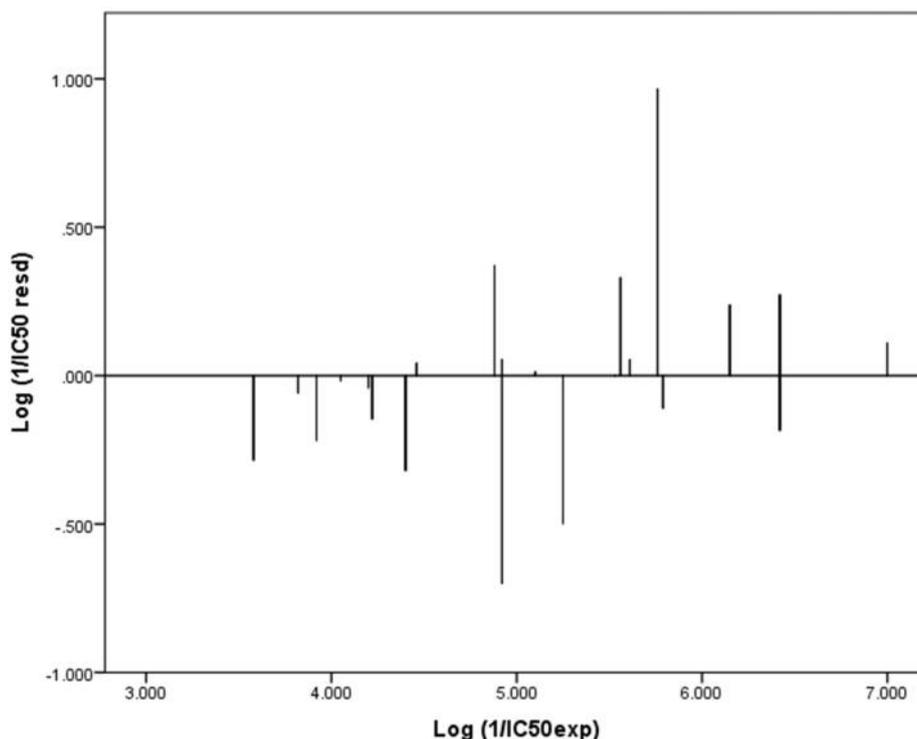
pouvoir prédictif (Srivastava ,2013). La figure 30 ci-dessous montre les courbes de régression linéaire des valeurs prédites par rapport aux valeurs expérimentales de l'activité biologique de la thalidomide.

Cela nous indique que 87,3% de la variabilité du  $\log (1/IC_{50})$  est expliquée par les descripteurs. Le reste de la variabilité est dû à des effets (autres variables explicatives) qui ne sont pas pris en compte ou bien les descripteurs sélectionnés ne sont pas totalement descriptives et que le modèle peut être appliqué avec succès pour prédire l'activité inhibitrice anti-inflammatoire contre TNF- dans cette série de molécules.



**Figure. 30:** La courbe de la régression linéaire des valeurs prédites en fonction des valeurs expérimentales de  $\log (1/IC_{50})$ .

Pour rechercher la présence d'une erreur systématique dans l'élaboration des modèles QSAR, les résidus des valeurs prévus de l'activité biologique  $\log (1/IC_{50})$  sont tracés en fonction des valeurs expérimentales, comme le montre la figure 31.



**Figure. 31:** Représentation graphique des valeurs résiduelles en fonction des valeurs expérimentales de  $\log (1/IC_{50})$ .

La propagation des résidus des deux côtés de zéro indique qu'il n'y a aucune erreur systémique et indique aussi que ces modèles peuvent être appliqués pour cette série des molécules pour prédire l'activité inhibitrice.

## V.6.Conclusion

Nous avons réalisé une étude quantitative des relations structure-activité (QSAR) sur une série de 23 dérivés de la thalidomide, afin de déterminer la relation entre la structure chimique et l'activité biologique de la thalidomide.

La validité du modèle obtenu a été établie par la détermination des paramètres statistiques appropriés. Les valeurs prédites sont proches des valeurs expérimentales pour l'activité biologique.



***CONCLUSION GENERALE***

Au cours de ce travail, nous avons pu montrer que la modélisation des interactions qui agissent entre les molécules ou atomes permet de décrire des systèmes chimiques ou biologiques pour en retirer des informations difficiles à obtenir expérimentalement. Différentes méthodes de modélisation moléculaire ont été utilisées dans notre travail.

Ce travail comporte une étude effectuée sur les propriétés structurales, électroniques et vibrationnelles d'énantiomères R et S de la thalidomide qui présentent des résultats similaires entre les résultats expérimentaux et les différentes méthodes de calcul et ainsi sur l'étude quantitative de la relation structure-activité des dérivés de la thalidomide.

Notre objectif de départ était d'établir les possibilités actuelles de la détermination de la conformation moléculaire des molécules et d'autre part de prédire la réactivité chimique des dérivés de la thalidomide.

A partir des méthodes de calcul basées sur la fonctionnelle de la densité DFT/B3LYP et ab initio/HF, nous avons calculé l'optimisation géométrique de la conformation moléculaire des énantiomères de la thalidomide, pour aboutir à des résultats très proches de ceux obtenus expérimentalement.

Ainsi, dans l'étude, nous avons relevé les valeurs des énergies totales, les charges NBO et le potentiel électrostatique moléculaire de surface. Ensuite, nous nous sommes intéressés à l'application de la théorie des orbitales frontières à l'étude de ces réactions pour déterminer l'interaction HOMO-LUMO la plus favorable.

Par la suite, nous sommes passés à l'étude vibrationnelle par la spectrométrie Raman pour montrer la bonne corrélation avec les valeurs théoriques calculées. La nature de type de substituant (donneur, accepteur) influe sur les paramètres électroniques et énergétiques de noyau de base de la thalidomide.

Bien que l'effet de ces molécules semble être le même sur le plan pharmacologique, l'étude théorique révèle que chacune peut interagir différemment avec le site actif.

En effet, la précision et la simplicité relative de la DFT permettent de calculer efficacement et de manière fiable la géométrie et l'énergie relative de la thalidomide qui présente une approche puissante pour comprendre les spectres de vibration Raman et que l'énantiomère R est le plus actif chimiquement par rapport à la forme S, cela expliquer par le plus faible gap énergétique HOMO-LUMO.

Finalement, l'étude quantitative de la relation structure-activité (QSAR) a été effectuée sur une série de dérivés de la thalidomide, en utilisant la méthode de régression multilinéaire (MLR). Le modèle obtenu peut être utilisé pour prédire l'activité spécifique d'anti-inflammatoire par les TNF-. Il y a une forte corrélation entre les valeurs expérimentales et prédites de l'activité biologique d'anti-inflammatoire.

La nature des groupements qui se lient sur le noyau de base des molécules étudiées affecte sur leurs propriétés physico-chimiques et par conséquent sur leurs propriétés pharmacologiques.

En perspectives, une étude approfondie sur la structure moléculaire des dérivés de la thalidomide est souhaitée avec la dynamique moléculaire par les solvants pour avoir une approche sur le milieu biologique, ainsi qu'une étude de la structure-activité par le docking en utilisant des outils plus performants.



***REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES***



-A-

- ✚ **Alcolea, M., Palafox, F., Meléndez, J. (1999).** A comparative study of the scaled vibrational frequencies in the local anesthetics procaine, tetracaine and propoxycaine by means of semi empirical methods: AM1, PM3 and SAM1. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM* 459: 239-271.
- ✚ **Andrews, D.H (1930).** The relation between the Raman spectra and the structure of organic molecules. *Physical Review* 36: 544-554.
- ✚ **Andricioaei, I., Karplus, M. (2001).** On the calculation of entropy from covariance matrices of the atomic fluctuations. *Journal of Chemical Physics* 115, 6289-6292.
- ✚ **Archer, S.L., Weir, E.K., Wilkins, M.R (2007).** Basic science of pulmonary arterial hypertension for clinicians: new concepts and experimental therapies. *American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology* 294: 570.
- ✚ **Archontis, G., Watson, K.A., Xie, Q., Andreou, G., Chrysina, E., Zographos, S.E., Oikonomakos, N.G., Karplus, M.(2005).** Glycogen phosphorylase inhibitors: A free energy perturbation analysis of glucopyranospirohydantoin analogues. *Proteins-Structure Function and Bioinformatics* 61, 984-998.
- ✚ **Atkins, P et de paula, J (2002).** Atkins' Physical Chemistry 7th ed. Oxford University Press, 837.
- ✚ **Audouze, C (2003).** Vers une parallélisation par bandes en chimie quantique, Laboratoire de Mathématique, UMR CNRS 8628, Université Paris-Sud.
- ✚ **Aurélié, G.S.A (2008).** Une nouvelle méthode d'apprentissage de données structurées : applications à l'aide à la découverte de médicaments .Thèse de doctorat. Université de Paris 6.
- ✚ **Axel, D. I., R. Riessen, et al (1997).** "Growth factor expression of human arterial smooth muscle cells and endothelial cells in a transfiltercoculture system." *J Mol CellCardiol* 29: 2967-78.
- ✚ **Ayoub, A (2010).** Etudes ab initio et dynamique moléculaire des propriétés structurales et thermodynamiques de la calcite et la witherite sous hautes pressions. Thèse de doctorat. Université de Lille1.

**-B-**

- ✚ **Balci, K et Akyuz, S (2007).** A theoretical vibrational spectroscopic investigation on free Ethyl 2- and 3-aminobenzoate molecules. *Journal of Molecular Structure* 834:525-539.
- ✚ **Bartlett, J.B., Dredge, K., Dalglish, A.G (2004).** "The evolution of thalidomide and its IMiD derivatives as anticancer agents". *Nature Reviews Cancer* 4: 314-322.
- ✚ **Beckman, D.A et Brent, R.L (1984).** Mechanisms of teratogenesis. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 24: 483-500.
- ✚ **Belaidi, S., Dibi, A., Omari, M (2002).** A conformational exploration of dissymmetric macrolides antibiotics. *Turkish Journal of Chemistry* 26: 491–500.
- ✚ **Belaidi, S., Omari, M., Lanez, T., Dibi, A (2004).** Contribution to the study of structure-activity relationship in new antibiotic macrolides. *Journal of the Algerian Society of Chemistry* 14: 27-39.
- ✚ **Bixon, M., Lifson, S (1967).** Potential functions and conformations in cycloalkanes. *Tetrahedron* 23:769–84.
- ✚ **Bohm, H.J., Schneider, G (2000).** Virtual Screening for Bioactive Molecules by evolutionary de novo design. *Angewandte Chemie International Edition* 39, 4130–4133.
- ✚ **Born, M., Oppenheimer, J.R (1927).** "Zur Quantentheorie der Molekiilen". *Annalen der Physik* 84: 457-484.
- ✚ **Breban, M., Gombert, B., Amor, B., Dougados, M (1999).** Efficacy of thalidomide in the treatment of refractory ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 42: 580.
- ✚ **Brooks, B.R., Bruccoleri, R.E., Olafson, B.D., States, D.J., Swaminathan, S., Karplus, M (1983).** A program for macromolecular energy minimization and dynamics calculations. *Journal of Computational Chemistry* 4:187–217.
- ✚ **Bultinck, P., Hans, D.W., Wilfried, L., Tollenaere, J.p (2004).** Computational Medicinal Chemistry for Drug Discovery. Marcel Decker, Inc: New York 57-88.

-C-

- ✚ **Cancès, E., Le Bris, C., Maday, Y(2006).** Méthodes mathématiques en chimie quantique. Une introduction. *Springer Science* 411.
- ✚ **Carolina, M. A., Romeiro, N.C., Gilberto, M., da Silva, S., Carlos, M. R., Anna, S., Eliezer, J., Barreiro., Carlos, A et Fraga, M (2006).** Development of new CoMFA and CoMSIA 3D-QSAR models for anti-inflammatory phthalimide-containing TNF $\alpha$  modulators. *Bioorganic&Medicinal Chemistry* 14: 6874.
- ✚ **Carswell, E.A., Old, L.J., Kassel, R.L., Green, S., Fiore, N., Williamson, B(1975).** An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proceedings of theNational Academy of Sciences. USA* 72: 3666- 3670.
- ✚ **Chaulet, C (2010).** Synthèse et étude du mécanisme d'action de nouveaux analogues de la thalidomide dérivés du noyau 1H-pyrrolo [2, 3-b] pyridine sur la modulation des cellules NK et la production des cytokines TNF- $\alpha$  et IL-6. Thèse de doctorat. Université François-Rabelais (Tours).
- ✚ **Chen, T.L., Vogelsang, G.B., Petty, B.G., Brundrett, R.B., Noe, D.A., Santos, G.W(1989).** Plasma pharmacokinetics and urinary excretion of thalidomide after oral dosing in healthy male volunteers 17: 402-405.
- ✚ **Cipriani, P., Smith, C. Y (2007).** Characterization of thalidomide using Raman spectroscopy.*SpectrochimActaA* 69:333.
- ✚ **Cohen, Y(1978).** Pharmacologie moléculaire, Collection de biologie moléculaire.Masson, Paris, 187.
- ✚ **Cornell, W.D., Cieplak, P., Bayly, C.I., Gould, I.R., Merz, K.M(1995).** A second generation force field for the simulation of proteins, nucleic acids, and organic molecules. *Journal of the American Chemical Society* 117:5179-97.
- ✚ **Corral, L.G., Haslett, P.A., Muller, G.W., Chen, R., Wong, L.M., Ocampo, C.J(1999).** Thalidomide stimulates T cell responses and interleukin 12 production in HIV-infected patients.*AIDS Research and Human Retroviruses*15:1169-1179.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

✚ **Crum-Brown, A., Fraser, T.R (1868)**. On the Connection between Chemical Constitution and Physiological Action; with special reference to the Physiological Action of the Salts of the Ammonium Bases derived from Strychnia, Brucia, Thebaia, Codeia, Morphia, and Nicotia. *Transactions of the Royal Society of Edinburgh* 25:151-203.

-D-

✚ **De VITO, D. A (2003)**. Modélisation de réactions chimiques par des méthodes de chimie quantique : adsorption du méthanol sur une surface de  $\gamma$ -alumine ; échange de molécules d'eau dans des complexes hexaaquo de rhodium(III) et iridium(III). Thèse de l'université de Genève 3450.

✚ **Debord, J(2004)**. Introduction à la modélisation moléculaire, 37- 41.

✚ **Debret, G(2007)**. Etude par Modélisation Moléculaire des Propriétés Mécaniques d'un Système Membranaire : le Canal mécano sensible Mscl au sein de Bicouches Lipidiques Modèles. Université Paris –Diderot, Paris VII.

✚ **Dennington, R., Keith, T ., Millam,J (2009)**. GaussView, Version 5.0.8. : Semichem Inc., Shawnee Mission KS.

✚ **Deretey, E (1999)**. Computational support for the 'double activation' mechanism of macrolide ring closure. *Journal of Molecular Structure .THEOCHEM* 459 : 273.

✚ **Dewar, M. J. S., Zoebisch, E. G., Healy, E. F., Stewart, J. J. P (1985)**. Development and use of quantum mechanical molecular models. *Journal of Chemical Physics* 107: 3902-3909.

