

جامعة جيجل
المكتبة المركزية
رقم الجرد: T.H/139

615/5

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

DEPARTEMENT DE CHIMIE
FACULTE DES SCIENCES
UNIVERSITE DE JIJEL

Mémoire présenté à la faculté des sciences en vue
de l'obtention d'un diplôme de magistère
de Chimie Pharmaceutique



Par

KIHAL Nadjib

**SYNTHESE ET EVALUATION PHARMACOLOGIQUE
D'ANALOGUES DE DIHYDROBENZOPYRANES PORTANT UN
RESTE BENZOTHIADIAZINE-1,1-DIOXIDE EN POSITION 4**

Juillet 2007

Jury :

▪M. ZERTAL Abdenour	M.C	Université de Constantine	Président
▪M. KHELILI Smaïl	M.C	Université de Jijel	Rapporteur
▪M. BELGHOSI Mabrouk	M.C	Université de Jijel	Examinateur
▪M. YAHIA Abdelouhab	M.C	Université d'Oum El Bouaghi	Examinateur

Dédicaces

Je dédie ce travail

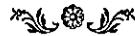
A mes très chers parents, que dieu les protège et les garde pour nous



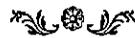
A mes adorables sœurs Lamia et Abir



A mes chers frères Lotfi, lamine et M^{ed} Salah



A toute ma famille, surtout mes chers grands parents que j'aime beaucoup



A tous les enseignants auprès de qui j'ai appris



A tous mes amis

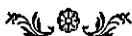


Remerciement

Ce travail a été effectué dans le laboratoire de Pharmacologie et de Phytochimie - faculté des Sciences de l'université de Sijel. Je tiens ici à remercier vivement son directeur Monsieur Laghouchi Essaid, de m'avoir accueilli.



Je remercie très chaleureusement et exprime ma profonde gratitude à Monsieur Khelili Smail pour m'avoir proposé ce sujet de magistère, pour son aide et son soutien qu'il m'a apporté tout au long de mon travail. C'est lui qui m'a donné goût à la modélisation moléculaire. Monsieur Khelili Smail est une personne très importante pour moi, je lui exprime ma profonde reconnaissance pour m'avoir permis de mener à bien ce travail, et pour m'avoir guidé et encadré parfaitement lorsque j'en avais besoin lors de mes nombreuses incompréhensions du monde vaste de la chimie, pharmacologie et modélisation moléculaire. Il a été d'un grand secours et toujours là pour me conseiller ou discuter lors des différents chemins à choisir au cours de mon travail. J'espère que tout au long de mon travail, je n'aurais pas failli à la confiance qu'il m'a accordée et que nous continuerons ensemble dans le futur « Incha Allah ».



Je tiens également à remercier très vivement Monsieur Belghobsi Mabrouk et Monsieur Fahia Abdelouhab d'avoir accepté d'examiner ce travail. De la même façon, j'adresse un vif remerciement à Monsieur Zertal Abdenour d'avoir bien accepté de faire partie et de présider ce jury.



Les analyses élémentaires et les spectres RMN ont été réalisés au sein du laboratoire de Chimie Pharmaceutique - Institut de Pharmacie de l'université de Liège (Belgique). Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à son directeur le Professeur Pirrotte Bernard.



Les tests in vitro ont été réalisés au sein du laboratoire de pharmacodynamie et de thérapeutique - faculté de médecine de l'université libre de Bruxelles (Belgique). Je tiens à remercier vivement son directeur le Professeur Lebrun Philippe.



Je tiens aussi à saluer chaleureusement Messieurs : Masereel Bernard, Hölte Hans-Dieter, Mannhold Raimund et De Tullio Pascal, d'avoir m'envoyer de très intéressants articles sur la modélisation moléculaire des ouvreurs potassiques.



Enfin, je remercie tous ceux qui ont participé à ce travail, surtout Monsieur Messadia Lamine qu'il trouve ici l'expression de mon grand dévouement.



III.3.1. Les méthodes du champ auto cohérent (Self Consistent Field, SCF)	41
a. Méthodes semi empiriques	41
La méthode de hückel.....	42
Méthode CNDO (Complete Neglect of Differential Overlap).....	42
Méthode INDO (Intermediate Neglect of Differential Overlap).....	42
Méthode MINDO (Modified Intermediate Neglect of Diatomic Overlap).....	42
Méthode ZINDO (Zerner's INDO).....	43
Méthode MNDO (Modified Neglect of Diatomic Overlap)	43
Méthode AM1 (Austin Model 1).....	43
Méthode PM3 (Parameterization method 3)	44
Méthodes <i>ab initio</i>	44
III.3.2. Méthodes basées sur la théorie de la fonctionnelle de densité (Density Functional Theory, DFT).....	44
III.3.3. Méthodes Monte Carlo.....	45
III.4. Logiciels utilisés en modélisation moléculaire	45
- Alchemy	46
- Chem 3D	46
- GAMESS	46
- Gaussian	46
- Logiciels semi-empiriques	46
- HyperChem	46
B. Partie Pratique	
I. Synthèse Organique	
I.1. Démarche rétrosynthétique	50
I.2. Remarques générales.....	50
I.3. Méthodes d'analyses et matériels	51
I.4. Mode opératoire	51
I.5. Analyses spectrométriques.....	52
II. Tests Pharmacologiques	
II.1. Étude <i>in vitro</i>	60
II.1.1. Matériels et méthodes.....	60
II.1.2. Préparation des solutions administrées.....	60
II.1.3. Évaluation pharmacologique de la sécrétion résiduelle de l'insuline.....	61

II.1.4. Évaluation pharmacologique de l'effet myorelaxant sur l'utérus de rat.....	62
II.1.5. Résultats et discussion	63
II.2. Étude <i>in vivo</i>	67
II.2.1 Matériels et méthodes	67
II.2.2. Préparation des solutions administrées.....	67
II.2.3. Évaluation de l'effet de nos substances sur la glycémie.....	67
II.2.4. Évaluation de l'effet diurétique	68
II.2.5 Résultats et discussion	69
III. Modélisation Moléculaire	
III.1. Méthodologie infographique	78
III.1.1 Recherche conformationnelle.....	78
- Méthode de mécanique moléculaire	78
- Facteurs contribuant à l'énergie stérique	86
III.1.2. Étude par dynamique moléculaire.....	89
III.1.3. Étude comparative	96
Conclusion générale et perspective	103
References	
Annexe A	
Annexe B	
Annexe C	

Liste des abréviations

3D	Trois dimensions
ABC	<i>ATP-Binding-Cassette</i>
ADP	Adénosine Di-Phosphate
AM1	Austin Model 1
ATP	Adénosine Tri-Phosphate
CCM	Chromatographie sur couches minces
CNDO	Complete Neglect of Differential Overlap
C- terminal	extrémité Carboxy terminale d'un peptide ou d'une protéine
d ₆ -DMSO	Diméthyle sulfoxyde deutérié
DFT	Density Functional Theory (Méthodes basées sur la théorie de la fonctionnelle de densité)
DM	Dynamique moléculaire
Gly	Glycine
INDO	Intermediate Neglect of Differential Overlap
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
K _{ATP}	Canal potassique sensible à l'ATP
KCa	Ca ²⁺ -activated K ⁺ channels
KCOs	<i>K⁺ Channel Openers</i> (ouvreurs potassiques)
Kir	<i>K⁺ inward rectifier</i> (canal K ⁺ rectifiant entrant)
μM	Micromolaire 10 ⁻⁶
MINDO	Modified Intermediate Neglect of Diatomic Overlap
mM	Millimolaire 10 ⁻³
MM	Mécanique moléculaire
MNDO	Modified Neglect of Diatomic Overlap
Na, K-ATPase	Pompe Sodium/Potassium
NBD	<i>Nucleotide Binding Domain</i> (domaine de liaison des nucléotides)
NO	Nitric oxide
ns	Non significatif
N- terminal	Extrémité amino terminale d'un peptide ou polypeptide

P	Pore du canal
P1075	Ouvreur potassique antihypertensif dérivé du pinacidil
Phe	Phénylalanine
PM3	Parameterization method 3
QM	Quantum mechanic (Mécanique quantique)
R _f	Rapport frontal
RMN	Résonance magnétique nucléaire
S	Régions (ségments) transmembranaires
SCF	Self Consistent Field (méthodes du champ auto cohérent)
SUR	Sulfonyl urea receptor (récepteur des sulfonylurées)
STM	Segment transmembranaire
Thr	Thréonine
TMD	TransMembrane Domain (domaine transmembranaire)
Try	Tyrosine
Val	Valine
VDCC	Canaux calciques voltage dépendant
ZINDO	Zerner's INDO

Liste des tableaux

Tableau 1 : Concentration intracellulaire et extracellulaire des ions les plus représentatifs d'une cellule de mammifère	06
Tableau 2 : différents éléments qui peuvent être traités par la méthode AM1	44
Tableau 3 : Réactifs et solvants organiques utilisés	50
Tableau 4 : Préparation des solutions de tyrode pour les îlots pancréatiques	60
Tableau 5 : Préparation des solutions de tyrode pour l'utérus	60
Tableau 6 : Taux de sécrétion résiduelle de l'insuline	63
Tableau 7 : Pourcentage de l'activité contractile résiduelle de l'utérus rat	64
Tableau 8 : Evaluation de l'effet diurétique des différents produits, administrés par voie orale	69
Tableau 9 : Evaluation de l'effet diurétique des différents produits, administrés par voie intrapéritonéale	70
Tableau 10 : Acidité des urines de rats traités par les différentes molécules par voie orale	72
Tableau 11 : Acidité des urines de rats traités par les différentes molécules par voie intrapéritonéale	73
Tableau 12 : Taux de glucose sanguin en fonction de temps, avant et après administration par voie orale des différents produits	74
Tableau 13 : Taux de glucose sanguin en fonction de temps, avant et après administration par voie intrapéritonéale des différents produits	75
Tableau 14 : Résultats d'une optimisation géométrique par la méthode MM ⁺	82
Tableau 15 : Comparaison entre les valeurs d'énergies des deux séries d'énantiomères ..	86
Tableau 16 : Les différents facteurs contribuent à l'énergie minimale calculée par un Champ de Forces MM ⁺	88
Tableau 17 : Energies des systèmes solvatés obtenues par un champ de force MM ⁺	91
Tableau 18 : valeurs des angles de flexion Θ et dièdres Φ_2 au cours de la simulation	94
Tableau 19 : Valeurs des liaisons r_1 , r_2 et r_3 utilisées au cours de la simulation	95
Tableau 20 : résultats d'une optimisation géométrique de molécules de référence par la méthode MM ⁺	97
Tableau 21 : Structures et propriétés des différents conformères	98
Tableau 22 : Valeurs du LogP des différents dérivés (a-g)	100

Liste des figures

Fig. 1 : Structure générale des molécules cibles (a) et quelques ouvreurs potassiques (b).	03
Fig. 2 : Structure tridimensionnelle d'un canal potassique	07
Fig. 3 : Structure spatiale du filtre de sélectivité.....	07
Fig. 4 : Structure d'un canal potassique voltage-dépendant.....	09
Fig.5 : Structure d'un canal potassique à rectification entrante	10
Fig.6 : Structure d'un canal potassique à rectification entrante faible	10
Fig. 7 : Structure octamérique des K_{ATP}	11
Fig. 8 : Structure des récepteurs sulfonyleurées (SUR)	12
Fig. 9 : Structure des isoformes du canal rectifiant entrant (Kir).....	12
Fig. 10 : Distribution des canaux K_{ATP}	14
Fig. 11 : Mécanisme de sécrétion de l'insuline par la cellule pancréatique β	14
Fig. 12 : Mécanisme de recyclage des ions K^+ dans une cellules rénale.....	15
Fig. 13 : Régulation de la kaliémie par le rein	16
Fig. 14 : Structure du système neural central	16
Fig.15 : Rôle des canaux K_{ATP} dans les cellules musculaires lisses.....	17
Fig. 16 : Rôle physiologique et pathologique des K_{ATP}	18
Fig. 17 : Formules développées de quelques sulfonyleurées	19
Fig. 18 : Formules développées d'ouvreurs potassiques.....	21
Fig. 19 : Structure moléculaire des Cyanoguanidines.....	22
Fig.20 : Structure moléculaire des Benzopyranes	23
Fig. 21 : Structure moléculaire des Benzopyranylcyanoguanidines	23
Fig. 22 : Structures générale d'analogues des benzopyranes	24
Fig. 23 : Structure moléculaire des Benzo- et pyrido-thiadiazines	24
Fig. 24 : Liaison entre deux atomes	37
Fig. 25 : Angle de valence.....	38
Fig. 26 : Angle dièdre.....	38
Fig. 27 : Organigramme détaillé des différentes méthodes utilisés par l'HyperChem	47
Fig. 28 : structure générale des molécules cibles	52
Fig. 29 : formes tautomères des benzothiadiazines.....	53
Fig. 30 : Organigramme déterminant le principe de calcul du pourcentage de la sécrétion résiduelle de l'insuline.....	61
Fig. 31 : Organigramme déterminant le principe de calcul du pourcentage l'activité contractile	62

Fig. 32 : Pourcentage de sécrétion résiduelle de l'insuline	63
Fig. 33 : Pourcentage de l'activité contractile résiduelle de l'utérus de rat	65
Fig. 34 : Volumes d'urines excrétés par des rats mis en surcharge hydrique	70
Fig. 35 : Evaluation de l'effet diurétique des différents produits, administrés par voie intrapéritonéale	71
Fig. 36 : Acidité des urines de rats traités par les différentes molécules par voie orale	72
Fig. 37 : Acidité des urines de rats traités par les différentes molécules par voie intrapéritonéale.....	73
Fig. 38 : Taux de glucose sanguin en fonction du temps, avant et après administration par voie orale des différents produits	74
Fig. 39 : Taux de glucose sanguin en fonction du temps, avant et après administration par voie orale des différents produits	76
Fig. 40 : Structure 3D et représentation des angles dièdres Φ_1 et Φ_2	79
Fig. 41 : Diagrammes énergétiques déterminant les conformations les plus privilégiées ..	80
Fig. 42 : Paramètres utilisés en modélisation	82
Fig. 43 : représentation de l'angle dièdre Φ_1	83
Fig. 44 : Représentation de la délocalisation électronique dans une fonction amide.....	83
Fig. 45 : Liaisons hydrogènes intramoléculaires possibles	84
Fig. 46 : Répartition des charges dans la molécule	85
Fig. 47 : Disposition des deux doubles liaisons C=N et C=O	85
Fig. 48 : Orientation des plans des deux fragments Benzopyranque et Benzothiadiazinique	87
Fig. 49 : Molécule du soluté dans une boîte rectangulaire de molécules de solvant.....	89
Fig. 50 : Superposition des structure solvatées et non solvatées relatives au dérivé a (isomères R et S)	90
Fig. 51 : Courbes d'énergie durant une simulation par dynamique moléculaire	92
Fig. 52 : Représentation des angles dièdres Φ_1 et Φ_2 et l'angle de flexion Θ	93
Fig. 53 : Représentation des liaisons utilisées au cours de la simulation.....	94
Fig. 54 : Structure des conformations les plus probables des deux molécules de référence	96
Fig. 55 : Superposition entre le Cromakalim (bleu) et l'analogue a (rouge).....	99
Fig. 56 : Superposition entre le Diazoxide (vert) et l'analogue a (rouge).....	99
Fig. 57 : Localisation de l'orbitale HOMO sur le noyau pyranique relatives au dérivé a et au Cromakalim	101

INTRODUCTION

GENERALE

Introduction générale et objectifs de la recherche :

Les canaux potassiques sensibles à l'ATP jouent un rôle essentiel dans plusieurs processus physiologiques ^[1]. Cette famille de canaux ioniques est présente dans de nombreux types de cellules et sont modulables par divers agents naturels ou synthétiques appartenants à plusieurs classes chimiques de molécules activatrices ou inhibitrices, présentant des applications pharmacologiques et médicinales très intéressantes ^[2].

Les ouvreurs potassiques (KCOs) sont des molécules de structures chimiques très diverses qui présentent la propriété commune d'activer les canaux K_{ATP} , et de ce fait, d'hyperpolariser la membrane plasmique et de réduire son excitabilité électrique. Ils comprennent le Diazoxide, le Cromakalim, le Pinacidil et le nicorandil. Plusieurs groupes de recherche montrèrent que le Diazoxide (ouvreur potassique) activait les canaux K_{ATP} des cellules pancréatiques β et des muscles lisses vasculaires. Le Cromakalim, un autre ouvreur potassique, activait les canaux K_{ATP} des myocytes cardiaques. Les mêmes observations ont été faites avec le Pinacidil et le Nicorandil ^[2,3]. Les comparaisons fonctionnelles et pharmacologiques de ces canaux K_{ATP} dans différents tissus permirent de mettre en évidence l'existence d'isoformes, qui diffèrent principalement par leurs réponses aux nucléotides et aux agents pharmacologiques ^[4].

L'objet de cette étude porte sur la synthèse de nouveaux agents thérapeutiques présentant une sélectivité tissulaire, avec une bonne activité ou même modérée. A cet effet, nous avons axé notre travail sur les ouvreurs potassiques en cherchant à synthétiser des analogues de dihydrobenzopyrannes portant un groupe benzothiadiazine-1,1-dioxyde en position 4 (Fig. 1). Ce travail est inspiré de travaux récents qui font introduire, eux aussi, des substituants en position 4 du cycle dihydrobenzopyrane à savoir : amide, sulfonylurée, urée, thiourée, carbamate, et qui ont donné lieu à de nouveaux activateurs de canaux K_{ATP} construits à partir d'une simple modification structurale. Nous avons ensuite testé ces analogues sur des rats Wistar, en vue d'évaluer, *in vitro*, leur effet myorelaxant ainsi que leur activité sur le taux de sécrétion résiduelle de l'insuline. Nous nous sommes ensuite penchés sur l'étude *in vivo* des différents analogues dont le but de déterminer par deux voies d'administration différentes, orale et intrapéritonéale, leur effet sur la glycémie, et sur la diurèse ^[5, 6, 7].

Dans une autre phase de la présente étude, nous avons étudié par des méthodes de modélisation moléculaire les structures tridimensionnelles des différents analogues pour mieux comprendre leurs propriétés électroniques, énergétiques et structurales, et caractériser les motifs qui jouent un rôle important pour la réactivité de ces molécules. La génération des conformations privilégiées est réalisée par des méthodes classiques et quantiques. En outre, la stabilité des différentes conformations générées a été étudiée par des simulations de dynamique moléculaire à température ambiante. En fin, une étude comparative nous permet d'établir les relations structure-activité.

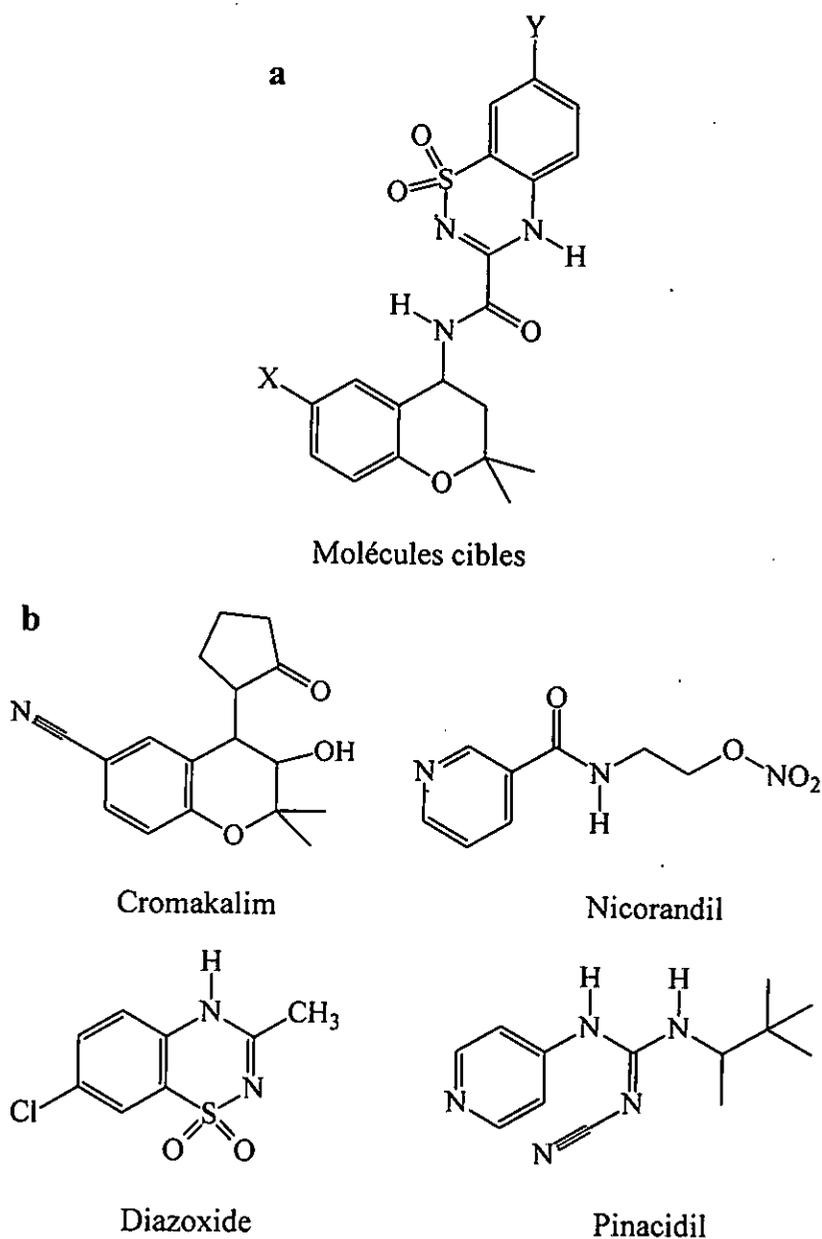


Fig. 1 : Structure générale des molécules cibles (a) et quelques ouvreurs potassiques (b).

A. PARTIE

BIBLIOGRAPHIQUE

I. PARTIE

PHARMACOLOGIQUE

I.1. Généralités sur les canaux potassiques :

I.1.1. Principe de diffusion d'un ion potassium à travers un canal potassique :

Les canaux potassiques sont, à l'origine, identifiés comme des entités moléculaires qui catalysent la diffusion directionnelle et sélective de 10^6 à 10^8 ions K^+ par seconde, du milieu intracellulaire vers le milieu extracellulaire, ce qui correspond à un important gradient électrochimique d'ions potassiques de part et d'autre de la membrane plasmique (Tableau 1) [8].

	Concentration intracellulaire	Concentration extracellulaire
K^+	140 mM	3,5 à 5 mM
Na^+	5 à 15 mM	135 à 145 mM
Cl^-	5 à 15 mM	110 mM
Ca^{++}	0,1 mM	1 à 2 mM

Tableau 1 : Concentration intracellulaire et extracellulaire des ions les plus représentatifs d'une cellule de mammifère.

L'application des rayons X, méthode cristallographique utilisée pour révéler la structure fine et l'arrangement spatiale des canaux potassiques, a montré comment ces canaux sont pourvus d'une large cavité hydrophile d'un diamètre de 8 Å, qui se trouve au centre du canal potassique en contact avec le milieu cytoplasmique (Fig. 2). La cavité interne se rétrécit considérablement au niveau du filtre de sélectivité formé par trois acides aminés Gly, Try/Phe, Gly qui, lui, fait face au milieu extracellulaire. D'où son rôle est d'assurer, uniquement, le passage virtuel des ions K^+ à travers le canal avec une très grande sélectivité compatible avec le flux rapide des ions potassiques [8, 9, 10, 11].

En outre, tous les sous unités contiennent une séquence de cinq acides aminés (généralement Thr.Val.Gly.Try/Phe.Gly : Thréonine, Valine, Glycine, Tyrosine/Phénylalanine, et Glycine) qui sont conservés pour la signature des canaux potassiques [12].

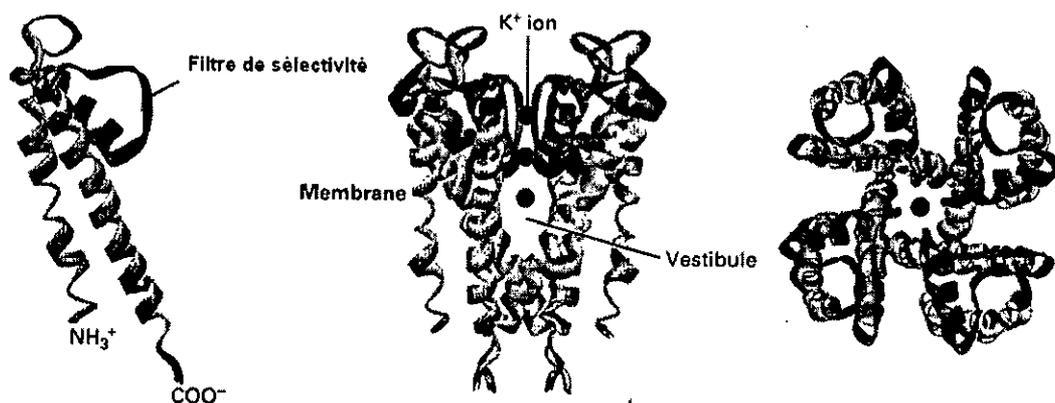


Fig. 2 : Structure tridimensionnelle d'un canal potassique.

La région du filtre de sélectivité, qui se trouve dans la partie étroite du pore, possède non seulement des dimensions qui lui permettent d'accommoder parfaitement un ion potassique déshydraté, mais la projection des groupes carbonyles des acides aminés (Gly, Try/Phe, Gly) vers le milieu du canal confère à la région du pore une électonégativité nette qui stabilise les ions K^+ positifs (Fig. 3). Les acides aminés qui contribuent par des atomes d'oxygène peuvent, alors, servir comme des sites de fixation des ions K^+ libres des molécules d'eau [8, 11].

Il existe prêt de six sites de liaison distincts le long de l'axe du canal potassique (en excluant le site de liaison dans la cavité interne) dont la moitié, seulement, serait occupée simultanément par des ions potassiques, l'autre moitié étant occupée par des molécules d'eaux afin d'assuré une séparation des ions potassiques de façon à minimiser la répulsion ion-ion dans le canal. Ceci permet la fixation et le passage de plus d'un ion potassium d'un site à l'autre sans rehydratation [9, 13].

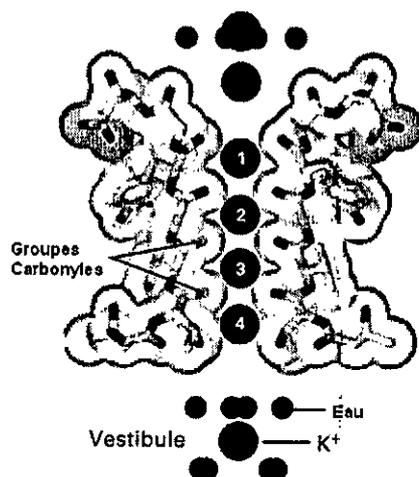


Fig. 3 : Structure spatiale du filtre de sélectivité.

La cavité interne contient en permanence un seul ion potassium coordonné par huit molécules d'eau, elles forment les huit coins d'un cube asymétrique (ou sphère d'hydratation) qui emprisonne l'ion potassium au centre grâce à la projection des atomes d'oxygène vers l'intérieur [8, 13].

L'arrangement octaédrique des molécules d'eau, formant la sphère d'hydratation de l'ion potassium dans cette cavité, rappelle la coordination des ions potassiques par les groupes carbonyles dans le filtre de sélectivité et pourrait signaler que la structure des canaux potassiques a évolué de façon à reproduire les conditions optimales de coordination des ions potassiques en solution aqueuse [8].

II.1.1. Classification et structure des canaux potassiques:

Les canaux potassiques sont des protéines intégrées dans les membranes cellulaires avec des structures et des mécanismes de régulation très complexes. Elles sont exprimées, virtuellement, dans tous types de cellules et dans tous les organismes, ce qui indique leur rôle important dans la signalisation cellulaire. Ces canaux sont probablement la plus large famille des canaux ioniques ayant une grande diversité de modèle d'expression dans différents tissus [14, 15].

Le rôle important, connu de ces canaux, est celui de la régulation de plusieurs processus physiologiques à savoir le contrôle du volume cellulaire, du potentiel membranaire, de l'excitabilité neuronale, et de la sécrétion des sels, hormones, et des neurotransmetteurs [16, 17, 18].

La diversité structurale de ces canaux potassiques est associée à une diversité fonctionnelle, d'où plusieurs sous-familles de canaux K^+ sont connus, ce qui correspond rigoureusement aux signaux physiologiques par lesquels l'ouverture du pore est contrôlée. En revanche, l'activité de ces canaux peut être régulée par le potentiel électrique qui traverse la membrane cellulaire, la concentration plasmatique du calcium (Ca^{++}) ou de l'ATP, les kinases et phosphatases, ainsi que d'autres seconds messagers qui sont mobilisés par les hormones et les neurotransmetteurs [19, 20].

La plus récente classification a été basée sur les structures de leurs sous-unités α , dont la séquence primaire des acides aminés formant les unités du pore nous permet de les classer en trois familles majeures ^[10, 15, 17, 21] :

1. canaux potassiques voltage-dépendant (Fig. 4), formés par six régions transmembranaires (S1-S6) avec un seul pore, et des mécanismes d'activation et d'inactivation variés ^[17, 21]. La séquence du motif tripeptidique (G.F/Y.G) est localisée sur la liaison S5-S6, en outre la partie majeure de la sensibilité du canal au voltage est due au segment transmembranaire S4, contenant des résidus avec des charges positives (lysine ou arginine) exigeant, pour l'activation du canal, des interactions électrostatiques avec les charges négatives des segments S2 et S3 ^[10, 15, 22, 23, 24, 26].

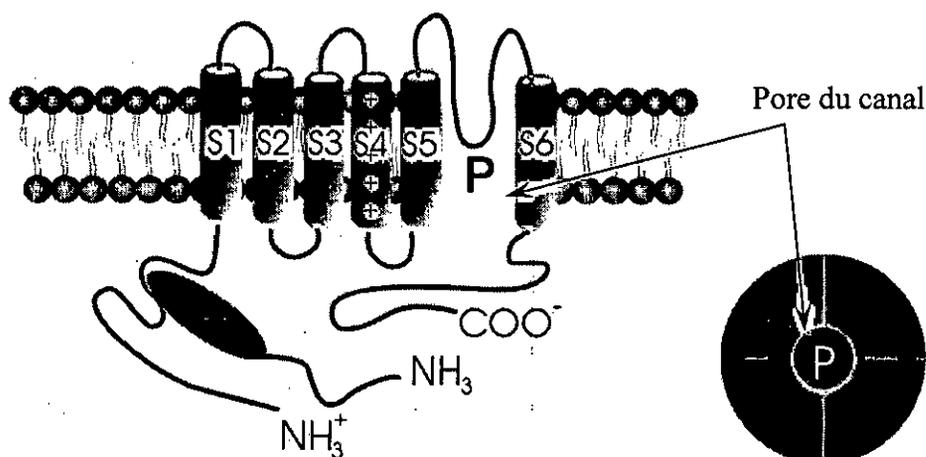


Fig. 4 : Structure d'un canal potassique voltage-dépendant.

2. canaux potassiques à rectification entrante (Kir) formés par quatre sous-unités contenant deux segments transmembranaires (M1 et M2) (Fig. 5). Ce type de canaux potassiques est d'une importance primordiale dans le maintien du potentiel membranaire à l'état de repos ^[17]. Ils sont organisés en forme tétramérique, bien qu'ils forment des complexes ayant un arrangement octamérique, comme ce cas pour les canaux potassiques ATP-dépendant comportant quatre sous-unités Kir, qui contribuent au conductances du pore, et quatre sous-unités régulatrices des récepteurs sulfonylurées ^[10, 15, 20, 21, 22, 24].

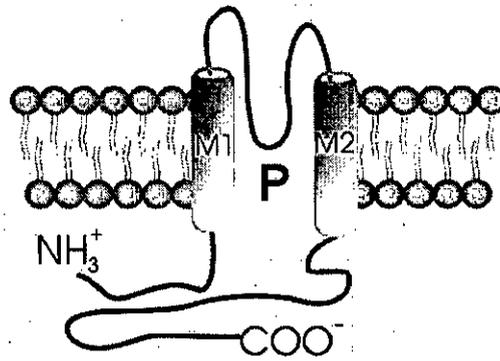


Fig.5 : Structure d'un canal potassique à rectification entrante.

3. canaux potassiques à rectification entrante faible, avec quatre domaines transmembranaires et deux pores (P1, P2), dont chaque deux sous unités semblables sont, probablement, disposées d'une façon à retenir l'arrangement tétramérique du canal (Fig. 6). Il semble que ces canaux forment la plus abondante classe de canaux potassiques, d'où les résidus G(Y/F)G du filtre de sélectivité sont conservés au premier pore, et remplacés par les résidus GFG ou GLG dans le deuxième ^[10, 17, 20, 21].

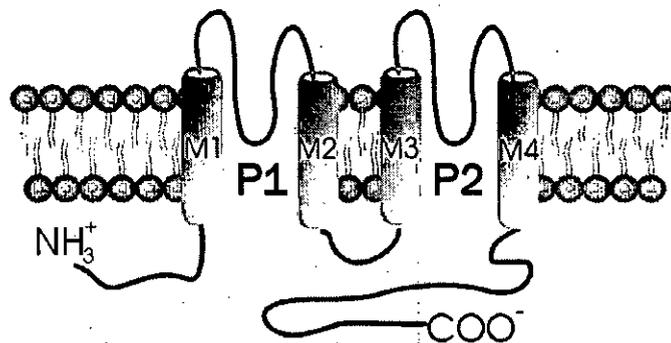


Fig.6 : Structure d'un canal potassique à rectification entrante faible.

I.1.2. Structure moléculaire et principe de fonctionnement d'un canal

K_{ATP} :

Les K_{ATP} sont des complexes protéiques de 950 kDa environ ^[23]. Ils adoptent une structure octamérique résultant d'un assemblage, dans une stœchiométrie de 4 : 4, des sous unités Kir (α) délimitant le pore du canal rectifiant entrant sélectif au potassium, et des sous unités SUR (β) du récepteur sulfonylurée appartenant aux systèmes de transport à

ATP-Binding Cassette (ABC) qui constitue une famille extrêmement vaste de protéine que l'on rencontre chez tout le règne vivant (Fig. 7) [24, 26, 27, 28, 29]. Cette famille de transporteurs actifs lie et transporte leur substrat en utilisant l'énergie de l'hydrolyse de l'ATP contre le gradient de concentration du substrat. Ces protéines sont impliquées dans le transport d'un grand nombre de substances biologiques (peptides, hormones, sucres, ions,...) mais, également, de substances toxiques (métaux lourds, drogues,...). Elles se révèlent donc d'une importance toute particulière dans leur diversité de fonctions [10, 23, 31, 32, 33, 34, 35]

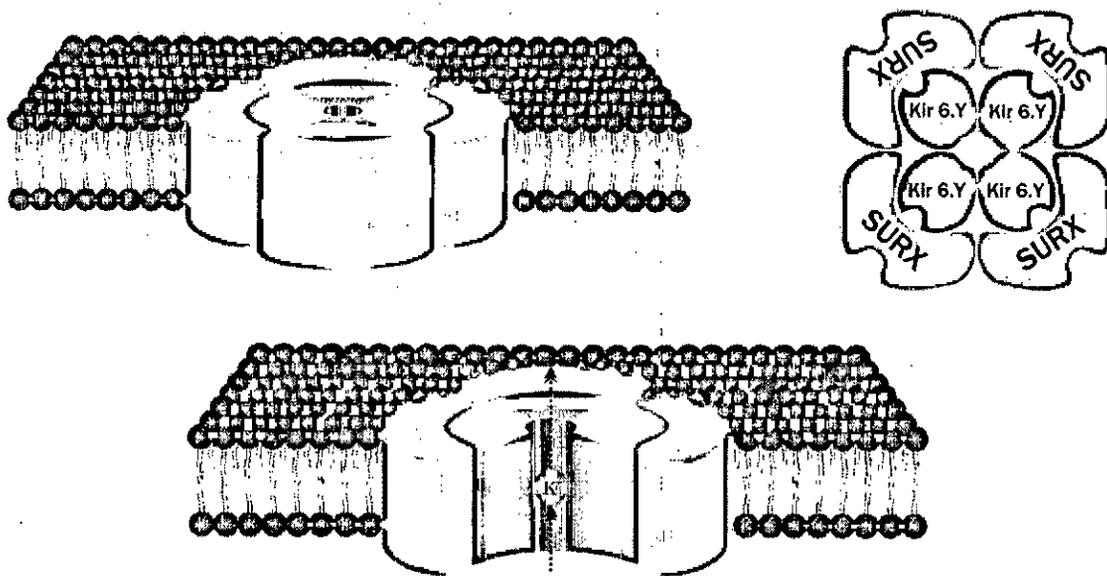


Fig. 7 : Structure octamérique des K_{ATP} .

La sous unité SUR interagisse rapidement et s'associe fortement, par son domaine N-terminal ou (TMD_0), avec des monomères de Kir en stabilisant et modulant leur adressage et leur ouverture. Le récepteur sulfonyleurée (SUR) est composé de 17 segments transmembranaires (STM) formant trois domaines transmembranaires (TMD_0 , TMD_1 & TMD_2) composé chacun de cinq, six et six hélices transmembranaires respectivement, et de deux sites de liaison des nucléotides (NBF1 et NBF2) résultant de deux domaines cytoplasmiques incorporant des motifs consensus de liaison des nucléotides, Walker A et Walker B, ainsi qu'un motif signature ABC (souvent appelé H-loop) qui permet de les identifier (Fig. 8) [21, 33, 35, 36, 37, 38].

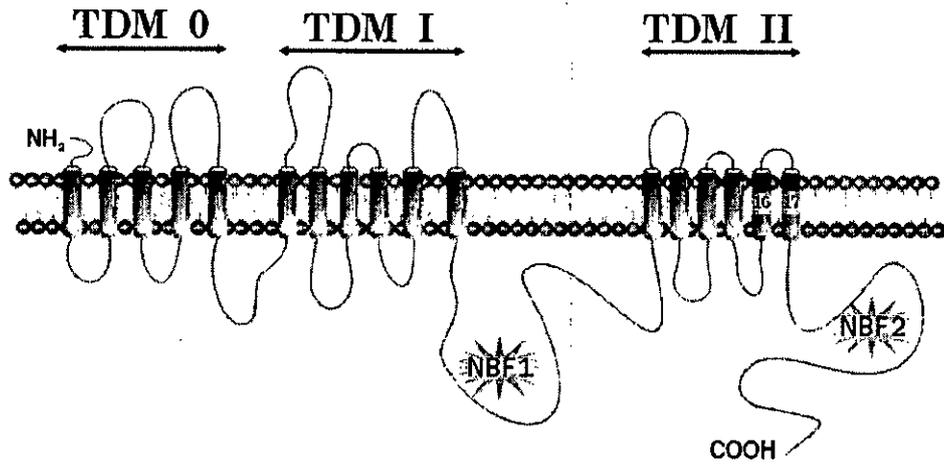


Fig. 8 : Structure des récepteurs sulfonylurées (SUR).

Les isoformes du canal rectifiant entrant (Kir) ont deux extrémités cytoplasmiques, N et C- terminales, dont ils règlent plusieurs processus physiologiques important avec deux segments transmembranaires M₁ et M₂ reliés par une boucle H5 possédant la séquence signature des canaux potassiques (Gly, Try/Phe, Gly) (Fig. 9) [10, 37, 38, 39, 40, 41].

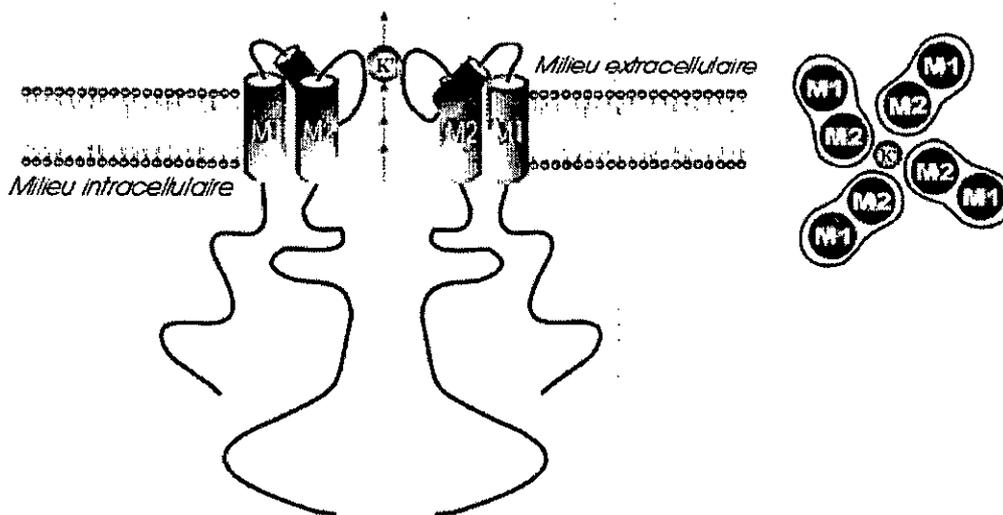


Fig. 9 : Structure des isoformes du canal rectifiant entrant (Kir).

Il existe plusieurs types de sous unités Kir et SUR qui se combinent pour former le canal K_{ATP} fonctionnel avec des sensibilités différentes aux nucléotides et aux différents agents thérapeutiques [23, 26, 42].

En outre, la comparaison entre les propriétés des canaux K_{ATP} , par clonage, a suggéré que [14, 25, 36, 43, 44] :

- Les K_{ATP} des cellules β -pancréatiques et neuronales sont composés de Kir 6.2 et SUR1.
- Le type cardiaque de Kir6.2 et SUR2A.
- Le type muscle lisse de Kir 6.2 et SUR2B.
- Le type du muscle lisse vasculaire de Kir 6.1 et SUR2B.

II.1.1. Distribution et rôle physiologique des canaux K_{ATP} :

Les canaux potassiques sensibles à l'ATP (K_{ATP}) ont été découverts pour la première fois par Noma dans les cardiomyocytes. L'activité de ces canaux est proportionnelle au rapport $[ATP]/[ADP]$, dont il est admis que l'accroissement de ce rapport, qui est dû au métabolisme cellulaire du glucose, ferme le pore du canal alors que sa décroissance provoque son ouverture [36, 45, 46, 47, 48, 49, 50].

Il a été montré que l'inhibition du canal K_{ATP} par l'ATP est due à l'interaction de ce dernier avec les sous-unités Kir, bien que les nucléotides Mg-ADP jouent le rôle médiateur de l'activation du canal potassique par son interaction avec les sites NBF des sous-unités SUR [23, 51].

Ces canaux assurent un couplage entre le métabolisme cellulaire et le potentiel membranaire, en modulant une variété de fonctions cellulaires des tissus qu'ils occupent, y compris la sécrétion des hormones, l'excitabilité des neurones et des muscles, le recyclage des ions K^+ dans l'épithélium rénal, et la cytoprotection lors de l'ischémie du cœur et du cerveau (Fig. 10) [14, 21, 39, 50, 52, 53].

Les canaux potassiques sensibles à l'ATP sont exprimés au niveau de la membrane plasmique ainsi que dans le réticulum endo/et sarco-plasmique, les membranes des granules de chromaffin, la membrane nucléaire dont il a été démontré qu'il existe des K_{ATP} , très semblables à ceux présents sur la membrane plasmique des cellules pancréatiques, sur l'enveloppe nucléaire de ces cellules. Ces canaux sont présents aussi au niveau de la membrane interne des mitochondries, dont ils régulent le potentiel et jouent un rôle cardioprotecteur important [12, 52, 54, 55, 56].

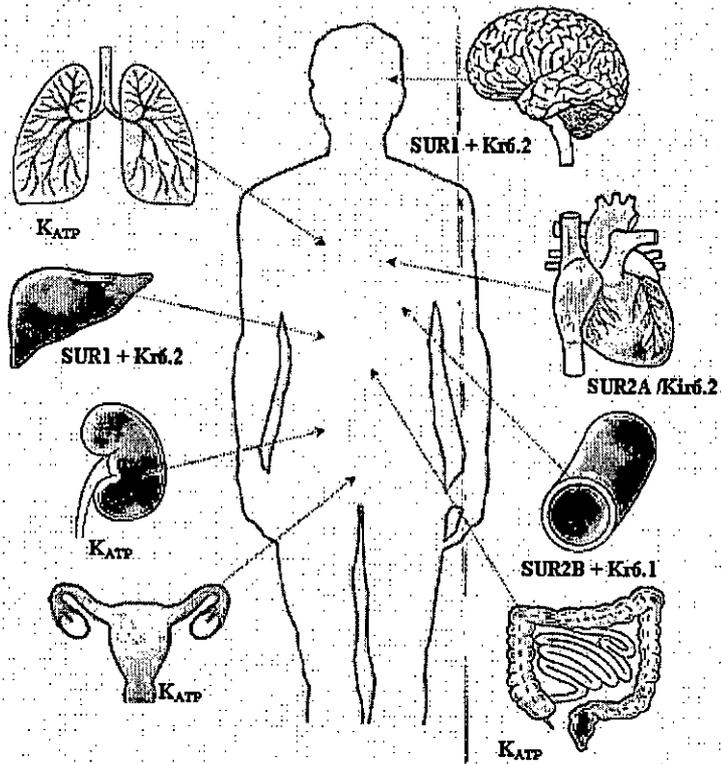


Fig. 10 : Distribution des canaux K_{ATP} .

La fonction des canaux K_{ATP} est mieux connue dans les cellules pancréatiques β , dont il y a un certain couplage entre la concentration du glucose plasmatique avec l'excitabilité électrique et la sécrétion de l'insuline (Fig. 11) [10, 44, 42, 57].

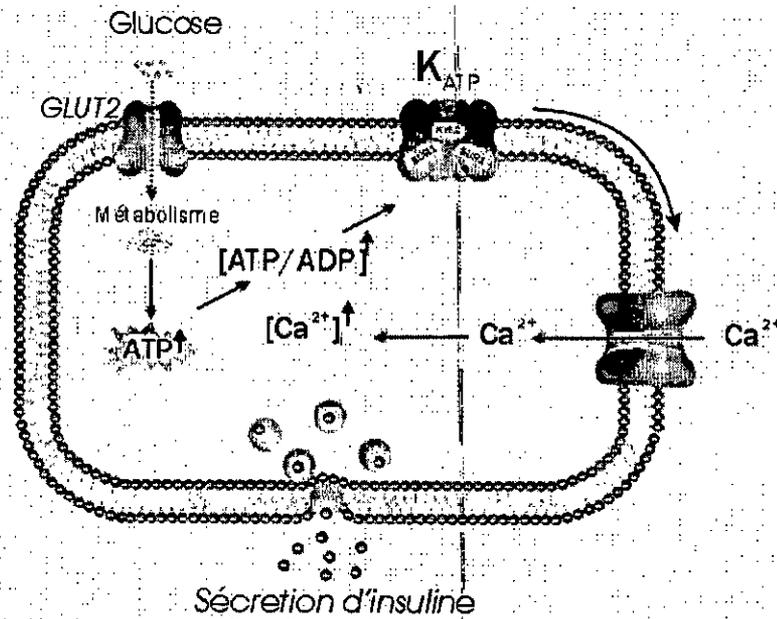


Fig. 11 : Mécanisme de sécrétion de l'insuline par la cellule pancréatique β .

L'élévation de la concentration sanguine du glucose augmente l'entrée de ce sucre à travers le Glut-2 et sa métabolisation par les cellules β du pancréas. Ce qui entraîne l'accroissement du rapport $[ATP]/[ADP]$, et provoque la fermeture du pore du canal, avec pour résultat la dépolarisation de la membrane cellulaire. Ceci déclenche l'ouverture des canaux calciques voltage dépendant (VDCC) et permet le flux du calcium intracellulaire. L'augmentation de la concentration intracellulaire du calcium dans les cellules pancréatiques β a, pour conséquence, l'exocytose des granules de sécrétion et la libération d'insuline [16, 23, 36, 58, 59, 60, 61].

Les canaux potassiques ATP-dépendant sont présents au niveau de la membrane basolatérale du tubule proximal rénale et dans l'appareil juxtaglomérulaire. Ces canaux, ayant une forte probabilité d'ouverture en conditions physiologies, jouent un rôle important dans la réabsorption d'électrolytes et de solutés, aussi bien que le recyclage des ions K^+ entrant dans la cellule à travers la pompe Na, K -ATPase, dont ils assurent un certain couplage entre l'activité du canal à celle de la pompe accumulant activement le potassium dans la cellule et transportant le sodium vers l'extérieur (Fig. 12) [23, 62, 63, 64, 65].

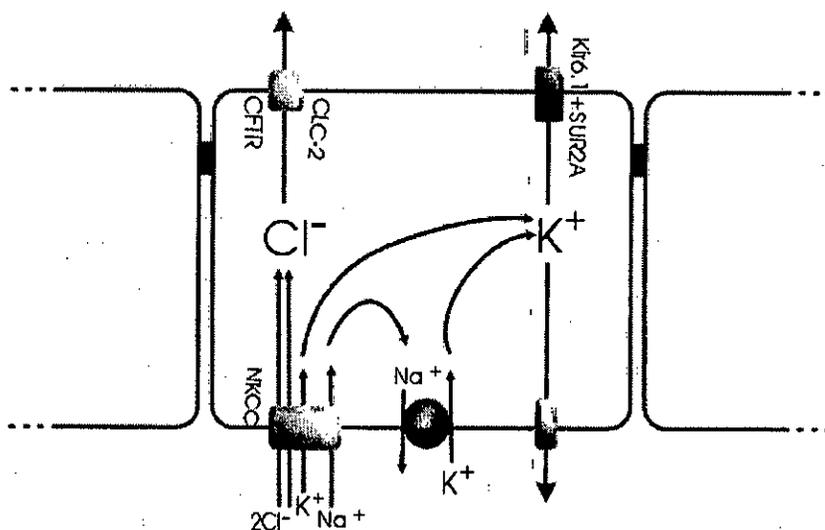


Fig. 12 : Mécanisme de recyclage des ions K^+ dans une cellules rénale.

Durant une ischémie, ces canaux sont activés en fonction de la réduction du rapport $[ATP]/[ADP]$, indépendamment de l'activité de la pompe, et jouent un rôle très important dans la perte cellulaire des ions K^+ dans le tubule proximal où 60 à 70% de l'ultrafiltration glomérulaire est réabsorbée (Fig. 13) [65, 66].

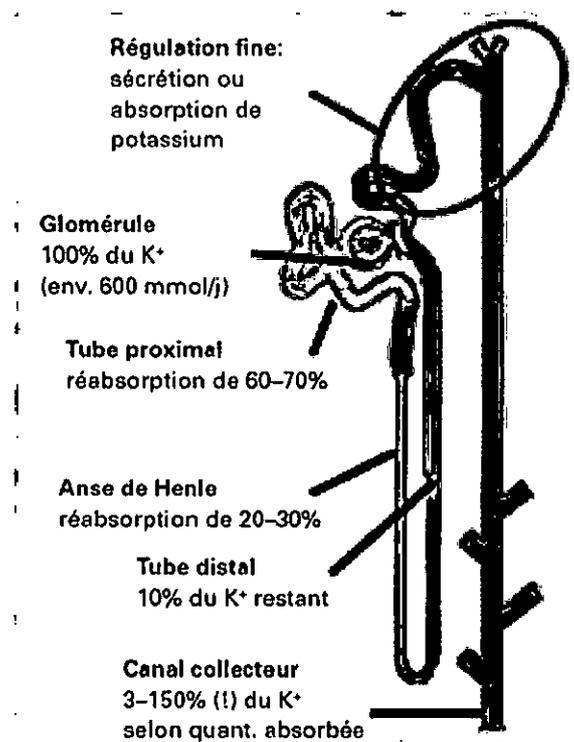


Fig. 13 : Régulation de la kaliémie par le rein.

Dans le système nerveux central, les canaux K_{ATP} sont présents dans plusieurs régions et notamment dans les neurones GABAergiques et dopaminergiques de la substance grise, le cortex, l'hippocampe, le strium, et l'hypothalamus (Fig. 14) [34, 67, 68, 69, 70, 71]. Les canaux K_{ATP} présents dans les neurones de l'hypothalamus servent de capteurs de glucose, et jouent donc un rôle critique dans le maintien de l'homéostasie de ce dernier en régulant la sécrétion du glucagon et des catécolamines [72, 73]. L'ouverture des canaux K_{ATP} de la substance grise protège contre la propagation d'une apoplexie généralisée après une brève hypoxie [23,41, 68, 69, 74].

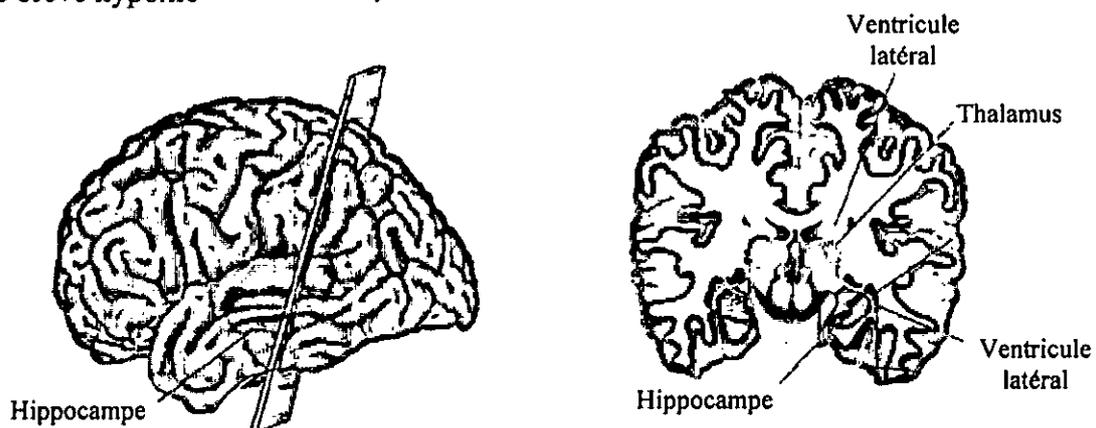


Fig. 14 : Structure du système neural central.

Dans les vaisseaux sanguins, l'activation des canaux K_{ATP} entraîne une vasodilatation, résultant d'une hyperpolarisation des cellules musculaires lisses, et joue donc un rôle dans la régulation du flux sanguin en régulant le tonus vasculaire (Fig. 15) [23, 35, 62, 75]

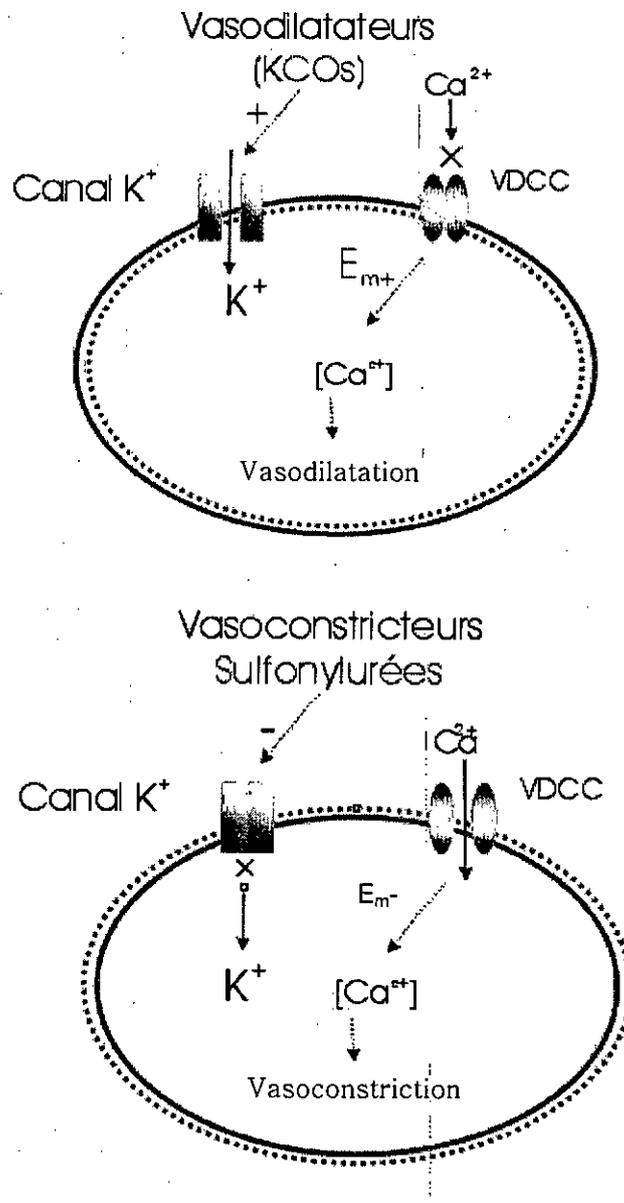


Fig.15 : Rôle des canaux K_{ATP} dans les cellules musculaires lisses.

Dans le système cardiovasculaire le canal K_{ATP} pourrait jouer un rôle protecteur, spécialement en cas d'hypoxie. Les canaux K_{ATP} sont activés lors de la diminution de la concentration de l'ATP, dont l'efflux de potassium s'oppose à la dépolarisation des cardiocytes, raccourcissant ainsi la durée du potentiel d'action [23, 41, 45].

Le phénomène de préconditionnement par lequel une première ischémie transitoire protège les cellules des dommages ischémiques induits par une seconde ischémie successive impliquerait, entre autre, l'activation des canaux K_{ATP} . La perturbation métabolique associée à l'ischémie initiale conduit à l'ouverture des canaux K_{ATP} qui permettent une repolarisation des cellules en les protégeant de la seconde atteinte ischémique [13, 41, 76, 77, 78, 79].

Les canaux K_{ATP} sont exprimés au niveau de la membrane des muscles squelettiques, dont ils jouent un rôle primordial dans l'exercice musculaire. La production du lactate provoque une diminution locale des concentrations d'ATP et du pH, ce qui résulte par la suite l'activation des K_{ATP} permettant de réduire l'excitabilité des fibres musculaires, et les protège d'un appauvrissement énergétique excessif en créant une dépolarisation membranaire qui s'oppose au potentiel d'action excitateur [23, 25, 43, 80, 81, 82].

Les canaux K_{ATP} sont aussi présents dans les cellules folliculaires entourant les ovocytes de Xénope, dont il semble que l'ouverture de ces canaux contrôle la sensibilité à la progestérone, et régule ainsi les processus de division cellulaire en hyperpolarisant l'ovocyte. Ces canaux K_{ATP} sont activés par les gonadotropines qui jouent un rôle essentiel dans la physiologie ovarienne [23].

En résumé, le canal K_{ATP} joue un rôle primordial dans les conditions physiologiques et pathologiques (Fig. 16) [41].

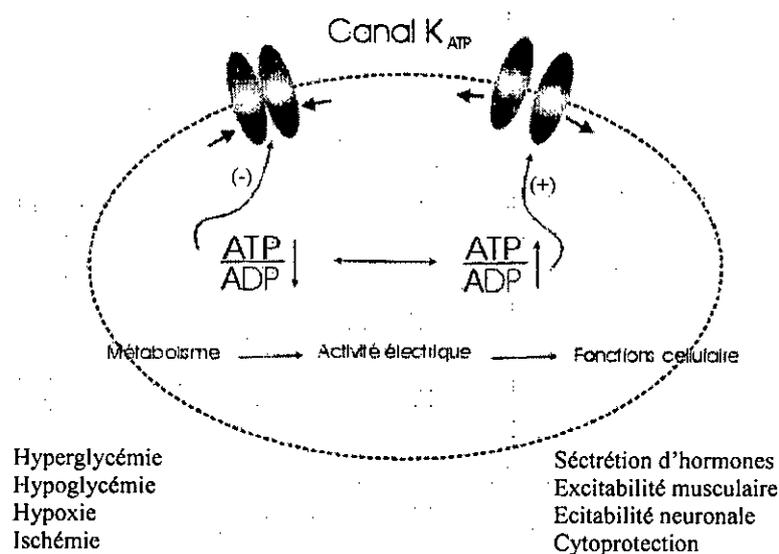


Fig. 16 : Rôle physiologique et pathologique des K_{ATP} .

II.1.1. Inhibiteurs et Activateurs des canaux K_{ATP} :

Les canaux potassiques ATP-dépendants sont la plus abondante classe des canaux ioniques qui a été largement étudiée, dont leur fonction peut être modulée par une variété de substances synthétiques ou de produits naturels, qui bloquent ou ouvrent le pore du canal, et par conséquent pourraient avoir des applications potentielles en thérapie [2].

III...2. Inhibiteurs des canaux K_{ATP}

Plusieurs agents chimiques bloquant le pore du canal K_{ATP} appartenant à diverses classes chimiques y compris les cations inorganiques, composés des ammoniums quaternaires, aminopyridines, la classe III des dérivés antiarythmiques et des toxines naturelles. L'inhibition du canal K_{ATP} est, aussi, assurée par des dérivés du sulfonylurée, tel que le glibenclamide et le tolbutamide, en favorisant la fermeture du pore du canal (Fig. 17). Selon leurs affinités préférentielles pour les canaux potassiques des différents organes, les sulfonylurées augmentent la durée du potentiel d'action cardiaque et pourrait augmenter les résistances périphériques vasculaires. Ils stimulent, par leur haute affinité vis-à-vis les cellules pancréatiques β , la sécrétion de l'insuline [25, 36, 83, 84, 85]. Le site de liaison des sulfonylurées se trouve sur la surface intracellulaire du domaine transmembranaire 2, et notamment sur les segments transmembranaires 14 et 15, ainsi que sur la boucle intracellulaire du segment transmembranaire 16 et une partie de la boucle cytosolique qui lie les deux domaines transmembranaires 1 et 2 [3, 10, 43, 86, 87].

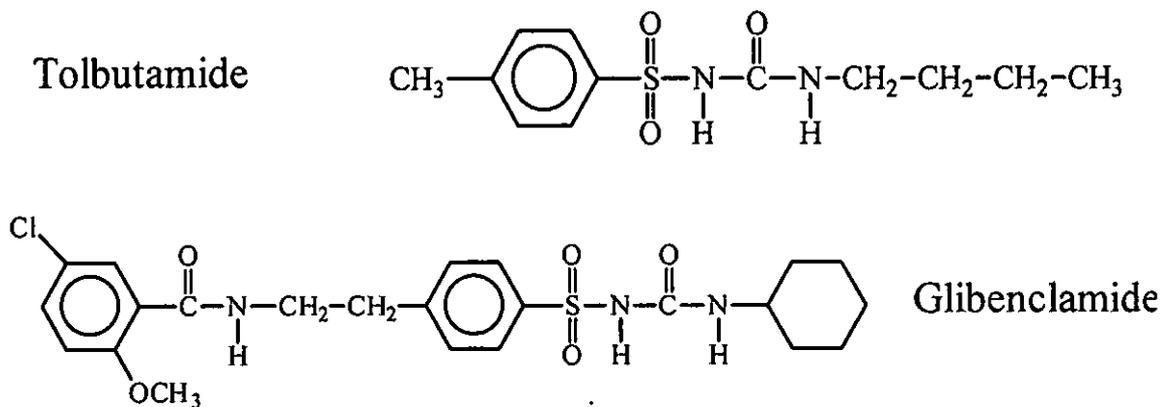


Fig. 17 : Formules développées de quelques sulfonylurées.

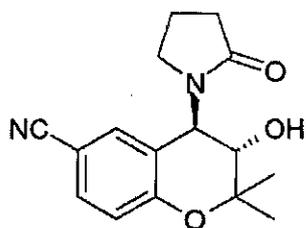
III...2. Activateurs des canaux K_{ATP} :

Le nombre d'agents possédant des propriétés activatrices des canaux potassiques ATP-dépendants a fortement augmenté au cours de ces dernières années: Ces composés sont susceptibles de constituer de nouveaux agents thérapeutiques utiles dans le traitement de très multiples pathologies en stimulant le flux des ions potassium à travers cette classe de canaux ioniques ^[88].

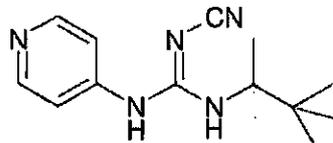
Les ouvreurs du canal potassique (KCOs) exercent leur effet sur les cellules sécrétoires, les neurones, les muscles lisses vasculaires et non vasculaires, les muscles cardiaques et squelettiques par l'ouverture du canal K_{ATP} et le changement du potentiel membranaire à travers l'inversement du potentiel de potassium et en réduisant l'activité électrique cellulaire. Ceci déclenche la fermeture des canaux calciques voltage-dépendants, ce qui entraîne la diminution de l'entrée du calcium. La chute de la concentration du calcium intracellulaire entraîne à son tour l'inhibition de la sécrétion d'insuline, et la relaxation des muscles lisses vasculaires ce qui entraîne une hypotension ^[88, 89]. Ils entraînent aussi le relâchement des muscles lisses autres que vasculaires tels que les muscles bronchiques, dont seulement les dérivés du benzopyran ont été profilés à la thérapie de l'asthme. D'une autre part les KCOs jouent, par leur action sur les canaux K_{ATP} , un rôle primordial dans le traitement de l'ischémie de reperfusion du cœur, dont il a été démontré que le prétraitement par les KCOs (Cromakalim et Diazoxide) augmente le niveau d'expression des protéines impliquées dans l'apoptose (Fig. 18) ^[10, 38, 43, 88].

Il a été suggéré que les sites de fixation des KCOs résident sur les SUR, dont ils exigent pour leur liaison l'hydrolyse de l'ATP et deux NBF, de même la région C-terminale des SURs peut être critique pour ces agents dont elle affecte l'affinité qui peut être variée avec l'isoforme des sous-unités SUR (SUR2B~SUR1>SUR2A) ^[38,47].

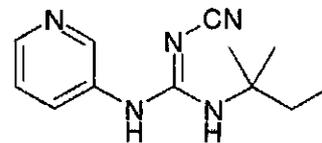
Il existe d'autres modulateurs endogènes des canaux K_{ATP} comme les prostacyclines, NO, EDHF, VIP, et CGRP qui ont montré une vasodilatation des muscles lisses vasculaires par l'ouverture des canaux K_{ATP} ^[23].