✚ **Diderot, D (1753)**. Pensées sur l'Interprétation de la Nature.

✚ **Dimitrov, V., Komatsu, T (2010)**. An interpretation of optical properties of oxides and oxide glasses in terms of the electronic ion polarizability and average single bond strength. *Journal of the University of Chemical Technology and Metallurgy* 45: 219-250.

✚ **Domingo, L.R., Aurell, M.J., Perez, P., Contreras. R (2002)**. Quantitative characterization of the global electrophilicity power of common diene/dienophile pairs in diels-alder. *Tetrahedron* 58: 4417.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

✚ **Doucet, J. P., Weber, J (1926).** Computer-aided molecular design: Theory and applications, Academic Press, London, 266.

✚ **Dugas, H(1996).** Principes de base en modélisation moléculaire, Aspects théorique et pratiques, introduction aux méthodes de minimisation d'énergie. 4ème éd. Librairie de l'Université de Montréal.

### -E-

✚ **EL HAGE, K (2014).** Modélisation des inhibiteurs en complexe avec des protéines cibles à visée thérapeutique : Application à l'intégrase du VIH-1 et à la CDK5. Thèse de doctorat. Université Paris Descartes et Saint-Joseph de Beyrouth.

✚ **Eriksson, T., Bjorkman, S., Hoglund, P (2001).** Clinical pharmacology of thalidomide. *European Journal of Clinical Pharmacology* 57: 365.

✚ **Erkoc, S., Erkoc, F (2005).** Quantum chemical investigation of thalidomide molecule. *Journal of Biomolecular Structure: THEOCHEM* 719: 1-5.

### -F-

✚ **Fayet, G(2010).** Développement de modèles QSAR pour la prédiction des propriétés d'explosibilité des composés nitroaromatiques, Thèse de doctorat. Université pierre et marie curie, Paris VI.

✚ **Fermi, E(1927).** "Un metodostatistico per la determinazione di alcunepriorietadell'atome," *Rend. Accad. Naz. Lincei* 6: 602-607.

✚ **Fortuné, A(2006).** Techniques de Modélisation Moléculaire Appliquées à l'Etude et à l'Optimisation de Molécules Immunogènes et de Modulateurs de la Chimiorésistance. Thèse de doctorat. Université Joseph Fourier – Grenoble I.

✚ **Free, S.M., Wilson, J (1964).** A mathematical contribution to structure-activity studies. *Journal of Medicinal Chemistry* 7, 395-399.

✚ **Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., Scalmani, G., Barone, V., Mennucci, B., Petersson, G. A., Nakatsuji,**

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

H., Caricato, M., Li, X., Hratchian, H. P., Izmaylov, A. F., Bloino, J., Zheng, G., Sonnenberg, J. L., Hada, M., Ehara, M., Toyota, K., Fukuda, R., Hasegawa, J., Ishida, M., Nakajima, T., Honda, Y., Kitao, O., Nakai, H., Vreven, T., Montgomery, J. A., Peralta, J. E., Ogliaro, F., Bearpark, M., Heyd, J. J., Brothers, E., Kudin, K. N., Staroverov, V. N., Kobayashi, R., Normand, J., Raghavachari, K., Rendell, A., Burant, J. C., Iyengar, S. S., Tomasi, J., Cossi, M., Rega, N., Millam, J. M., Klene, M., Knox, J. E., Cross, J. B., Bakken, V., Adamo, C., Jaramillo, J., Gomperts, R., Stratmann, R. E., Yazyev, O., Austin, A. J., Cammi, R., Pomelli, C., Ochterski, J. W., Martin, R. L., Morokuma, K., Zakrzewski, V. G., Voth, G. A., Salvador, P., Dannenberg, J. J., Dapprich, A. D., Farkas, J. B., Foresman, J. B., Ortiz, J. V., Cioslowski, J. et Fox, D. J (2009). Gaussian 09, Revision C.01. Wallingford, CT.

✚ Fujita, T., Iwasa, J., Hansch, C (1964). A new substituent constant,  $\pi$ , derived from partition coefficients. *Journal of the American Chemical Society* 86, 5175-5180.

✚ Fukui, K (1975). In « Theory of Orientation and Stereoselection », Springer-Verlag Berlin, Heidelberg.

-G-

✚ Gao, J. L., Truhlar, D. G (2002). Quantum mechanical methods for enzyme kinetics. *Annual Review of Physical Chemistry* 53: 467-505.

✚ Ghomri, A (2012). Contribution A L'étude De La Réactivité Chimique A L'aide De La DFT Conceptuelle. Applications à la Chimie Hétérocyclique. Thèse de Doctorat. Université Abou Bekr Belkaïd, Tlemcen.

✚ Goldsby, R. A., Kindt, T. J., Osborne, B. A (2003). Les Cytokines. In: Immunologie: le cours de Janis Kuby. Editions Dunod, Paris 10:7396.

✚ Gordon, G. B., Spielberg, S. P., Blake, D. A., Balasubramanian, V (1981). Thalidomide teratogenesis: evidence for a toxic arene oxide metabolite. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 78: 2545-2548.

✚ Graham, L. P (2003). Chimie pharmaceutique, de boeck, 319-334.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- ✚ **Guglielmi, L(2013)**. Les cytokines et leurs récepteurs. Université Montpellier 1.
- ✚ **Gupta, D., Treon, S.P., Shima, Y., Hideshima, T., Podar, K., Tai, Y.T. Leukemia(2001)**. Adherence of multiple myeloma cells to bone marrow stromal cells upregulates vascular endothelial growth factor secretion: therapeutic applications 15: 1950.

### -H-

- ✚ **Hales, B. F (1999)**. Thalidomide on the comeback trail. *Nature Medicine* 5: 489-490.
- ✚ **Hammett, L. P (1937)**. The effect of structure upon the reactions of organic compounds. Benzene derivatives. *Journal of the American Chemical Society* 59: 96-103.
- ✚ **Hansch, C., Fujita, T (1964)**. A method for the correlation of biological activity and chemical structure. *Journal of the American Chemical Society* 86:1616-1626.
- ✚ **Hansch, C., Leo, A., Wiley (1979)**. Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology, John Wiley & Sons, New York.
- ✚ **Hansch, C., Maloney, P.P., Fujita, T., Muir, R.M (1962)**. *Correlation of biological activity of phenoxyacetic acids* with Hammett substituent constants and partition coefficients. *Nature* 194: 178-180.
- ✚ **Harkati, D (2015)**. Etude de la Structure et des Propriétés Physico-Chimiques associées, de quelques Molécules Bioactives à intérêt pharmaceutique. Thèse de doctorat .Université Mohamed khider, biskra, 125.
- ✚ **Haroun, M(2007)**. Phases stationnaires chirales à base de teicoplanine et d'aminoglycosides pour la séparation d'énantiomères d'acides aminés. Thèse de doctorat. Université Joseph Fourier, Grenoble I.
- ✚ **Hetényi, C., Maran, U., Karelson, M(2003)**. A comprehensive docking study on the selectivity of binding of aromatic compounds to proteins. *Journal of chemical information and computer sciences* 43: 1576-1583.
- ✚ **Hladik, J., Chrysos, M., Hladik, P-E., Ancarani, L.U(1997)**. Mécanique quantique, Masson.

✚ **Hohenberg. P., Kohn.W(1964).** Self-consistent equations including exchange and correlation effects. *Physical Review* 136 B864-B871.

✚ **Höltje, H.D., Folkeis, G (1997).** Molecular Modeling: Basic Principles and Applications. VCH, New-York.

✚ **Hosoya, H(1971).** A newly proposed quantity characterizing the topological nature of structural isomers of saturated hydrocarbons. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **44**: 2332-2339.

✚ **Huizinga, TW.,Dijkmans, B.A., van der Velde, EAet al(1996).** An open study of pentoxifyllie as adjuvant therapy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Annals of the RheumaticDiseases*55: 833.

✚ **HyperChem (2008).** Molecular Modeling System. Hypercube, Inc., 1115 NW, 4<sup>th</sup> Street, Gainesville, FL 32601; USA.

-I-

✚ **IBM SPSS 20 FOR WINDOWS (2011).** IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.

✚ **Imaizumi, T., H. Itaya, et al. (2000).**"Expression of tumor necrosis factor-alpha in cultured human endothelial cells stimulated with lipopolysaccharide or interleukin-1alpha." *ArteriosclerThrombVascBiol*20: 410-5.

✚ **Ivanciuc, O (2000).** 3D QSAR MODELS, Department of Organic-chemistry, Faculty of Chemical Technology University "Politehnica" of Bucharest, Romania.

✚ **Iyer, C.G., Languillon, J., Ramanujam, K., Tarabini-Castellani, G, De las Aguas, JT., Bechelli, LM., et al (1971).** WHO co-ordinated shortterm double-blind trial with thalidomide in the treatment of acute lepra reactions in male lepromatous patients. *Bull World Health Organ*45:719–32.

**-J-**

✚ **Jansen, F (1999).** Introduction to Computational Chemistry. John Wiley and sons, Inc., New York.

✚ **Jaspard, E (2004).** Mécanique et modélisation moléculaires. Université d'Angers. France.

✚ **Jeulin, S (2005).** Evaluation des propriétés stériques et électroniques, synthèse d'analogues et applications en catalyse asymétrique. Thèse de Doctorat. Université Paris VI.

**-K-**

✚ **Karnan, M., Balachandran, V., Murugan, M (2012).** Molecular and Biomolecular Spectroscopy. *Spectrochim Acta Part A* 96: 51.

✚ **Kearley, G.J., Nicolai, B (2000).** Méthodes numériques et simulations. *Journal of Physics*. IV, France 10: 237.

✚ **Kerns, E.H., Li, Di (2008).** Drug-like Properties: Concepts, Structure Design and Methods: from ADME to Toxicity Optimization, *Academic Press*, Burlington.

✚ **Keseru, G.M., Menyárd, D.K (1999).** Role of proximal His93 in nitric oxide binding to metmyoglobin. Application of continuum solvation in Monte Carlo protein simulations. *Biochemistry* 38:6614-6622.

✚ **Khadikar, P., Jaiswal, M., Gupta, M., Mandloi, D., Sisodia, R. S (2005).** QSAR studies on 1, 2-dithiole-3-thiones: modeling of lipophilicity, quinone reductase specific activity, and production of growth hormone. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 15: 1249-1255.

✚ **Khalafi, A., Soltani, M., Mohabatkar, H., Asrari, Z., Hemmateenejad, B (2005).** Design, synthesis, antibacterial and QSAR studies of benzimidazole and imidazole chloroaryloxyalkyl derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 13:1931-1938.

✚ **Kier, L. B (1981).** Molecular Orbital Theory in Drug Research, *Academic Press*, New York.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

✚ **Kier, L.B., Hall, L.H (1976).** Molecular connectivity in chemistry and drug research, *Academic Press*, New-York.

✚ **Kirkiacharian, S (2005).** "Chiralité et médicaments", *Techniques de l'ingénieur* 1 : 3340.

✚ **Klopman, G (1968).** « Chemical Reactivity and the Concept of Charge" and Frontier "Controlled Reactions », *Journal of the American Chemical Society*90: 223-234.

✚ **Kohn, W.,Becke, A.D., Parr, R.G (1996).** Density Functional Theory of Electronic Structure. *Journal of Physical Chemistry* 100: 12974-12980.

✚ **Kriegler, M., Perez, C., DeFay ., K., Albert, I., Lu, S.D (1988).** A novel form of TNF/cachectin is a cell surface cytotoxic transmembrane protein: ramifications for the complex physiology of TNF. *Cell* 53: 45.

✚ **Krishnakumar, V., Prabavathi, N (2009).** Scaled quantum chemical calculations and FTIR, FT-Raman spectral analysis of 2-Methylpyrazine. *SpectrochimActa*A72:743-747.

✚ **Kubinyi. H, Folkers. G., Yvonne, C (1998).** 3D QSAR in Drug Design, *Springer*.

-L-

✚ **Larive , C(1997).** Apport combinés de l'expérimentation et de la modélisation à la compréhension de l'alcali-réaction et de ses effets mécaniques, Thèse de doctorat, Ecole Nationale des ponts et Chaussées.

✚ **Le Thi Thu, H., Nguyen, A.T.V., ThucThanh , H . , Nguyen T.T.D ., Le Thi Minh, H(2014).** Rôle des cytokines dans l'asthme *.Journal franco-vietnamien de pneumologie* 14:25-31.

✚ **Leach. A.R (1996).** Molecular Modeling. Principals and Applications, Edinburgh:*Addison Wesley Longman* Limited 1-24.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- ✚ **Leeson P; Davis A (2004)**. Time-related differences in the physical property profiles of oral drugs. *Journal of Medicinal Chemistry* 47: 6338-6348.
- ✚ **Lejeune M (2004)**. Statistiques : la théorie et ses applications. Springer-Verlag, 339.
- ✚ **Lentzsch, S., LeBlanc, R., Podar, K., Davies, F., Lin, B., Hideshima, T., Catley, L., Stirling, DI., Anderson, KC (2003)**. Immunomodulatory analogs of thalidomide inhibit growth of Hs Sultan cells and angiogenesis in vivo. *Leukemia* 17: 41-44.
- ✚ **Lenz, W (1962)**. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet I*: 45, 271-272.
- ✚ **Lenz, W (1988)**. A short history of thalidomide embryopathy. *Teratology* 38:203–15.
- ✚ **Leszczynski, J (2010)**. Challenges and advances in computational chemistry and physics, Jackson state university, U.S.A.
- ✚ **Levine, I. N (2000)**. *Quantum Chemistry*, 5th Edition, Prentice Hall. Englewood Cliffs, NJ.
- ✚ **Lin-Vien, D., Colthup, N.B., Fateley, W.G., Grasselli, J.G (1991)**. The Handbook of Infrared and Raman Characteristic Frequencies of Organic Molecules. *Academic Press Inc.*, California.
- ✚ **Liotta, D (1988)**. Advances in Molecular Modeling. JAI Press, Greenwich.
- ✚ **Liu, H., Du, Y., Kennedy, J (2007)**. Carbohydrate Polymers 68:598.
- ✚ **Loichot, C., M, Grima (2006)**. Introduction à la pharmacocinétique passages transmembranaires, Module de Pharmacologie Générale. Faculté de Médecine de Strasbourg.
- ✚ **Lyman, W., Rosenblatt, D.H., Reehl, W.F (1990)**. Handbook of Chemical Property Estimation Methods. Environmental Behavior of Organic Compounds, American Chemical Society: Washington. DC.