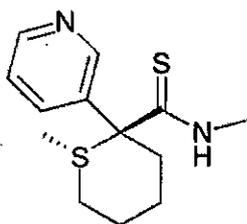
Cromakalim
(Benzopyrane)



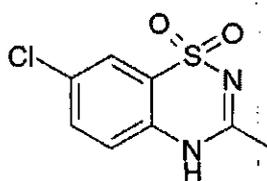
Pinacidil
(Cyanoguanidine)



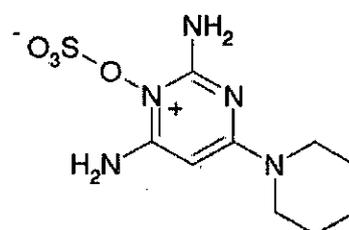
P1075



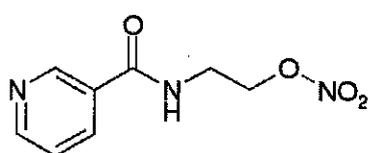
Aprikalim
(Spirocarbothioamide)



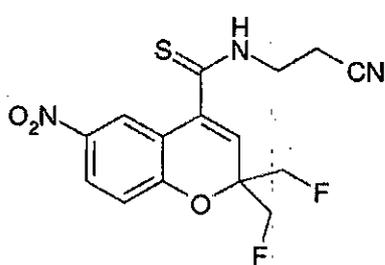
Diazoxide
(Benzothiadiazine)



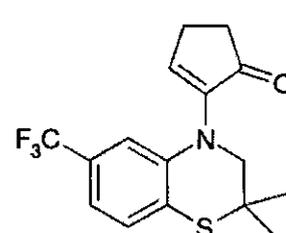
Sulfate de Minoxidil
(Pyrimidinsulfate)



Nicorandil
Pyridylnitrate



KC 399
Pyrimidinsulfate



Carbothioamide

Fig. 18 : Formules développées d'ouvriers potassiques.

Les ouvreurs des K_{ATP} sont des groupes hétérogènes de composés dérivés de plusieurs classes chimiques :

a. Cyanoganidines :

Le prototype de ces ouvreurs, présentant des propriétés hypotensives, est le Pinacidil d'où l'activité de ces analogues réside au R-(-) énantiomère. En revanche, le remplacement du groupement CN dans la séquence cyanoguanidine par d'autres groupes polaires ne change, presque, pas leur activité (Fig. 19) [88, 90].

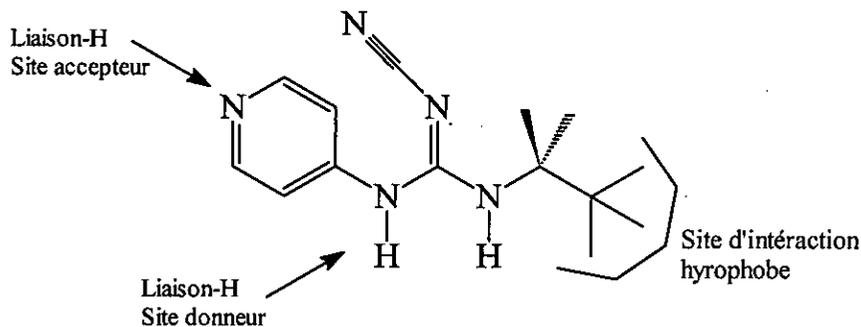


Fig. 19 : Structure moléculaire des Cyanoganidines.

b. Benzopyranes :

Le Cromakalim est le prototype de cette famille d'ouvreurs des canaux K_{ATP} . Cette molécule, présentant un effet vasodilatateur des muscles lisses vasculaires, contient deux carbones chiraux avec un groupement OH (alcool) en position 3 et un groupement pyrrolidine en position 4 qui sont arrangées en *trans*. L'activité sur les canaux K_{ATP} réside, essentiellement, dans l'énantiomère 3S,4R (Levcromakalim), d'où le groupement carbonyle de la séquence 4-pyrrolidinyl est considéré essentiel à l'activité biologique (Fig. 20) [88, 90, 91].

Le site de liaison des benzopyranes et cyanoguanidines est formé par les segments transmembranaires 16 et 17 du domaine transmembranaire 2, et une partie de la boucle intracellulaire liant les segments 13 et 14 [3, 86].

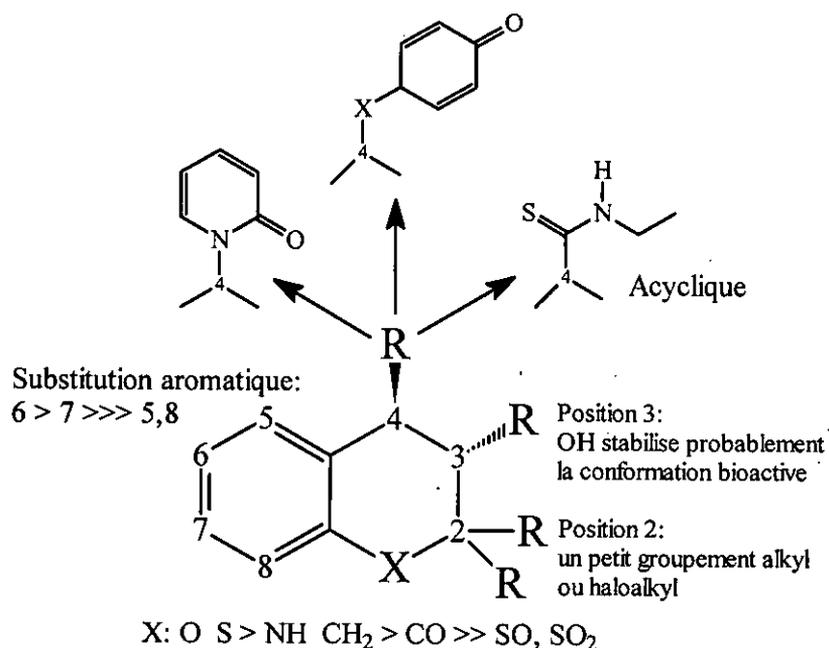


Fig.20 : Structure moléculaire des Benzopyranes.

De nombreux analogues des benzopyranes ont été proposés et étudiés notamment ceux substitués en position 4. Le prototype de cette classe est le BMS-180448 résultant d'une hybridation entre un analogue benzopyranique (cromakalim) et les cyanoguanidines, ce qui a conduit à des agents cardioprotecteurs en modulant les canaux K_{ATP} des cellules cardiaques (Fig. 21) ^[88].

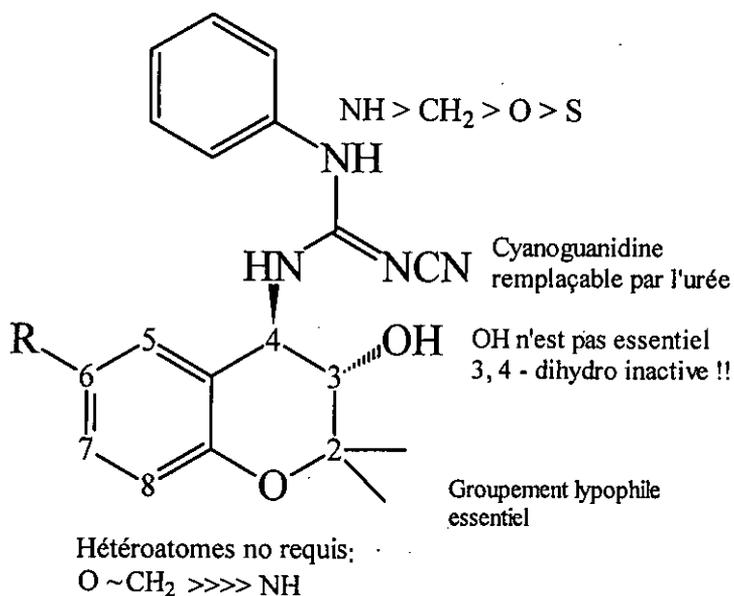


Fig. 21 : Structure moléculaire des Benzopyranylcyanoguanidines

D'autres analogues portent des fonctions diverses comme les sulfonylurées, les urées, les amides, les thiourées et les amides (Fig. 22) [6, 92, 93, 94].

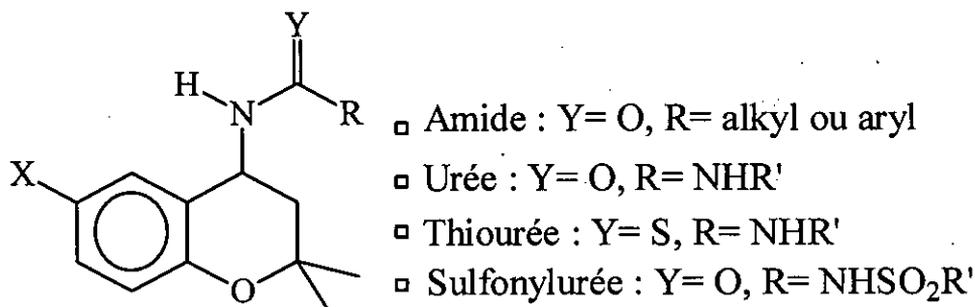


Fig. 22 : Structures générale d'analogues des benzopyranes.

Leur prototype est le Diazoxide qui a une structure chimique semblable à celle des diurétiques thiazidiques avec des propriétés pharmacologiques différentes. Il diffère des autres activateurs (KCOs) par plusieurs aspects dont son site de fixation sur les protéines SUR qui est localisé dans une autre région autre que le site des benzopyranes et cyanoguanidines. C'est le seul activateur qui se lie avec la même affinité avec les SUR1 et SUR2B en provoquant la relaxation des muscles lisses vasculaires, mais moins que le Cromakalim, ce qui entraîne une hypotension, et exerçant un effet inhibiteur sur la sécrétion d'insuline, processus qui est attribué à l'ouverture des canaux K_{ATP} des cellules β-pancréatiques (Fig. 23) [88].

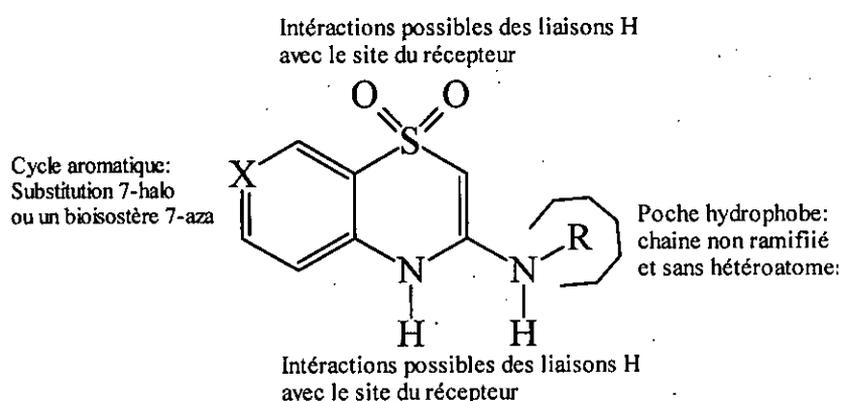


Fig. 23 : Structure moléculaire des Benzo- et pyrido-thiadiazines.

De nombreux analogues de Diazoxide ont été proposés et étudiés sur divers tissus présentant des propriétés pharmacologiques très intéressantes (pyridothiadiazines, benzothiadiazines portant des fragments sulfonylurées...) [5, 7, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102].

II. PARTIE

CHIMIQUE

II.1. Introduction :

Sachant que nos analogues de synthèse sont des dérivés résultant de la combinaison chimique de deux classes de molécules à activité déjà connue sur les canaux potassiques ATP-dépendants, benzopyranes et benzothiadiazines, nous décrivons dans ce qui suit quelques méthodes de synthèse de ces deux groupes de molécules.

II.1.1. Les différentes méthodes de synthèse des benzopyranes :

Il existe un nombre considérable de méthodes permettant l'accès aux dérivés du benzopyrane en raison de l'importance de cet hétérocycle dans les domaines biologiques et pharmaceutiques. Pour la synthèse des R/S-4-amino-3,4-dihydro-2,2-diméthyl-6-halogéno-2H-1-benzopyranes on utilise, généralement, le 2,2-diméthylchromène ou Chomanone. Ces groupes de molécules (chromène et chomanone) peuvent être obtenus par les différentes méthodes suivantes :

1. À partir du phénol qui, par sa réaction avec le 3-chloro-3-méthylbutyne :

Le phénol, par sa réaction avec le 3-chloro-3-méthylbutyne en présence d'acétone, K_2CO_3 et KI, donne un intermédiaire qui se cyclise en présence de l'o-dichlorobenzol pour donner le 2,2-diméthylchromène (Schéma 1) ^[91] ;

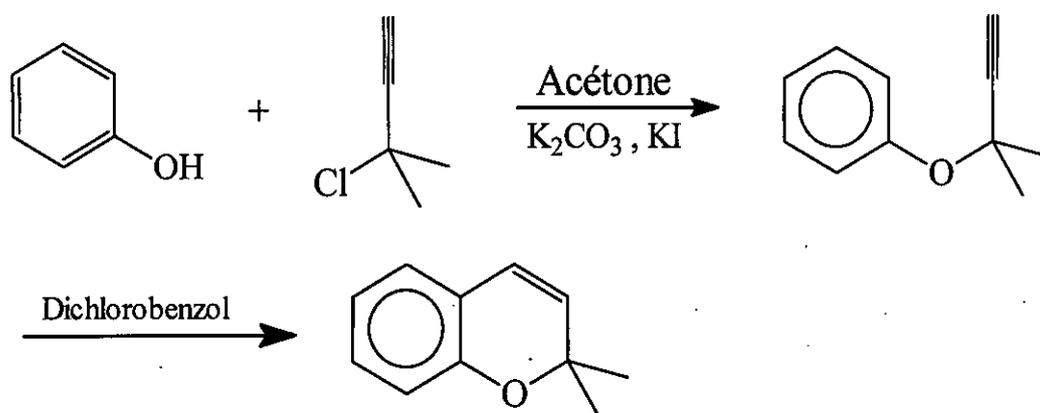


Schéma 1

2. À partir de salysaldéhyde et d'esters α , β -insaturés :

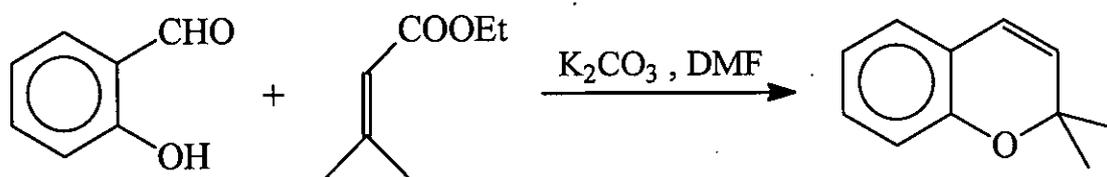


Schéma 2

C'est une réaction de condensation entre le salysaldéhyde et un ester α , β -insaturé. L'étape intermédiaire est une réaction de Michaël entre l'ion salysilate formé par la base K_2CO_3 , puis cyclisation de l'ion énolate formé par attaque sur la fonction aldéhyde et déshydratation. L'hydrolyse de l'ester α , β -insaturé résultant et la décarboxylation de l'acide formé fournit le cromène (Schéma 2) [43, 91].

3. À partir d'acétophénones :

La condensation d'un acétophénone avec l'acétone (ou cétone et aldéhyde en générale) en présence de pyrolidine fournit un 4-chromanone. La réduction de ce dernier par $NaBH_4$ donnant lieu à un 4-chromanol qui est déshydraté en chromène (Schéma 3) [43, 91].

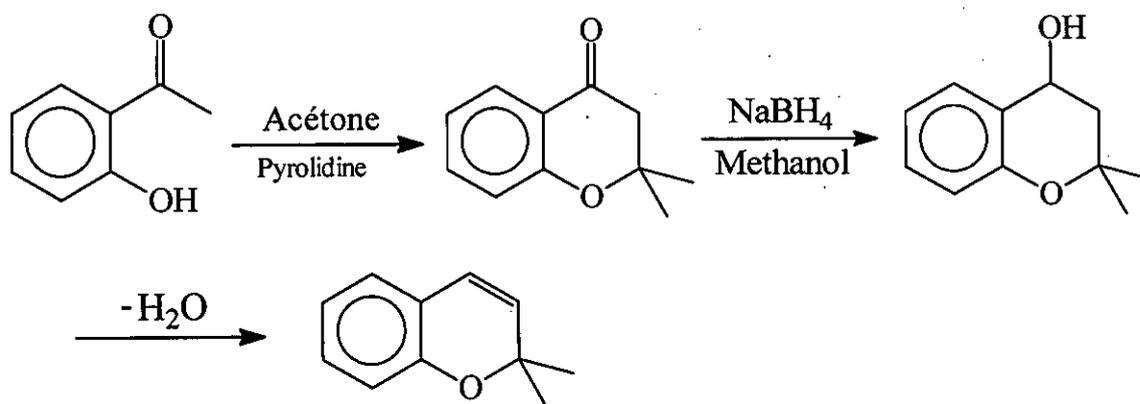


Schéma 3

4. À partir du phénol et des composés carbonylés α , β -insaturés:

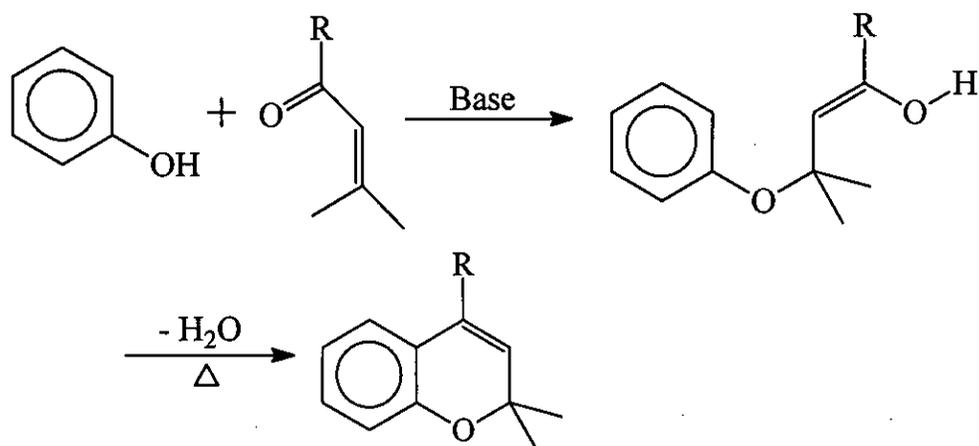


Schéma 4

En milieu basique, le phénol s'additionne sur les composés α , β -insaturés, et plus particulièrement les aldéhydes, selon la réaction de Michaël en formant un chrom-3-ène après cyclisation (Schéma 4)^[103].

5. À partir du phénol par réaction avec un chlorure d'acide α , β -insaturé :

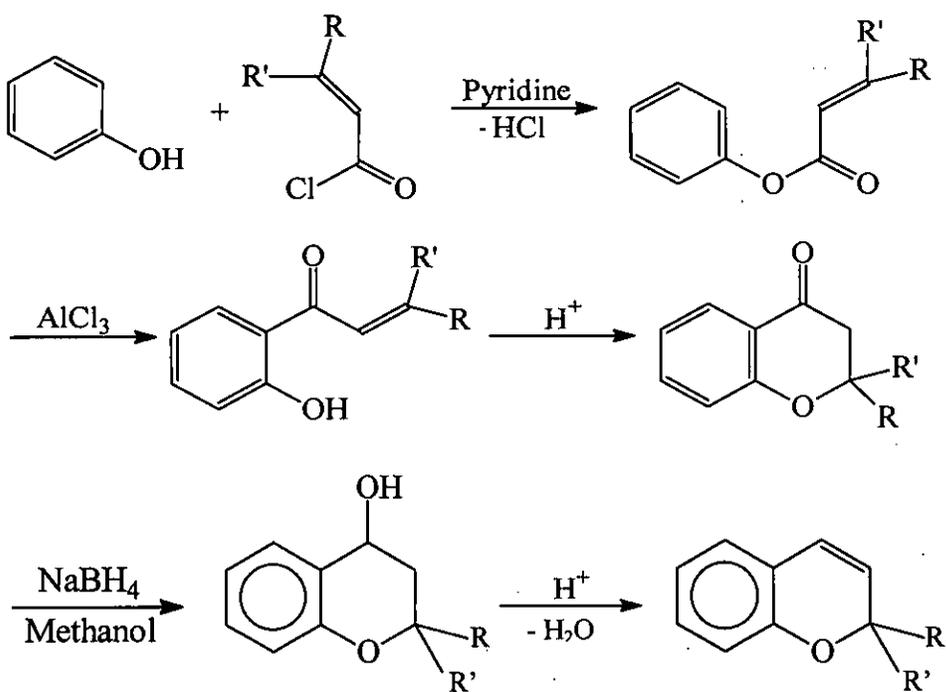


Schéma 5

Le phénol réagit facilement avec un chlorure d'acide α, β -insaturé donnant un ester. Ce dernier se réarrange selon Fries en présence d'un acide de Lewis tel que AlCl_3 pour donner un acétophénone substitué et α, β -insaturé qui se cyclise en milieu acide pour donner un 4-chromanone lequel est réduit en alcool et déhydraté en chromène (Schéma5) [103]

Le chromène est un intermédiaire important pour accéder aux dérivés du Cromakalim. Ce dernier par exemple est obtenu par epoxydation puis ouverture nucléophile de l'époxyde par l'anion du 2-pyrrolidinone (Schéma 6) [104]. De nombreux dérivés du Cromakalim ont été préparés ainsi.

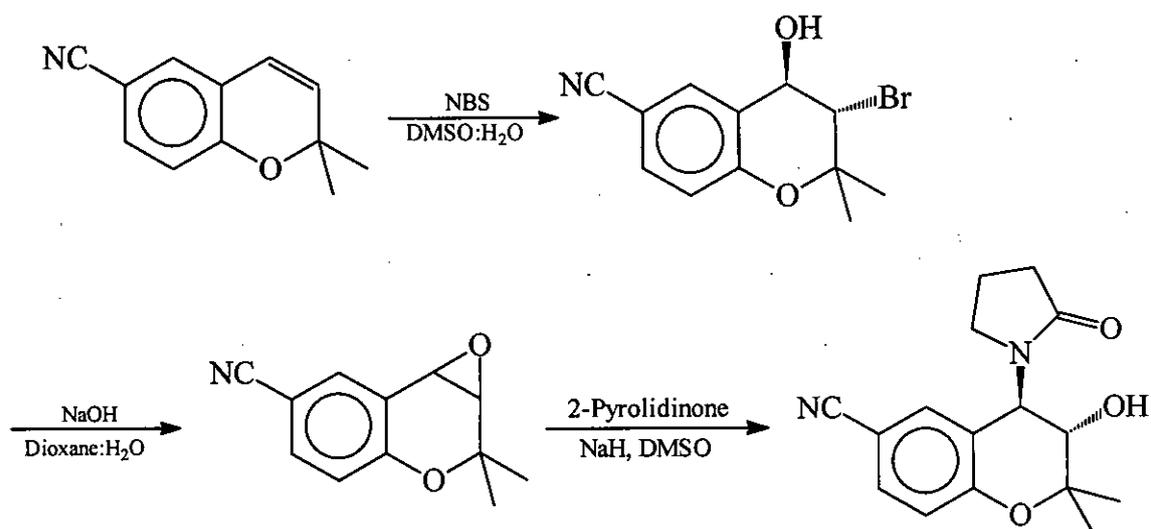


Schéma 6

Le 4-chromanol est lui aussi un intermédiaire clé pour accéder aux dérivés de dihydrobenzopyranes. En effet, la réaction de cet intermédiaire avec l'acétonitrile en milieu acide, selon Ritter, puis hydrolyse de l'acétamide substitué résultant, donne le 4-aminochromanone. Ce dernier a été utilisé pour accéder à des dihydrobenzopyranes portant en position 4 différentes fonctions telles que sulfonylurée, amide, urée, thiourée, carbonate (Schéma 7) [93, 94].

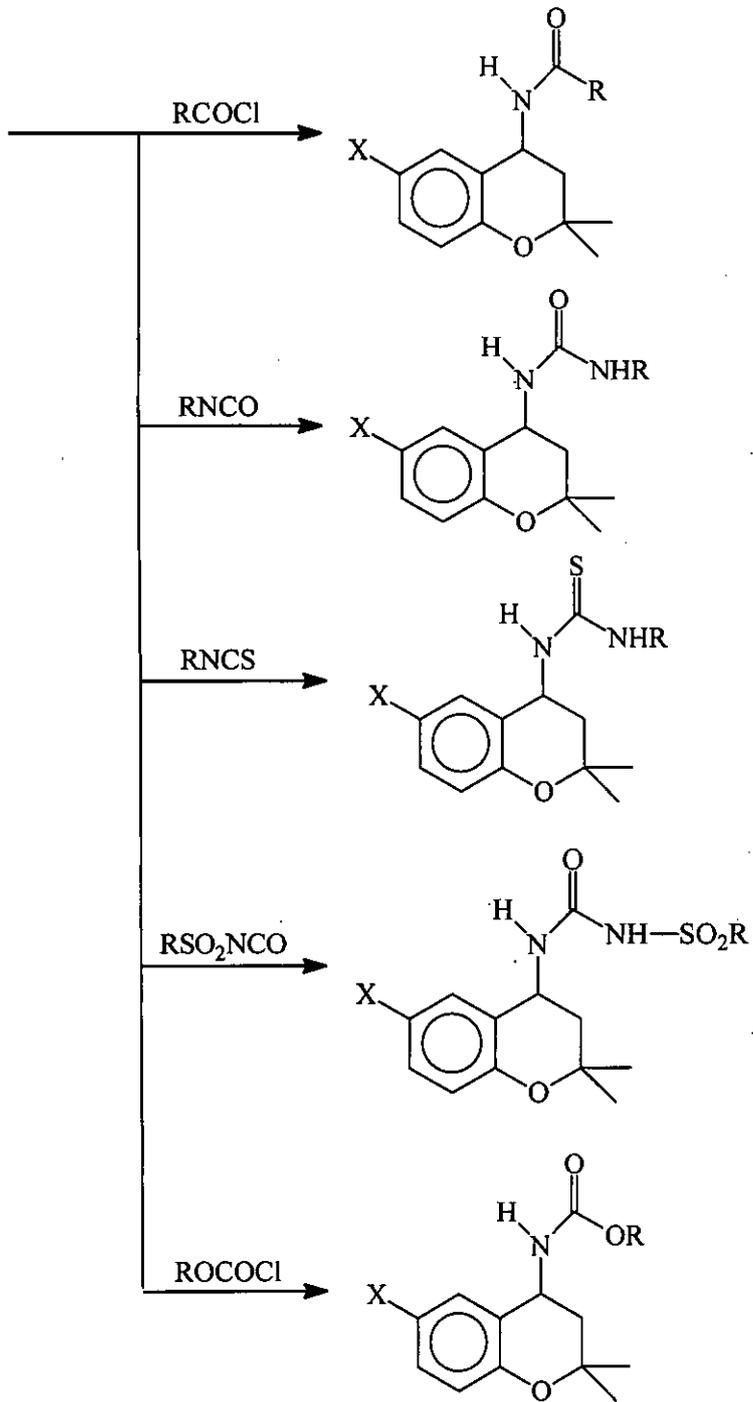
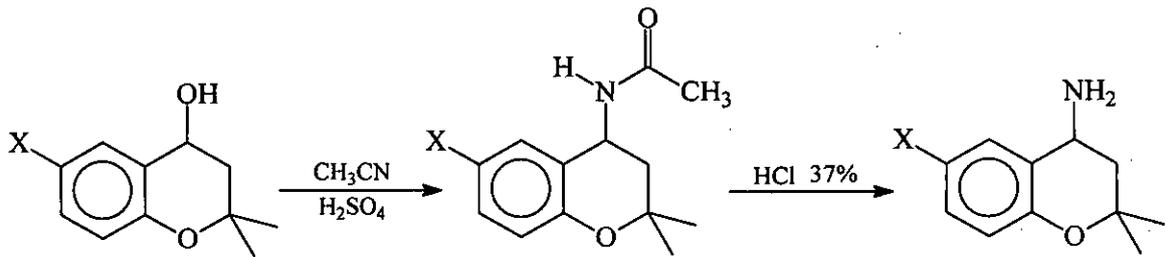


Schéma 7

II.1.2 Les différentes méthodes de synthèse des benzothiadiazines :

En raison de l'intérêt pharmacologique des dérivés de cet hétérocycle, il existe un nombre considérable de méthodes de synthèse. Le produit de départ utilisé, le plus souvent, pour la synthèse des 1,2,4-benzothiadiazines-1,1-dioxyde est l'*o*-aminobenzène sulfonamide, ce dernier peut être obtenu à partir de :

1. La réaction de l'ammoniaque liquide, ou l'ammoniaque dans un solvant organique (éther), avec le chlorure d'arylsulfonyle formé par action de l'acide chlorosulfonique sur l'aniline substituée (Schéma 8) ^[105, 106].

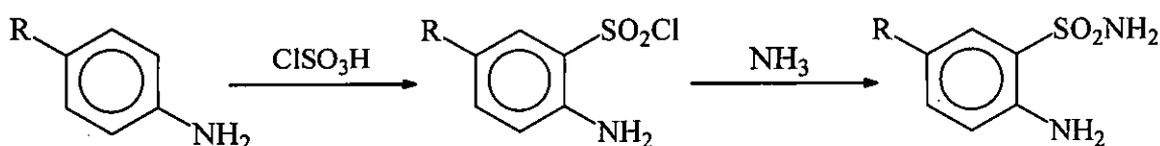


Schéma.8

2. L'hydrolyse d'un 3,4-dihydro-3-oxo-1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxyde résultant d'une cyclisation, selon Friedel-Craft (AlCl₃), de l'intermédiaire chlorosulfonylurée obtenue par action du chlorosulfonylisocyanate sur l'aniline substituée (Schéma 9) ^[107, 108].

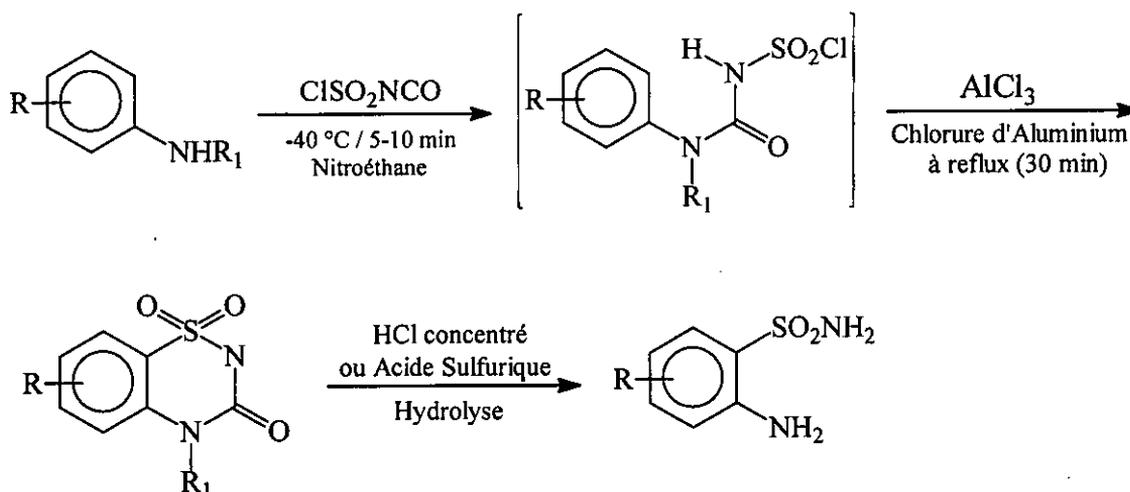


Schéma 9

3. La réaction d'un ortho-chloronitrobenzène substitué avec le benzylthiol, et oxydation du sulfure résultant par le chlore dans l'acide acétique aqueux donne chlorure d'arylsulfonyl qui est transformé en ortho-nitroarylsulfonamide par l'ammoniac concentré. La réduction de ce dernier par le fer ou l'étain en milieu acide donne l'ortho-aminoarylsulfonamide désiré (Schéma 10) [109, 110].

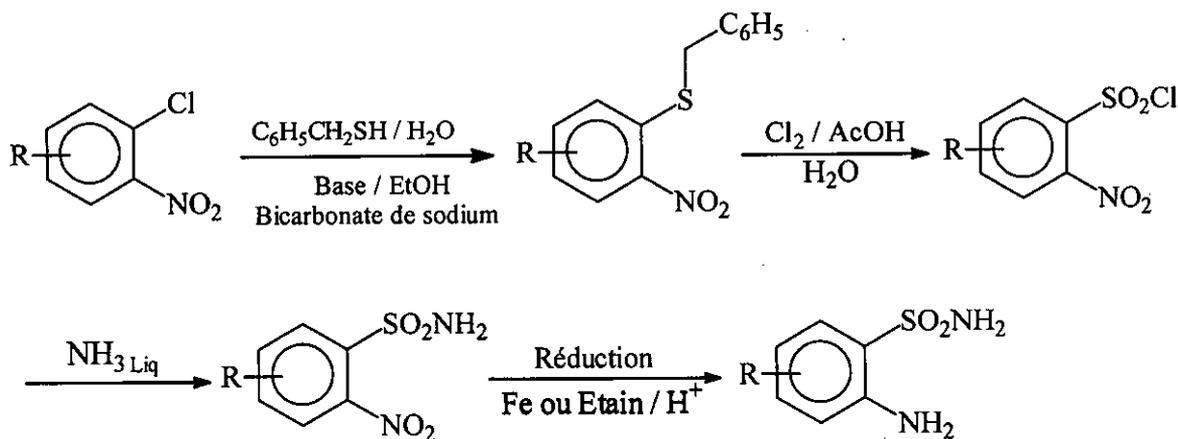


Schéma 10

La synthèse de l'hétérocycle 1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxyde peut être, ensuite, réaliser par une condensation du 2-aminobenzènesulfonamide avec :

1. L'anhydride carboxylique avec lequel on peut utiliser l'acide sulfurique ou la pyridine comme catalyseur de la réaction (Schéma 11) [101].

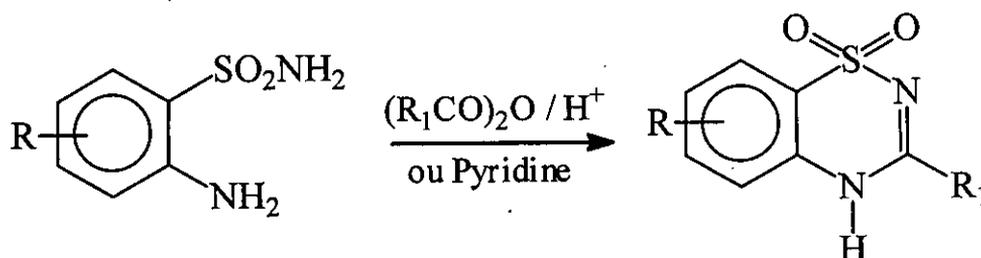
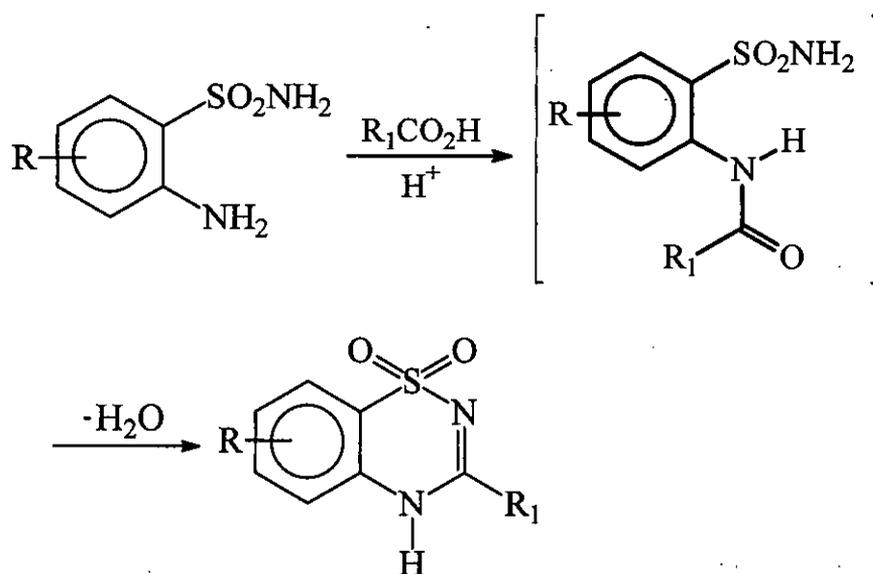


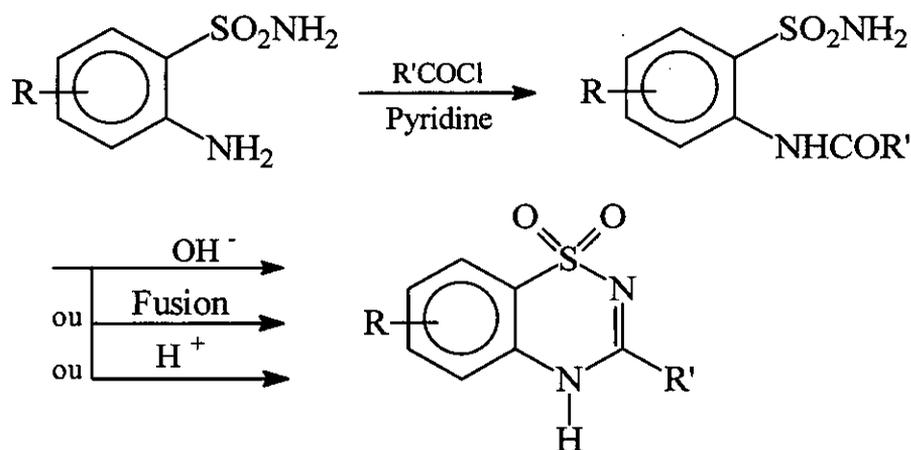
Schéma 11

2. L'acide carboxylique avec lequel on ajoute une quantité d'acide sulfurique concentré comme catalyseur de la réaction qui marche à reflux avec un excès d'acide (Schéma 12) [101, 106].



Notons que les deux réactions précédentes passent par la formation d'un amide intermédiaire, qui apparaît sous forme d'un précipité blanc puis disparaît en laissant place au produit final voulu ^[101].

3. Un chlorure d'acide avec lequel on peut utiliser la pyridine pour catalyser la réaction. L'amide intermédiaire peut être cycliser en milieux acide ou basique ou par fusion (Schéma 13) ^[101].



III. MODELISATION

MOLECULAIRE

III.1. Généralités :

La recherche et la synthèse de nouveaux composés chimiques et biochimiques sont, aujourd'hui, souvent associées à une étude par modélisation moléculaire. Cette technique est devenue, avec le développement important, au cours de ces dernières années, dans le domaine informatique et la chimie pharmaceutique théorique, un outil précieux dans la recherche pharmaceutique. Elle est utilisée dans la conception rationnelle et la détermination de la structure géométrique de nouveaux agents thérapeutiques, ainsi que l'évaluation de leurs propriétés physico-chimiques, qui ont permis aux scientifiques de mettre au point de nouvelles molécules bioactives et de prédire le comportement de leurs interactions avec l'organisme vivant. Elle a pour but, donc, de prévoir la structure, la réactivité chimique et les propriétés pharmacologiques des molécules ou de systèmes de molécules [111].

La modélisation moléculaire est un outil supplémentaire pour comprendre le comportement des systèmes mais ne remplace pas les méthodes expérimentales. Elle sert à simuler des systèmes moléculaires par des méthodes de calculs théoriques, telles que la mécanique quantique (QM), la dynamique moléculaire (DM), et la mécanique moléculaire (MM). Dans cette étude ces méthodes nous servons de support [72, 112].

III.1.1 Mécanique & dynamique moléculaire:

La prédiction de la structure électronique et de la géométrie d'un système se fait en calculant l'énergie totale du système et en minimisant cette énergie par rapport aux coordonnées électroniques et atomiques. Ces variables, électroniques et atomiques, peuvent être séparées dans la fonction d'onde du système selon l'approximation de Born-Oppenheimer, qui consiste à supposer que les noyaux, beaucoup plus lourds qu'un électron, se déplacent relativement lentement et peuvent donc être considérés comme fixes, les électrons gravitant autour d'eux, ce qui permet de découpler le mouvement de ces deux espèces et de résoudre l'équation de Schrödinger pour la fonction d'onde des électrons seuls [87, 11, 113].

$$\psi(\vec{r}, \vec{R}) = \psi_R(\vec{r})\phi(\vec{R})$$

Où $\psi(\vec{r}, \vec{R})$ est la fonction d'onde totale à n électrons et N noyaux ;

La fonction d'onde $\psi_R(\vec{r})$ ne dépend pas du mouvement des noyaux, mais seulement de leurs positions.

Dans cette approche l'énergie cinétique des noyaux peut être négligée, tandis que la répulsion entre les noyaux peut être considéré comme constante.

a. Mécanique moléculaire:

La mécanique moléculaire est une méthode permettant d'étudier la structure et le comportement des molécules. Cette technique, d'analyse conformationnelle qui permet, a priori, d'obtenir des résultats de géométrie et d'énergies moléculaires en se basant sur la mécanique classique, considère les atomes comme des sphères rigides (masses) ayant un rayon (r) et une charge déterminée reliées par des ressorts de différentes forces. Les valeurs de ces forces, provenant de données expérimentales de spectroscopie vibrationnelle, de bases de données cristallographiques (diffraction des rayons X), de la comparaison énergétique des différentes conformations d'une petite molécule, de données thermodynamiques et de calculs de chimie théorique (méthode *ab initio*), forment le champ de forces. Le calcul de l'ensemble de ces forces, selon les règles établies pour les oscillateurs harmoniques, permet d'obtenir l'énergie moléculaire et de déterminer la structure tridimensionnelle [30, 87, 114, 115, 116].

Les interactions entre les atomes sont fonction des énergies potentielles, qui se décomposent en une composante intramoléculaire (énergies de déformation harmoniques des liaisons, des angles de liaisons et d'angles dièdres), et une composante intermoléculaire décrivant les interactions entre atomes non liés (forces de Van der Waals, interactions électrostatiques, et liaisons d'hydrogène) [117, 118].

L'énergie totale (stérique) d'un système moléculaire s'exprime par la fonction analytique suivante :

$$E_{Tot} = \left[\sum_{\text{liaisons}} k_r (r - r_{eq})^2 + \sum_{\text{angles}} k_\theta (\theta - \theta_{eq})^2 + \sum_{\text{dièdres}} \frac{V_n}{2} (1 + \cos(n\varphi - \gamma)) \right] + \left[\sum_{i < j} \left[\frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 \epsilon_r r_{ij}} + \epsilon_{ij} \left[\left(\frac{r_{ij}^*}{r_{ij}} \right)^{12} - 2 \left(\frac{r_{ij}^*}{r_{ij}} \right)^6 \right] \right] \right]$$

Où :

- $(k_r, r_{eq}), (k_\theta, \theta_{eq}), (v_n, n\gamma)$ sont des termes constants caractérisant chaque type de liaison, d'angle de flexion, et d'angle dièdre respectivement;
- r, θ, φ sont les distances, angles de flexion et angles dièdres, respectivement, définissant le système étudié, et r_{ij} distances entre les atomes i et j ;
- r_{ij}^* et ϵ_{ij} sont des paramètres définissant l'interaction de van der Waals entre les deux atomes i et j tel que $(r_{ij}^* = r_i^* + r_j^*)$ et $\epsilon_{ij} = \sqrt{\epsilon_i - \epsilon_j}$.
- q_i et q_j sont les charges partielles sur les atomes i et j, définissant l'interaction de Coulomb ;
- ϵ_r est un paramètre représentant la constante diélectrique du milieu ;
- ϵ_0 est la constante diélectrique du vide.

Le premier terme de l'équation précédente représente l'énergie des interactions liées d'où :

$$E_{\text{elongation}} = \left[\sum_{\text{liaisons}} k_r (r - r_{eq})^2 \right]$$

- $E_{\text{elongation}}$ représente l'énergie d'élongation de deux atomes liés d'une distance r (Fig.24) ;

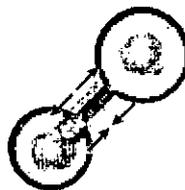


Fig. 24 : Liaison entre deux atomes.

$$E_{\text{flexion}} = \left[\sum_{\text{angles}} k_\theta (\theta - \theta_{eq})^2 \right]$$

- E_{flexion} est une énergie de flexion (déformation) de l'angle θ formé entre trois atomes (Fig. 25) ;

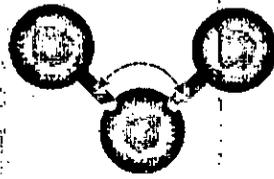


Fig. 25 : Angle de valence.

$$E_{\text{torsion}} = \left[\sum_{\text{angles dièdres}} \frac{v_n}{2} (1 + \cos(n\phi - \gamma)) \right]$$

- E_{torsion} correspond à l'énergie de rotation autour d'une liaison selon l'angle ϕ formé par quatre atomes (ou trois liaisons) consécutifs (Fig. 26).

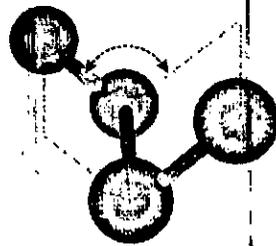


Fig. 26 : Angle dièdre.

Le deuxième terme regroupe les interactions non liées entre les atomes qui appartiennent à des molécules différentes ou qui sont liées par plus de trois liaisons covalentes.

$$E_{\text{vdw}} = \sum_{i < j} \epsilon_{ij} \left[\left(\frac{r_{ij}}{r_{ij}^*} \right)^{12} - 2 \left(\frac{r_{ij}}{r_{ij}^*} \right)^6 \right]$$

- E_{vdw} représente l'énergie de van der Waals, résultant des interactions entre deux atomes non liés à une distance déterminée ;

$$E_{\text{électrostatique}} = \left[\sum_{i < j} \left[\frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 \epsilon_r r_{ij}} \right] \right]$$

- $E_{\text{électrostatique}}$ représente l'énergie des interactions électrostatiques entre atomes non liés de charges q_i et q_j à une distance r_{ij}

La mécanique moléculaire a pour but de trouver la géométrie optimum d'un ensemble d'atomes, dont le principe consiste à modifier trois coordonnées cartésiennes par atome afin d'avoir la configuration de la molécule à l'état d'énergie minimum. Les forces sur les atomes, dans ce calcul, sont donc fonctions des positions atomiques.

$$E_p = f(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_i, \dots, \vec{r}_n)$$

Où \vec{r}_i représente le vecteur position de l'atome i .

La valeur de l'énergie stérique obtenue en mécanique moléculaire n'a aucun sens physique dans l'absolu ; C'est uniquement la comparaison entre deux valeurs obtenues pour deux conformations différentes qui peut être interprétée. En revanche la simplification considérable des calculs qui en résulte, permet de travailler sur des molécules de grande taille, telles que les macromolécules biologiques (protéines, acides nucléiques,...), ou sur des systèmes comportant un grand nombre de molécules.

b. Dynamique moléculaire :

La mécanique moléculaire permet de prévoir les coordonnées cartésiennes des atomes des différents systèmes moléculaires dans leurs états énergétiques minima, à 0K, c'est-à-dire sans la moindre vibration ni le moindre mouvement. Cette technique nous permet, donc, de simuler l'évolution des systèmes dans un intervalle de temps en picosecondes à une énergie et température (supérieure à 0K) fixes, ou en contrôlant le changement de ces dernières en se basant sur les lois de Newton de la mécanique classique. Elle fait, aussi, la démonstration des configurations stables, des états de transitions, et des propriétés thermodynamiques des systèmes ^[30, 114, 115, 119, 120].

La simulation en dynamique moléculaire consiste à une solution numérique étape par étape des équations classiques de mouvement, qui, pour un simple système, peuvent être écrites ^[87, 121] :

$$m_i \ddot{\vec{r}}_i = \vec{f}_i \quad , \quad \frac{\partial^2 \vec{r}_i}{\partial t^2} = \frac{\vec{f}_i}{m_i}$$

Où \vec{f}_i est le vecteur force agissant sur l'atome i , usuellement, dérivée de l'énergie potentielle $U(r^N)$ (où $r^N = r_1, r_2, \dots, r_N$ représente la série complète des coordonnées atomiques $3N$), m_i est la masse de l'atome i , $\vec{\gamma}_i$ est son vecteur d'accélération, et \vec{r}_i son vecteur de position.

A tout instant, l'énergie totale des systèmes f_i , ou énergie interne, est la somme des énergies potentielles d'interaction entre les atomes, et des énergies cinétiques, qui donnent la température, de tous les atomes.

$$\left(f_i = - \left(\frac{\partial U}{\partial r_i} \right) \right)$$

A une température donnée, une vitesse initiale est attribuée à chaque atome, dont on peut calculer, à intervalles de temps réguliers, l'accélération de chaque atome due aux forces, sa nouvelle vitesse, et sa nouvelle position donnée par : $v_i \cdot \delta t$ où v_i est la vitesse de l'atome i , et δt est l'incrément de temps.

Chaque atome comporte trois composantes de position et trois composantes de vitesse, soit six degrés de liberté. Grâce à toutes ces composantes il est possible d'évaluer l'énergie cinétique selon la formule :

$$E_C = \sum_{i=1}^N \frac{|P_i|^2}{2m_i}$$

Où P_i est la quantité de mouvement ($m_i v_i$) de l'atome i , m_i est sa masse atomique, et v_i sa vitesse instantanée.

La température est définie à partir de l'énergie cinétique par la formule :

$$E_C = \frac{k_b T}{2} (3N - N_C)$$

Où $(3N - N_C)$ est le nombre de degrés de liberté de la vitesse, N_C est le nombre total de contraintes internes indépendantes, N_C est compris entre 3 et 6 si les translations et les rotations globales sont empêchées.

III.1.2 Méthodes quantiques :

Ces méthodes sont basées sur le calcul des orbitales moléculaires (OM). Leur complexité augmente rapidement avec le nombre d'électrons dont les principales variantes sont ^[113, 114, 115] :

III.1.2.1. Les méthodes du champ auto cohérent (Self Consistent Field, SCF) :

Ces méthodes prennent en compte les électrons σ , et reposent sur des calculs plus élaborés que la méthode de Hückel. Les calculs pour ces méthodes commencent par une estimation des fonctions décrivant les orbitales électroniques et les répulsions entre les électrons d'où elles prennent en considération les énergies de répulsion dans les solutions de l'équation de Schrödinger.

On distingue deux variantes suivant la manière dont les termes d'énergie électronique sont calculés :

a. Méthodes semi empiriques:

Pour ces méthodes quantiques les termes énergétiques les plus difficiles à calculer sont estimés à partir de données expérimentales. Les calculs semi empiriques permettent de résoudre l'équation de Schrödinger, avec quelques approximations, pour décrire les propriétés électroniques des atomes et des molécules ^[115, 122].

Pour simplifier et réduire ces calculs, les méthodes semi empiriques utilisent plusieurs approximations qui consistent à :

- Effectuer les calculs, uniquement, pour les électrons de valences ;
- négliger les intégrales de certaines interactions ;
- utiliser des fonctions fondamentales, standard et non optimisées, pour les orbitales électroniques ;
- utiliser les paramètres dérivés de l'expérience (ces paramètres expérimentales éliminent l'exigence de calculer certains paramètres quantitatives et de corriger les erreurs résultant des approximations).

Selon la nature des approximations utilisées, on distingue plusieurs variantes qui sont :

▪ **La méthode de Hückel :**

C'est la plus simple de toutes. Elle ne prend en compte que les électrons π , et utilise des approximations assez draconiennes. Malgré cela, elle permet d'interpréter une grande part de la réactivité chimique ^[115, 122] ;

▪ **Méthode CNDO (Complète Neglect of Differential Overlap) :**

La méthode CNDO est la plus simple des méthodes NDO (Neglect of Differential Overlap). Cette méthode, qui utilise uniquement les orbitales de valence, est utilisée parfois pour donner une estimation initiale aux calculs *ab initio* des petits hydrocarbures. Pratiquement tous les calculs CNDO sont réellement effectués en utilisant la méthode CNDO/2, résultant d'une amélioration de la méthode originale CNDO/1 ^[115, 122].

▪ **Méthode INDO (Intermediate Neglect of Differential Overlap) :**

La méthode INDO a été dans un premier temps utilisée pour les systèmes organiques. Bien qu'elle ait été remplacée, aujourd'hui, par des méthodes plus exactes, cette dernière peut être utilisée pour donner une estimation initiale aux calculs *ab initio* ^[115, 122].

▪ **Méthode MINDO (Modified Intermediate Neglect of Diatomic Overlap) :**

Il existe trois méthodes MINDO (modified intermediate neglect of differential overlap): MINDO/1, MINDO/2, et MINDO/3. La méthode MINDO/3 est de loin la plus fiable, elle donne des résultats qualitatifs pour les molécules organiques. Cependant son usage est remplacé aujourd'hui par des méthodes plus exactes telles que la méthode AM1 (Austin Model 1) et PM3 (Parameterization method 3). La méthode MINDO/3 est parfois utilisée pour donner une estimation initiale aux calculs *ab initio* ^[115, 122].

▪ **Méthode ZINDO (Zerner's INDO) :**

La méthode ZINDO, appelé aussi la INDO spectroscopique, est une amélioration de la INDO dans le but de produire des résultats de spectres électroniques. La ZINDO est utilisée également pour la modélisation des systèmes de métaux de transition bien qu'elle soit peu utilisée pour les métaux. Cette méthode permet de bien prédire les transitions UV en excluant les métaux ayant un nombre d'électrons. En effet, la ZINDO ne donne pas de bons résultats lorsqu'elle est utilisée pour l'optimisation géométrique ^[115, 122].

▪ **Méthode MNDO (Modified Neglect of Diatomic Overlap) :**

Utilisée pour les différentes molécules organiques qui contiennent des éléments appartenant aux périodes I et II du tableau périodique, en excluant les métaux de transition, cette méthode réalise une optimisation moléculaire en se basant sur les propriétés électriques, et en calculant l'énergie totale et l'enthalpie de formation. Cette méthode est incorporée dans une large famille de programmes semi-empiriques. La méthode MNDO/*d* est une variation la méthode MNDO, donnée par une formulation équivalente qui inclut les orbitaux *d* en améliorant la prédiction de géométrie ^[115, 122].

▪ **Méthode AM1 (Austin Model 1) :**

C'est une amélioration de la MNDO, et l'une des méthodes les plus précises et les plus populaires pour la modélisation des composés organiques. Selon la nature des systèmes étudiés et les informations désirées, cette méthode nous permet de réaliser des calculs meilleurs que ceux de la MNDO sur des composés contenant simultanément l'oxygène et le nitrogène et de prédire l'énergie de formation de différents systèmes ^[115, 122].

Le tableau 2 montre les éléments qui peuvent être traités par la méthode semi empirique AM1 ^[115].

H																			He
Li	Be											B	C	N	O	F	Ne		
Na	Mg											Al	Si	P	S	Cl	Ar		
K	Ca										Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr		
Rb	Sr										Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe		

Tableau 2 : différents éléments qui peuvent être traités par la méthode AM1.

▪ **Méthode PM3 (Parameterization method 3) :**

La méthode PM3 (Parameterization method 3) utilise presque les mêmes équations que la méthode AM1 avec quelques améliorations de paramètres. Actuellement cette méthode est largement utilisée pour les systèmes organiques. La PM3 donne des résultats plus exacts que la AM1 pour les calculs des angles de liaison hydrogènes, mais la méthode AM1 peut servir pour un calcul plus correct des énergies de liaisons hydrogènes ^[115, 122].

b. Méthodes *ab initio* :

Tous les termes énergétiques sont calculés, les temps de calcul étant alors très longs. C'est une forme de la mécanique quantique pour laquelle chaque orbitale est calculée comme une somme d'une série de fonctions géométriques primitives. Pour le calcul des interactions de plusieurs fonctions d'ondes des orbitales, les calculs *ab initio* peuvent donner des résultats très précis ^[115, 122, 123].

III.1.3. Méthodes basées sur la théorie de la fonctionnelle de densité (Density Functional Theory, DFT) :

La théorie de la fonctionnelle de densité est l'une des techniques les plus largement utilisées pour le calcul de la structure moléculaire qui permet d'obtenir un meilleur accord avec les résultats expérimentaux. Ces méthodes utilisent une expression de l'énergie électronique ϵ de la molécule en fonction de la densité électronique (ρ), elle-même fonction de la position de l'électron \vec{r} ^[87, 113, 123].

$$E = G[\rho(\vec{r})]$$

L'énergie est donc une fonction de fonction, c'est-à-dire une fonctionnelle de \vec{r} . L'énergie exacte de l'état fondamental d'une molécule à (n) électrons est donc :

$$E[\rho] = E_C + E_{P;e,N} + E_{P;e,e} + E_{XC}[\rho]$$

Où E_C représente l'énergie cinétique totale des électrons, $E_{P;e,N}$ l'énergie potentielle électron-noyau, $E_{P;e,e}$ énergie potentielle électron-électron et $E_{XC}[\rho]$ l'énergie d'échange-corrélation, qui prend en compte tous les effets dus au spin.

Le temps de calcul, pour cette méthode, croît comme N^3 pour les algorithmes standard, N étant le nombre d'atomes du système, ce qui limite grandement son usage pour de larges systèmes.

III.1.4. Méthodes Monte Carlo :

Cette méthode repose sur un l'algorithme, de Monte Carlo-Metropolis, permettant d'échantillonner l'espace des différentes conformations moléculaires. La générations des différentes configurations est basée sur les déplacements aléatoires des atomes, dont on part d'une conformation moléculaire donnée pour arriver à une autre conformation servant comme point de départ pour le prochain déplacement aléatoire des atomes, à condition que la différence d'énergie (ΔE) entre cette dernière et la conformation précédente est négative, ou la valeur $e^{-\Delta E/kBT}$ est compris dans un intervalle de $[0,1]$, sinon on reprend la première [115, 122]

III.1.5. Logiciels utilisés en modélisation moléculaire :

La plupart des méthodes de calculs discutés dans cette partie de modélisation moléculaire sont implémentées dans plusieurs logiciels. Le choix de logiciel est lié essentiellement à sa robustesse, efficacité, fonctionnalité, et son coût.

Les logiciels les plus utilisés en modélisation moléculaire sont les suivants^[122] :

- **Alchemy :**

Alchemy 2000 (version 2.05) est une interface graphique pour des calculs de mécanique moléculaire et semi-empiriques. Les différents calculs peuvent être réalisés en utilisant le champ de force Tripos ou en appelant les programmes MM3 et MOPAC encastrés dans Alchemy.

- **Chem 3D :**

Chem 3D (version 5.0) est un programme de modélisation moléculaire pour PC et Macintosh. Ce dernier peut exécuter des calculs en utilisant les méthodes MM2 et Hückel étendues. Chem 3D est aussi utilisé comme interface graphique pour MOPAC ou Gaussian.

- **GAMESS :**

GAMESS (general atomic and molecular electronic structure system) inclut les programmes ab initio et semi-empiriques, dont l'usage est très répandu pour les calculs ab initio. En effet, GAMESS est un logiciel libre de qualité qui est très utilisé par les chercheurs académiques.

- **Gaussian :**

Gaussian incorpore probablement la gamme la plus large de fonctionnalités pour tout code ab initio. Ce programme inclut quelques méthodes semi-empiriques (AM1, PM3, ZINDO), des méthodes de mécanique moléculaire et un grand nombre de DFT. Gaussian est largement utilisé pour prédire les propriétés des molécules.

- **Logiciels semi-empiriques :**

Les trois programmes semi-empiriques AMPC, AMSOL, et MOPAC ont la même origine. Ils ont des fichiers d'entrée/sortie similaires alors qu'ils ont été développés pour des buts différents. AMSOL inclut en plus l'effet de solvant. AMPC est le seul qui inclut la méthode SAM1. MOPAC est le plus robuste, il peut calculer un grand nombre de propriétés moléculaires.

▪ **HyperChem :**

HyperChem (version 7.0 Pro) est une interface graphique avec des programmes incorporés pour différents calculs et visualisations moléculaires (Fig. 27). L'HyperChem est le plus utilisé sur les PCs, incorporant des programmes de mécanique moléculaire, semi-empiriques et *ab initio* qui peuvent être utilisés pour réaliser des calculs de fréquences vibrationnelles, des états électroniques et de transition, mécanique moléculaire et quantique, dynamique moléculaire, et des simulations Monte Carlo. Les champs de forces disponibles pour les calculs de mécanique moléculaire sont : MM+, OLPS, BIO, et AMBER. De plus, les méthodes semi-empiriques incluses sont : EH, CNDO, INDO, MINDO/3, ZINDO, MNDO, AM1, et PM3. Les ZINDO/S, MNDO/d, et PM3 sont aussi disponibles [115, 122].

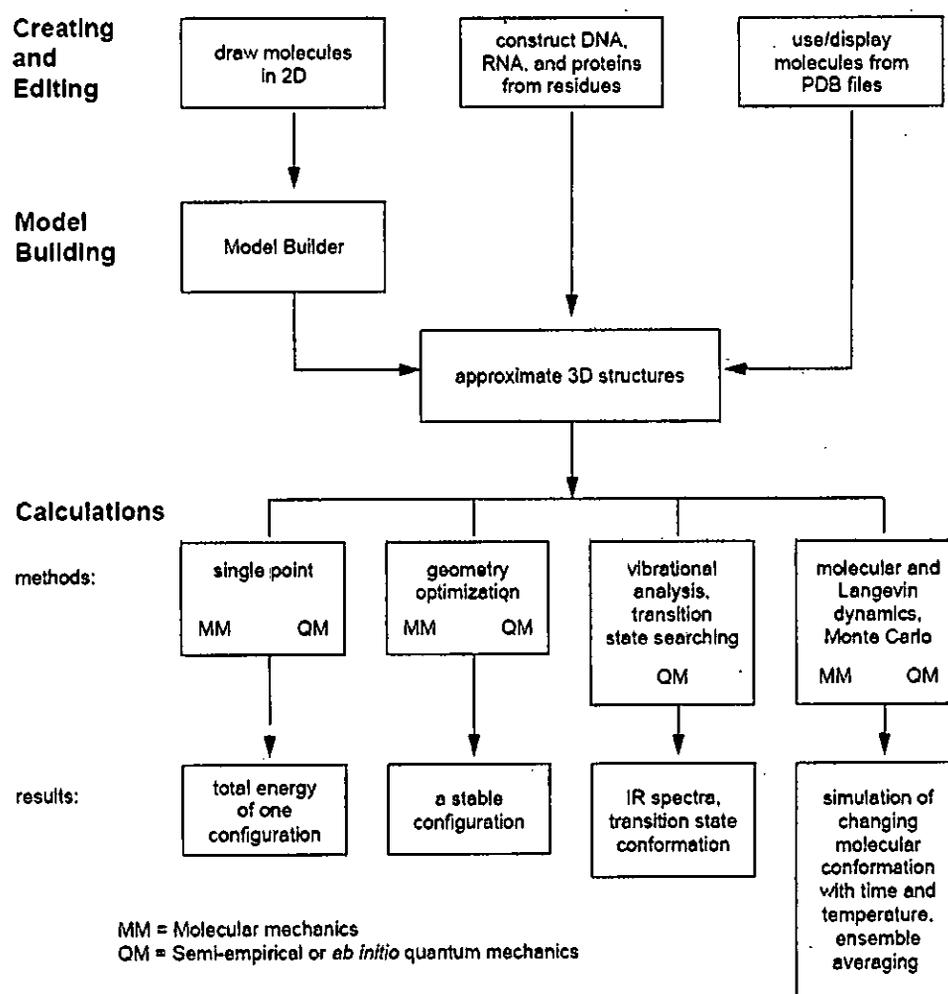


Fig. 27 : Organigramme détaillé des différentes méthodes utilisés par l'HyperChem.

B. PARTIE

PRATIQUE

I. SYNTHÈSE

ORGANIQUE

I.1. Démarche rétrosynthétique :

L'objectif de ce travail repose sur la synthèse d'analogues de dihydrobenzopyrannes portant un groupe benzothiadiazinyl-1,1dioxyde en position 4 (Schéma 14).

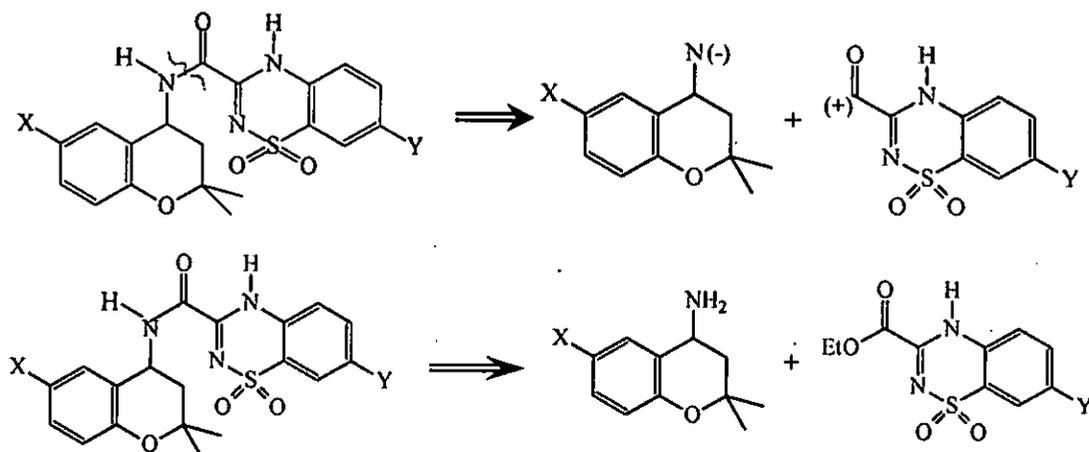


Schéma 14

Ces hybrides, résultent d'une association moléculaire de deux molécules prototypes différentes (benzopyrane et benzothiadiazine). Elles sont obtenues par des méthodes très utilisées en pharmacomodulation qui consiste à développer, une simple modification structurale, des analogues de plus en plus complexes du prototype.

I.2. Remarques générales :

Toutes les réactions ont été effectuées à reflux (40 C°) dans de la verrerie séchée à l'étuve. Les solvants organiques et certains réactifs sont rapportés dans le tableau suivant :

Produits	Utilisation
Acétate d'éthyle	Phase mobile (CCM)
Hexane	Phase mobile (CCM)
Ether de pétrole	Solvant
Dichlorométhane	Solvant de réaction
Diméthylsulfoxyde deutéré (DMSO-d ₆)	Solvant (RMN)

Tableau 3 : Réactifs et solvants organiques utilisés.