### -M-

- ✚ **Marle, C (2003)**. De la mécanique classique à la mécanique quantique. Université Pierre et Marie Curie Paris, France.
- ✚ **Marshall, G.R (1995)**. Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, tm. 1, chap. 15, New York: John Wiley and Sons 573-659.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- ✚ **Martin.Y.C (1978)**. Quantitative drug design, Marcel Dekker, New York.
- ✚ **McBride, W (1961)**. Thalidomide and congenital abnormalities.*Lancet* 2: 1358.
- ✚ **McKenna, P (2006)**. The waste at the heart of the web. *New Scientist* 192 ; 2582 :24.
- ✚ **Melkemi, N(2014)**. Etude des corrélations entre les paramètres structuraux et les propriétés bioactives de quelques composés organiques. These de doctorat.Universite Mohamed Khider, biskra 149.
- ✚ **Melkemi, N., Belaidi, S (2014)**. Structure-property relationships and quantitative structure-activity relationship modeling of detoxication properties of some 1,2-dithiole-3-thione derivatives. *Journal of Computational and Theoretical Nanoscience*, 11:801.
- ✚ **Melkemi, N., Belaidi,S(2012)**. Structure-Property Relationships and QSAR Modeling of Detoxication Properties of some 1, 2-Dithiole-3-thione Derivatives, *International journal of chemical research* 4: 134-139.
- ✚ **Mellaoui, M., Belaidi, S., Bouzidi, D., Gherraf, N (2014)**. Electronic structure and physical-chemistry property relationship for cephalosporin derivatives, *Quantum Matter* 3: 435, 2014.
- ✚ **Melling,W., Katzenstein,,M (1962)**. The saga of Thalidomide, neuropathy to embryopathy. *New England Journal of Medicine* 13: 267; 1238-1244.
- ✚ **Miessler, G.L., Tarr, D. A (1999)**. Inorganic Chemistry, 2nd edition, Prentice-Hall Upper Saddle River, NJ, USA.
- ✚ **Miller, K. J (1990b)**. Additivity methods in molecular Polarizability. *Journal of the American Chemical Society*112: 8533-8542.
- ✚ **Miller, K.J (1990c)**. Calculation of the molecular polarizability tensor. *Journal of the American Chemical Society* 112: 8543–8551.
- ✚ **Monaco, V(2000)**. La Thalidomide Histoire et Actualite, Thèse de doctorat. Universite Henri Poincare, Nancy 1.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

✚ **Morimoto, S., Nagate, T., Sugita, K., Ono, T., Numata, K., Miyachi, Y., Omura, S (1990).** Chemical modification of erythromycins. III. In vitro and in vivo antibacterial activities of new semi-synthetic 6-O-methylerythromycins A, TE-032 (clarithromycin) and TE-032. *Journal of Antibiotics*. Tokyo 43:295-305.

✚ **Muller, G. W., Chen, R., Huang, S. Y (1999).** Amino-substituted thalidomide analogs: potent inhibitors of TNF-alpha production. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 9: 1625-1630.

✚ **Muller, G. W., Corral, L. G., Shire, M. G., Wang, H., Moreira, A., Kaplan, G., Stirling, DI (1996).** Structural modifications of thalidomide produce analogs with enhanced tumor necrosis factor inhibitory activity. *Journal of Medicinal Chemistry* 39; 17: 3238-3240.

✚ **Muller, G. W., Shire, M. G., Wong, L. M (1998).** Thalidomide analogs and PDE4 inhibition. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 8, 2669-2674.

-N-

✚ **Narayanan, M., Peter, A (2012).** Pressure and temperature induced non-linear optical properties in a narrow band gap quantum dot. *Quantum Matter*, 1:53-58.

-O-

✚ **Ockenfels, H., Köhler, F (1970).** The L-isomer as teratogenic principle of N-phthalyl-DL-glutamic acid. *Experientia* 26, 1236-7.

✚ **Olazabal, E., Gonzalez-Diaz, H., Santana, L., Uriarte, E., Gonzalez-Diaz, Y., Castanedo, N (2007).** QSAR study of anticoccidial activity for diverse chemical compounds: Prediction and experimental assay of trans-2-(2-nitrovinyl) furan. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 15: 962.

-P-

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- ✚ **Panico, R., Richer, J.C., Rigaudy, J(1995).** Glossaire de stéréochimie, Techniques de l'ingénieur 240: 1-19.
- ✚ **Parr, R. G., Wang, W(1989).** Density Theory for atoms and Molecules. Oxford University Press.**Parr, R. G., Szentpaly, L.V., S, Liu (1999).** Electrophilicity Index. *Journal of the American Chemical Society*121; 9: 1922–1924.
- ✚ **Pathak, J., Narayan,V., Sinha, L(2012).** Theoretical Raman and FTIR vibrational analysis of 2-phenyl-1H-indene-1, 3 (2H)-dione by ab initio method.*Journal of Atomic and Molecular Sciences* 3:95.
- ✚ **Patrick,G.L., Winter, H.D., Langenaeker ,W., Tollenaere, J.P (1995).** Computational Medicinal Chemistry for Drug Discovery, Marcel Dekker, New York.
- ✚ **Pearson R. G., J., Parr,R.G(1983).** Absolute hardness: companion parameter to absolute electronegativity. *Journal of the American Chemical Society* 105: 7512.
- ✚ **Perez, P., Domingo, L. R., Aurell, M. J., Contreras, R(2003).** Quantitative characterization of the global electrophilicity pattern of some reagents involved in 1, 3-dipolar cycloaddition reactions*Tetrahedron*.59, 3117-3125.
- ✚ **Phuong, H.T(2007).** Synthèse et étude des relations structure/activité quantitatives (QSAR/2D) d'analogues Benzo[c]phénanthridiniques. Thèse de doctorat Université d'Angers.
- ✚ **Picot, D(2008).** Modélisation de la réaction d'alkylation du motif Zinc-Thiolate. Thèse de Doctorat. Département de chimie de l'école polytechnique. France 230.
- ✚ **Piron, C(1998).** Mécanique quantique: Bases et applications. Presses Polytechniqueset Universitaires Romandes.
- ✚ **Plazanet, M(2000).** Structure et dynamique quantique de cristaux moléculaires : spectroscopie et modélisation numérique .Thèse de l'université de Joseph Fouriers, Grenoble I.
- ✚ **Podunavac-Kuzmanovic, S.O., Cvetković, D.D., Barna, D.J(2009).** QSAR analysis of 2-amino or 2-methyl-1-substituted Benzimidazoles against pseudomonas aeruginosa. *International Journal of Molecular Sciences* 10:1670-1682.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

✚ **Prabavathi, N., Nilufer, A., Krishnakumar, V (2013).** Spectroscopic (FT-IR, FT-Raman, UV and NMR) investigation, conformational stability, NLO properties, HOMO-LUMO and NBO analysis of hydroxyquinoline derivatives by density functional theory calculations. *SpectrochimActa A*, 114: 449-474.

✚ **Prabavathi, N., Nilufer, A (2014).** The spectroscopic investigation of 3-amino-2-pyrazinecarboxylic acid and methyl-3-amino-2-pyrazinecarboxylate-A Comparative Study. *Journal of Environmental Nanotechnology* 3:130.

-Q-

✚ **Qaneinasab, Z (2011).** Density Functional Theory Study of Henry's Law Constant on the Benzimidazole derivatives. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research* 3: 561.

✚ **Queguigner, A. F (1983).** Médicaments et grossesse: l'effet tératogène des médicaments. Th.: Ph: Rennes.

-R-

✚ **Ramalingam, S., Periandy, S (2011).** Molecular and Biomolecular Spectroscopy. *SpectrochimicaActa Part A* 78: 835.

✚ **Randall, T (1990).** Research focuses on immunosuppressive effect. *Journal of the American Medical Association* 263:1473.

✚ **Richet, C (1893).** On the relationship between the toxicity and the physical properties of substances. *Séances Soc. Biol. Ses. Fil* 9: 775-776.

✚ **Roche, C (2008).** Approches synthétiques du (+)-discodermolide et du dolabelide A par hydrogénation asymétrique à l'aide de complexes chiraux de ruthénium. Thèse doctorat Université Paris VI.

-S-

✚ **Sabljić, A., Guesten, H., Hermens, J., Opperhuizen, A (1993).** Modeling octanol/water partition coefficients by molecular topology: chlorinated benzenes and biphenyls. *Environmental Science and Technology* 27: 1394-1402.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

✚ **Salah, T., Afoufou, O., ziani, T., bouchekioua, S (2011)**. Evaluation spectroscopique de l'hydrosolubilité de métronidazole, antibiotique, en présence de différents agents hydrotropiques, Université Med. Khider Biskra.

✚ **Salem. L (1968)**. « Intermolecular Orbital Theory of the Interaction between Conjugated Systems. I. General Theory », *Journal of the American Chemical Society*. 90, 543-552.

✚ **Sardou. F (2014)**. Fabrication Industrielle de Principes Actifs Pharmaceutiques par Séparation Chirale et Racémisation. Thèse de doctorat. Université de Lorraine, Nancy.

✚ **Schrödinger, E (1926)**. Ann. Phys, 81, 109/ a) Schrödinger.E, 1926. Ann. Phys, 80, 437/ b) Schrödinger.E, 1926. Ann. Phys, 79, 489/ c) Schrödinger.E, 1926. Ann. Phys., 79, 361.

✚ **Selassie, C.D (2003)**. History of quantitative structure-activity relationships, Medicinal Chemistry and Drug Discovery. John Wiley & Sons Inc., New-York.

✚ **Shealy, Y. F., Opliger, C. E., Montgomery, J. A (1968)**. "Synthesis of D- and L-thalidomide and related studies". *Journal of Pharmaceutical Sciences* 57: 757-764.

✚ **Sibilia, J., Waschman, D(2002)**. Tumor necrosis factor alpha: une cible thérapeutique. *Encyclopédie médico-chirurgicale*, 14 : 40.

✚ **Singhal, S et al (1999)**. Antitumor activity of thalidomide in réfractory multiple myeloma. *New England Journal of Medicine* 341: 1565.

✚ **Srivastava, A.K., Shukla, N (2011)**. QSAR studies on a series of imidazole derivatives as novel ORL1 receptor antagonists, *Microsoft Academic Search* 15: 215-220.

✚ **Stamble, C et al (1998)**. TNF $\alpha$  and response of treatment-resistant adult-onset Still's disease to thalidomide. *Lancet* 352: 544.

✚ **Stewart, J. J. P (1989)**. Optimization of parameters for semiempirical *methods*. *Journal of Computational Chemistry*. 10: 209.

✚ **Stirling, D.I (2000).** Pharmacology of thalidomide. *SeminHematol* 37: 5-14.

✚ **Strömmland, K., Miller, M.T (1993).** Thalidomide embryopathy. *ActaOphtalmol* 71:238-45.

**-T-**

✚ **Taft, R.W (1952).** Polar and Steric Substituent Constants for Aliphatic and o-Benzoate Groups from Rates of Esterification and Hydrolysis of Esters. *Journal of the American Chemical Society*74 : 3120.

✚ **Tang P., Hung M.C., Klostergaard (1996).** Human pro-tumor necrosis factor is a homotrimer. *Biochemistry* 35: 8216.

✚ **Thakur, A., Thakur, M (2013).** Total QSAR study on Phenyl Acridine Derivatives in Reference to DNA Binding Affinity, 3rd International conference on Medical, Biological and Pharmaceutical Sciences.

✚ **Thomas, G (2003).**"Fundamentals of Medicinal Chemistry". "The SAR and QSAR approaches to drug design". John Wiley & Sons, Ltd.

✚ **Thomas, L. H (1927).** "The calculation of atomic fields," *Proc. Cambridge Phil. Royal Society*23:542-548.

✚ **Thomson A and Lotze, M (2003).** The cytokine handbook 1. Academic Press: Amsterdam.

✚ **Trejo, B. R., Ramirez, D.G., Prada, .H.Z., Santillan, R., Mendoza,.M. E S., Arrieta .J ., Reyes, L(2014).** Molecular Disorder in (-)-Encecanescin. *Molecules* 19:4695.

✚ **TSENG, S., Pak, G., Washenik, K., Pomeranz, M.K., Shupack, J.L (1996).** Rediscovering thalidomide: A review of its mechanism of action, side effects, and potential uses. *Journal of the American Academy of Dermatology*35: 969-979.

**-V-**

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

✚ **Verma, R., Kurup, A., Hansch, C (2005).** On the role of polarizability in QSAR. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 13:237-255.

✚ **Viswanadhan, V. N., Ghose, A. K., Revankar, G. R., Robins, R. K (1989).** Atomic physicochemical parameters for three dimensional structure directed quantitative structure-activity relationships. 4. Additional parameters for hydrophobic and dispersive interactions and their application for an automated superposition of certain naturally occurring nucleoside antibiotics. *Journal of Chemical Information and Computer Science* 29: 163-172.

-W-

✚ **Wang, J., Xie, X., Hou, T (2007).** Fast Approaches for Molecular Polarizability calculations. *Journal of Physical Chemistry A* 111 :4443.

✚ **Waterbeemd, H et Rose, S (2003).** "Quantitative approaches to structure-activity relationships", in Book "Quantitative approaches to structure-activity relationships". *Elsevier* 351-367.

✚ **Wiener, H (1947).** Structural Determination of Paraffin Boiling Points. *Journal of the American Chemical Society* 69: 17-20.

-Y-

✚ **Yadav, M (2011).** 2 D - QSAR studies on CYP26A1 inhibitory activity of 1-[benzofuran-2-yl-(4-alkyl/aryl-phenyl)-methyl]-1 H-triazoles. *Bioinformation* 7:388-392.

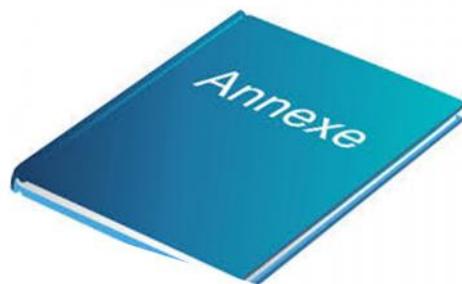
✚ **Yonezawa, T., Fukui, K., Shingu, H (1952).** « A Molecular Orbital Theory of Reactivity in Aromatic Hydrocarbons ». *Journal of Chemical Physics* 20: 722-725.

-Z-

✚ **Zhang, L., Zhu, H., Oprea, T.I., Golbraikh, A., Tropsha, A (2008).** QSAR Modeling of the Blood-Brain Barrier Permeability for Diverse Organic Compounds, *Pharmaceutical research*, 25: 1902–1914.