I.3. Méthodes d'analyses et matériels :

Pour révéler et confirmer la structure de nos analogues nous avons utilisé les méthodes d'analyse physico-chimiques suivantes :

1. La chromatographie sur couche mince a été effectuée sur des plaques d'aluminium recouvertes de gel de silice (mm) 60-F₅₂₄ (MERCK).
2. Les produits en chromatographie sur couche mince ont été révélés à la lampe UV à 245 nm.
3. Les spectres infrarouges (IR), qui nous donnent des bandes de vibrations caractéristiques aux groupements fonctionnels, ont été obtenus en phase solide sur des pastilles contenant 2% de l'échantillon dans le KBr, avec un spectromètre FTIR-8400 (SHIMADZU).
4. Les spectres de résonance magnétique nucléaire (¹H), qui nous permettent de localiser les différents types de protons, ont été enregistrés à température ambiante avec un appareil BURCKER à 500 MHz, pour lequel les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm.

Les abréviations éventuelles pour la description des spectres sont les suivantes :

s : singulier, d : doublet, t : triplet, m : multiplet.

5. L'analyse élémentaire (microanalyse), qui nous permet de confirmer la formule brute en donnant les pourcentages des éléments C, H, N, et S, a été réalisée par un analyseur élémentaire Carlo-Erba EA 1108.
6. Les points de fusion ont été pris à l'aide d'un banc KOFLER après étalonnage.

I.4. Mode opératoire :

Le développement de nos molécules de synthèse repose sur une simple réaction chimique qui consiste à former, en une seule étape, une fonction amide à partir d'une amine primaire et un ester (Schéma 15).

Une solution de l'amine A (1g) a été dissoute dans 20 ml de dichlorométhane, l'ester E (1.1eq) et la pyridine (1eq) ont, ensuite, été additionnés. Le mélange réactionnel a été agité pendant 2 heures à 40-45 C°.

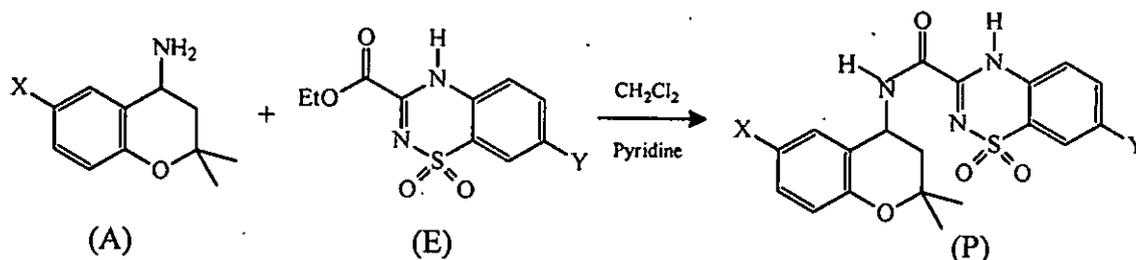


Schéma 15

L'état d'avancement de la réaction a été suivi par chromatographie sur couche mince de gel de silice, en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane (1 : 1). Le produit final a été lavé par un minimum d'éther de pétrole après évaporation du solvant à l'évaporateur rotatif puis séché.

I.5. Analyses spectrométriques :

La nomenclature des différentes molécules synthétisées (Fig. 28) est régie par des conditions internationales définies par la commission de l'IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry).

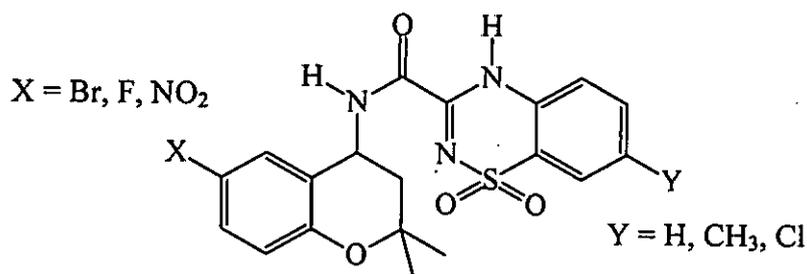


Fig. 28 : structure générale des molécules cibles.

La spectroscopie de résonance magnétique nucléaire du noyau du carbone 13 a déjà été utilisée sur la 1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxyde, dans le but d'identifier les formes tautomères sous lesquelles existe cet hétérocycle en solution. En effet la 1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxyde peut exister sous deux formes tautomères I et II (Fig. 29).

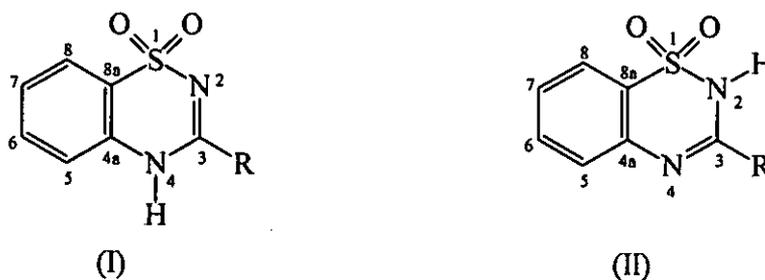


Fig. 29 : formes tautomères des benzothiadiazines.

D'après Jakobsen et Coll, la forme tautomère prédominante en solution de DMSO est la forme I où l'hydrogène se trouve lié à l'azote 4.

Les méthodes d'analyse utilisées pour cette étude nous ont permis de confirmer la structure des composés synthétisés.

La formule brute a été confirmée par analyse élémentaire dont les résultats obtenus expérimentalement ont donné des pourcentages similaires à ceux calculés théoriquement.

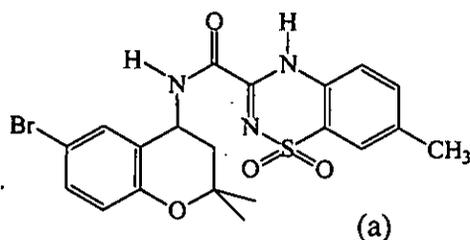
Les spectres infrarouges (Annexe A) ont montré des bandes de vibration caractéristiques des groupements fonctionnels communs entre les différents composés synthétisés et qui sont présentés comme suit :

- des bandes entre 1700 et 1720 Cm^{-1} caractérisant les vibrations d'élongation de la liaison ($\text{C} = \text{O}$) de la fonction amide.
- des vibrations d'élongation localisées entre 1270 et 1155 Cm^{-1} déterminant la fonction (SO_2).
- des vibrations d'élongation de la liaison ($\text{N} - \text{H}$) localisées entre 3314 et 3425 Cm^{-1} .

A partir de la structure des composés cibles (Fig. 28) nous constatons qu'ils existe trois types de protons ; les protons aromatiques (CH_{arom}), les protons aliphatiques (CH), et les protons du groupement (NH). Les spectres RMN du proton (Annexe A) des différents composés montrent que les signaux des protons aromatiques apparaissent entre 6.75 et 8.10 ppm, alors que ceux des protons aliphatiques apparaissent entre 1.25 et 5.30, selon leur localisation sur le cycle pyranique. Les protons du groupement (NH) présentent des signaux entre 9.55 et 9.70, qui ont été détectés en réalisant le spectre avant et après addition de quelques gouttes de D_2O , dans le but de les faire disparaître.

R/S-3-[(6-bromo-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-benzopyran-4-yl)aminocarbonyl]-4H-7-methyl-benzothiadiazine 1,1-dioxide (a).

- Poudre blanche
- Rendement: 95%
- Point de fusion: 265-266 °C
- R_f : 0.52 Hexane/Acétate d'éthyle (75/25)



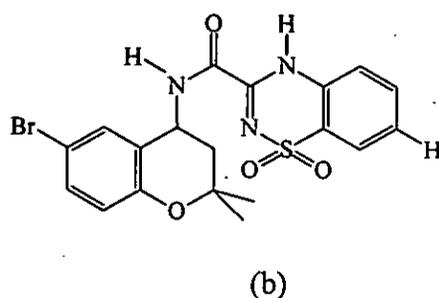
▪ **Analyse élémentaire :**

$C_{20}H_{20}N_3O_4S$	C%	H%	N%	S%
Calculé	51,29	4,30	8,97	6,85
Trouvé	51,32	4,28	9,00	6,83

- IR (KBr 2%) ν cm^{-1} : 3327 (NH), 1700 (CO), 1265, 1155 (SO_2).
- 1H NMR (d_6 -DMSO) δ ppm: 1.30 (3H, s, CH_3), 1.42 (3H, s, CH_3), 2.00 (1H, m, CH), 2.13 (1H, m, CH), 5.20 (1H, m, CH), 6.75 (1H, m, CH_{arom}), 7.30 (2H, m, CH_{2arom}), 7.60 (1H, m, CH_{arom}), 7.70 (1H, s, CH_{arom}), 7.75 (1H, m, CH_{arom}), 9.55 (1H, s, NH, échangeable avec D_2O).

R/S-3-[(6-bromo-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-benzopyran-4-yl)aminocarbonyl]-4H-benzothiadiazin 1,1-dioxide (b).

- Poudre blanche
- Rendement: 90%
- Point de fusion: 225-226 °C
- R_f : 0.34 Hexane/Acétate d'éthyle (75/25)



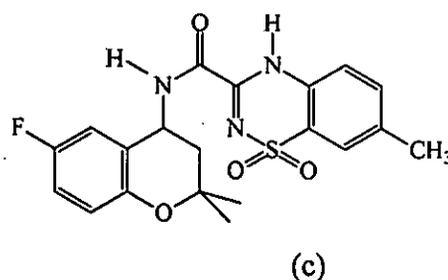
▪ **Analyse élémentaire :**

$C_{19}H_{18}BrN_3O_4S$	C%	H%	N%	S%
Calculé	50,23	3,99	9,25	7,06
Trouvé	50,20	4,01	9,26	7,02

- **IR (KBr 2%) ν cm^{-1} :** 3502 (NH), 1715 (CO), 1255, 1165 (SO₂).
- **¹H NMR (d₆-DMSO) δ ppm:** 1.25 (3H, s, CH₃), 1.40 (3H, s, CH₃), 2.00 (1H, m, CH), 2.15 (1H, m, CH), 5.20 (1H, m, CH), 6.75 (1H, m, CH_{arom}), 7.30 (2H, m, CH_{2arom}), 7.55 (1H, m, CH_{arom}), 7.75 (1H, s, CH_{arom}), 7.85 (2H, m, CH_{arom}), 9.60 (1H, s, NH, échangeable avec D₂O).

R/S-3-[(6-fluoro-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-benzopyran-4-yl)aminocarbonyl]-4H-7-methyl-benzothiadiazin 1,1-dioxide (c).

- **Poudre blanche**
- **Rendement: 95%**
- **Point de fusion: 272-273 °C**
- **R_f: 0.21 Hexane/Acétate d'éthyle (75/25)**



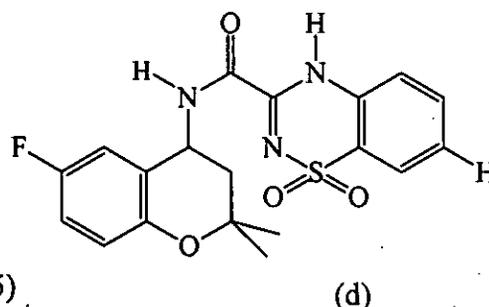
▪ **Analyse élémentaire :**

$C_{20}H_{20}FN_3O_4S$	C%	H%	N%	S%
Calculé	57,54	4,83	10,07	7,68
Trouvé	57,51	4,80	10,01	7,65

- **IR (KBr 2%) ν cm^{-1} :** 3314 (NH), 1720 (CO), 1260, 1170 (SO₂).
- **¹H NMR (d₆-DMSO) δ ppm:** 1.3 (3H, s, CH₃), 1.40 (3H, s, CH₃), 2.00 (1H, m, CH), 2.15 (1H, m, CH), 2.40 (3H, s, CH₃), 5.20 (1H, m, CH), 6.80 (1H, m, CH_{arom}), 7.00 (2H, m, CH_{2arom}), 7.60 (1H, m, CH_{arom}), 7.70 (1H, s, CH_{arom}), 7.75 (1H, m, CH_{arom}), 9.55 (1H, s, NH, échangeable avec D₂O).

R/S-3-[(6-fluoro-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-benzopyran-4-yl)aminocarbonyl]-4H-benzothiadiazin 1,1-dioxide (d).

- Poudre blanche
- Rendement: 90%
- Point de fusion: 304-305 °C
- R_f : 0.36 Hexane/Acétate d'éthyle (75/25)



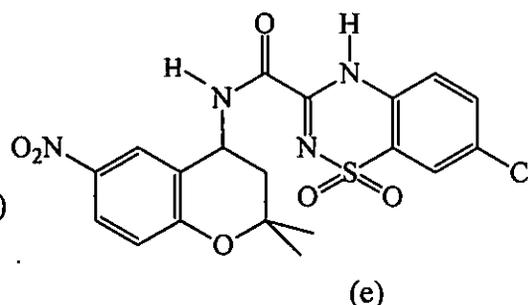
▪ Analyse élémentaire :

$C_{19}H_{18}N_3FO_6S$	C%	H%	N%	S%
Calculé	58,00	4,61	10,68	8,15
Trouvé	57,97	4,59	10,65	8,12

- IR (KBr 2%) ν cm^{-1} : 3315 (NH), 1725 (CO), 1260, 1160 (SO₂).
- ¹H NMR (d₆-DMSO) δ ppm: 1.3 (3H, s, CH₃), 1.40 (3H, s, CH₃), 2.00 (1H, m, CH), 2.15 (1H, m, CH), 5.20 (1H, m, CH), 6.75 (1H, m, CH_{arom}), 7.00 (2H, m, CH_{arom}), 7.55 (1H, m, CH_{arom}), 7.75 (1H, s, CH_{arom}), 7.85 (2H, m, CH_{2arom}), 9.55 (1H, s, NH, échangeable avec D₂O).

R/S-4H-3-[(6-nitro-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-benzopyran-4-yl)aminocarbonyl]-7-chloro-benzothiadiazin 1,1-dioxide (e).

- Poudre blanche
- Rendement: 95%
- Point de fusion: 284-287°C
- R_f : 0.15 Hexane/Acétate d'éthyle (75/25)

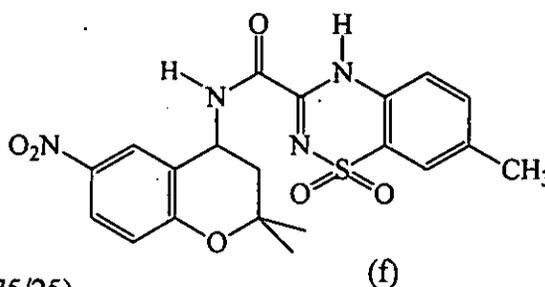


▪ **Analyse élémentaire :**

$C_{19}H_{17}ClN_4O_6S$	C%	H%	N%	S%
Calculé	49,09	3,69	12,05	6,90
Trouvé	49,05	3,71	12,01	6,88

- **IR (KBr 2%) ν cm^{-1} :** 3425 (NH), 1710 (CO), 1270, 1155 (SO₂).
- **¹H NMR (d₆-DMSO) δ ppm:** 1.35 (3H, s, CH₃), 1.50 (3H, s, CH₃), 2.20 (2H, m, CH₂), 5.30 (1H, m, CH), 7.35 (1H, m, CH_{arom}), 7.75 (2H, m, CH_{2arom}), 7.80 (1H, s, CH_{arom}), 8.10 (2H, m, CH_{2arom}), 9.65 (1H, s, NH, échangeable avec D₂O).

R/S-4H -3-[(6-nitro-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-benzopyran-4-yl)aminocarbonyl]-7-methyl-benzothiadiazin 1,1-dioxide (f).



- **Poudre blanche**
- **Rendement:** 90%
- **Point de fusion:** 310-312 °C
- **R_f:** 0.22 Hexane/Acétate d'éthyle (75/25)

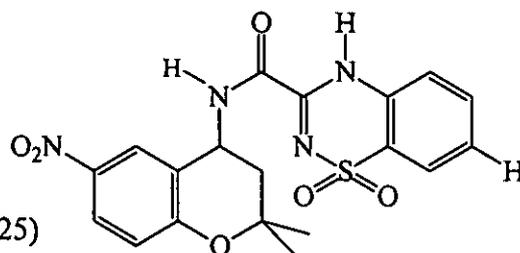
▪ **Analyse élémentaire :**

$C_{19}H_{18}N_4O_6S$	C%	H%	N%	S%
Calculé	54,05	4,54	12,61	7,21
Trouvé	54,01	4,53	12,58	7,23

- **IR (KBr 2%) ν cm^{-1} :** 3349 (NH), 1700 (CO), 1260, 1155 (SO₂).
- **¹H NMR (d₆-DMSO) δ ppm:** 1.35 (3H, s, CH₃), 1.47 (3H, s, CH₃), 2.20 (2H, m, CH₂), 2.40 (1H, s, CH₃), 5.30 (1H, m, CH), 7.00 (1H, m, CH_{arom}), 7.60 (1H, m, CH_{arom}), 7.70 (1H, s, CH_{arom}), 7.75 (1H, m, CH_{arom}), 8.10 (2H, m, CH_{2arom}), 9.65 (1H, s, NH, échangeable avec D₂O).

**R/S-4H-3-[(6-nitro-3,4-dihydro-2,2-diméthyl-benzopyran-4-yl)aminocarbonyl]-
benzothiadiazine 1,1-dioxide (g).**

- Poudre blanche
- Rendement: 90%
- Point de fusion: 272-273 °C
- R_f : 0.14 Hexane/Acétate d'éthyle (75/25)



(g)

▪ Analyse élémentaire :

$C_{19}H_{18}N_4O_6S$	C%	H%	N%	S%
Calculé	53,02	4,22	13,02	7,45
Trouvé	53,06	4,24	12,99	7,42

- IR (KBr 2%) ν cm^{-1} : 3425 (NH), 1715 (CO), 1270, 1165 (SO_2).
- 1H NMR (d_6 -DMSO) δ ppm: 1.35 (3H, s, CH_3), 1.45 (3H, s, CH_3), 2.2 (2H, m, CH_2), 7.00 (m, 1H, CH_{arom}), 7.75 (m, 1H, CH_{arom}), 7.90 (2H, m, CH_{arom}), 8.00 (2H, m, CH_{arom}), 9.70 (1H, s, NH, échangeable avec D_2O).

II. TESTS

PHARMACOLOGIQUES

II.1. Étude *in vitro* :

II.1.1. Matériels et méthodes :

Les expériences de cette étude pharmacologique, *in vitro*, ont été conduites sur des rats albinos de la souche Wistar mâles et femelles, pesant entre 150 et 250 grammes.

II.1.2. Préparation des solutions administrées :

Nous avons préparé pour chaque test le liquide physiologique correspondant (tyrode) comme suit:

- On mélange NaCl, KCl, MgCl₂, NaHCO₃, NaH₂PO₄ et le glucose (Tableaux 4 et 5) ;
- On barbote ensuite avec du carbogène (95% O₂ + 5% CO₂) pendant dix minutes ;
- On ajoute le CaCl₂ ;
- On ajuste le pH à 7.4.

	[] mM	PM	facteur	Solutions mères		
				[] mM	500 ml (g)	1 L (g)
NaCl	115	58.4	x 20	2300	67.16	134.36
KCl	5	74.6	x 100	500	18.62	37.25
CaCl ₂	2.56	147	x 100	256	18.82	37.63
MgCl ₂	1	203	x 100	100	10.15	20.3
NaHCO ₃	24	84	x 25	600	25.2	50.4
glucose	2.8	180			0.50	1.00

Tableau 4 : Préparation des solutions de tyrode pour les îlots pancréatiques.

	[] mM	PM	facteur	Solutions mères		
				[] mM	500 ml (g)	1 L (g)
NaCl	137	58.4	x 20	2740	80.01	160.02
KCl	2.7	74.6	x 100	270	10.07	20.14
CaCl ₂	1.8	147	x 100	180	13.23	26.46
MgCl ₂	1.1	203	x 100	110	11.16	22.33
NaH ₂ PO ₄	0.4	120	x 100	40	2.4	4.8
NaHCO ₃	11.9	84	x 25	297.5	12.49	24.99
glucose	5.6	180			1.01	2.02

Tableau 5 : Préparation des solutions de tyrode pour l'utérus.

II.1.3. Évaluation pharmacologique de la sécrétion résiduelle de l'insuline :

Les expériences ont été réalisées sur des îlots pancréatiques prélevés sur des rats Wistar adultes pesant entre 180 et 220 g. Un groupe de 10 îlots dérivés de la même lignée est préincubés pendant 30 min à 37°C dans 1ml d'un milieu physiologique salé (Tableau 4) barbotés dans un mélange du carbogène. Les îlots sont ensuite incubés pendant 90 min, à 37°C, dans 1ml du même milieu contenant 16.7 mM de glucose en présence des différents produits à tester [6].

Les taux de sécrétion résiduelle d'insuline, en présence de 50 µM des différentes substances, ont été mesurés radioimmunologiquement en utilisant l'insuline de rat comme standard. Les taux de sécrétion sont exprimés en pourcentage par rapport aux valeurs enregistrées en absence de drogues et en présence de 16.7 mM de glucose (Fig. 30).

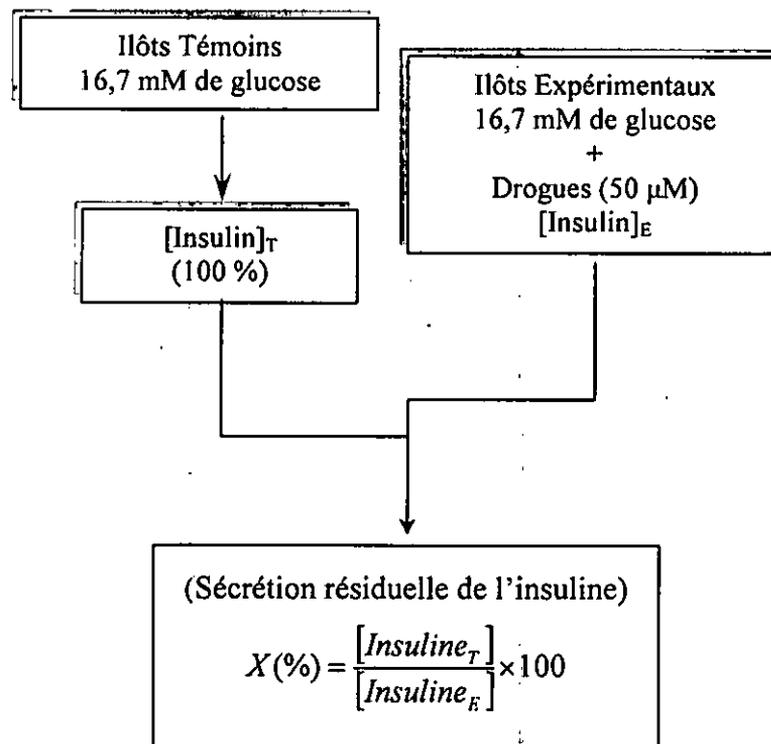


Fig. 30 : Organigramme déterminant le principe de calcul du pourcentage de la sécrétion résiduelle de l'insuline.

II.1.4. Évaluation pharmacologique de l'effet myorelaxant sur l'utérus de rat :

Des rats Wistar adultes pesant entre 150 et 200 g, traités préalablement (un jours avant le sacrifice) par une solution huileuse de 0.1 ml/ 10g de 1g/ml de diethylstilboestrol dipropionate (sigma), ont été anesthésiés et sacrifiés. Les deux cornes utérines prélevées rapidement et débarrassées des graisses et des tissus conjonctifs ont été séparés et placés dans des chambres thermostatées (37°), où circule du tyrode (Tableau 5). Les solutions parcourant les chambres sont oxygénées par du carbogène [6].

L'injection de 20 mU d'oxytocine (200 µL de 0.1 U/mL de l'hormone dans une solution NaCl 0.9 %) est répétée dans un intervalle de 10 min, dans le canal jusqu'à ce que l'enregistrement des contractions sera constant. Le milieu des trois injections précédentes donne 100% de la réponse contractile de l'oxytocine. Ces trois injections sont répétées pour chaque concentration des différentes substances additionnées au milieu, dont la réponse contractile sera exprimée en pourcentage par rapport aux valeurs enregistrées en présence de l'oxytocine sans drogues (Fig. 31).

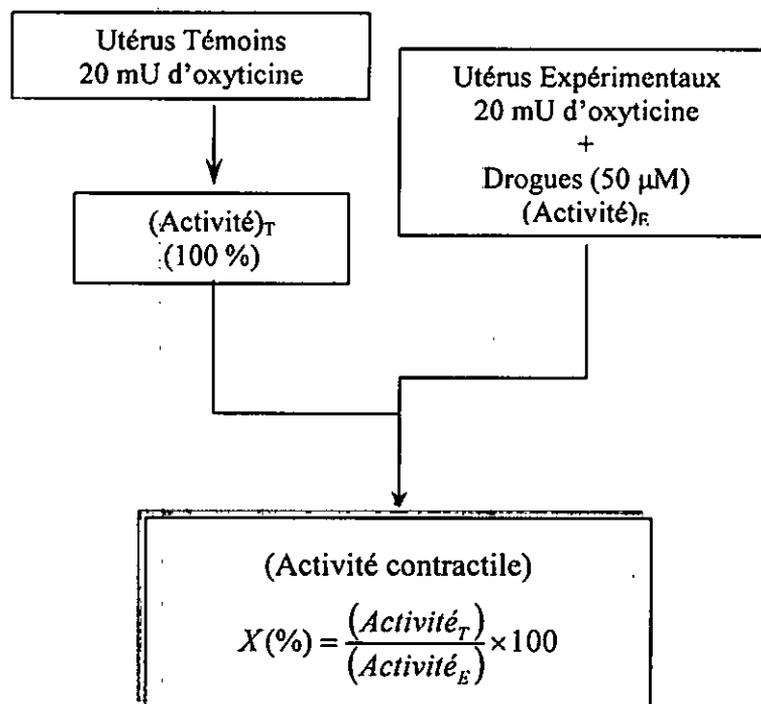


Fig. 31 : Organigramme déterminant le principe de calcul du pourcentage de l'activité contractile.

II.1.5. Résultats et discussion :

Le tableau 6 regroupe les taux de sécrétion résiduelle d'insuline, en présence de 50 μM des différentes substances. Les résultats sont exprimés en pourcentage moyen \pm l'écart-type par rapport aux valeurs enregistrées en absence de drogues et en présence de 16.7 mM de glucose.

X/Y	Sécrétion résiduelle de l'insuline % (50 μM)
(a) Br/CH ₃	91.44 \pm 4.54
(b) Br/H	86.69 \pm 5.43
(c) F/CH ₃	96.89 \pm 5.21
(d) F/H	77.32 \pm 3.84
(e) NO ₂ /Cl	77.02 \pm 4.67
(f) NO ₂ /CH ₃	75.70 \pm 3.98
(g) NO ₂ /H	77.87 \pm 4.62
Diazoxidé	28.8 \pm 2.4
Pinacidil	92.1 \pm 5.5
Cromakalim	77.2 \pm 4.3

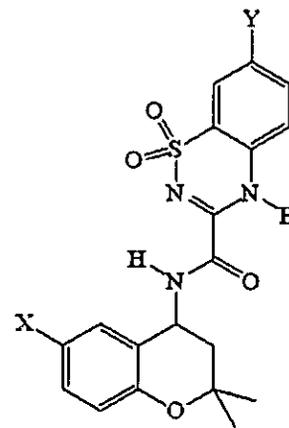


Tableau 6 : Taux de sécrétion résiduelle de l'insuline.

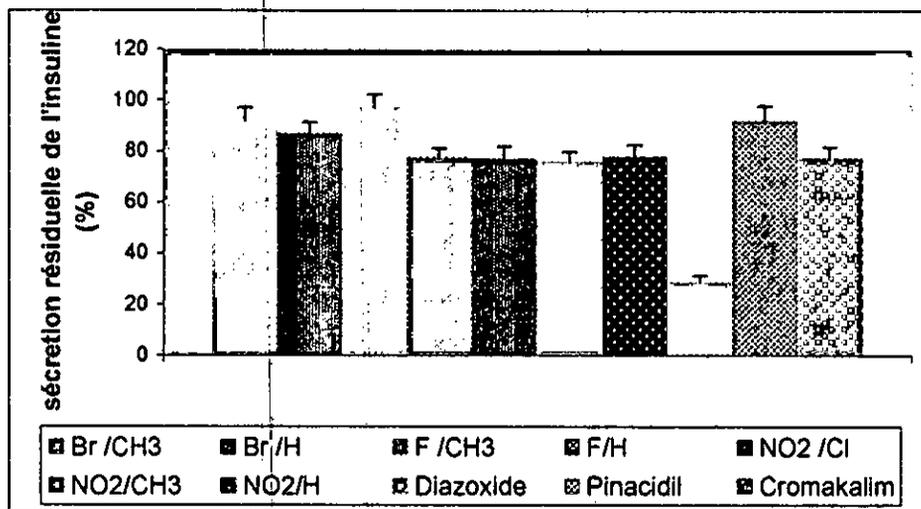


Fig. 32 : Pourcentage de sécrétion résiduelle de l'insuline.

La figure 32 montre clairement que les différents produits de synthèse, avec une concentration de 50 μM , n'ont présentés aucun effet sur la sécrétion résiduelle de l'insuline des îlots pancréatique de rat, incubés en présence d'une concentration de 16.7 mM de l'insulinothrompique de glucose. Les résultats obtenus semblent similaires à ceux du Cromakalim et Pinacidil avec des valeurs moyennes proche de 83%, en revanche le diazoxide présente un effet stimulant très puissant avec une réduction proche de 71%. On peut donc constater que nos analogues de synthèse ont un effet très faible et ne présentent aucune affinité vis-à-vis des récepteurs des isoformes SUR1 présents au niveau des membranes plasmiques des cellules pancréatiques β .

Les résultats de l'effet myorelaxant de cette série de molécules testé sur l'utérus de rat contracté par 20 mU l'oxytocin sont groupés dans le tableau 7 ci après :

X/Y	Pourcentage de l'activité contractile résiduelle de l'utérus de rat		
	10 μM	50 μM	100 μM
(a) Br/CH ₃	76.8 \pm 2.8	44.5 \pm 5.4	6.6 \pm 1.7
(b) Br/H	60.1 \pm 4.5	44.3 \pm 6.9	19.9 \pm 4.9
(c) F/CH ₃	116.6 \pm 5.7	132.4 \pm 8.5	124.4 \pm 8.5
(d) F/H	123.7 \pm 5.1	97.9 \pm 4.7	76.8 \pm 4.3
(e) NO ₂ /Cl	97.9 \pm 9.0	70.9 \pm 4.7	34.7 \pm 2.8
(f) NO ₂ /CH ₃	103.9 \pm 7.4	94.9 \pm 6.5	90.6 \pm 4.1
(g) NO ₂ /H	96.8 \pm 3.5	62.4 \pm 4.4	34.7 \pm 4.5
Diazoxide	93.8 \pm 2.2	76.3 \pm 4.9	67.7 \pm 4.0
Pinacidil	58.1 \pm 4.4	35.5 \pm 2.9	38.1 \pm 2.2
Fénotérol	38.4 \pm 3.1	36.3 \pm 2.2	35.5 \pm 2.0

Tableau 7 : Pourcentage de l'activité contractile résiduelle de l'utérus rat.

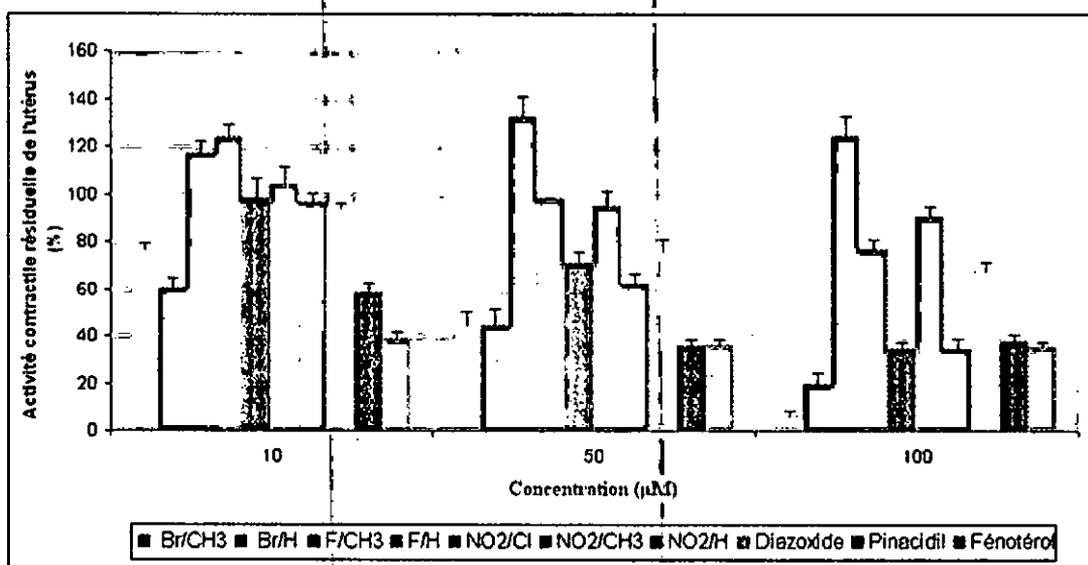
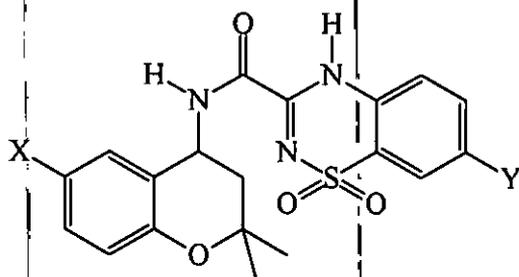


Fig. 33 : Pourcentage de l'activité contractile résiduelle de l'utérus de rat.