***ANNEXE***



## Annexe

## Table du F (de Fischer)

V1 degrés de liberté, (ddl du numérateur) et

V2 degrés de liberté, (ddl du dénominateur)

La table donne le nombre  $f$  tel que  $\text{Prob}(F > f) = 0,05$ 

V1 V2	1	2	3	4	5	6	8	10	15	20	30	$\infty$
1	161	199	216	225	230	234	239	242	246	248	250	254
2	18,51	19,00	19,16	19,25	19,30	19,33	19,37	19,40	19,43	19,45	19,46	19,50
3	10,13	9,55	9,28	9,12	9,01	8,94	8,85	8,79	8,70	8,66	8,62	8,53
4	7,71	6,94	6,59	6,39	6,26	6,16	6,04	5,96	5,86	5,80	5,75	5,63
5	6,61	5,79	5,41	5,19	5,05	4,95	4,82	4,74	4,62	4,56	4,50	4,37
6	5,99	5,14	4,76	4,53	4,39	4,28	4,15	4,06	3,94	3,87	3,81	3,67
7	5,59	4,74	4,35	4,12	3,97	3,87	3,73	3,64	3,51	3,44	3,38	3,23
8	5,32	4,46	4,07	3,84	3,69	3,58	3,44	3,35	3,22	3,15	3,08	2,93
9	5,12	4,26	3,86	3,63	3,48	3,37	3,23	3,14	3,01	2,94	2,86	2,71
10	4,96	4,10	3,71	3,48	3,33	3,22	3,07	2,98	2,85	2,77	2,70	2,54
11	4,84	3,98	3,59	3,36	3,20	3,09	2,95	2,85	2,72	2,65	2,57	2,40
12	4,75	3,89	3,49	3,26	3,11	3,00	2,85	2,75	2,62	2,54	2,47	2,30
13	4,67	3,81	3,41	3,18	3,03	2,92	2,77	2,67	2,53	2,46	2,38	2,21
14	4,60	3,74	3,34	3,11	2,96	2,85	2,70	2,60	2,46	2,39	2,31	2,13
15	4,54	3,68	3,29	3,06	2,90	2,79	2,64	2,54	2,40	2,33	2,25	2,07
16	4,49	3,63	3,24	3,01	2,85	2,74	2,59	2,49	2,35	2,28	2,19	2,01
17	4,45	3,59	3,20	2,96	2,81	2,70	2,55	2,45	2,31	2,23	2,15	1,96
18	4,41	3,55	3,16	2,93	2,77	2,66	2,51	2,41	2,27	2,19	2,11	1,92
19	4,38	3,52	3,13	2,90	2,74	2,63	2,48	2,38	2,23	2,16	2,07	1,88
20	4,35	3,49	3,10	2,87	2,71	2,60	2,45	2,35	2,20	2,12	2,04	1,84
21	4,32	3,47	3,07	2,84	2,68	2,57	2,42	2,32	2,18	2,10	2,01	1,81
22	4,30	3,44	3,05	2,82	2,66	2,55	2,40	2,30	2,15	2,07	1,98	1,78
23	4,28	3,42	3,03	2,80	2,64	2,53	2,37	2,27	2,13	2,05	1,96	1,76
24	4,26	3,40	3,01	2,78	2,62	2,51	2,36	2,25	2,11	2,03	1,94	1,73
25	4,24	3,39	2,99	2,76	2,60	2,49	2,34	2,24	2,09	2,01	1,92	1,71
26	4,23	3,37	2,98	2,74	2,59	2,47	2,32	2,22	2,07	1,99	1,90	1,69
27	4,21	3,35	2,96	2,73	2,57	2,46	2,31	2,20	2,06	1,97	1,88	1,67
28	4,20	3,34	2,95	2,71	2,56	2,45	2,29	2,19	2,04	1,96	1,87	1,65
29	4,18	3,33	2,93	2,70	2,55	2,43	2,28	2,18	2,03	1,94	1,85	1,64
30	4,17	3,32	2,92	2,69	2,53	2,42	2,27	2,16	2,01	1,93	1,84	1,62
40	4,08	3,23	2,84	2,61	2,45	2,34	2,18	2,08	1,92	1,84	1,74	1,51
50	4,03	3,18	2,79	2,56	2,40	2,29	2,13	2,03	1,87	1,78	1,69	1,44
60	4,00	3,15	2,76	2,53	2,37	2,25	2,10	1,99	1,84	1,75	1,65	1,39

# Qualitative Structure-Activity Relationships and 2D-QSAR Modeling of TNF- $\alpha$ Inhibition by Thalidomide Derivatives

Keltoum Dermeche<sup>1</sup>, Noureddine Tchouar<sup>2</sup>, Salah Belaidi<sup>3,\*</sup>, and Toufik salah<sup>3</sup>

<sup>1</sup> *Département of Biotechnology, Faculty of Natural Sciences and Life University of USTO-MB, BP 1503 Oran 31000, Algeria*

<sup>2</sup> *Department of Chemistry Physics, Laboratoire de Modélisation et d'Optimisation des Systèmes Industriels, Faculty of Chemistry University of USTO-MB, BP 1503 Oran 31000, Algeria*

<sup>3</sup> *Group of Computational and Pharmaceutical Chemistry, Laboratory of Molecular Chemistry and Environment, University of Biskra, BP 145 Biskra 07000, Algeria*

Thalidomide is a tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) inhibitor which has been found to have abilities against tumor growth, inflammation. QSAR studies have been performed on twenty-three molecules of thalidomide derivatives. QSAR models have been evaluated for Thalidomide derivatives activities against four types of inflammatory cytokine TNF- $\alpha$ . In this work, we used multiple linear regression (MLR) procedure to derive 2D-QSAR models that show a strong correlation between TNF- $\alpha$  inhibition and various physicochemical descriptors.

**Keywords:** Thalidomide, Cytokine TNF- $\alpha$ , SAR, MLR, QSAR.

## 1. INTRODUCTION

Thalidomide is a hypnotic, sedative and antiemetic drug in the late 1950s, synthesized by Swiss pharmaceutical company Ciba and German company Chemie Grunenthal, but withdrawn in 1961 after the association of its use with teratogenic effects in humans.<sup>1,2</sup> In 1998, it was approved by the U.S. Food and Drug Administration to reintroduction in the treatment of patients with erythema nodosumleprosum<sup>3</sup> and in 2006 for the treatment of refractory multiple myeloma.<sup>4,5</sup> Afterward, extensive investigations showed the immune-modulatory and anti-inflammatory actions of thalidomide are potential candidates for TNF- $\alpha$  inhibition.<sup>6</sup> Some thalidomide analogs inhibit the production of the inflammatory cytokine tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ .<sup>7-15</sup> Whereas, the anti-inflammatory action of thalidomide is related to the inhibition of synthesis and release of pro-inflammatory cytokines, mainly tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ).<sup>12,13</sup> Tumor necrosis factor (TNF $\alpha$ ) is a key cytokine produced primarily by monocytes and macrophages, which plays a key role in the recruitment of inflammatory leukocytes that leads to the airway remodeling involving the destruction of tissue.<sup>16</sup> Recently, thalidomide has reemerged as a potent therapeutic agent for several inflammatory disorders and some cancers.<sup>4</sup> It is known to inhibit TNF- $\alpha$  production

from macrophages and has been shown to be effective in treating Crohn's disease in recent clinical trials.<sup>17,18</sup> Quantitative Structure-Activity Relationships (QSAR) are correlations of molecular structure or properties<sup>19</sup> derived from molecular structure<sup>20</sup> with biological responses or activities and has been extensively with a category used as predicting tool in rational drug design.<sup>21</sup>

We are interested in the application of QSAR methods for a series of substitution for its importance in obtaining molecular geometries and predicting various properties<sup>22</sup> involved in TNF- $\alpha$  inhibition,<sup>19</sup> because the mechanism of action of these substances is not yet clarified and bio-receiving target has not yet been identified.

## 2. MATERIALS AND METHODS

### 2.1. Materials

In the present work, the ability to modulate the pro-inflammatory cytokine TNF $\alpha$  inhibition activity data for IC<sub>50</sub> of thalidomide analogues (Table I) that were obtained from the literatures<sup>23-27</sup> was investigated to predict a QSAR model using molecular descriptors.<sup>28</sup>

### 2.2. Descriptors

Firstly, the twenty three investigated molecules were pre-optimized by means of the method of Molecular Mechanics via Force Field (MM+) with gradient (RMS) of 0.01 kcal/Å for the geometry optimization. After that, these structures were subjected to re-optimize with the

\* Author to whom correspondence should be addressed.

**Table I.** Chemical structures and experimental activity of the molecules under study.

No	IC <sub>50</sub>	Structure	No	IC <sub>50</sub>	Structure	No	IC <sub>50</sub>	Structure
1	7.000		9	4.400		17	6.150	
2	3.580		10	4.920		18	5.790	
3	4.050		11	4.220		19	5.610	
4	3.820		12	4.460		20	4.880	
5	3.920		13	6.420		21	5.560	
6	4.200		14	4.880		22	5.760	
7	4.920		15	5.100		23	6.420	
8	5.250		16	5.530				

semi-empirical via AM1 Hamiltonian implemented by HyperChem version 8.08,<sup>29</sup> this theory was used to calculate a number of electronic descriptors. The QSAR properties,<sup>30</sup> module from HyperChem 8.08, was used to calculate: molar polarizability (Pol), molar refractivity (MR), partition coefficient octanol/water ( $\log P$ ), hydration energy (HE), molar volume (MV), Surface area grid (SAG) molar weight (MW), dipole moment (DM), HOMO-LUMO energy gap ( $\Delta E$ ) and total energy (Et).

Calculation of  $\log P$  is carried out using atomic parameters derived by Viswanadhan and coworkers.<sup>31</sup> Computation of molar refractivity was made via the same method as  $\log P$ . Ghose and Crippen presented atomic contributions to the refractivity.<sup>32</sup> Solvent-accessible surface bounded molecular volume and van der Waals-surface-bounded molecular volume calculations are based on a grid

method derived by Bodor et al.,<sup>33</sup> using the atomic radii of Gavezzotti.<sup>34</sup> Miller estimated Polarizability from additivity scheme given with a 3% in precision for the calculation, where different increments are associated with different atom types<sup>35</sup> the polarizability of a molecule characterizes the capability of its electronic system to be distorted by the external field. The molecular weight (MW) of a system calculation is based on a general applicability method.<sup>19</sup> The hydration energy (HE) is a key factor determining the stability of different molecular conformations.<sup>36</sup> The calculation is based on exposed surface area.<sup>37</sup>

### 2.3. Regression Analysis

Multiple linear regression analysis of molecular descriptors was carried out using the stepwise strategy in SPSS version 20 for Windows.<sup>38</sup>

### 3. RESULTS AND DISCUSSION

#### 3.1. Structure Activity Relationship (SAR) of Thalidomide Derivatives

We have studied ten physicochemical proprieties of series of twenty tree thalidomide derivatives, these properties are calculated and described in (Table II). The attractive part of the Van der Waals interaction is a good measure of the polarizability. Molecular polarizability of a molecule characterizes the capability of its electronic system, and it plays an important role in modeling many molecular properties and biological activities,<sup>39,40</sup> also, the molar refractivity (MR) is important criterion to measure the steric factor and designated as a simple measure of the volume occupied either by individual atom or cluster (group) of atoms.<sup>41</sup> Molar refractivity and polarizability relatively increase with the size and the molecular weight of the studied thalidomide derivatives (Table II). This result is in agreement with the formula of Lorentz-Lorenz<sup>42</sup> which gives a relationship between polarizability, molar refractivity and the molecular size.<sup>43</sup> For example, the compound 18 has great values of polarizability (44.09 Å<sup>3</sup>), molar refractivity (119.73 Å<sup>3</sup>) and volume (1187.100 Å<sup>3</sup>). In contrast, the compound 1 is the small molecule in this studied series, which has a small value of polarizability (26.04 Å<sup>3</sup>), of molar refractivity (70.03 Å<sup>3</sup>) and volume (717.920 Å<sup>3</sup>). The decreasing order of polarizability for these studied for examples 19, 18, 5, 2 and 1 (Table II). Surface and distribution volume of these molecules are definitely higher than those of more polar molecules like the lipopeptides or beta-lactams.<sup>44</sup> We found that surfaces vary from (294, 32 to 455, 360 Å<sup>2</sup>). The most important

hydration energy in the absolute value, is that of compound 13 (12.03 kcal/mol) and the weakest is that of compound 19 (4.56 kcal/mol) (Table II). Indeed in biological environments, the polar molecules are surrounded by water molecules. They establish hydrogen bonds between water molecule and these ones. The donor sites of proton interact with the oxygen atom of water and the acceptor sites of proton interact with the hydrogen atom. Compound 13 has two donor site of proton (NH<sub>2</sub>), but it has eight acceptor sites of proton (2N and 6O). On the other hand, the compound 19 does not possess any donor site of proton, but it has seven acceptor sites of proton (1N, 6O). The first having higher value, it has four more acceptor sites of proton. This property supports the compound 13 not only by fixing the receptors, but also activates it by playing the role of agonist. The property that has a major effect on solubility, absorption, distribution, metabolism, and excretion is the lipophilicity.<sup>45</sup> Lipophilic molecules participate into the lipid interior of membranes and retained there that reasoned by Hansch and Leo. For good oral bioavailability, log*P* must be in the range (0 < log*P* < 3). The drug has low solubility for higher log*P* and the drug has difficulty to penetrate the lipid membranes for lower log*P*.<sup>46,47</sup>

In opposition to hydration energy; the presence of the hydrophobic groups in the structure of the Thalidomide derivatives induces an increase of the lipophilicity. Compound 2 presents the low coefficient of division (−3.58). When the partition coefficient is rather low, it has as a consequence a better gastric tolerance. Compound 1 has higher values (7.00), which explain the capacity of this compound to be dependent on plasmatic proteins. Although TNF $\alpha$  effect produced by all molecules seems to

**Table II.** Values of molecular descriptors used in the regression analysis.

	IC <sub>50</sub>	SAG	V	HE	log <i>P</i>	Ref	Pol	W	$\Delta E$	DM	<i>E</i> <sub>total</sub>
1	7.000	435.060	717.920	−9.610	−2.680	70.030	26.040	259.260	−8.604	7.949	−78988.400
2	3.580	494.470	829.410	−7.810	−0.140	87.620	31.450	294.310	−8.309	4.948	−86313.200
3	4.050	498.770	832.300	−7.270	−0.140	87.620	31.450	294.310	−8.136	5.876	−86273.400
4	3.820	538.470	892.250	−11.800	−0.420	92.600	33.310	319.320	−7.881	7.387	−93667.000
5	3.920	542.500	908.090	−10.140	−1.140	94.000	33.930	324.340	−7.938	5.398	−97292.200
6	4.200	544.910	914.000	−10.640	−1.140	94.000	33.930	324.340	−7.904	5.653	−97295.200
7	4.920	582.480	981.860	−10.930	−2.130	100.370	36.400	354.360	−7.598	6.325	−108263.000
8	5.250	647.060	1089.430	−9.150	−1.450	109.870	40.070	382.420	−7.554	6.275	−115448.000
9	4.400	582.870	986.970	−11.882	−2.130	100.370	36.400	354.360	−7.713	5.438	−108268.000
10	4.920	604.800	1032.450	−7.480	−1.880	105.270	38.230	368.390	−7.609	5.500	−111845.000
11	4.220	573.430	967.690	−10.400	−1.270	98.550	35.680	355.350	−7.637	5.735	−110567.000
12	4.460	611.240	1037.160	−11.380	−4.040	104.410	37.730	400.340	−6.810	4.690	−129704.000
13	6.420	613.930	1060.500	−12.030	−2.950	106.870	38.870	384.390	−7.922	4.935	−119248.000
14	4.880	628.540	1091.040	−5.270	−1.680	112.750	41.380	438.260	−7.295	4.108	−130747.000
15	5.100	639.550	1101.280	−6.800	−1.680	112.750	41.380	438.260	−7.374	5.190	−140751.000
16	5.530	603.000	1024.880	−7.250	−1.230	103.320	37.520	369.370	−7.620	5.440	−114148.000
17	6.150	630.390	1078.870	−6.280	−0.890	108.070	39.360	383.400	−7.576	5.324	−117740.000
18	5.790	687.120	1187.100	−4.950	−0.040	119.730	44.090	423.470	−7.558	5.216	−127879.000
19	5.610	702.940	1239.560	−4.560	0.180	126.950	46.980	449.500	−7.576	5.078	−134406.000
20	4.880	585.420	987.230	−10.400	−2.130	100.370	36.400	354.360	−7.714	4.585	−108265.000
21	5.560	611.020	1035.420	−9.140	−1.790	105.120	38.230	368.390	−7.517	5.906	−111854.000
22	5.760	567.510	954.250	−9.130	−0.810	97.840	34.980	336.350	−7.773	5.883	−100217.000
23	6.420	650.700	1114.700	−5.520	−3.300	108.580	38.990	455.360	−6.848	3.375	−161209.000

be the same of the point of pharmacologic seeing, an element of additional answer which theoretical study brought, it is that every substituting of phtalidimo-3 dioxo-2.6 piperidine present negative, different and lower energy, compound 23 (-161209 a.u) is more stable in comparison with compound 1 (-78988, 4 a.u). This can explain the behavior of inhibition. Substituting them in the thalidomide they become relatively more stable, and less reactive and of this fact less aggressive. The compound 1 shows the maximum dipole moment value (7, 94 D). It would originate from a resonance effect, involving a donor effect from nucleus toward the electro-attractive. The least HOMO-LUMO energy gap is (6, 84 a.u) as in (Table II), which depicts the chemical reactivity of the compound; higher the HOMO-LUMO energy gap the lesser is the flow of electrons to the higher energy state making the molecule hard and less reactive.

On the other hand, in lesser HOMO-LUMO gap, there is easy flow of electrons to the higher energy state making it softer and more reactive.<sup>48</sup> Hard bases have highest occupied molecular orbitals (HOMO) of low energy and hard acids have lowest unoccupied molecular orbitals (LUMO) of high energy.<sup>49</sup> Compounds 12 and 23 presents the least HOMO-LUMO energy gap (6, 81-6, 84 a.u) translating to better reactivity substitution of phtalidimo-3 dioxo-2.6 piperidine<sup>50</sup> which leads to preferential site of nucleophilic and some electrophilic attack. The LUMO-HOMO energy gap ( $\Delta E$ ) is an important stability index that should be considered. As the LUMO-HOMO energy gap decreases, interactions between the reacting species become stronger such as ligand-receptor interaction,<sup>51</sup> for examples: 1, 2 and 3 (Table II) are suitable for a more stable complication.

### 3.2. Quantitative Structure-Activity Relationships Studies (QSAR) of Thalidomide Derivatives

The several physical and chemical properties known as physicochemical descriptors were used as independent variables and were correlated with biological activities ( $IC_{50}$ ) of phtalidimo-3 dioxo-2.6 piperidine derivatives of QSAR models by multiple linear regressions (MLR) analyzes. Developing a QSAR model requires a diverse set of data, and thereby, a large number of descriptors have to be considered.<sup>45</sup> Descriptors are numerical values that encode different structural features of the molecules. Selection of a set of appropriate descriptors from a large number of them requires a method, which is able to discriminate between the parameters. Pearson's correlation matrix has been performed on all descriptors by using SPSS 20 statistic Software. The analysis of the matrix revealed four descriptors for the development of MLR models. The values of descriptors used in MLR analysis are presented in (Table II).

**Table III.** Cross-validation parameters.

Press	SSY	Press/SSY	S press	$R^2_{adj}$	$R^2_{CV}$	6PE
2.39	18.86	0.229	0.433	0.826	0.873	0.14

The derived MLR QSAR models are represented by the following equations:

$$\log 1/IC_{50} = -20.160 + 0.033 V + 0.234 HE - 0.599 \text{Log}P - 0.702 \text{POL} - 2.217 \Delta E + 0.390 \text{DM}$$

$$n=23; \quad r=0.934; \quad S=0.386; \quad F=18.37; \quad Q=5.08$$

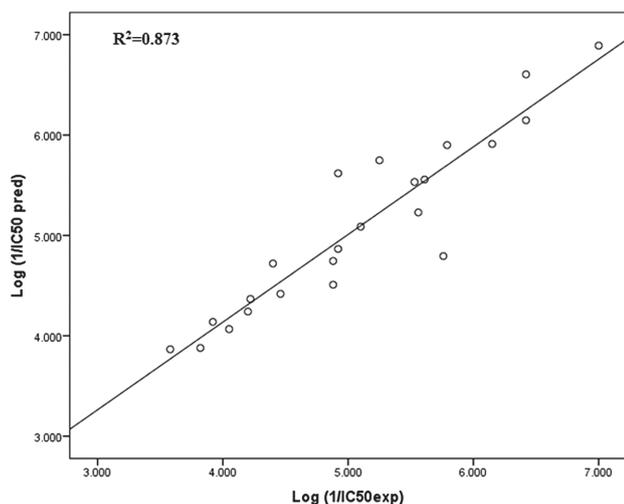
The values of fraction variance may vary between 0 and 1. QSAR model having  $r^2 > 0.6$  will only be considered for validation. The value is the number of compounds,  $r$  is the correlation coefficient,  $r^2$  is the Squared Multiple indicate firmly the correlation between different parameters (independent variables) with antiinflammatory activity against TNF $\alpha$ , SE is the standard deviation,  $F$  is the Fisher F-statistic and the positive value of quality factor ( $Q$ ) for these QSAR model suggest it high predictive power (Table III).

The most important descriptors involved in the  $IC_{50}$  QSAR model are  $V$  (volume molar), hydration energy (HE), partition coefficient octanol/water ( $\log P$ ), POL (polarizability), DM (Dipole moment) and Good correlation is obtained ( $r=0,873$ ).

The consistency and reliability of the MLR model is validated using the cross-validation technique with

**Table IV.** Experimental and predicted activities  $IC_{50}$  of the molecules under study.

	$pIC_{50}$ exp.	$pIC_{50}$ pred.	$pIC_{50}$ resd.
1	7.000	6.832	0.168
2	3.580	3.675	-0.095
3	4.050	3.779	0.271
4	3.820	4.376	-0.556
5	3.920	4.038	-0.118
6	4.200	4.459	-0.259
7	4.920	4.737	0.183
8	5.250	5.304	-0.054
9	4.400	4.974	-0.574
10	4.920	5.136	-0.216
11	4.220	4.810	-0.590
12	4.460	4.390	0.070
13	6.420	6.412	0.008
14	4.880	4.986	-0.106
15	5.100	4.541	0.559
16	5.530	5.473	0.057
17	6.150	6.030	0.120
18	5.790	5.847	-0.057
19	5.610	5.779	-0.169
20	4.880	4.497	0.383
21	5.560	5.024	0.536
22	5.760	5.124	0.636
23	6.420	6.617	-0.197



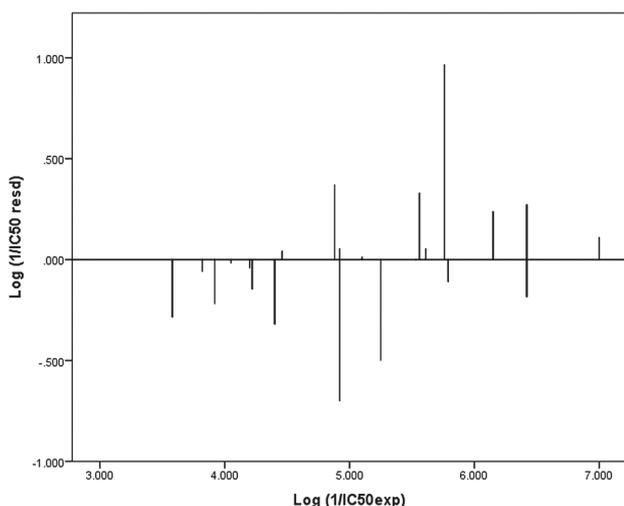
**Fig. 1.** Plot of predicted versus experimentally observed inhibitory activity of thalidomide.

leave-one-out (LOO) procedure. The developed models were validated by calculation of the following statistical parameters: predicted residual sum of squares (PRESS), total sum of squares deviation (SSY), the predictive error of the coefficient of correlation (PE) and cross-validated correlation coefficients ( $r^2$  adj and  $r^2$  cv) (Table III).

PRESS is an important cross-validation parameter as it is a good approximation of the real predictive error of the model. Also, for reasonable QSAR model, the PRESS/SSY ratio should be lower than 0.4.<sup>52</sup>

The data presented in Table III indicate that for the developed models this ratio is 0.229. Our findings of  $r^2$  cv for these QSAR models have been to be 0.873.

However, the only way to estimate the true predictive power of developed model is to predict the by calculation of  $\log 1/IC_{50}$  values of the investigated thalidomide using model (Table IV). The plots of linear regression predicted versus experimental values of the biological activity of



**Fig. 2.** Plots of residual against experimental values  $\log(1/IC_{50})$ .

thalidomide outlined above as shown in (Fig. 1). It indicates that the model can be successfully applied to predict the inhibitory activity of these compounds.

That means that 87, 3% of the variability of  $\log(1/IC_{50})$  is explained by the descriptors. The remainder of the variability is due to effects (other explanatory variables) that are not considered or selected descriptors are not totally descriptive.

The present QSAR study shows that models can be successfully applied to predict inhibitory activity of thalidomide in these molecules generations. To investigate the presence of a systematic error in developing the QSAR models, (Fig. 2) shows the residuals of predicted values of the biological activity  $\log 1/IC_{50}$  were plotted against the experimental values. The propagation of the residuals on both sides of zero indicates that no systematic error exists, as suggested by Jalali-Heravi and Kyani.<sup>53</sup>

## 4. CONCLUSIONS

The present study provides a discussion of several qualitative approximations of the structure activity relationship of thalidomide derivatives. Based on the present investigation it can be concluded that the model can be useful for predicting the activity of new phtalidimo-3 dioxo-2.6 piperidine derivatives prior to their synthesis, were developed for predicting the ant inflammatory activity against TNF- $\alpha$ . The validity of the models has been established by the determination of suitable statistical parameters. We have observed a high relationship between experimental and predicted activity values, indicating the validation and the excellent quality of the derived QSAR model.

## References and Notes

1. R. Brynner and T. Stephens, The impact of thalidomide and its revival as a vital medicine, Basic Books, Perseus Publishing, Cambridge, Massachusetts, USA (2001).
2. S. Liekens, E. D. Clercq, and J. Neyts, *Biochem. Pharmacol.* 61, 253 (2001).
3. L. Calabrese and K. Resztak, *Exp. Opin. Invest. Drugs.* 7, 2043 (1998).
4. J. B. Marriott, M. Westby, S. Cookson, M. Guckian, S. Goodbourn, G. Muller, M. G. Shire, D. Stirling, and A. G. J. Dalgleish, *Immunol.* 161, 4236 (1998).
5. S. G. Stewart, J. C. Braun, N. G. Sze-Ling, E. Marta, S. L. Polomska, M. Karimi, and L. J. Abraham, *Bioorg. Med. Chem.* 18, 650 (2010).
6. C. Asher and T. Furnish, *Exper. Opin. Drug. Saf.* 12, 367 (2013).
7. C. Chaulet, C. Croix, D. Alagille, S. Normand, A. Delwail, and L. Favot, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 21, 1019 (2011).
8. M. V. de Almeida, F. M. Teixeira, M. V. de Souza, G. W. Amarante, C. C. Alves, and S. H. Cardoso, *Chem. Pharm. Bull.* 55, 223 (2007).
9. L. Mazzocoli, S. H. Cardoso, G. W. Amarante, M. V. de Souza, R. Domingues, and M. A. Machado, *Biomed. Pharma. Cother.* 66, 323 (2012).
10. H. Miyachi, A. Azuma, A. Ogasawara, E. Uchimura, N. Watanabe, and Y. Kobayashi, *J. Med. Chem.* 40, 2858 (1997).
11. H. Miyachi, A. Ogasawara, A. Azuma, and Y. Hashimoto, *Bioorg. Med. Chem.* 5, 2095 (1997).
12. A. Moreira, E. Sampaio, A. Zmuidzinis, P. Findt, K. A. Smith, and G. Kaplan, *J. Exp. Med.* 177, 1675 (1993).