À 10 μM , la majorité des composés synthétisés n'ont présenté aucun effet relaxant intéressant sur l'activité contractile de l'utérus de rat sauf les deux composés a et b (Fig. 33). Le composé b est pratiquement aussi actif que le pinacidil, un activateur potassique bien connu, mais l'est moins que le fénotérol. Comparés au Diazoxide, les deux composés a et b sont largement plus actifs. Notons que ces deux dérivés ont tous les deux un groupe 6-bromo sur le cycle dihydrobenzopyrane.

A une concentration 5 fois supérieure (50 μM), on remarque que a et b deviennent quasiment aussi actifs que le Pinacidil et le Fénotérol et ont pratiquement la même activité myorelaxante sur le muscle utérin. On peut également noter que les deux dérivés nitrés e et j ont amélioré leur effet à 50 μM et sont devenus quasiment aussi actifs que a et b respectivement à 10 μM .

A 100 μM , les deux composés a et b sont très nettement plus actifs que les trois composés de référence qui sont le Diazoxide, le Pinacidil, et le Fénotérol. Mieux encore, les deux dérivés nitrés e et j sont devenus aussi actifs que le Fénotérol, légèrement plus actifs que le Pinacidil et nettement plus actifs que le Diazoxide. On remarque également que le dérivé fluoré d, qui n'était pas actifs à 10 et 50 μM est devenu actif, aussi actif que l'est le Diazoxide à 50 μM .

Les résultats obtenus révèlent clairement que nos analogues de synthèse augmentent dramatiquement leur effet sur l'utérus de rat en fonction de la concentration. Une autre observation intéressante marquée pour l'activité myorelaxante de quelques dérivés en la comparant à celle obtenue avec des ouvreurs des canaux potassiques, Diazoxide et Pinacidil. Contrairement au composé a (Br/CH_3), ces deux molécules de référence sont incapables de supprimer complètement les contractions induites par 20 μU d'oxytocine, même aux concentrations élevées. On peut dire alors que nos analogues de synthèse, particulièrement le composé a (Br/CH_3), présentent une haute affinité pour les récepteurs des isoformes SUR2B, présents dans le muscle lisse de l'utérus. Parallèlement à ceci, et comme on l'a constaté avec les résultats *in vitro* sur les cellules β pancréatiques, nos composés montrent à ce stade de notre étude, une très nette sélectivité tissulaire, puisque l'effet sur la sécrétion de l'insuline est inexistant. Cette sélectivité tissulaire (affinité plus accrue vis-à-vis du tissu utérin) semble forte et concomitante sur les cellules utérines. Ceci nous encourage donc à cibler d'autres tissus tels que le muscle lisse vasculaire, le muscle squeletique, la trachée...etc, pour vérifier si la sélectivité de nos composés s'étend aux autres tissus.

II.2. Étude *in vivo* :

II.2.1 Matériels et méthodes :

Les expériences de cette étude pharmacologique, *in vivo*, ont été conduites sur des rats albinos de la souche Wistar mâles et femelles, pesant entre 180 et 250 grammes. Les animaux ont été subdivisés en plusieurs lots, de quatre rats chacun, dans des cages en plastiques opaques. Ils ont libre accès à l'eau et à la nourriture, et la température de l'animalerie était maintenue entre 20 et 22°C.

II.2.2. Préparation des solutions administrées :

Nous avons administrés pour chaque rat une dose de 50 mg/Kg du poids corporel de l'animal, et comme nos produit sont des amides insolubles dans l'eau mais très solubles dans le DMSO, qui présente une certaine toxicité pour l'organisme, nous avons réduit son volume au maximum possible, à savoir 100 µl pour chaque dose.

Les solutions à administrer, à chaque rat, ont été préparées juste avant l'administration. On pèse dans des eppendorfs une quantité de produit correspondant à 5% du poids corporel de l'animal, et lui ajoute, ensuite, 100 µl de DMSO pour la solubilisation.

II.2.3. Évaluation de l'effet de nos substances sur la glycémie :

Les animaux sont soumis à un jeûne de 18 heures avant le test, et sont répartis en plusieurs lots de quatre rats chacun. Nous avons utilisé deux voies d'administration différentes : une voie orale par laquelle les solutions préparées ont été administrées par gavage à l'aide d'une sonde métallique, et une voie intrapéritonéale où on injecte les solutions dans le quadrant abdominal inférieur droit de l'animal en regard de la cuisse avec un angle de 15-20° (le péritoine) ^[124].

Les prélèvements sanguins se font juste avant l'administration de nos produits et 1h, 2h jusqu'à 3h après l'administration. La technique consiste à enfoncez un hématocrite dans l'angle antérieur de l'œil, le sang monte par capillarité dans le tube capillaire. La

lecture des résultats de la glycémie se fait directement sur un glucomètre Accu Check calibré en déposant une goutte de sang sur des bandelettes réactives contenant de la glucose oxydase, et les résultats sont exprimés en g/l.

Pour comparer l'effet de nos produits avec celui des substances de référence, nous avons choisi le Glibenclamide et le Tolbutamide comme hypoglycémiant avec une dose de 0,25 mg/Kg et 50 mg/Kg, respectivement.

II.2.4. Évaluation de l'effet diurétique :

Pour l'évaluation de l'effet diurétique de nos produits nous avons séparé les rats en plusieurs lots, de deux rats chacun. Les animaux sont placés en cages à métabolisme transparentes, qui nous permettent de surveiller le comportement des animaux sans les déranger, et de récupérer les urines dans un récipient en plexiglas.

Après un jeûne de 18 heures, les animaux reçoivent par sonde intragastrique une surcharge hydrique correspondant à 4% du poids corporel, on fait, ensuite, administrer le produit à tester par les deux voies d'administration citées auparavant (orale et intrapéritonéale) ^[125].

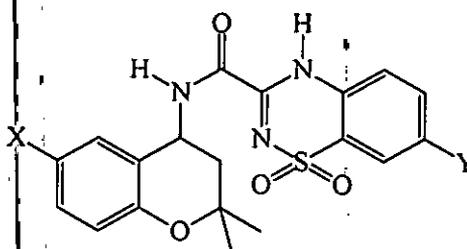
Le volume d'excrétion rénale est mesuré chaque heure durant quatre heures. Les urines récupérées pour les quatre heures sont conservées au réfrigérateur (4°C) en vue de les utiliser ultérieurement, pour mesurer le pH urinaire, dans le but d'évaluer l'effet de nos molécules sur l'acidité des urines qui nous donne une idée sur les échanges ioniques au niveau rénal. Les pH urinaires sont déterminés par un pH-mètre étalonné.

A titre comparatif, des expérimentations sont menées dans les mêmes conditions avec un diurétique pharmacologique de synthèse, l'hydrochlorothiazide (diurétique thiazidique) ^[126].

II.2.5 Résultats et discussion :

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm l'écart-type. La validité statistique des différences entre les moyennes de deux séries expérimentales est évaluée d'après le test de Fisher-Student, dont la différence entre les moyennes est considérée statistiquement significative au seuil de 5% ($p < 0,05$).

Le tableau 8 représente les volumes d'urines excrétés par des rats mis en surcharge hydrique, d'un volume de 40 ml d'eau physiologique par Kg du poids corporel de l'animal, et recevant les différents produits de synthèse, y compris le produit de référence, à une dose de 50 mg/Kg par les deux voies orale et intrapéritonéale. Les résultats sont exprimés en ml/Kg du poids corporel.



<i>XY</i>	<i>1h</i>	<i>2h</i>	<i>3h</i>	<i>4h</i>
(a) <i>Br/CH₃</i>	3.79 \pm 1.67 ^{ns}	7.27 \pm 2.27 ^{ns}	8.67 \pm 3.30 ^{ns}	11.07 \pm 2.08 ^{ns}
(b) <i>Br/H</i>	2.83 \pm 2.79 ^{ns}	7.00 \pm 4.23 ^{ns}	8.73 \pm 5.72 ^{ns}	10.68 \pm 6.52 ^{ns}
(c) <i>F/CH₃</i>	3.16 \pm 1.23 ^{ns}	10.55 \pm 3.45 ^{ns}	12.33 \pm 2.75 ^{ns}	14.54 \pm 3.99 ^{ns}
(d) <i>F/H</i>	6.97 \pm 2.16 ^{ns}	10.90 \pm 4.16 ^{ns}	14.21 \pm 7.41 ^{ns}	16.39 \pm 5.56 ^{ns}
(e) <i>NO₂/Cl</i>	3.28 \pm 1.00 ^{ns}	9.77 \pm 3.66 ^{ns}	13.13 \pm 3.58 ^{ns}	16.50 \pm 4.07 ^{ns}
(f) <i>NO₂/CH₃</i>	4.32 \pm 0.72 ^{ns}	13.22 \pm 3.48 ^{ns}	15.90 \pm 5.03 ^{ns}	17.46 \pm 4.60 ^{ns}
<i>NaCl 9‰</i>	2.25 \pm 2.01	7.60 \pm 4.71	10.44 \pm 6.37	12.49 \pm 7.14
<i>DMSO</i>	3.13 \pm 1.88	9.09 \pm 5.53	13.50 \pm 7.93	15.88 \pm 6.72
<i>HCTZ</i>	16.96 \pm 1.69 [*]	29.96 \pm 1,49 [*]	38.51 \pm 2.24 [*]	43.55 \pm 1.03 [*]

Tableau 8 : Evaluation de l'effet diurétique des différents produits, administrés par voie orale.

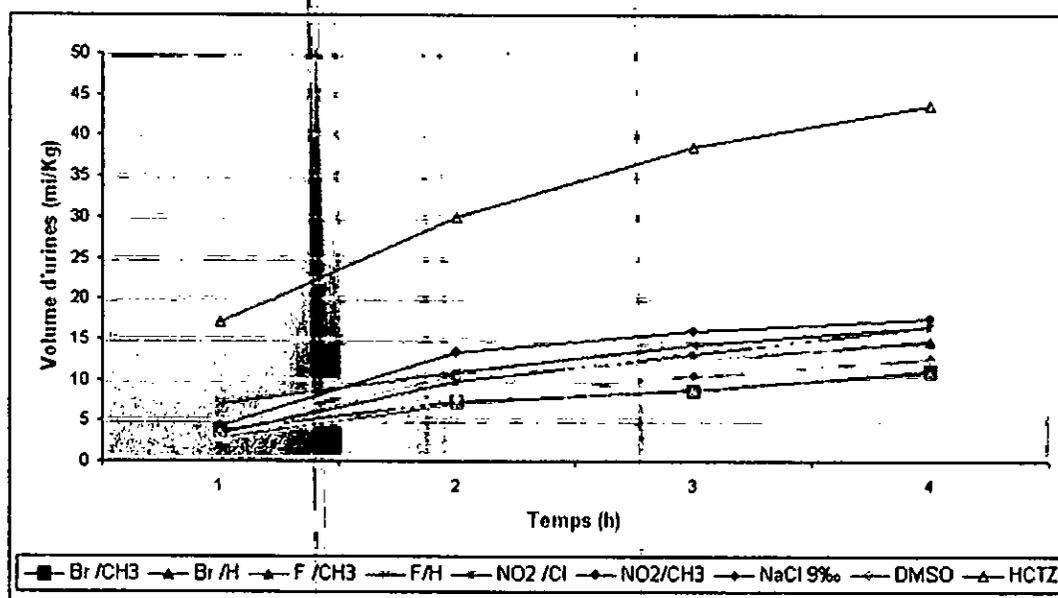


Fig. 34 : Volumes d'urines excrétés par des rats mis en surcharge hydrique.

Les résultats de l'évaluation de l'effet diurétique des différents produits, administrés par voie intrapéritonéale selon les démarches décrites auparavant, sont étalés dans le tableau 9.

X/Y	1h	2h	3h	4h
(a) Br /CH ₃	0.15 ± 0.24 ^{ns}	4.64 ± 1.14 ^{ns}	11.42 ± 1.56 ^{ns}	16.05 ± 1.84 ^{ns}
(b) Br /H	0.50 ± 0.70 ^{ns}	3.34 ± 1.74 ^{ns}	6.10 ± 1.69 ^{ns}	8.85 ± 3.56 ^{ns}
(c) F /CH ₃	2.35 ± 2.77 ^{ns}	6.41 ± 2.11 ^{ns}	9.17 ± 2.96 ^{ns}	13.51 ± 2.54 ^{ns}
(d) F/H	1.12 ± 0.87 ^{ns}	3.93 ± 1.45 ^{ns}	4.57 ± 1.75 ^{ns}	7.01 ± 1.30 ^{ns}
(e) NO ₂ /Cl	0.40 ± 0.42 ^{ns}	3.64 ± 1.84 ^{ns}	6.65 ± 2.67 ^{ns}	9.69 ± 3.16 ^{ns}
(f) NO ₂ /CH ₃	0.44 ± 0.77 ^{ns}	4.59 ± 2.16 ^{ns}	9.15 ± 2.18 ^{ns}	14.43 ± 3.02 ^{ns}
NaCl 9%	2.25 ± 2.01	7.60 ± 4.71	10.44 ± 6.37	12.49 ± 7.14
DMSO	3.16 ± 2.68	10.04 ± 2.91	13.38 ± 3.24	15.48 ± 3.85
HCTZ	11.89 ± 2.53 [*]	25.75 ± 1.15 [*]	34.31 ± 1.07 [*]	39.53 ± 1.89 [*]

Tableau 9 : Evaluation de l'effet diurétique des différents produits, administrés par voie intrapéritonéale.

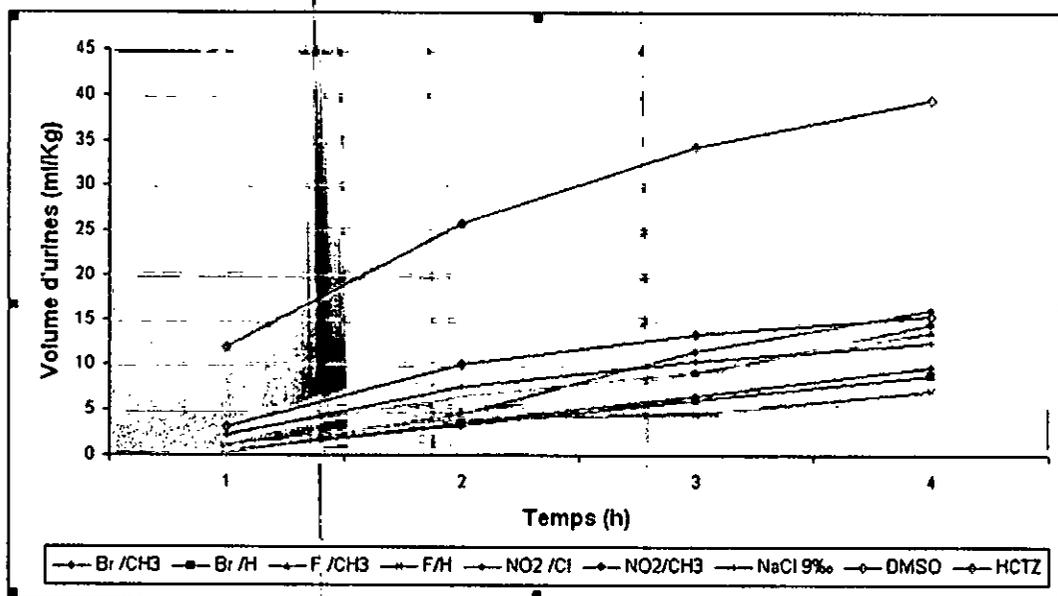
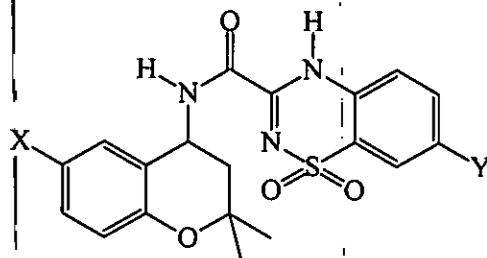


Fig. 35 : Evaluation de l'effet diurétique des différents produits, administrés par voie intrapéritonéale

Les résultats illustrés par les figures 34 et 35 montrent clairement l'amélioration de l'excrétion rénale de la surcharge hydrique en présence de l'hydrochlorothiazide administré par les deux voies (orale et intrapéritonéale) avec une dose de 50 mg/Kg. Ce médicament de référence a un effet diurétique important marqué dès la première heure et qui persiste jusqu'à la 4^{ème} heure avec un volume d'urines total proche de 40 ml/Kg contre pour un premier témoin recevant une surcharge hydrique de 4% du poids corporel, 15.5 environ, pour un deuxième témoin mis en surcharge hydrique et recevant 100 µl de DMSO. En revanche, Les différents produits de synthèse, administrés soit par voie orale ou intrapéritonéale, n'ont présenté aucun effet sur la diurèse, dont les résultats symbolisés par les figures 34 et 35 montrent que les volumes d'urines excrétés durant 4 h de l'expérience sont comparables avec ceux des témoins 1 et 2.

Les résultats de l'évaluation de l'effet des différents produits, administrés par voie orale, sur l'acidité des urines collectés pendant 4h de l'expérience, selon les démarches décrites auparavant, sont représentés dans le tableau 10.

X/Y	pH
(a) Br /CH ₃	6.97 ± 0.69
(b) Br /H	7.17 ± 0.34
(c) F /CH ₃	7.12 ± 0.47
(d) F/H	6.37 ± 0.25
(e) NO ₂ /Cl	6.85 ± 0.46
(f) NO ₂ /CH ₃	6.65 ± 0.44
NaCl 9 %	7.28 ± 0.42
DMSO	6.92 ± 0.74
HCTZ	7.74 ± 0.08

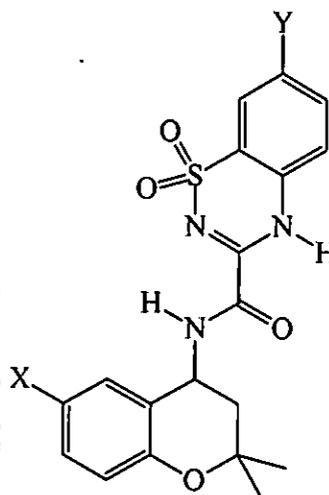


Tableau 10 : Acidité des urines de rats traités par les différentes molécules par voie orale.

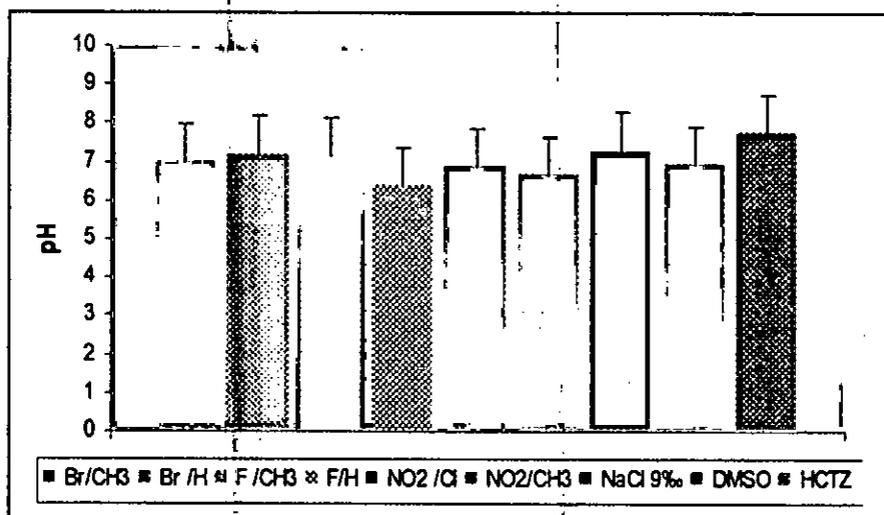


Fig. 36 : Acidité des urines de rats traités par les différentes molécules par voie orale.

Les résultats obtenus (Fig. 36) montrent clairement l'augmentation du pH urinaires des rats traités par l'hydrochlorothiazide. En revanche, nos substances administrées par voie orale à une dose de 50 mg/kg semblent d'être inactive sur le pH des urines collectées pendant 4 h de l'expérience.

Le tableau 11 regroupe les résultats de l'évaluation de l'effet des différents produits, administrés par voie intrapéritonéale, sur l'acidité des urines collectées pendant 4 h de l'expérience.

X/Y	pH
(a) Br /CH ₃	6.97 ± 0.69
(b) Br /H	7.17 ± 0.34
(c) F /CH ₃	7.12 ± 0.47
(d) F/H	6.37 ± 0.25
(e) NO ₂ /Cl	6.85 ± 0.46
(f) NO ₂ /CH ₃	6.65 ± 0.44
NaCl 9 ‰	7.28 ± 0.42
DMSO	6.92 ± 0.74
HCTZ	7.74 ± 0.08

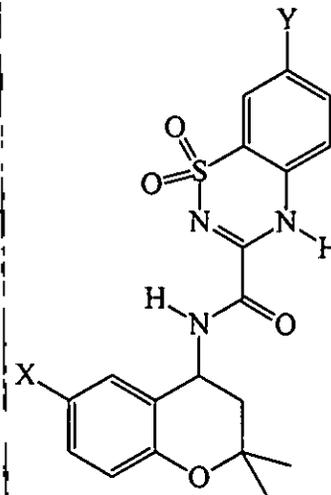


Tableau 11 : Acidité des urines de rats traités par les différentes molécules par voie intrapéritonéale.

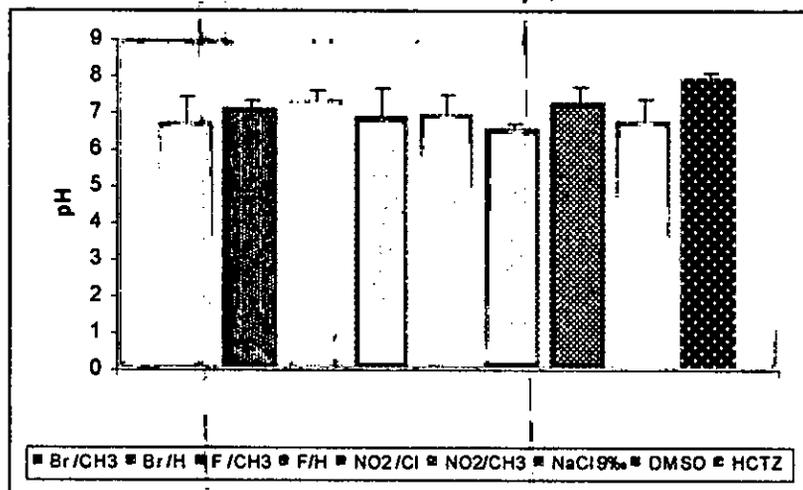


Fig. 37 : Acidité des urines de rats traités par les différentes molécules par voie intrapéritonéale.

Administrés par voie intrapéritonéale (Fig. 37), les différents produits n'ont présenté aucun effet sur le pH urinaire avec des valeurs identiques à celles du témoin, contrairement à l'hydrochlorothiazide qui fait augmenter le pH des urines à une valeur proche de 8.

Les résultats de l'évaluation du taux de glucose sanguin en fonction du temps, avant et après administration par voie orale des différents produits, à une dose de 50 mg/kg ainsi que celles des témoins sont rapportés en g/l dans le tableau 12.

X/Y	0h	1h	2h	3h
(a) Br /CH ₃	0,98 ± 0,14 ^{ns}	0,87 ± 0,16 ^{ns}	0,84 ± 0,13 ^{ns}	0,86 ± 0,13 ^{ns}
(b) Br /H	0,94 ± 0,06 ^{ns}	0,96 ± 0,06 ^{ns}	0,87 ± 0,14 ^{ns}	0,88 ± 0,05 ^{ns}
(c) F /CH ₃	0,87 ± 0,09 ^{ns}	0,79 ± 0,20 ^{ns}	0,79 ± 0,15 ^{ns}	0,76 ± 0,12 ^{ns}
(d) F/H	0,92 ± 0,20 ^{ns}	0,81 ± 0,08 ^{ns}	0,80 ± 0,12 ^{ns}	0,78 ± 0,10 ^{ns}
(e) NO ₂ /Cl	0,97 ± 0,19 ^{ns}	0,94 ± 0,22 ^{ns}	0,86 ± 0,18 ^{ns}	0,88 ± 0,19 ^{ns}
(f) NO ₂ /CH ₃	0,99 ± 0,24 ^{ns}	0,99 ± 0,21 ^{ns}	0,97 ± 0,22 ^{ns}	0,87 ± 0,19 ^{ns}
(g) NO ₂ /H	1,17 ± 0,04 ^{ns}	1,13 ± 0,04 ^{ns}	1,07 ± 0,10 ^{ns}	0,96 ± 0,06 ^{ns}
Glibenclamide	1,00 ± 0,16 ^{ns}	0,74 ± 0,23 ^{ns}	0,63 ± 0,07 [*]	0,60 ± 0,04 [*]
DMSO	0,92 ± 0,07	0,88 ± 0,11	0,82 ± 0,13	0,82 ± 0,17
Tolbutamide	1,05 ± 0,11 ^{ns}	0,71 ± 0,14 ^{ns}	0,62 ± 0,05 [*]	0,58 ± 0,03 [*]

Tableau 12 : Taux de glucose sanguin en fonction du temps, avant et après administration par voie orale des différents produits.

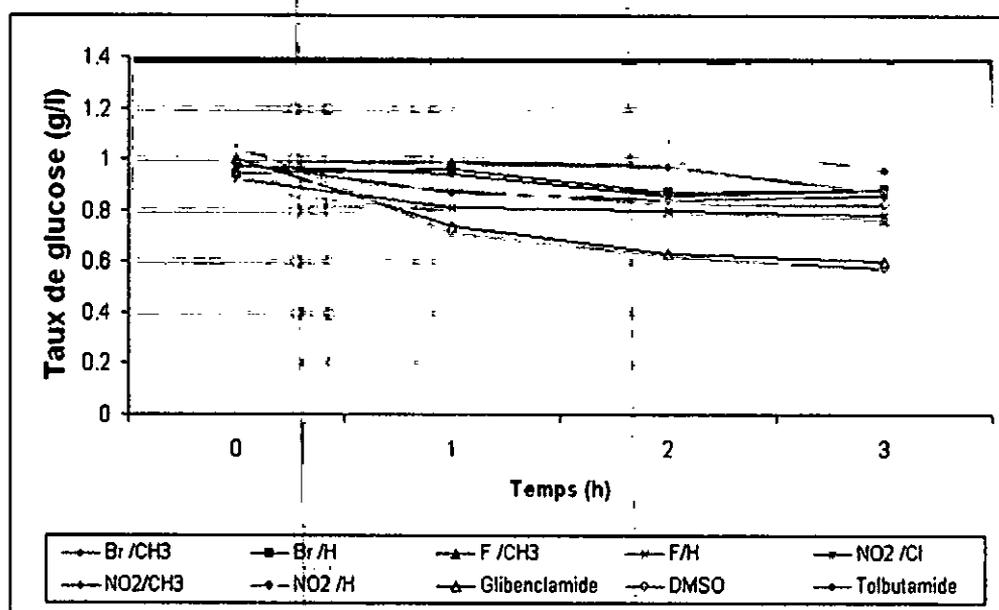
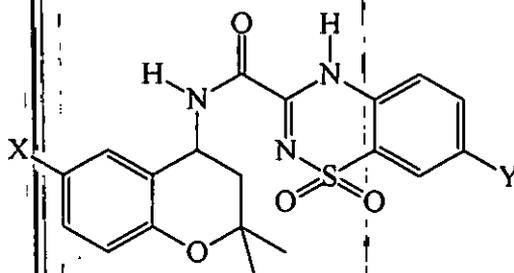


Fig. 38 : Taux de glucose sanguin en fonction du temps, avant et après administration par voie orale des différents produits.

Contrairement au Tolbutamide et Glibenclamide, nos molécules de synthèse administrés par voie orale n'ont présenté aucun effet significatif dont les valeur du taux de glucose sanguin, des rats recevant une dose de 50 mg/Kg de produits, sont comparables à celles des témoins.

Les résultats de l'évaluation du taux de glucose sanguin en fonction du temps, avant et après administration par voie intrapéritonéale des différents produits sont rapportés en g/l dans le tableau 13.



X/Y	0h	1h	2h	3h
(a) Br /CH ₃	0,99 ± 0,09 ^{ns}	0,86 ± 0,14 ^{ns}	0,86 ± 0,07 ^{ns}	0,86 ± 0,09 ^{ns}
(b) Br /H	0,83 ± 0,07 ^{ns}	0,96 ± 0,15 ^{ns}	0,91 ± 0,12 ^{ns}	0,91 ± 0,17 ^{ns}
(c) F /CH ₃	0,85 ± 0,09 ^{ns}	0,84 ± 0,13 ^{ns}	0,81 ± 0,15 ^{ns}	0,73 ± 0,06 ^{ns}
(d) F/H	0,99 ± 0,17 ^{ns}	0,85 ± 0,12 ^{ns}	0,86 ± 0,12 ^{ns}	0,86 ± 0,06 ^{ns}
(e) NO ₂ /Cl	0,93 ± 0,16 ^{ns}	1,07 ± 0,28 ^{ns}	0,93 ± 0,16 ^{ns}	0,96 ± 0,17 ^{ns}
(f) NO ₂ /CH ₃	0,96 ± 0,25 ^{ns}	1,08 ± 0,20 ^{ns}	0,98 ± 0,08 ^{ns}	0,93 ± 0,04 ^{ns}
(g) NO ₂ /H	1,08 ± 0,09 ^{ns}	1,11 ± 0,11 ^{ns}	1,09 ± 0,09 ^{ns}	1,05 ± 0,14 ^{ns}
Glibenclamide	0,98 ± 0,14 ^{ns}	0,52 ± 0,01 [*]	0,55 ± 0,03 [*]	0,66 ± 0,09 [*]
DMSO	0,84 ± 0,16	0,88 ± 0,16	0,85 ± 0,07	0,82 ± 0,19
Tolbutamide	0,96 ± 0,21 ^{ns}	0,52 ± 0,05 [*]	0,56 ± 0,15 [*]	0,54 ± 0,17 [*]

Tableau 13 : Taux de glucose sanguin en fonction du temps, avant et après administration par voie intrapéritonéale des différents produits.

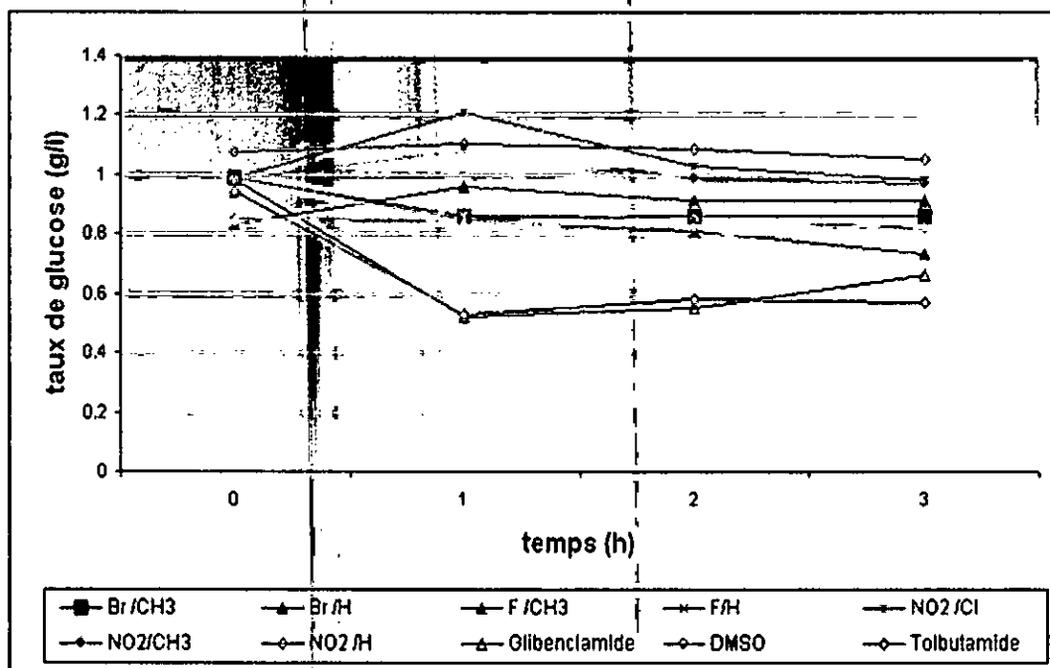


Fig. 39 : Taux de glucose sanguin en fonction du temps, avant et après administration par voie intrapéritonéale des différents produits.

Administrés soit par voie orale ou intrapéritonéale (Fig. 38 et 39), le tolbutamide et le glibenclamide ont provoqué un effet hypoglycémiant marqué dès la première heure vu leur haute affinité aux récepteurs des sulfonylurées des cellules pancréatiques β . En revanche, nos substances avec une dose de 50 mg/kg n'ont provoqué aucun effet significatif sur le taux de glucose sanguin. Ceci a été confirmé par les résultats des tests *in vitro* discutés précédemment.

III. MODELISATION

MOLECULAIRE

III.1. Méthodologie infographique :

Tous les calculs ont été performés en utilisant le programme HyperChem 7.0 ^[115], installé sur un PC de type Intel (R) Pentium 4, CPU 3.20GHz, 256 de RAM, et d'un espace disque de 40 Go disposé d'un système d'exploitation Microsoft Windows XP professionnel version 2002.