13. E. P. Sampaio, E. N. Sarno, R. Galilly, Z. A. Cohn, and G. Kaplan, *J. Exp. Med.* 173, 699 (1991).
14. S. G. Stewart, D. Spagnolo, M. E. Polomska, M. Sin, M. Karimi, and L. J. Abraham, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 17, 5819 (2007).
15. U. Teubert, K. Zwingenberger, S. Wnendt, and K. Eger, *Arch. Pharm.* 331, 7 (1998).
16. L. G. Corral, P. A. Haslett, G. W. Muller, R. Chen, L. M. Wong, and C. J. Ocampo, *J. Immunol.* 163, 380 (1999).
17. E. A. Vasiliauskas, L. Y. Kam, M. T. Abreu-Martin, P. V. Hassard, K. A. Papadakis, H. Yang, J. B. Zeldis, and S. R. Targan, *Gastroenterology* 117, 1278 (1999).
18. E. D. Ehrenpreis, S. V. Kane, L. B. Cohen, R. D. Cohen, and S. B. Hanauer, *Gastroenterology* 117, 1271 (1999).
19. T. Salah, S. Belaidi, N. Melkemi, and N. Tchouar, *Rev. Theor. Sci.* 3, 355 (2015).
20. N. Melkemi and S. Belaidi, *J. Comput. Theor. Nanosci.* 11, 801 (2014).
21. Z. Almi, S. Belaidi, N. Melkemi, S. Boughdiri, and L. Belkhiri, *Quantum Matter* 4, 124 (2015).
22. S. Belaidi, H. Belaidi, and D. Bouzidi, *J. Comput. Theor. Nanosci.* 12, 1737 (2015).
23. M. Ciobanu, L. Preda, D. Savastru, R. Savastru, and E. M. Carstea, *Quantum Matter* 2, 60 (2013).
24. M. A. Carolina, C. R. Nelilma, M. Gilberto, S. da Silva, M. R. Carlos, S. Anna, J. Eliezer, M. R. Barreiro, A. Carlos, and M. Fraga, *Bioorg. Med. Chem.* 14, 6874 (2006).
25. G. W. Muller, L. G. Corral, and M. G. Shire, *J. Med. Chem.* 39, 17 (1996).
26. G. W. Muller, M. G. Shire, and L. M. Wong, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 8, 2669 (1998).
27. G. W. Muller, R. Chen, and S. Y. Huang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 9, 1625 (1999).
28. S. Belaidi, T. Salah, N. Melkemi, L. Sinha, and O. Prasad, *J. Comput. Theor. Nanosci.* 12, 2421 (2015).
29. H. W. Man, L. G. Corral, and D. I. Stirling, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 13, 3415 (2003).
30. D. Harkati, S. Belaidi, A. Kerassa, and N. Gherraf, *Quantum Matter* 4, 36 (2015).
31. HyperChem, Inc., 1115 NW, 4th Street, Gainesville, FL 32601, USA (2008).
32. V. N. Viswanadhan, A. K. Ghose, G. N. Revankar, and R. K. Robins, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 29, 163 (1989).
33. A. K. Ghose, A. Pritchett, and G. M. Crippen, *J. Comp. Chem.* 9, 80 (1988).
34. N. Bodor, Z. Gabanyi, and C. K. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* 111, 3783 (1989).
35. A. Gavezzotti, *J. Am. Chem. Soc.* 105, 5220 (1983).
36. Z. Almi, S. Belaidi, and L. Segueni, *Rev. Theor. Sci.* 3, 264 (2015).
37. K. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* 112, 8533 (1990).
38. T. Ooi, M. Oobatake, G. Nemethy, and H. A. Scheraga, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84, 3086 (1987).
39. SPSS software packages, SPSS Inc., 444 North Michigan Avenue, Suite 3000, Chicago, Illinois, 60611, USA.
40. K. Aicha, S. Belaidi, and T. Lanez, *Quantum Matter* 4, 45 (2015).
41. J. Wang, X. Q. Xie, T. Hou, and X. Xu, *Fast. J. Phys. Chem. A* 24, 4443 (2007).
42. A. Kerassa, S. Belaidi, D. Harkati, T. Lanez, O. Prasad, and L. Sinha, *Rev. Theor. Sci.* 3 (2015), In press.
43. Z. Almi, S. Belaidi, and L. Segueni, *Rev. Theor. Sci.* 3, 264 (2015).
44. S. Belaidi, Z. Almi, and D. Bouzidi, *J. Comput. Theor. Nanosci.* 11, 2481 (2014).
45. G. L. Patrick, *An Introduction to Medicinal Chemistry*, Oxford University Press, UK (1995), p. 140.
46. N. I. Zhokhova, I. I. Baskin, V. A. Palyulin, A. N. Zefirov, and N. S. Zefirov, *Russ. Chem. B* 52, 1061 (2003).
47. S. Belaidi, A. Kerassa, T. Lanez, and M. Cinar, *J. Comput. Theor. Nanosci.* 12, 2127 (2015).
48. S. Belaidi, R. Mazri, M. Mellaoui, A. Kerassa, and H. Belaidi, *Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci.* 5, 811 (2014).
49. E. H. Kerns and L. Di, *Drug-Like Properties: Concepts, Structure Design and Methods: From ADME to Toxicity Optimization*, Academic Press, USA (2008), p. 43.
50. G. L. Miessler and D. A. Tarr, *Inorganic Chemistry*, 2nd edn. Prentice-Hall, New Jersey, USA (1999), p. 181.
51. S. Belaid, A. Landreau, S. Djebbar, O. Benali-Baitich, G. Bouet, and J. P. Bouchara, *J. Inorg. Biochem.* 55, 102 (2008).
52. S. O. Podunavac-Kuzmanovic, D. D. Cvetkovic, and D. J. Barna, *Int. J. Mol. Sci.* 10, 1670 (2009).
53. M. Jalali-Heravi and A. Kyani, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 44, 1328 (2004).

Received: 18 October 2015. Accepted: 9 November 2015.



# Molecular Modeling of Reactivity and Vibrational Spectrum Raman of Thalidomide Enantiomers R and S Using Density Functional Theory and Hartree-Fock Methods

K. Dermeche<sup>1,2</sup>, N. Tchouar<sup>2</sup>, D. Harkati<sup>3</sup>, S. Belaidi<sup>3,\*</sup>, K. Bentayeb<sup>2</sup>, and A. Rouane<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Biotechnology, Faculty of Natural Sciences and Life University of USTO-MB, BP 1503, Oran, 31000, Algeria

<sup>2</sup>Department of Chemistry Physics, LAMOSI Laboratory, Faculty of Chemistry University of USTO-MB, BP 1503, Oran, 31000, Algeria

<sup>3</sup>Group of Computational and Pharmaceutical Chemistry, LMCE Laboratory, University of Biskra, BP 145 Biskra 07000, Algeria

We present results on the structural, electronic properties and vibrational Raman spectrum theoretically studied by *ab-initio* Hartree-Fock (HF) and density functional theory (DFT) methods using 6-31+G(d,p) basis set of thalidomide enantiomer. In the present work, global reactivity descriptors such as total energy, frontier molecular orbital energies, net charge, dipole moments, electron affinities and Raman spectrum are reported and discussed in terms of reactivity of the thalidomide enantiomers. The calculated HOMO and LUMO energies show that charge transfer occurs within the molecule. Furthermore, molecular electrostatic potential was performed. The harmonic vibrational frequencies were calculated and the scaled values have been compared with experimental Raman spectrum. Theoretical results are in complete agreement with the experimental results and show exceptional reactivity.

**Keywords:** Thalidomide, DFT, HF, Enantiomer, Raman Spectra.

## 1. INTRODUCTION

Thalidomide (TD) was originally synthesized by Swiss pharmaceutical company Ciba in 1953, then acquired by Kunz a chemist of German company ChemieGrünenthal<sup>1–3</sup> as an hypnotic/sedative drug.<sup>4</sup> It was immediately withdrawn from the market in late 1961, because of its very important teratogenesis<sup>5</sup> causing serious birth defects in more than 10,000 children were born with severe malformations, including phocomelia<sup>6,7</sup> because their mothers had taken TD during pregnancy.<sup>8</sup> In 1998, thalidomide reemerged with Food and Drug Administration (FDA) as a potent therapeutic agent for treatment of erythema nodosum-leprosum (ENL), several inflammatory disorders and some cancers.<sup>9</sup> Thalidomide is an immunomodulatory drug with anti-integrin, anti-inflammatory, and anti-angiogenic properties that have emerged as a novel and promising class of therapeutic agents.<sup>10–13</sup> The clinical efficacy of thalidomide in inflammatory and autoimmune diseases has been partly attributed to its ability to inhibit tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) production.<sup>14–16</sup>

Thalidomide ( $\alpha$ -N-[phthalimido] glutarimide, C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>), a glutamic acid derivative, has a chiral center in its structure (see Fig. 1) which exists in one of two optically active forms designated S or R.<sup>17,18</sup>

The two isomers have completely different physiological effects. The action of drugs is usually explained using the receptor theory. Receptors are protein molecules in our body. Because protein molecules are chiral, they have different reaction with the two enantiomers of a chiral drug. In the 1950s, pharmacists and doctors did not know that the (R) Thalidomide is an effective sedative, whereas the (S) Thalidomide is a teratogen. Therefore, the enantiomeric composition of a chiral drug is a critically important issue in drug development. The thalidomide tragedy forced drug companies to reconsider enantiomers as separate molecules rather than just different forms of the same drug.<sup>19</sup>

For our theoretical study, we carried out calculations using specific software to determine difference in structural, electronic and energy of the two enantiomers, S and R of thalidomide with 2 methods quantum vacuum: DFT (density functional theory) and Hartree-Fock HF Quantum chemistry methods play an important role in obtaining molecular geometries and predicting various properties.<sup>20</sup> To obtain highly accurate geometries and physical properties for molecules that are built from electronegative elements, expensive *ab initio*/HF electron correlation methods are required.<sup>21–30</sup> Density functional theory methods offer an alternative<sup>31</sup> use of inexpensive computational methods which could handle relatively large molecules.<sup>32–34</sup> The theoretical calculation of vibrational properties is used to understand the

\* Author to whom correspondence should be addressed.

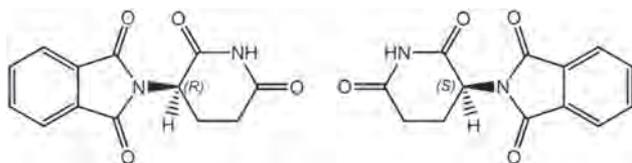


Fig. 1. Structural formula of thalidomide enantiomers S and R.

spectra's of large number of donor-acceptor systems.<sup>35–37</sup> Consequently, these calculations can be performed at different accuracy levels depending on the aim of the theoretical study.

The present work deals with reactivity and investigation of vibrational Spectrum Raman of Thalidomide Enantiomers R and S employing the DFT and HF Methods with 6-31 + G(d,p) as basis set. A comprehensive investigation of geometrical and electronic structure along with molecular electrostatic potential (MESP) surface and contour map may lead to better understanding of structural and spectral characteristic of the title compound under investigation. The NBO analysis has also been carried out to elucidate information regarding the charge transfer within the molecule.

## 2. COMPUTATIONAL METHODOLOGY

The Calculations geometries of structural parameters of thalidomide enantiomers R and S have been carried out with optimized based on molecular mechanics, DFT and HF calculations, using the molecular modeling with Gaussian 09<sup>38</sup> software package. Molecular calculations were carried out using the Hartree-Fock (HF) and density functional theory (DFT).<sup>39,40</sup> Calculations were carried at B3LYB/6-31 + G(d,p) level.<sup>41</sup> The calculations molecular mechanics followed by HF and DFT were carried out to give total energy, dipole moment, energies for HOMO-LUMO and vibrational spectrum of Raman.

## 3. RESULTS AND DISCUSSION

### 3.1. Molecular Geometry of Thalidomide Enantiomers

The efficiency of DFT/B3LYP method may be scrutinized by comparison with the results obtained by more elaborate calculation such as *ab initio*/HF. Present results concern charge densities calculated by the *ab initio*/HF are similar than DFT/ B3LYP method. The optimized molecular structure of these compounds is shown in Figures 2 and 3 along with atom numbering.

The calculated values of R and S thalidomide enantiomers are given in Table I, the total energy, dipole moment, HOMO (highest occupied molecular orbital), LUMO (lowest unoccupied



Fig. 2. 3D conformation of thalidomide enantiomers R (GaussView 5.09).



Fig. 3. 3D conformation of thalidomide enantiomers S (GaussView 5.09).

molecular orbital) and their difference ( $\Delta E$ ) by HF and DFT calculations for thalidomide enantiomers R and S. The calculated energies of the thalidomide enantiomers are given in Table I. The Total energy for both R and S of thalidomide enantiomers give approximately the same calculated by DFT ( $-572.240$ ,  $-572.243$ ) and HF ( $-568.897$ ,  $-568.900$ ) respectively.

The smallest value of calculated energy is  $-572.243$  kcal/mol and the highest value is  $568.897$  kcal/mol of thalidomide enantiomers. Also, we see that the value of total energies is relatively negative<sup>42</sup> which mean that the two reactions are exothermic. That total energy is the most stable and significant by DFT method. From these results, we can say that the DFT method leads to a good geometric optimization of these molecules compared to the HF method.

The dipole moments computed by the DFT and HF methods are in qualitative agreement, according to the present calculated dipole moment value; TD molecule seems to be polar (hydrophilic). This property of makes it an active molecule with its environment that is TD molecule may interact with its environment strongly in solution.<sup>43</sup> The donor sites of proton interact with the oxygen atom of water and the acceptor sites of proton interact with the hydrogen atom. These interactions of weak energy are generally reversible in particular between messengers and receivers.<sup>44,45</sup> The LUMO-HOMO energy differences for Thalidomide R and S from DFT and HF calculations are found to be moderately large ranging from 6.827 to 13.221 eV.

Thalidomide S by DFT method has the lowest energy gap (6.827 eV). When the energy gap HOMO-LUMO is highest, the flow of the electrons is not easy, which makes the molecule hard and less reactive, on the other hand when the energy gap HOMO-LUMO is lowest, has as a consequence an easy flow of the electrons<sup>46,47</sup> which returns the soft molecule, this is controlled by the principle of acid HSAB and bases hard and soft (hardware and software acids and bases) the hard bases have

Table I. Energies of thalidomide enantiomers by HF and DFT.

Structural parameters	<i>Ab initio</i> (HF/6-31G+(dp))		DFT (B3LYP/6-31G+(dp))	
	Thalidomide R	Thalidomide S	Thalidomide R	Thalidomide S
Total energy (kcal/mol)	-568.900	-568.897	-572.243	-572.240
$\mu$ (D)	5.490	5.934	4.999	5.369
HOMO (eV)	-9.094	-9.067	-7.567	-7.447
LUMO (eV)	4.127	3.775	-0.450	-0.620
$\Delta E$ (eV)	-13.221	-12.842	-7.117	-6.827

more their orbital molecular occupied raised (HOMO) on a low level of energy and the hard acids have their orbital molecular unoccupied the least low (LUMO) on a high level of energy.<sup>48, 49</sup>

### 3.2. Molecular Electrostatic Potential Surface (MESP)

Molecular electrostatic potential (MESP) at a point in the space around a molecule gives an indication of the net electrostatic potential mapped on to the iso-electron density surface<sup>34, 50</sup> effect produced at that point by the total charge distribution (electron + nuclei) of the molecule and correlates with dipole moments, electro negativity, partial charges and chemical reactivity of the molecule. It provides a visual method to understand the relative polarity of the molecule.

An electron density isosurface mapped with electrostatic potential surface depicts the size, shape, charge density and site of chemical reactivity of the molecule.<sup>30, 51</sup>

The different values of the electrostatic potential represented by different colors; The red and blue regions in the MESP map refer to regions of negative and positive potential and correspond to electron rich and electron-deficient regions respectively red represents the regions of the most negative electrostatic potential, blue represents the regions of the most positive electrostatic potential and green represents the region of zero potential. Potential increases in the order red < orange < yellow < green < blue.<sup>52</sup> The Figure 4 represents the molecular electrostatic potential surfaces of R and S thalidomide.