III.1.1 Recherche conformationnelle :

▪ Méthode de mécanique moléculaire :

Le processus de minimisation d'énergie, par une méthode de mécanique moléculaire, consiste à déterminer, par une recherche conformationnelle, la structure moléculaire dans laquelle l'énergie potentielle ne change pas avec les changements infinitésimaux de la géométrie ou des coordonnées cartésiennes des atomes formant le système moléculaire. Ceci est connu comme un point stationnaire sur la surface d'énergie potentielle. Si les petits changements dans les paramètres géométriques élèvent l'énergie potentielle du système moléculaire, la conformation est relativement stable et s'est portée comme un minimum. Le système moléculaire peut avoir plusieurs minimums, celui avec l'énergie potentielle la plus basse est appelé le minimum global, les restes sont portés comme des minimums locaux ^[115].

Pour cette étude, de mécanique moléculaire, nous avons réalisé une recherche conformationnelle en utilisant un champ de force MM⁺, convenable pour les molécules organiques. Cette analyse conformationnelle a été réalisée par une recherche systématique sur des angles dièdres, convenablement sélectionnés, déterminant la géométrie de la molécule afin de déterminer les minima globaux de l'énergie.

L'angle dièdre décrivant le squelette de la molécule s'étale sur une liaison peptidique qui est généralement plane, sachant que les angles constitutifs du cycle pyranique ne peuvent pas être variés, ils ne sont pas donc pris en compte. En revanche, l'angle dièdre Φ_1 qui s'étale sur la liaison C-N formée par l'atome asymétrique du cycle pyranique et l'azote de la liaison peptidique peut avoir deux positions limites, avec des valeurs proches de 0° et 180° (Fig. 40).

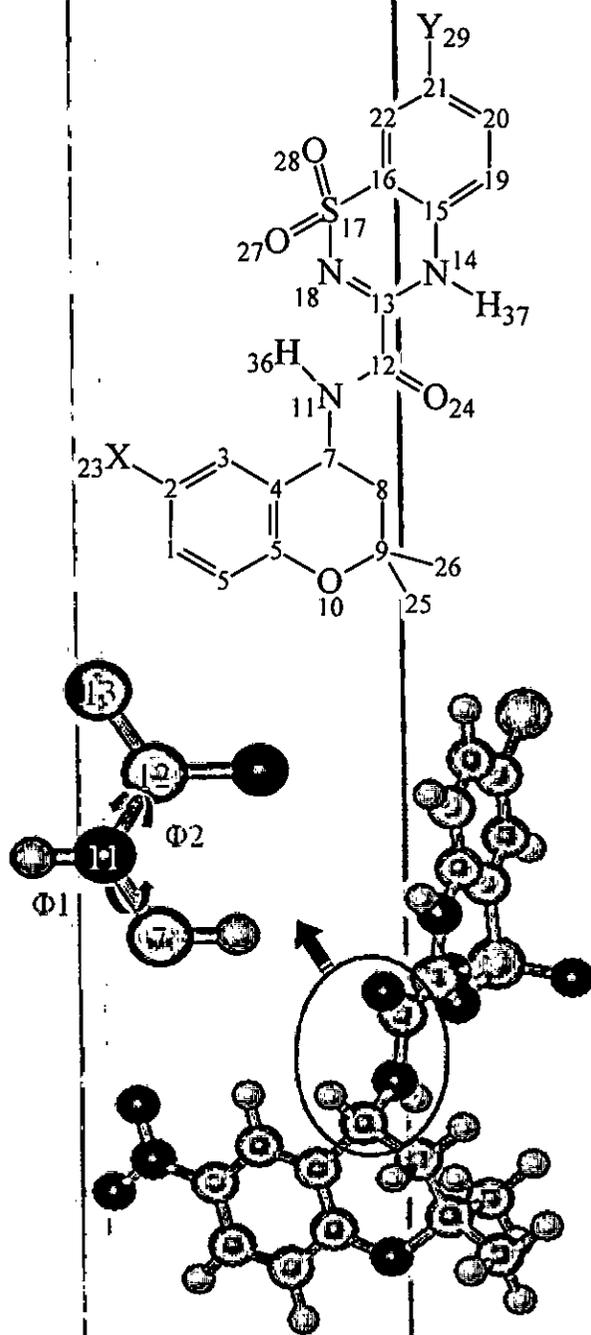


Fig. 40 : Structure 3D et représentation des angles dièdres Φ_1 et Φ_2 .

Les diagrammes de variation de l'énergie potentielle en fonction de l'angle dièdre Φ_2 , formé par les quatre atomes C_7, N_{11}, C_{12} et C_{13} (Fig. 40) peuvent être tracés, le principe consiste à faire modifier cet angle par pas de 30° afin de générer un grand nombre de conformères ^[97]. Avec cette intervalle, on génère 12 conformations d'où la présence d'un centre d'asymétrie dans la molécule sur le carbone C_4 , pour conséquence, la génération de deux série différentes de conformères, relatifs aux deux énantiomères R et S.

Les diagrammes de variation de l'énergie potentielle en fonction de l'incrément de la valeur de l'angle Φ_2 sont présentés par les graphiques de la figure 41.

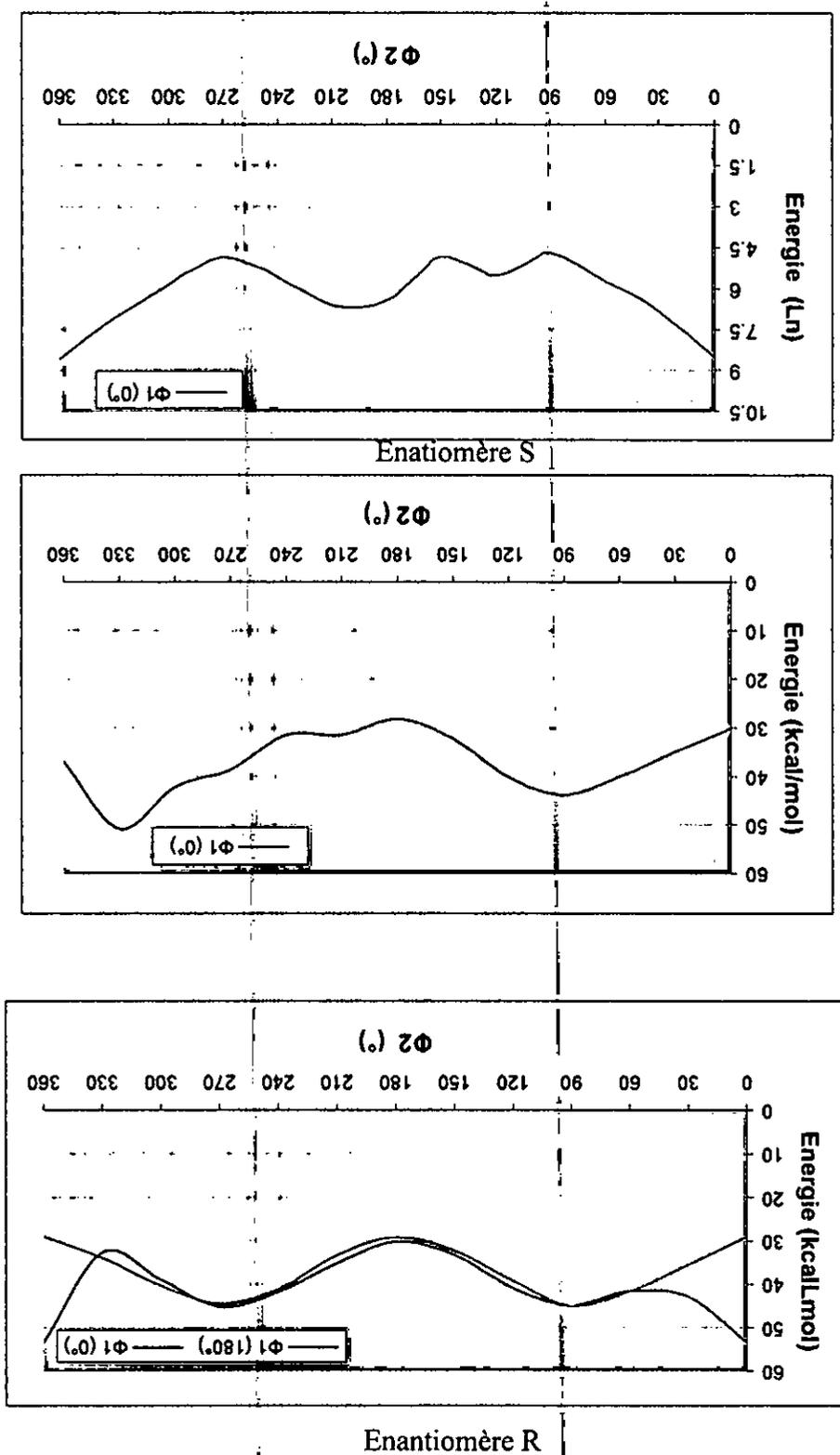


Fig. 41 : Diagrammes énergétiques déterminant les conformations les plus privilégiées.

Les différents résultats sont obtenus par rotation de l'angle dièdre Φ_2 , en fixant à chaque fois la valeur de l'angle Φ_1 . D'après ces résultats, nous constatons que les conformères correspondant à des minima énergétiques sont ceux qui ont un angle dièdre Φ_2 plan, c'est-à-dire proche de 0° et 180° . En revanche, les différentes conformations obtenues pour l'énantiomère R avec un angle Φ_1 égale à 0° sont trop énergétiques, ils ne seront pas donc pris en compte.

Il sera, donc, intéressant d'appliquer un algorithme de minimisation moléculaire. À cet effet, les différentes conformations obtenues, auparavant, ont fait l'objet d'une optimisation géométrique suivant l'algorithme Polack-Ribier implémenté dans le programme HyperChem 7.0 (Fig. 42).

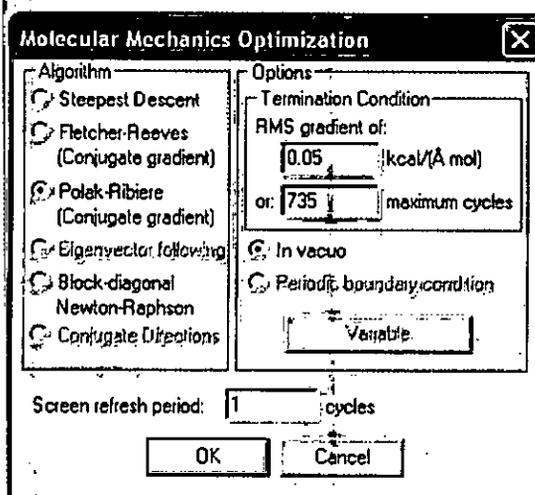


Fig. 42 : Paramètres utilisés en modélisation.

Pour cette étude, Les opérations d'optimisation géométrique sont réalisées en utilisant les critères de convergence par défaut. La méthode de gradient conjugué est, donc, utilisée pour minimiser l'énergie potentielle des systèmes étudiés, d'où la recherche du minimum énergétique est basée sur le calcul des dérivées premières de l'énergie potentielle ($\partial E/\partial X_i$, Où X_i ; représente les coordonnées atomiques) ^[119].

Nous avons classé les conformères minimisés pour chaque série d'énantiomère, de chaque analogue, par énergie croissante dans le tableau 14, et ils nous servent de point de départ pour l'étape suivante.

e (NO ₂ /Cl) L'énantiomère R (180°)			f (NO ₂ /CH ₃) L'énantiomère R (180°)			j (NO ₂ /H) L'énantiomère R (180°)			b (Br/H) L'énantiomère R (180°)			a (Br/CH ₃) L'énantiomère R (180°)			d (F/H) L'énantiomère R (180°)			c (F/CH ₃) L'énantiomère R (180°)		
N°	Angle φ°	E (Kcal/mol)	N°	Angle φ°	E (Kcal/mol)	N°	Angle φ°	E (Kcal/mol)	N°	Angle φ°	E (Kcal/mol)	N°	Angle φ°	E (Kcal/mol)	N°	Angle φ°	E (Kcal/mol)	N°	Angle φ°	E (Kcal/mol)
6	179,636	27,042416	6	-178,413	25,752508	5	179,658	25,830908	6	-178,485	24,109369	4	177,926	23,84317	5	178,253	23,443935	5	-178,856	23,351757
5	-179,314	27,058756	8	-179,125	25,793015	6	179,189	25,856766	5	-178,757	24,121367	8	-178,539	23,938158	7	-179,933	23,546227	8	-177,849	23,390968
7	178,996	27,131681	7	-178,934	25,84687	7	179,974	25,950321	7	179,727	24,188847	7	-178,834	23,951344	8	179,833	23,593443	7	-178,946	23,459337
8	179,739	27,154837	5	-176,535	25,856352	8	179,793	25,987904	8	179,782	24,198105	6	-177,41	23,968502	6	-175,922	23,718723	6	-176,178	23,477909
9	-179,626	27,391159	9	179,984	27,05442	3	3,2854	29,214458	9	178,416	25,757191	5	-178,221	23,973864	9	179,054	24,974329	10	6,14183	26,670797
10	6,1216	30,336023	3	4,45365	28,933695	10	7,15936	29,297733	10	6,34206	27,481518	9	-178,08	24,225216	10	5,77645	26,770075	3	2,63407	26,747921
3	3,3645	30,537264	4	3,8769	29,102488	4	3,74436	29,331984	3	3,33268	27,503223	10	6,73613	27,191048	3	2,96114	26,945084	4	3,26392	27,004871
4	3,65665	30,602037	10	6,62378	29,193123	9	172,071	29,576286	4	3,29393	27,668356	3	2,69158	27,284037	4	3,36767	27,217228	9	171,061	27,037045
2	-6,20252	30,87191	2	-4,52129	29,519297	2	-6,34445	29,743235	2	-4,33586	27,957592	2	-5,7506	27,735891	2	-5,6607	27,41634	2	-6,60738	27,156036
1	-4,86321	30,910337	12	-3,30674	29,635315	11	-3,37685	29,824759	11	-2,95694	28,184864	11	-2,7413	28,001732	11	-3,3394	27,517359	11	-3,27813	27,234083
11	-2,94944	30,950062	11	-2,69838	29,687384	12	-3,14508	29,87463	1	-4,0533	28,185387	12	-2,43153	28,059525	12	-3,22429	27,560619	12	-3,36721	27,282867
12	-3,40844	30,998873	1	-2,63449	29,757883	11	-3,25175	29,892092	12	-3,05498	28,20056	11	-2,46932	28,084026	11	-2,28575	27,616087	11	-3,106	27,311235
L'énantiomère S (0°)			L'énantiomère S (0°)			L'énantiomère S (0°)			L'énantiomère S (0°)			L'énantiomère S (0°)			L'énantiomère S (0°)			L'énantiomère S (0°)		
N°	Angle φ°	E (Kcal/mol)	N°	Angle φ°	E (Kcal/mol)	N°	Angle φ°	E (Kcal/mol)	N°	Angle φ°	E (Kcal/mol)	N°	Angle φ°	E (Kcal/mol)	N°	Angle φ°	E (Kcal/mol)	N°	Angle φ°	E (Kcal/mol)
1	4,25982	27,19919	12	3,90778	25,847704	12	4,04	26,248529	8	177,296	24,472168	12	4,48948	24,31036	4	-176,947	-24,02733	4	-176,991	-23,792286
11	-4,1199	-27,202908	1	3,58561	25,854858	1	4,87363	26,306015	6	177,966	24,531818	7	176,765	24,320753	7	176,3	24,0383	5	176,652	23,824091
12	4,08369	27,210079	11	4,34946	25,900381	11	3,42166	26,318031	4	176,729	24,562529	5	177,934	24,351133	8	177,342	24,09182	8	176,447	23,870369
2	3,59423	27,447512	2	4,36112	26,30616	4	178,149	26,840828	5	177,173	24,588133	2	5,48093	24,36767	6	178,207	24,182247	6	176,607	23,896297
7	178,137	27,970156	4	178,233	26,624598	6	-179,098	26,888084	7	177,367	24,700912	1	3,74806	24,405048	5	172,932	24,378441	7	177,013	23,955837
8	178,039	27,972523	7	177,667	26,627739	7	178,283	27,017605	1	4,98229	24,701904	6	176,71	24,413401	1	3,39962	24,525738	11	3,25946	24,14443
5	178,124	27,988829	6	178,138	26,657711	8	177,909	27,046883	12	4,08711	24,71726	11	3,43847	24,458273	11	2,81092	24,549694	12	3,44071	24,158678
6	176,871	28,283569	5	175,193	26,834408	5	174	27,175722	11	3,93497	24,726698	4	173,852	24,5371	12	2,93507	24,578794	11	3,17375	24,167566
4	-165,065	-29,15107	8	-177,556	-26,843037	2	0,420035	28,223429	2	3,06568	24,871166	8	177,854	24,65818	9	-179,747	25,848642	9	178,805	25,477095
9	177,36	29,77994	9	-178,559	28,375158	9	178,259	28,528444	9	178,648	26,446522	9	179,773	26,160164	2	0,573708	26,054485	2	0,881959	25,859739
3	-0,15931	29,815685	3	0,200523	28,534477	3	-0,14391	28,685736	3	-0,22537	26,920088	3	-1,24226	26,653126	3	-0,58198	26,655161	3	-0,53727	26,254183
10	-6,12477	30,487591	10	-7,46518	29,384502	10	-6,42477	29,378679	10	-6,44918	27,509245	10	-5,03034	27,248899	10	-6,12918	27,246994	10	-5,50958	26,978016
L'énantiomère S (180°)			L'énantiomère S (180°)			L'énantiomère S (180°)			L'énantiomère S (180°)			L'énantiomère S (180°)			L'énantiomère S (180°)			L'énantiomère S (180°)		
N°	Angle φ°	E (Kcal/mol)	N°	Angle φ°	E (Kcal/mol)	N°	Angle φ°	E (Kcal/mol)	N°	Angle φ°	E (Kcal/mol)	N°	Angle φ°	E (Kcal/mol)	N°	Angle φ°	E (Kcal/mol)	N°	Angle φ°	E (Kcal/mol)
1	4,09046	29,970045	1	5,51351	28,608353	1	4,53947	28,784382	1	5,8617	27,004938	1	6,50747	26,813503	1	5,05593	26,532379	1	5,73363	26,297199
2	-1,0791	30,203474	2	-1,03751	28,659443	2	-1,44823	28,964321	2	-1,08368	27,115637	2	-0,2965	26,968830	2	-1,79004	26,734095	2	-1,8786	26,465662
3	-2,49943	30,198782	3	-1,05697	29,055908	3	-2,13859	28,992506	3	-2,33448	27,406290	3	-1,70705	27,238340	3	-3,15769	25,885841	3	-2,87586	26,430498
4	174,386	27,031538	4	175,661	25,586046	4	172,907	25,937042	4	173,776	24,012609	4	174,466	23,801973	4	176,908	23,355873	4	176,479	23,197254
5	178,667	26,925510	5	175,661	25,586046	5	176,529	25,889654	5	177,638	23,935852	5	173,663	23,969528	5	176,776	23,572428	5	177,023	23,246838
6	178,088	26,930445	6	174,755	25,983686	6	177,575	25,837864	6	179,542	23,894865	6	175,449	24,062292	6	178,079	23,562906	6	175,838	23,646640
7	177,493	27,099297	7	176,646	25,579386	7	173,862	26,079882	7	177,715	24,208082	7	177,189	23,785282	7	175,94	23,416521	7	177,126	23,403559
8	-176,463	28,458326	8	-177,663	26,846483	8	177,346	26,953575	8	178,96	25,198498	8	178,909	24,936922	8	-177,437	24,660368	8	179,802	24,307573
9	-175,591	28,404673	9	179,66	26,667574	9	-179,483	-9,8633	9	179,883	25,065914	9	-178,283	24,879950	9	179,664	24,492134	9	-178,245	24,304861
10	-9,19039	30,293793	10	-6,66219	28,062071	10	-6,94922	28,282860	10	-6,37434	26,589960	10	-6,20407	26,192244	10	-6,38574	26,056784	10	-6,49427	25,727137
11	4,65338	30,441774	11	4,36483	29,009441	11	4,78507	29,242783	11	4,81435	27,607754	11	1,72571	27,820858	11	4,72478	26,897980	11	4,57672	26,636606
12	5,39939	30,148151	12	7,13783	28,739126	12	6,80179	29,021931	12	6,30895	27,212313	12	7,19497	26,983213	12	7,10826	26,577948	12	6,53085	26,319786

Tableau 14 : Résultats d'une optimisation géométrique par la méthode MM⁺.

Cette étude a mis en évidence l'existence de différentes conformations, pour les deux séries d'énantiomère, dans un domaine d'énergie restreint (Annexe B).

D'après les résultats obtenus nous constatons que le conformère ayant un angle dièdre Φ_1 proche de 180° est le plus privilégié pour les deux séries d'énantiomères de tous les analogues. C'est-à-dire que les deux hydrogènes, liés au carbone asymétrique du cycle pyranique et l'azote de la fonction amide, sont orientés dans une position *s-Trans* (Fig. 43).

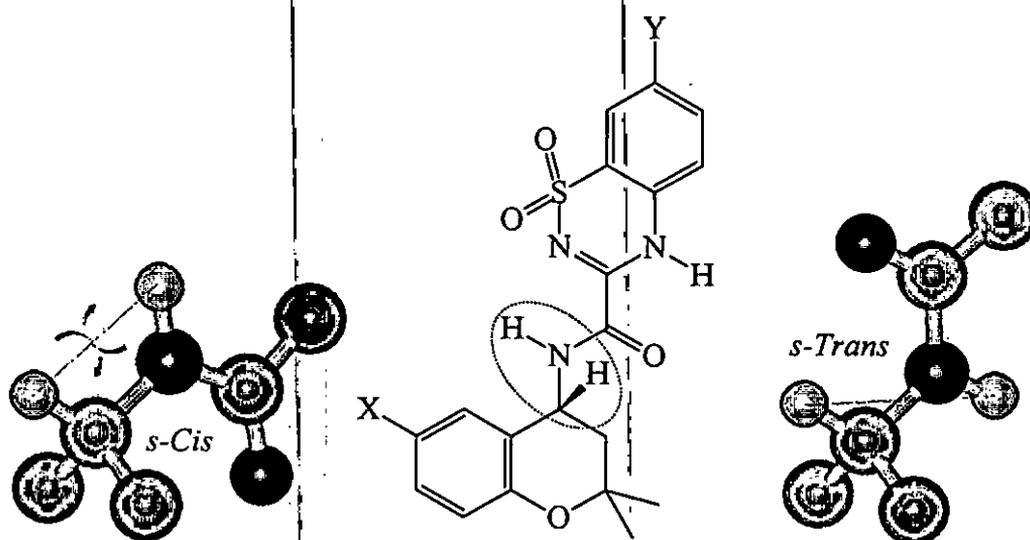


Fig. 43 : Représentation de l'angle dièdre Φ_1 .

Les résultats obtenus après cette optimisation géométrique montrent, aussi, que les deux fragments du conformère le plus privilégié, liés aux extrémités de la fonction amide formant l'angle dièdre Φ_2 , tend à s'orienter dans une direction quasi-perpendiculaire, dont l'angle Φ_2 tend vers la planéité par une valeur proche de 180° . Pour cette fonction amide, formant l'angle dièdre Φ_2 , la paire électronique de l'atome nitrogène est conjuguée avec le groupement carbonyle, ce qui donne deux formes limites dues à une délocalisation électronique (Fig. 44) ^[127].

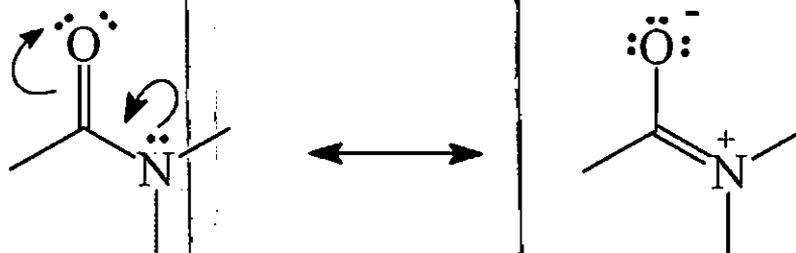


Fig. 44 : Représentation de la délocalisation électronique dans une fonction amide.

Il est admis que les trois atomes C, N et O de cette fonction ont une hybridation SP^2 , et la fonction amide est essentiellement plane. Les faibles déviations observées sont dues, essentiellement, aux répulsions de van der Waals entre atomes d'hydrogènes ainsi qu'aux contraintes du squelette des cycles, formant les deux fragments de la molécule, qui imposent des paramètres géométriques pour obtenir la conformation la moins énergétique. De même, en absence de solvant et donc de liaisons hydrogènes stabilisant le système moléculaire, les deux fragments s'orientent de façon à maximiser le nombre de liaisons hydrogènes intramoléculaires.

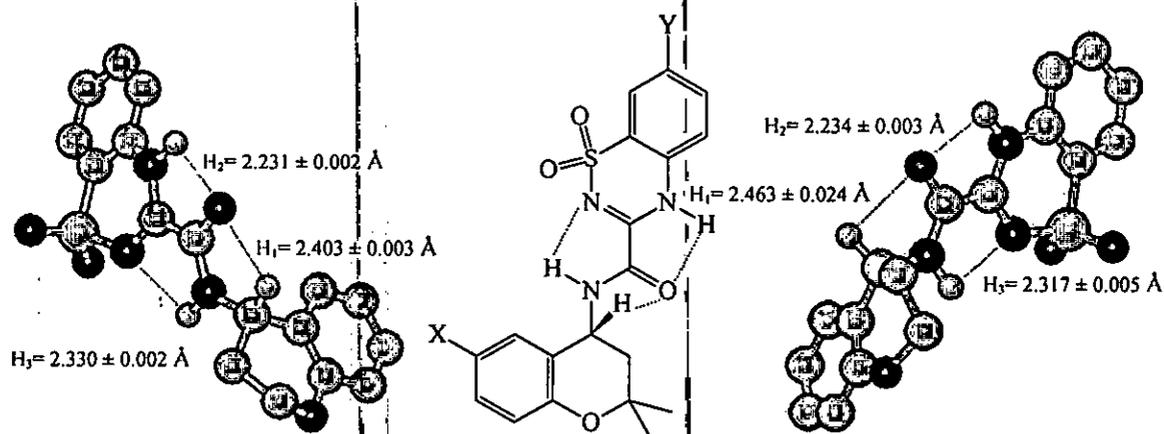


Fig. 45 : Liaisons hydrogènes intramoléculaires possibles.

Selon la figure 45, des liaisons hydrogènes intramoléculaires sont possibles respectivement entre les groupes $C=O$, $N-H$ de la fonction amide et $N-H$, N_{18} du noyau thiadiazine. Une autre liaison peut être établie entre le $C-H$ du carbone asymétrique et le groupement $C=O$ de la fonction amide.

La distribution des charges d'une molécule est simulée par des charges ponctuelles placées à l'endroit des noyaux atomiques. Ces charges atomiques qui interviennent dans le calcul des forces électrostatiques, sont évaluées à partir de calculs de chimie quantique (*ab initio* ou semi-empiriques) sur de petites structures de moins d'une centaines d'atomes.

Nous avons utilisé pour ces calculs la méthode semi-empirique AM1 qui donne un bon résultat sur la répartition des charges dans la molécule ^[128]. L'ensemble des résultats est présenté dans les tableaux donnés en complément de ce manuscrit (Annexe C).

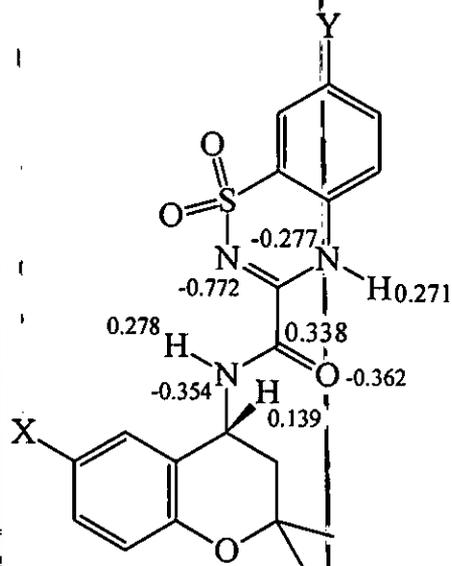


Fig. 46: Répartition des charges dans la molécule.

Selon la figure 46, on remarque clairement l'existence de valeurs négative sur l'atome d'oxygène O₂₄ de la fonction amide et l'atome nitrogène N₁₈ du noyau benzothiadiazine. Ceci confirme la validité de notre hypothèse de présence des liaisons hydrogènes intramoléculaires.

On peut remarquer clairement, que les deux doubles liaisons C=N du cycle benzothiadiazine et C=O de la fonction amide se trouvent dans le même plan en position *s-trans* (Fig. 47). Cet arrangement assure l'orientation du cycle benzothiadiazine, qui est en général plan, dans une position quasi-perpendiculaire par rapport au noyau pyranique.

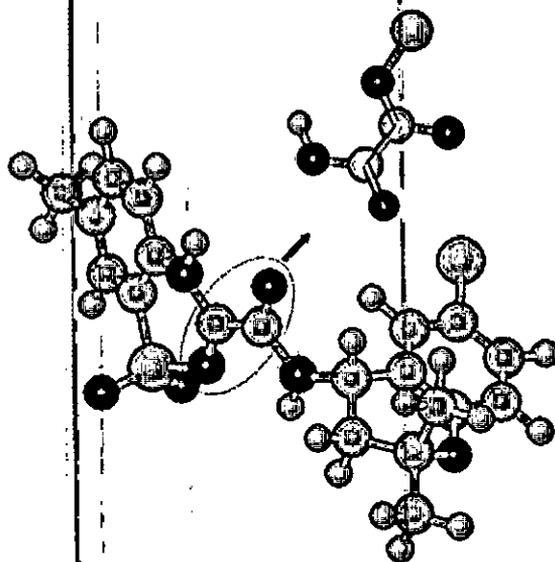


Fig. 47 : Disposition des deux doubles liaisons C=N et C=O.

Enfin, il est tentant de comparer les énergies des conformations les plus stables des deux séries d'énantiomères des différentes molécules. Les différences sont donc directement liées au différents substituants sur les deux noyaux benzéniques, donc il est évident que ces substituants modifient fondamentalement le calcul de l'énergie.

Analogue	MM (MM+)	
	S	R
NO ₂ /Cl	26.925510	27.042416
NO ₂ /CH ₃	25.579386	25.752508
NO ₂ /H	25.837864	25.830908
Br/H	23.894865	24.109369
Br/CH ₃	23.785282	23.843170
F/H	23.355873	23.443935
F/CH ₃	23.197254	23.351757

Tableau 15 : Comparaison entre les valeurs d'énergies des deux séries d'énantiomères.

▪ **Facteurs contribuant à l'énergie stérique :**

Différents facteurs contribuent à l'énergie minimale des molécules, calculée par la méthode de mécanique moléculaire avec un champ de force MM⁺. Selon les résultats obtenus (Tableau 16), nous constatons que les facteurs influant l'énergie stérique des deux séries d'énantiomère, pour les différents analogues, sont majoritairement les contraintes de van der Waals et celles de flexion.

On peut remarquer clairement que les contraintes de flexion ou de déformation angulaire sont largement plus élevées par rapport aux torsions des angles dièdres. Les angles dièdres Φ_1 et Φ_2 , avec des valeurs proches de 180° et des énergies très basses, semblent très favorables pour un alignement quasiperpendiculaire des deux fragments de la molécule.

En revanche, le terme de flexion est de loin la plus importante contribution à l'énergie stérique totale des systèmes avec des valeurs proche de 25 kcal/mol. Ceci est dû essentiellement aux contraintes stériques des différents cycles formant la molécule.

Les contributions d'élongation sont les moins importantes pour tous les conformères des différents analogues, elles sont proches de 2.5 kcal/mol. Il semble que les longueurs de liaisons restent probablement voisines à celles des valeurs de références.

Pour la géométrie du conformère le plus privilégié des deux séries d'énantiomères, nous constatons que les deux fragments ont tendance à s'orienter dans une direction quasiperpendiculaire avec des valeurs de 180° environ pour les deux angles dièdres Φ_1 et Φ_2 (Fig. 48). À cet effet, il s'établit un compromis entre les énergies de torsion, de flexion et de van der Waals, pour que chacune des molécules adopte la conformation correspondante à l'énergie stérique totale minimale.