In the case of TD-R and TD-S by HF and DFT, The electrostatic potential is found to be more negative above and below the around oxygen and nitrogen centers N17, indicating that the positions may be subject to electrophilic attack.<sup>53</sup> In thalidomide enantiomers R and S, the negative regions are mainly localized on the oxygen atoms and to some extent on the N17 atom. All the other atoms are considered to be an active nucleophilic site. In both the molecules, green areas cover parts of the molecule where electrostatic potentials are close to zero (C–C bonds). The amino group hydrogens are blue in colour and give a positive potential that explains the delocalization towards the ring.<sup>51</sup>

Thus, this figure provides a visual representation of the chemically active sites and comparative reactivity of atoms. The variation in electrostatic potential produced by a molecule is

**Table II. NBO charge for thalidomide enantiomers R and S.**

Thalidomide R	<i>Ab initio</i>		Thalidomide S	<i>Ab initio</i>	
	HF/6-31G+ (dp)	DFT (B3LYP/6-31G+ (dp)		HF/6-31G+ (dp)	DFT (B3LYP/6-31G+ (dp)
C1	-0.137	-0.120	C1	-0.137	-0.118
C2	-0.136	-0.119	C2	-0.139	-0.119
C3	-0.180	-0.191	C3	-0.180	-0.191
C4	-0.179	-0.190	C4	-0.178	-0.190
C5	-0.214	-0.223	C5	-0.212	-0.221
C6	-0.213	-0.222	C6	-0.213	-0.221
C7	0.869	0.711	C7	0.865	0.708
N8	-0.629	-0.513	N8	-0.633	-0.516
C9	0.869	0.712	C9	0.864	0.707
O10	-0.657	-0.559	O10	-0.650	-0.553
O11	-0.657	-0.559	O11	-0.666	-0.568
C12	-0.456	-0.489	C12	-0.455	-0.488
C13	-0.536	-0.564	C13	-0.541	-0.569
C14	-0.119	-0.156	C14	-0.114	-0.156
C15	0.847	0.701	C15	0.855	0.708
C16	0.850	0.703	C16	0.850	0.699
N17	-0.781	-0.683	N17	-0.780	-0.682
O18	-0.676	-0.580	O18	-0.677	-0.580
O19	-0.675	-0.576	O19	-0.676	-0.579

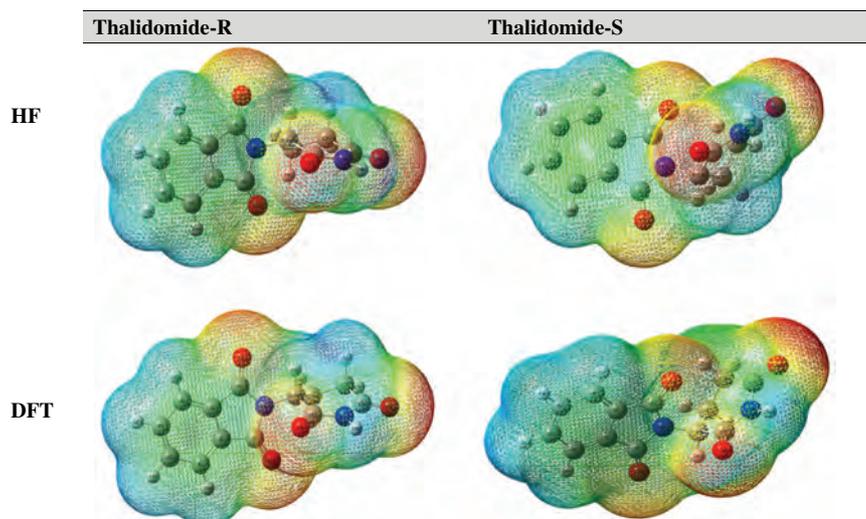
largely responsible for binding of a drug to its active sites (receptor), as the binding site in general is expected to have opposite areas of electrostatic potential.<sup>46, 54</sup>

### 3.3. Atomic Charges

The charge distribution on the molecule has an important influence on the vibrational spectra. In R Thalidomide and S Thalidomide the NBO charge atomic of the carbon atoms in the neighborhood of C1, C2, and C14 become more negative, while their natural atomic charges show positive value. The above result shows that the natural atomic charges are more sensitive to the changes in the molecular structure.

The atomic charges are collected in Table II. The amino group nitrogen and hydrogen found to possess higher magnitude of charge in both the compounds.<sup>51</sup>

The C7 and C9 atom attracts the electrons from O18 and neutralizes it and the C7 atom present between O18 and N8 atom has a higher negative charge.



**Fig. 4.** The total electron density isosurface mapped with molecular electrostatic potential of R and S thalidomide enantiomers by HF and DFT.

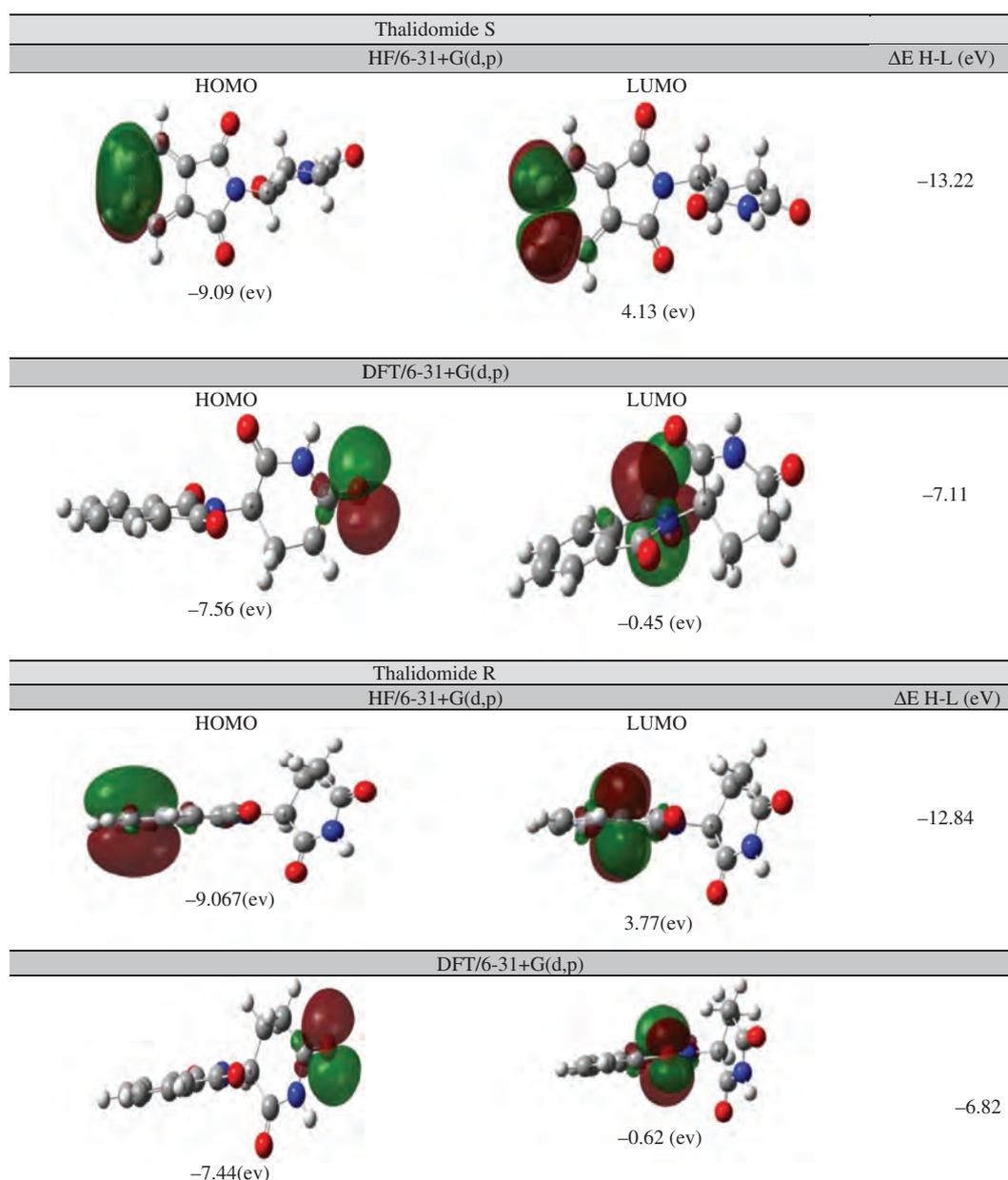


Fig. 5. The atomic orbital compositions of the frontier molecular orbital for thalidomide enantiomers.

### 3.4. Frontier Molecular Orbitals

The HOMO-LUMO orbitals computed at HF and B3LYP/6-31G+(d,p) level for thalidomide enantiomers R and S are illustrated in Figure 5. In R and S thalidomide, at HOMO level, the delocalization is absent in the cyclopentyl group, of both at LUMO level, the delocalization has been occurred on some atoms of Thalidomide enantiomers.

According to the frontier molecular orbital theory (FMO) of chemical reactivity, transition of electron is due to interaction between highest occupied molecular orbital (HOMO) and lowest unoccupied molecular orbital (LUMO) of reacting species.<sup>55</sup> The predicted energy gap value reflects the chemical reactivity of the molecule.

The highest orbital molecular occupied and lowest unoccupied are very important parameters in quantum chemistry. They

determine how the molecule can interact with other species; they are called the orbital border, the smaller HOMO-LUMO energy gap which reflects a chemical stability.<sup>56</sup>

### 3.5. Vibrational Raman Spectral Analysis

Its experimental and theoretical Raman spectra are illustrated in Figure 6 their frequencies, alongside their activities, are listed in Table III. Upon comparison, it is evident that there is very close agreement between the experimental wave numbers and those generated by the DFT and HF methods. Some of these stretching modes can appear in the 990–1010  $\text{cm}^{-1}$  region.<sup>57</sup>

#### 3.5.1. C–H/N–H Vibrations

The structure shows the presence of C–H stretching vibrations in the region 2040–3236  $\text{cm}^{-1}$ , which is the characteristic region

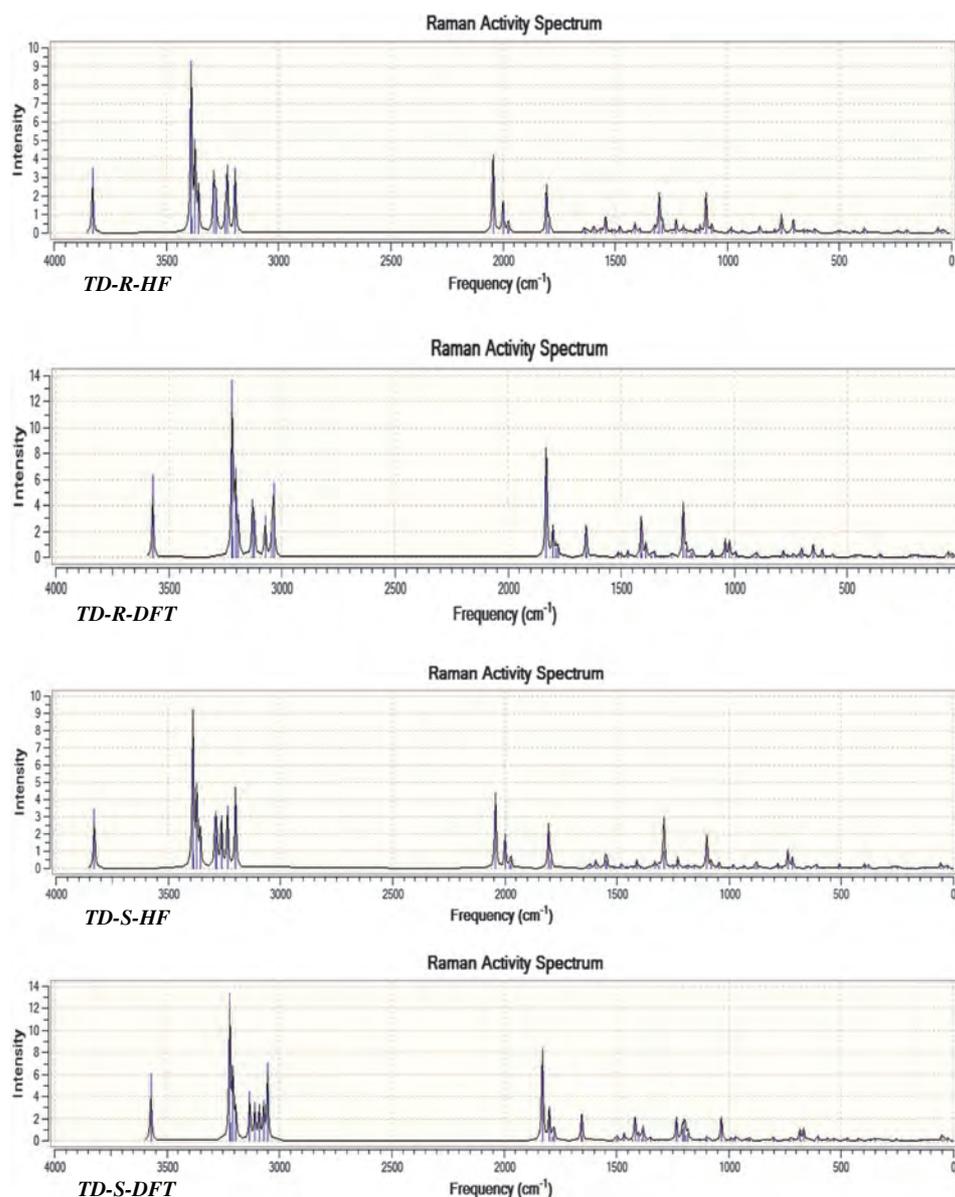


Fig. 6. Comparison of observed and calculated FT-Raman spectra of R and S thalidomides.

for ready identification of C–H stretching vibrations.<sup>58</sup> The peaks observed at 3228, 3219, 3236, 3220  $\text{cm}^{-1}$  are due to stretching vibrations. The C–H stretching frequency of such compounds falls very nearly in the region of 3029–3200  $\text{cm}^{-1}$  for asymmetric stretching and 3200–3236  $\text{cm}^{-1}$  for symmetric stretching modes of vibration.

The out-plane bending vibrations are established at 2043, 3036  $\text{cm}^{-1}$  for thalidomide R and 2041, 3036  $\text{cm}^{-1}$  for thalidomide S  $\text{cm}^{-1}$  by DFT and HF methods. A theoretical spectrum that is without a discernible experimental match, which may be ascribed to ring stretch with in-plane C–H bend.<sup>56</sup> The C–H stretching mode usually appears with strong Raman intensity and is highly polarized. Owing to this high polarization, Raman bands have not been observed in experimental spectra.<sup>57,59</sup>

The experimental spectrum of thalidomide also has band at 1019  $\text{cm}^{-1}$ , which may also be assigned to the ring stretch and

ring stretch with in-plane C–H bend. A theoretical spectrum that is without a discernible experimental match, which may be ascribed to ring stretch with in-plane C–H bend.<sup>57</sup>

The experimental spectrum of thalidomide also has band at 1019  $\text{cm}^{-1}$ . The bands observed at 3500, 3829  $\text{cm}^{-1}$  was assigned to the N–H stretching vibration of Thalidomide R and S. There is no calculated equivalent band of the experimental at 2040–3800  $\text{cm}^{-1}$ .

### 3.5.2. C–C Vibration

In thalidomide R, the C–C stretching bands are observed at 1390 and 1390  $\text{cm}^{-1}$ . For thalidomide S, the calculated C–C stretching values are found at 1331 and 1381  $\text{cm}^{-1}$ . It has the experimental counterpart at 1388  $\text{cm}^{-1}$ . The bands are of variable intensity and are observed at 662, 651, 654 and 667, which is usually indicative of ring deformation and cyclic C–C stretch.<sup>57</sup>

Table III. Assignment of the theoretical wave number values ( $\text{cm}^{-1}$ ) to the experimental bands of thalidomide enantiomers R and S.

Thalidomide Exp. Raman <sup>19</sup>	Thalidomide-R		Thalidomide-S		Vibrational assignments
	Calculated				
	Frequency in $\text{cm}^{-1}$				
Frequency in $\text{cm}^{-1}$	Hf/6-31G+(dp)	B3LYP/31G+(dp)	Hf/31G+(dp)	B3LYP/31G+(dp)	
–	3828	3570	3829	3571	N–H stretch
–	3228	3219	3236	3220	C–H stretch
–	3193	3029	3200	3089	C–H asymmetric stretch
–	2043	3036	2041	3036	C–H out-of-plane bend
1776	1975	1831	1971	1829	CO stretch
1755	1805	1801	1805	1799	CO stretch
1613	1630	1651	1625	1654	Ring stretch with CO conjugation
1412	1411	1409	1411	1417	CO, CNC stretch
1388	1390	1390	1331	1381	CNC, cyclic CC stretch
1204	1228	1225	1228	1233	stretch, CH in-plane bend, CH2 twist
1019	995	1021	1045	1034	Ring, C N R2 stretch, in-plane CH bend
924	889	901	887	908	Ring CH wag
782	758	782	783	804	Ring deformation, cyclic deformation, CH twist
702	705	701	717	725	Ring, C NR2, cyclic stretch with CH rock
649	662	651	654	667	Ring, cyclic deformation
608	611	610	611	603	In-plane NCO bend

Low-frequency peaks that may be ascribed to vibrations of the substituted-benzene portion of the molecule include those at  $649 \text{ cm}^{-1}$  in the experimental spectrum.<sup>57</sup>

### 3.5.3. C=O Vibrations

The bands at  $1776$  and  $1755 \text{ cm}^{-1}$  may be assigned to in-phase carbonyl (C=O) stretch of the cyclopentyl group.<sup>55</sup> These peaks are matched in the theoretical spectrum by frequencies at  $1975$ ,  $1831$ ,  $1805$ ,  $1801$  in thalidomide R  $\text{cm}^{-1}$  and  $1971$ ,  $1829$ ,  $1805$ ,  $1799 \text{ cm}^{-1}$ , respectively in thalidomide S. There is also one band in the experimental  $1600$ – $1700 \text{ cm}^{-1}$  region at  $1613 \text{ cm}^{-1}$ . The latter peak has an equivalent theoretical at  $1630$ ,  $1651$ ,  $1625$  and  $1654 \text{ cm}^{-1}$ , which may be assigned to ring stretch with carbonyl conjugation.<sup>57</sup>

### 3.5.4. C–N Vibrations

The C–N vibrations are identified and assigned in this study. The bands appearing are all assigned to C–N vibrations of thalidomide R at  $1617$ ,  $1017$ ,  $1568$ ,  $1485$  and  $1434 \text{ cm}^{-1}$ . For thalidomide S, the four C–N vibrations are present at  $1602$ ,  $1530$ ,  $1348$  and  $1315 \text{ cm}^{-1}$ . The band at  $702 \text{ cm}^{-1}$  also has a degree of C–N–R2 stretch and cyclic C=C stretch with CH2 rock.<sup>57</sup> The  $1388 \text{ cm}^{-1}$  peak may be assigned to carbonyl and C–N–C stretch.<sup>58</sup>

In the experimental spectrum of thalidomide, there are two bands in the  $1300$ – $1500 \text{ cm}^{-1}$  region. These occur at  $1412$  and  $1388 \text{ cm}^{-1}$  are matched by  $1411$ ,  $1409$  and  $1417 \text{ cm}^{-1}$  C–N–C stretch and at  $1390$ ,  $1331$ ,  $1381 \text{ cm}^{-1}$  C–N–C stretch in the theoretical spectrum.

## 4. CONCLUSION

The theoretical study of stability and reactivity was carried out at the density functional theory (DFT) and Hartree-Fock (HF) calculation level for the structures of Thalidomide enantiomers R and S reactivity indexes derived from DFT and HF calculations have been successfully applied in understanding of chemical reactivity. Moreover, the NBO charges obtained allows a good

understanding of the atomic theory and lowering of HOMO-LUMO band gap supports bioactive property of the molecule. In addition, FT-Raman spectral data show good correlation with the theoretically computed values. As previously mentioned, *ab initio* and density functional theory calculations have been carried out on the structure and vibrational spectrum of thalidomide enantiomers comparison between the calculated and experimental parameters indicates that the results of B3LYP/6-31G+(d,p) are in good agreement with experimental ones.

## References and Notes

1. T. Eriksson, S. Bjorkman, and P. Hoglund, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 57, 365 (2001).
2. W. Lenz, *Teratol.* 38, 203 (1988).
3. W. Lenz, *Teratol.* 46, 417 (1992).
4. S. Liekens and E. De Clercq, *J. Neyts. Biochem. Pharmacol.* 61, 253 (2001).
5. W. G. McBride, *Lancet* 16, 1358 (1961).
6. C. G. Newman, *Proc Roy. Soc. Med.* 70, 225 (1977).
7. S. K. Teo, D. I. Stirling, and J. B. Zelidis, *Drug Discov Today* 10, 107 (2005).
8. B. Y. A. El-Aarag, T. Kasai, and M. A. H. Zahran, *Int. Immunopharmacol.* 21, 283 (2014).
9. J. B. Marriott, G. Mullerand, and A. G. Dalglish, *Immunol Today* 20, 538 (1999).
10. X. Leleu, J. B. Micol, R. Guieze, C. Berthon, F. Kuhnovsky, and L. Terriou, *Rev Med Interne* 26, 119 (2005).
11. J. M. Jacobson, *Exp. Opin Pharmacother.* 1, 849 (2000).
12. J. B. De Sanctis, M. Mijares, A. Suárez, R. Compagnone, J. Garmendia, and D. Moreno, *Drug Discov. Today* 4, 144 (2010).
13. E. E. Prommer, *Am. J. Hosp Palliat Care* 27, 198 (2010).
14. E. P. Sampaio, E. N. Sarno, R. Galilly, Z. A. Cohn, and G. Kaplan, *J. Exp Med.* 173, 699 (1991).
15. A. L. Moreira, E. P. Sampaio, A. Zmuidzinis, P. Findt, K. A. Smith, and G. Kaplan, *J. Exp. Med.* 177, 1675 (1993).
16. J. D. Klausner, V. H. Freeman, and G. Kaplan, *Clin. Immunol. Immunopathol.* 81, 219 (1996).
17. S. Kumar, T. E. Witzig, and S. V. Rajkumar, *J. Cell. Mol. Med.* 6, 160 (2002).
18. C. J. Leffingwell, *Pharmacology.* 3, 27 (2003).
19. P. Cipriani and C. Y. Smith, *Spectro. Acta A* 69, 333 (2007).
20. M. Ciobanu, L. Preda, D. Savastru, R. Savastru, and E. M. Carstea, *Quantum Matter* 2, 60 (2013).
21. A. Srivastava, S. Jain, and A. K. Nagawat, *Quantum Matter* 2, 469 (2013).
22. A. Srivastava, N. Jain, and A. K. Nagawat, *Quantum Matter* 2, 307 (2013).
23. A. Srivastava, N. Saraf, and A. K. Nagawat, *Quantum Matter* 2, 401 (2013).
24. C. M. Chang, H. L. Tseng, A. F. Jalbout, and A. De Leon, *J. Comput. Theor. Nanosci.* 10, 527 (2013).

25. T. L. Jensen, J. Moxnes, and E. Unneberg, *J. Comput. Theor. Nanosci.* 10, 464 (2013).
26. M. Narayanan and A. J. Peter, *Quantum Matter* 1, 53 (2012).
27. G. H. Coccoletzi and N. Takeuchi, *Quantum Matter* 2, 382 (2013).
28. E. C. Anota, H. Coccoletzi, and M. Castro, *J. Comput. Theor. Nanosci.* 10, 2542 (2013).
29. S. Belaidi, R. Mazri, H. Belaidi, T. Lanez, and D. Bouzidi, *Asian J. Chem.* 25, 9241 (2013).
30. A. Kerassa, S. Belaidi, and T. Lanez, *Quantum Matter* 5, 45 (2016).
31. M. Mellaoui, S. Belaidi, D. Bouzidi, and N. Gherraf, *Quantum Matter* 3, 435 (2014).
32. E. R. Davidson, *Chem. Rev.* 91, 649 (1991).
33. N. Melkemi and S. Belaidi, *J. Comput. Theor. Nanosci.* 11, 801 (2014).
34. S. Belaidi, H. Belaidi, and D. Bouzidi, *J. Comput. Theor. Nanosci.* 12, 1737 (2015).
35. H. Elhaes and A. J. Babaier, *J. Comput. Theor. Nanosci.* 8, 1509 (2011).
36. H. Buyukuslua, M. Akdoganb, G. Yildirimb, and C. Parlakb, *Spectro. Acta A* 75, 1362 (2010).
37. S. Belaidi, L. Bouchlaleg, D. Harkati, and T. Salah, *Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci.* 6, 861 (2015).
38. M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian Inc, Wallingford CT (2009).
39. B. R. Trejo, D. G. Ramirez, H. Z. Prada, R. Santillan, M. E. S. Mendoza, J. Arrieta, and L. Reyes, *Molecules* 19, 4695 (2014).
40. G. H. Coccoletzi and N. Takeuchi, *Quantum Matter* 2, 382 (2013).
41. W. Kohn and L. J. Sham, *Phys. Rev.* 140, A1133 (1965).
42. K. Dermeche, N. Tchouar, S. Belaidi, and T. Salah, *J. Bionanosci.* 9, 395 (2015).
43. S. Erkoc and F. Erkoc, *J. Mol. Struct.: Theochem.* 719, 1 (2005).
44. L. B. Kier, *Molecular Orbital Theory in Drug Research*, Academic Press, New York, USA (1981).
45. Z. Almi, S. Belaidi, N. Melkemi, S. Boughdiri, and L. Belkhiri, *Quantum Matter* 4, 124 (2016).
46. T. Salah, S. Belaidi, N. Melkemi, and N. Tchouar, *Rev. Theor. Sci.* 3, 355 (2014).
47. S. Belaidi, Z. Almi, and D. Bouzidi, *J. Comput. Theor. Nanosci.* 11, 1 (2014).
48. G. L. Miessler and D. A. Tarr, *J. Inorg. Chem.* 181 (1999).
49. L. Bouchlaleg, S. Belaidi, T. Salah, and A. M. Alafeefy, *J. Comput. Theor. Nanosci.* 12, 3949 (2015).
50. K. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* 112, 8533 (1990).
51. N. Prabavathi and A. Nilufer, *J. Environ. Nanotechnol.* 3, 130 (2014).
52. M. Karnan, V. Balachandran, and M. Murugan, *Spectro. Acta A* 96, 51 (2012).
53. A. Kerassa, S. Belaidi, D. Harkati, T. Lanez, L. Sinha, and O. Prasad, *Rev. Theor. Sci.* 3, 1 (2015).
54. J. Pathak and L. Sinha, *J. At. Mol. Sci.* 3, 95 (2012).
55. A. Y. Musa, A. H. Kadhum, A. B. Mohamad, A. B. Rohama, and H. Mesmari, *J. Mol. Struct.* 969, 233 (2010).
56. S. Belaidi, O. Youcef, T. Salah, and T. Lanez, *J. Comput. Theor. Nanosci.* 12, 4855 (2015).
57. D. Lin-Vien, N. B. Colthup, W. G. Fateley, and J. G. Grasselli, Academic Press Inc, San Diego, CA (1991).
58. V. Krishnakumar and N. Prabavathi, *Spectrochim. Acta Mol. Biomol. Spectrosc.* 72, 743 (2009).
59. N. Prabavathi, A. Nilufer, and V. Krishnakumar, *Spectrochim. Acta Mol. Biomol. Spectrosc.* 114, 449 (2013).

Received: 16 February 2016. Accepted: 15 March 2016.

## Résumé

La thalidomide a été commercialisée comme sédatif hypnotique destinée aux femmes enceintes en 1957, puis retirée dans les années 60 due aux malformations congénitales qui ont conduit aux graves problèmes tératogènes provoqués par l'énantiomère S de la thalidomide alors que l'énantiomère R de la thalidomide avait l'effet thérapeutique recherché.

Ce travail a pour objectif de discuter les différentes méthodes et approches computationnelles; utilisées dans la conception des médicaments assistée par ordinateur.

Les paramètres structuraux, électroniques, énergétiques et les fréquences de vibration des énantiomères S et R de la thalidomide ont été calculés par les méthodes de la modélisation moléculaire: ab initio / HF et DFT/B3LYP. Une étude qualitative de la relation structure-activité a été effectuée également pour une série de dérivés de la thalidomide.

La régression linéaire multiple (MLR) a été utilisée pour quantifier les relations entre les descripteurs moléculaires et la propriété de l'activité anti inflammatoire des dérivés de la thalidomide ; La prédiction des modèles obtenus a été confirmé par la méthode de validation croisée LOO.

Une forte corrélation a été observée entre les valeurs expérimentales et prédites de l'activité spécifique, ce qui indique la validité et la qualité des modèles QSAR obtenus.

**Mots Clés :** Thalidomide, Enantiomère, Modélisation moléculaire, HF, DFT, QSAR, MLR.

## **Abstract**

Thalidomide was marketed as a hypnotic sedative for pregnant women in 1957 and then withdrawn in the 1960, had to congenital malformations which led to serious tératogenic problems caused by the enantiomer S of thalidomide whereas the enantiomer R of thalidomide had the sought therapeutic effect.

The present research aim to discuss the different computational methods and approaches; used in Computer. The structural parameters, electronics, energetic and vibrational frequencies of enantiomers S and R of thalidomide have been calculated by using, molecular modeling ab initio/HF and DFT/B3LYP methods. A qualitative study of the structure activity Relationships has been carried out for derivatives of thalidomide.

A multiple linear regression (MLR) procedure was used to design the relationships between molecular descriptor and anti-inflammatory properties of thalidomide derivatives. The prediction models obtained was confirmed by the method of LOO cross-validation.

High correlation between experimental and predicted activity values was observed, indicating the validation and the good quality of the derived QSAR models.

**Keywords:** Thalidomide, Enantiomers, Molecular modeling, HF, DFT, QSAR, MLR.

## الملخص

تم تسويقه الثاليدوميد باعتباره مهدئ المنومة للنساء الحوامل في عام 1957 1960 بسبب العيوب الخلقية التي أدت إلى المشاكل الخطيرة الناجمة عن الجزئي S ثاليدوميد في حين الجزئي R ثاليدوميد ذو تأثير علاجي. هذا العمل يهدف الى مناقشة الطرق و الاساليب الحسابية المختلفة, المستخدمة في تصميم الادوية بمساعدة الحاسوب. اجل تحديد المعايير الهيكلية,الالكترونية,الطاقوية والذنبات لي النواة الأساسية م حسابها طرق النمذجة الجزئية التالية: ab: B3LYP/ DFT inition/HF .

اجريت دراسة نوعية العلاقة بين البنية و الخصائص لسلسلة من المشتقات النشطة بيولوجيا لثاليدوميد . وقد استخدمنا الطريقة الاحصائية RML وذلك لتصميم نموذج رياضي QSAR لغرض التنبؤ بالقيم النظرية للفعالية البيولوجية عن طريق هذا النموذج. و لتأكد من صحة و فعالية هذا النموذج استخدمنا طريقة LOO وكذلك بعض المعايير الإحصائية.

و لقد لا حضنا شدة التقارب بين القيم النظرية و التجريبية للفعالية البيولوجيا مما يؤكد فعالية وجودة النموذج QSAR المتحصل عليه. قد لوحظ وجود ارتباط عال بين القيم التجريبية و المتوقعة للنشاط البيولوجي.

**كلمات البحث:** الثاليدوميد ، الجزئي ، النمذجة الجزئية، HF، DFT QSAR MLR .