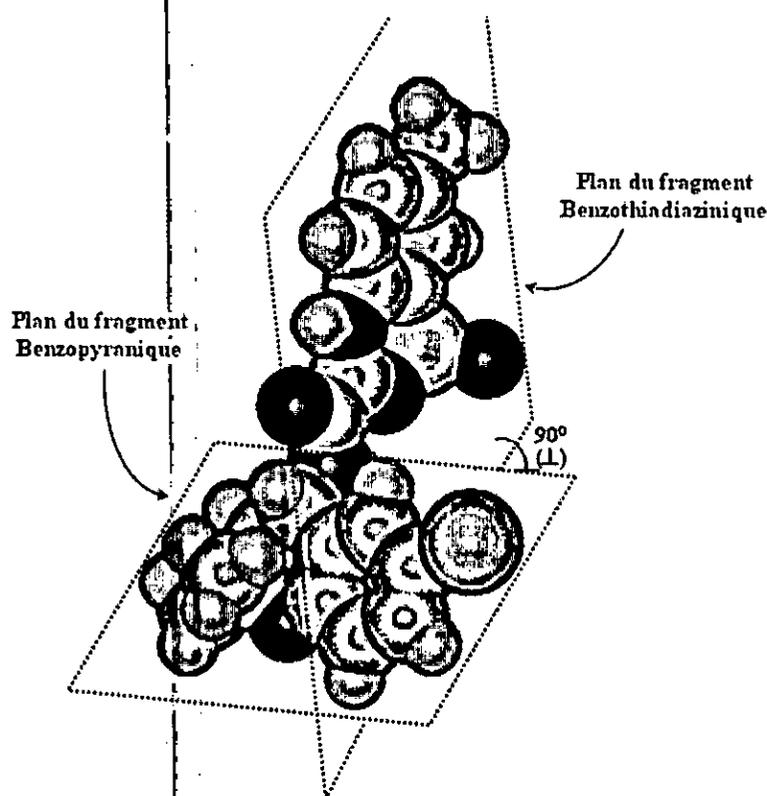
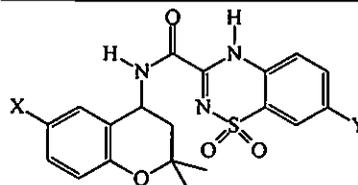


Fig. 48 : Orientation des plans des deux fragments Benzopyranque et Benzothiadiazinique.



Mécanique Moléculaire (Champ de forces MM+) :

L'énantiomère S

N°	X/Y	E _{Tot} (Kcal/mol)	E _{Bond} (Kcal/mol)	E _{Angle} (Kcal/mol)	E _{Dihedral} (Kcal/mol)	E _{v_{dw}} (Kcal/mol)	E _{Stretch-bend} (Kcal/mol)	E _{Electrostatic} (Kcal/mol)
e	NO ₂ /Cl	26.925510	2.32864	24.3667	-5.70554	17.985	-2.38174	-9.66751
f	NO ₂ /CH ₃	25.579386	2.35351	24.2684	-6.3367	18.2612	-2.35551	-10.6115
j	NO ₂ /H	25.837864	2.27884	24.1678	-5.57631	17.7709	-2.36127	-10.4421
b	Br/H	23.894865	2.17048	24.1024	-5.689	16.025	-2.39102	-10.3229
a	Br/CH ₃	23.785282	2.23546	24.0738	-6.22818	16.5061	-2.35551	-10.4464
d	F/H	23.355873	2.12963	23.8475	-5.63549	15.7107	-2.37947	-10.317
c	F/CH ₃	23.197254	2.19687	23.9302	-6.28798	16.1858	-2.35426	-10.4734

L'énantiomère R

N°	X/Y	E _{Tot} (Kcal/mol)	E _{Bond} (Kcal/mol)	E _{Angle} (Kcal/mol)	E _{Dihedral} (Kcal/mol)	E _{v_{dw}} (Kcal/mol)	E _{Stretch-bend} (Kcal/mol)	E _{Electrostatic} (Kcal/mol)
e	NO ₂ /Cl	27.042416	2.31384	24.4895	-5.18467	17.5427	-2.37152	-9.74739
f	NO ₂ /CH ₃	25.752508	2.34447	24.3955	-5.68588	17.7552	-2.3615	-10.6952
j	NO ₂ /H	25.830908	2.30475	24.5632	-5.08611	17.0657	-2.41067	-10.6059
b	Br/H	24.109369	2.15079	24.2223	-5.05511	15.5292	-2.38953	-10.3483
a	Br/CH ₃	23.843170	2.2485	24.4988	-5.65657	15.7529	-2.41458	-10.5859
d	F/H	23.443935	2.14311	24.1491	-4.98088	14.9518	-2.42229	-10.3969
c	F/CH ₃	23.351757	2.18018	24.1352	-5.47341	15.457	-2.37502	-10.5722

Tableau 16 : Les différents facteurs contribuent à l'énergie minimale calculée par un Champ de Forces MM⁺.

III.1.2. Étude par dynamique moléculaire :

Contrairement à la mécanique moléculaire qui s'intéresse aux structures statiques des molécules par minimisation de l'énergie potentielle du système, la dynamique moléculaire permet de représenter les mouvements des systèmes, liées à l'agitation thermique des atomes.

Pour simuler le comportement des différents analogues dans une solution aqueuse, proche du système biologique, nous devons tout d'abord placer le système moléculaire dans une boîte périodique, de dimensions finies, de molécules d'eau. Cette opération de solvation du système moléculaire consiste à placer une molécule du soluté dans une boîte rectangulaire de molécules de solvant, dont on a ajusté les dimensions de cette dernière afin d'avoir un nombre constant de 216 molécules d'eau, solvant ainsi complètement une seule molécule de soluté (Fig. 49) ^[116].

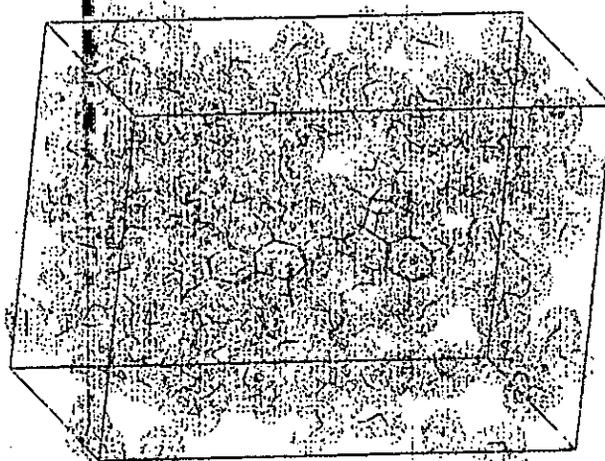


Fig. 49 : Molécule du soluté dans une boîte rectangulaire de molécules de solvant.

Sachant qu'au-delà d'une certaine distance, dite distance de troncature ou « Cut-off », les dimensions non liées sont supposées nulles et seront parfois négligées. Les conditions périodiques aux limites, appliquées pour cette dynamique, sont automatiquement déterminées par la taille de la molécule centrale et la valeur du Cut-off lors de la création de la boîte de solvant. Ces conditions de périodicité nous permettent de s'assurer qu'une molécule de solvant et son image créée par symétrie de réseau n'interagissent pas entre elles ^[129].

Durant la solvation, les interactions soluté-solvant sont ajustées abords du soluté, pour cela on élimine les molécules de solvant qui provoquent des interactions stériques trop importantes avec le soluté. Il est donc nécessaire de procéder à une minimisation d'énergie après solvation.

Le système moléculaire complet (solvant/soluté) doit être ensuite optimisé, en utilisant la méthode de mécanique moléculaire citée auparavant. Cette opération d'optimisation géométrique du système solvate nous permet de déduire les différentes conformations de nos analogues dans le système biologique et de les comparer à celles obtenues dans le vide.

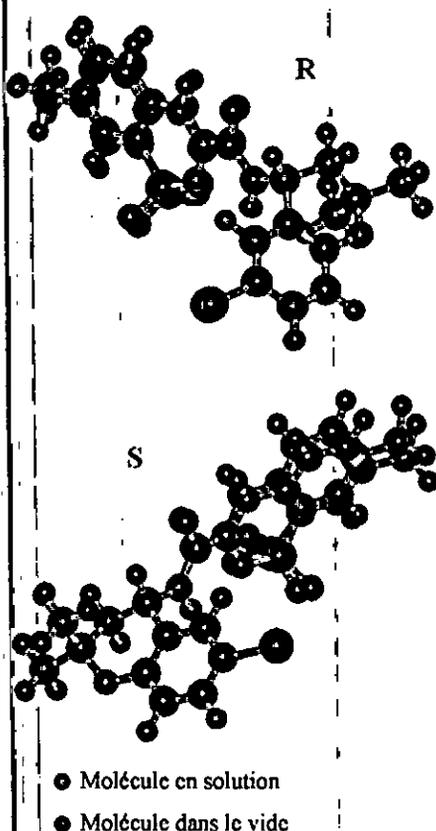
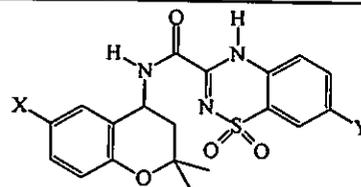


Fig. 50 : Superposition des structure solvatées et non solvatées relatives au dérivé a (isomères R et S).

Les différentes conformations obtenues par une minimisation en solution sont superposables à celles obtenues par une minimisation d'énergie dans le vide. Ceci est dû essentiellement à une certaine stabilité du système étudié (Fig. 50).

Les énergies des systèmes solvatés sont étalées dans le tableau 17.



Dynamique Moléculaire (Champ de forces MM+):

L'énantiomère R

N°	X/Y	Angle (°)	Angle (°)	E _{Tot} (Kcal/mol)	E _{Bond} (Kcal/mol)	E _{Angle} (Kcal/mol)	E _{Dihedral} (Kcal/mol)	E _{vdw} (Kcal/mol)	E _{Stretch-bend} (Kcal/mol)	E _{Electrostatic} (Kcal/mol)
e	NO ₂ /Cl	-157.958	177.774	-456.624146	2.39988	27.9506	-4.92318	-120.128	-2.45387	-359.47
f	NO ₂ /CH ₃	-163.099	178.458	-451.744324	2.44414	28.5023	-5.87291	-111.296	-2.4668	-363.055
j	NO ₂ /H	-162.497	-177.19	-467.406952	2.32722	28.1709	-4.85696	-123.539	-2.43556	-367.074
b	Br/H	-168.423	-177.492	-466.291290	2.18336	27.4942	-4.84356	-126.078	-2.36525	-362.682
a	Br/CH ₃	-148.399	178.565	-463.782806	2.28893	28.2109	-5.46958	-117.711	-2.48381	-368.618
d	F/H	-154.966	179.417	-482.131409	2.25292	28.2582	-4.94091	-129.012	-2.53846	-376.151
c	F/CH ₃	-151.997	-179.092	-474.896515	2.35339	28.4555	-5.4904	-126.772	-2.57571	-370.868

L'énantiomère S

N°	X/Y	Angle (°)	Angle2 (°)	E _{Tot} (Kcal/mol)	E _{Bond} (Kcal/mol)	E _{Angle} (Kcal/mol)	E _{Dihedral} (Kcal/mol)	E _{vdw} (Kcal/mol)	E _{Stretch-bend} (Kcal/mol)	E _{Electrostatic} (Kcal/mol)
e	NO ₂ /Cl	179.729	-176.878	-469.992798	2.31403	28.2829	-5.45016	-111.637	-2.3473	-381.155
f	NO ₂ /CH ₃	178.847	177.97	-480.350372	2.46836	28.1906	-6.26521	-122.631	-2.44105	-379.672
j	NO ₂ /H	176.845	179.795	-512.342712	2.38898	28.6646	-5.75715	-139.538	-2.5135	-395.588
b	Br/H	178.605	178.314	-523.244751	2.28693	28.5098	-5.78921	-140.839	-2.54545	-404.867
a	Br/CH ₃	-178.262	175.488	-497.435028	2.38855	28.1067	-6.2376	-129.312	-2.51501	-389.865
d	F/H	-179.997	178.468	-519.045776	2.23242	28.1582	-5.77262	-137.914	-2.49734	-403.252
c	F/CH ₃	-175.022	178.922	-489.766357	2.28612	27.8845	-6.2198	-123.162	-2.4709	-388.084

Tableau 17 : Energies des systèmes solvatés obtenues par un champ de force MM⁺.

L'étape suivante consiste à chauffer le système jusqu'à l'équilibre à 300°K, afin de déterminer la stabilité des structures générées lors de la minimisation géométrique. Nous pouvons donc déterminer si une telle conformation est possible, peu probable ou improbable. On fait, donc, augmenter la température progressivement par pas de 30°K, partant du zéro absolu, jusqu'à atteindre la température finale de 300°K pour la simulation. L'intervalle de temps au cours des simulations de dynamique moléculaire est souvent choisi égal à 0.6 ps (picosecondes) [118].

Pour savoir si le système est bien équilibré il faut regarder l'évolution des courbes d'énergie (Fig. 51). La première solution consiste à surveiller l'évolution de l'énergie totale, du système, au cours de la simulation.

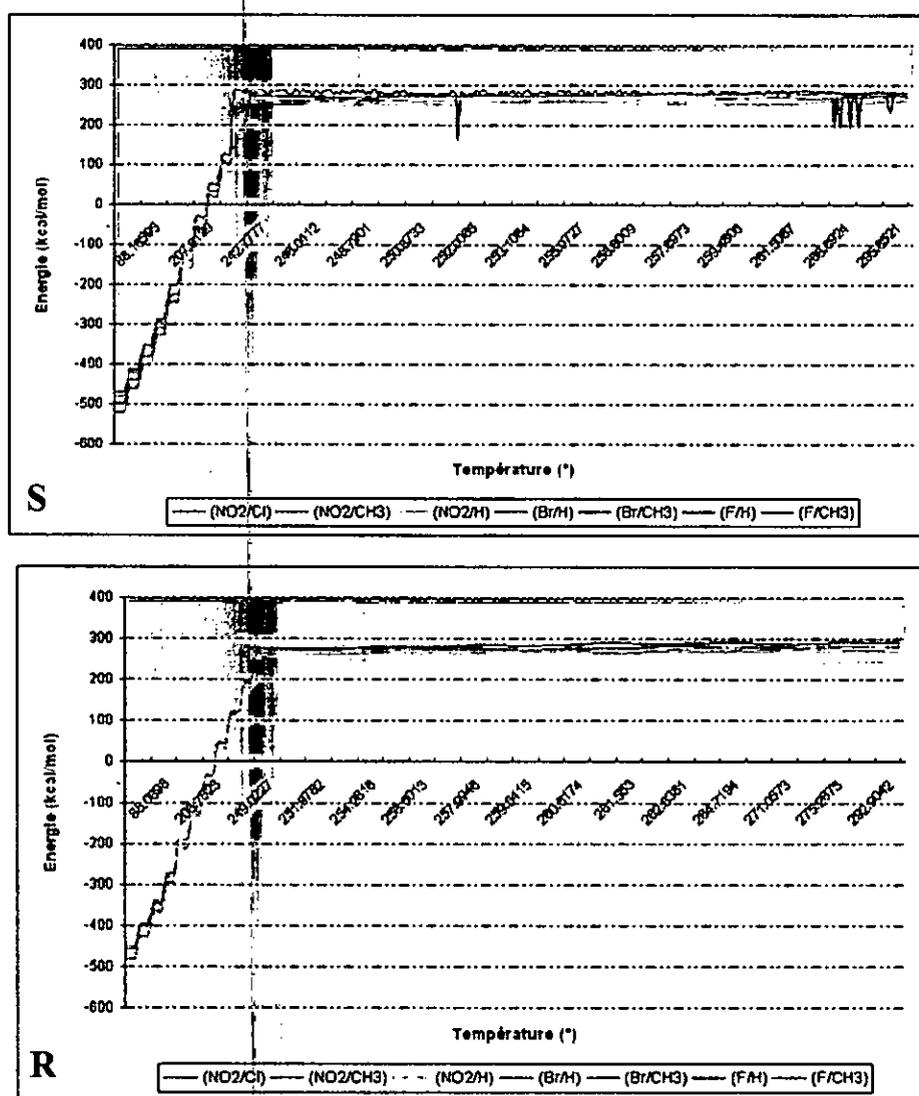


Fig. 51 : Courbes d'énergie durant une simulation par dynamique moléculaire.

Selon les résultats obtenus, les variations observées dans un premier intervalle de simulation correspondent à une étape d'équilibre du système dans le champ de force MM⁺, entraînant un réajustement des coordonnées de la molécule par rapport à la structure initiale obtenue par une méthode de minimisation en solution.

Une autre solution pour surveiller la stabilité des systèmes obtenus consiste à vérifier les changements de l'angle dièdre Φ_1 et Φ_2 . On peut vérifier, également, un des angles de liaison (Θ) autour de l'atome C₇ (Fig. 52).

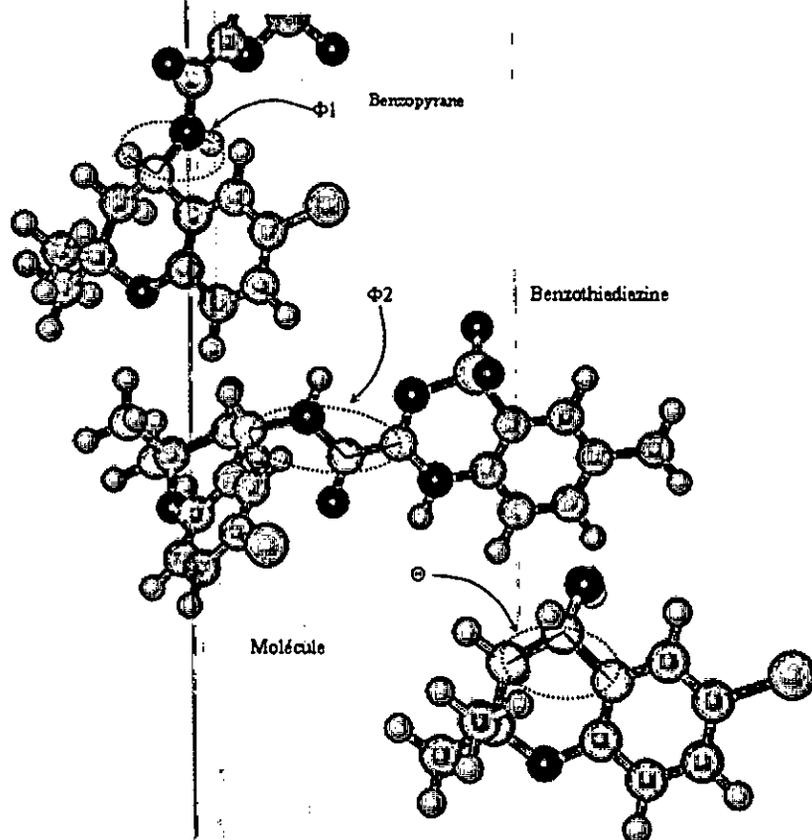


Fig. 52 : Représentation des angles dièdres Φ_1 et Φ_2 et l'angle de flexion Θ .

On remarque une flexibilité réduite de l'angle dièdre Φ_2 , dont les fluctuations sont faibles après équilibre du système. Les faibles valeurs des écarts types calculés pour ces angles dièdres montrent la remarquable stabilité de la structure 3D de la molécule après que l'équilibre du système (solvant/soluté) ait été atteint. D'autre part, l'angle de flexion Θ n'est pas trop influencé par les contraintes du cycle pyranique, qui présente des valeurs voisines d'une valence tétraédrique normale de 109.5° (Tableau 18).

Analogue		Θ ($^\circ$)	Φ_2 ($^\circ$)
NO ₂ /Cl	R	109.821 \pm 1.193	181.007 \pm 4.469
	S	108.899 \pm 1.543	176.098 \pm 4.9777
NO ₂ /CH ₃	R	109.796 \pm 1.404	175.745 \pm 2.542
	S	110.147 \pm 1.138	182.647 \pm 6.089
NO ₂ /H	R	110.417 \pm 1.934	-177.166 \pm 0.966
	S	110.125 \pm 1.381	181.154 \pm 2.348
Br/H	R	110.641 \pm 1.394	-172.020 \pm 2.870
	S	110.321 \pm 1.338	176.689 \pm 8.385
Br/CH ₃	R	110.338 \pm 2.542	182.675 \pm 6.332
	S	110.270 \pm 6.423	178.001 \pm 3.262
F/H	R	110.025 \pm 1.812	179.146 \pm 4.779
	S	109.940 \pm 1.199	181.047 \pm 6.881
F/CH ₃	R	109.115 \pm 1.885	181.748 \pm 6.353
	S	109.983 \pm 1.054	184.997 \pm 5.841

Tableau 18 : valeurs des angles de flexion Θ et dièdres Φ_2 au cours de la simulation.

Cette grande stabilité de la structure 3D des différentes conformations, des deux énantiomère R et S, à l'équilibre est confirmée par une autre analyse des valeurs moyennes des différentes longueurs de liaisons r_1 , r_2 et r_3 (Fig. 53).

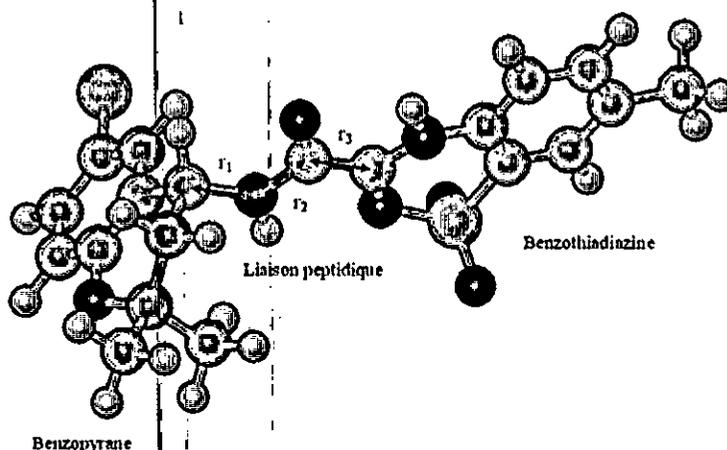


Fig. 53 : Représentation des liaisons utilisées au cours de la simulation.

Les résultats regroupés dans le tableau 19 montrent clairement que l'évolution de la longueur de liaison C-N (r_2) amidique des deux séries d'énantiomères, des différents analogues, ne varie pas au cours de la simulation de dynamique moléculaire, avec une valeur moyenne proche de 1.36 Å et un écart type inférieur à 0.01 Å. Il est de même pour les deux autres liaisons formant la fonction amide, r_1 et r_3 , qui ont présenté des faibles valeurs d'écart types.

Analogue		r_1	r_2	r_3
NO ₂ /Cl	R	1.4499 ± 0.0091	1.3634 ± 0.0036	1.3797 ± 0.0053
	S	1.4526 ± 0.0126	1.3621 ± 0.0045	1.3802 ± 0.0042
NO ₂ /CH ₃	R	1.4556 ± 0.0098	1.3640 ± 0.0043	1.3811 ± 0.0045
	S	1.4529 ± 0.0102	1.3631 ± 0.0042	1.3814 ± 0.0060
NO ₂ /H	R	1.4538 ± 0.0164	1.3637 ± 0.0061	1.3818 ± 0.0070
	S	1.4516 ± 0.0836	1.3589 ± 0.0781	1.3749 ± 0.0790
Br/H	R	1.4533 ± 0.0071	1.3633 ± 0.0027	1.3804 ± 0.0039
	S	1.4499 ± 0.0073	1.3620 ± 0.0036	1.3773 ± 0.0040
Br/CH ₃	R	1.4546 ± 0.0355	1.3639 ± 0.0000	1.3798 ± 0.0000
	S	1.4523 ± 0.0086	1.3630 ± 0.0028	1.3785 ± 0.0043
F/H	R	1.4513 ± 0.0058	1.3627 ± 0.0034	1.3803 ± 0.0033
	S	1.4513 ± 0.0058	1.3627 ± 0.0034	1.3803 ± 0.0033
F/CH ₃	R	1.4500 ± 0.0105	1.3600 ± 0.0048	1.3800 ± 0.0053
	S	1.4513 ± 0.0058	1.3627 ± 0.0034	1.3803 ± 0.0033

Tableau 19 : Valeurs des liaisons r_1 , r_2 et r_3 utilisées au cours de la simulation.

La simulation de dynamique moléculaire à température ambiante a mis en évidence la remarquable stabilité de la structure tridimensionnelle de la conformation obtenue par la méthode de mécanique moléculaire MM⁺. Les différents paramètres énergétiques et géométriques calculées pour le conformère ayant des angles dièdres proche de 180°, des deux énantiomères, confirment cette stabilité.

III.1.3. Étude comparative :

Nous avons entrepris une étude comparative sur les propriétés géométriques et stéréoélectroniques de nos analogues et deux molécules de références, qui ont déjà présenté une activité prouvée sur les canaux potassiques sensibles à l'ATP (Fig. 1), dans le but de vérifier si certaines similitudes de cet ordre pouvaient être mises en relation avec leurs activités agonistes du canal K_{ATP} .

A cet effet nous avons réalisé une recherche conformationnelle pour les différentes molécules de référence, dont chaque conformation intéressante, présentant une certaine analogie aux différentes conformations de nos analogues, a été ensuite optimisée en utilisant la méthode de mécanique moléculaire MM^+ (Fig. 54, Tableau 20 et 21).

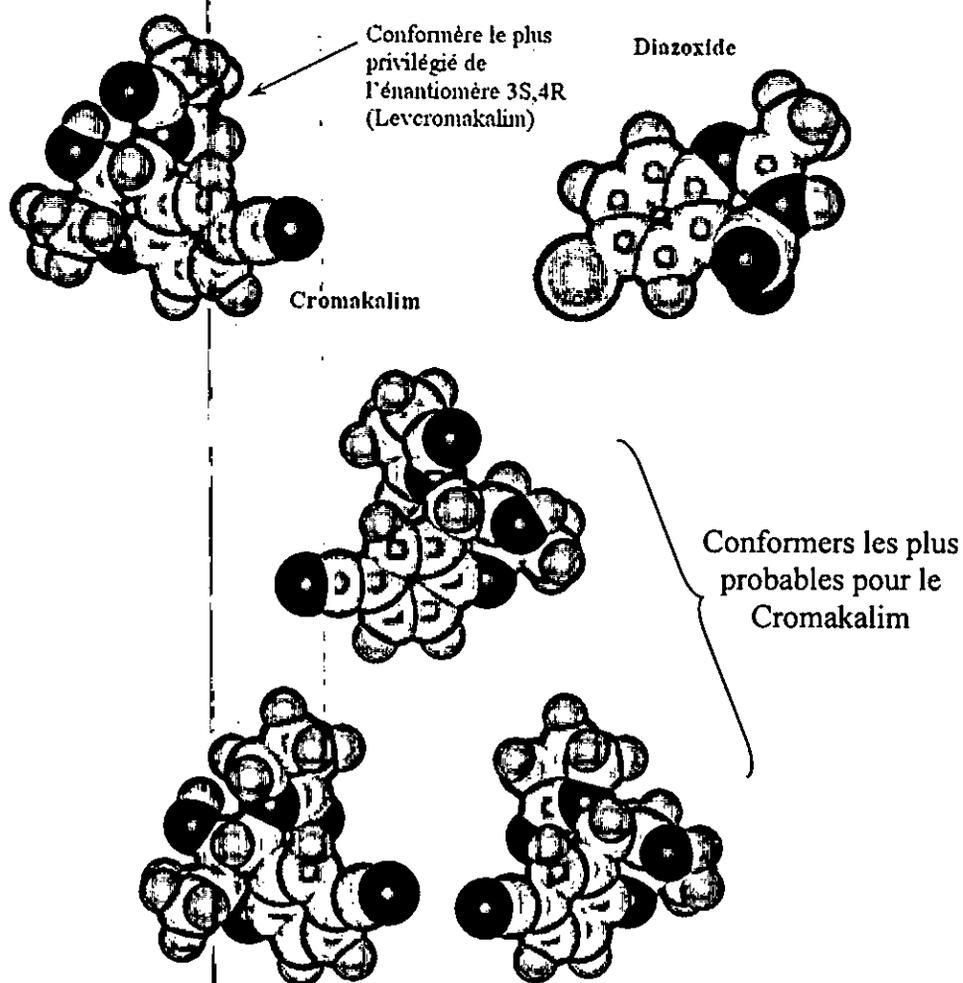
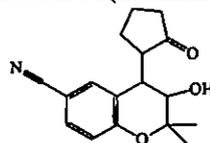


Fig. 54 : Structure des conformations les plus probables des deux molécules de référence.

Reference I (Cromakalim)



Mécanique Moléculaire (Camp de forces MM+):

L'énantiomère 3S,4R

N°	Angle φ°	E _{Tot} (Kcal/mol)	E _{Bond} (Kcal/mol)	E _{Angle} (Kcal/mol)	E _{Dihedral} (Kcal/mol)	E _{vdw} (Kcal/mol)	E _{Stretch-bend} (Kcal/mol)	E _{Electrostatic} (Kcal/mol)
1	-16.2616	7.550261	0.985754	6.55585	-0.384147	8.35299	-0.00333473	-7.95686
2	-16.1001	7.551351	0.991746	6.53624	-0.378275	8.35856	-0.00271752	-7.9542
3	-28.9054	7.113190	1.05126	6.38774	-0.379343	8.5657	-0.0274258	-8.48474
4	158.263	7.114129	1.05715	6.38597	-0.370358	8.56581	-0.0259778	-8.49847
5	157.91	7.116122	1.05679	6.34113	-0.33258	8.58471	-0.0259101	-8.50801
6	158.841	7.111156	1.04781	6.38519	-0.416815	8.58075	-0.0257353	-8.46004
7	158.159	7.115450	1.04909	6.34959	-0.310438	8.56669	-0.0265233	-8.51296
8	158.861	7.111619	1.04777	6.37347	-0.393279	8.57199	-0.0249861	-8.46335
9	158.091	7.114339	1.05527	6.38359	-0.384574	8.57634	-0.0263937	-8.48989
10	-22.4944	7.366112	0.980069	6.47936	-0.340546	8.40515	-0.00492191	-8.15299
11	-22.5049	7.358985	0.988857	6.49063	-0.354102	8.3992	-0.00526313	-8.16034
12	-19.437	7.542042	0.994968	6.50319	-0.399588	8.39757	-0.00450989	-7.94959

L'énantiomère 3R,4S

N°	Angle φ°	E _{Tot} (Kcal/mol)	E _{Bond} (Kcal/mol)	E _{Angle} (Kcal/mol)	E _{Dihedral} (Kcal/mol)	E _{vdw} (Kcal/mol)	E _{Stretch-bend} (Kcal/mol)	E _{Electrostatic} (Kcal/mol)
1	49.8672	9.105238	1.14096	8.27931	-1.91836	9.48677	0.00941464	-7.89285
2	50.3946	9.107888	1.14798	8.2756	-1.93496	9.50286	0.00960357	-7.89319
3	51.0299	9.106927	1.13824	8.30168	-1.95793	9.49078	0.0100775	-7.87592
4	51.1287	9.108309	1.14227	8.30995	-1.95814	9.47803	0.00885734	-7.87266
5	50.4323	9.104507	1.14071	8.27826	-1.93377	9.49357	0.0100279	-7.88429
6	-158.134	9.882170	1.09164	7.04141	0.00773969	9.26858	0.0275586	-7.55476
7	-154.728	9.275798	1.06186	7.15229	-0.0617702	9.1901	0.0258055	-8.09249
8	-156.02	9.269510	1.05928	7.06024	0.0850316	9.13376	0.0276996	-8.0965
9	-108.247	10.478373	1.15631	8.1835	-0.139916	9.27829	0.0236525	-8.02346
10	-106.299	10.464471	1.18699	8.13196	-0.29545	9.42212	0.0201096	-8.00125
11	-106.74	10.457128	1.19948	8.08226	-0.332251	9.48174	0.021577	-7.99568
12	-106.392	10.459611	1.19321	8.11456	-0.3001	9.42968	0.0210854	-7.99883

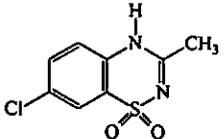
Diazoxide	E _{Tot} (Kcal/mol)	E _{Bond} (Kcal/mol)	E _{Angle} (Kcal/mol)	E _{Dihedral} (Kcal/mol)	E _{vdw} (Kcal/mol)	E _{Stretch-bend} (Kcal/mol)	E _{Electrostatic} (Kcal/mol)
	-0.756334	0.935745	8.45	-4.83423	7.64589	-0.859646	-12.0941

Tableau 20 : résultats d'une optimisation géométrique de molécules de référence par la méthode MM⁺.

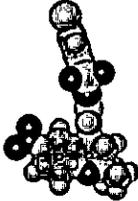
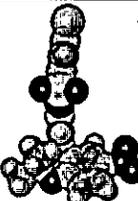
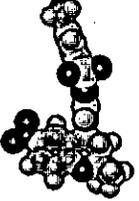
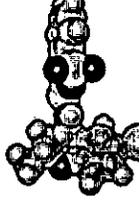
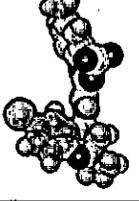
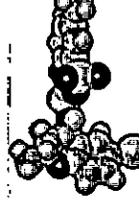
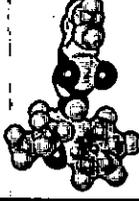
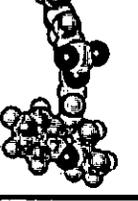
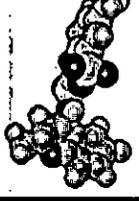
Analogue	Énantiomère S		Énantiomère R	
e		Surface Area = 650.642 Å ² Volume = 1105.241 Å ³ Log P = -5.978 Mass = 464.880 amu		Surface Area = 646.841 Å ² Volume = 1096.839 Å ³ Log P = -5.978 Mass = 464.880 amu
NO ₂ /Cl				
f		Surface Area = 653.834 Å ² Volume = 1112.554 Å ³ Log P = -5.602 Mass = 444.462 amu		Surface Area = 653.353 Å ² Volume = 1107.133 Å ³ Log P = -5.602 Mass = 444.462 amu
NO ₂ /CH ₃				
g		Surface Area = 630.328 Å ² Volume = 1060.624 Å ³ Log P = -5.755 Mass = 430.435 amu		Surface Area = 621.785 Å ² Volume = 1053.279 Å ³ Log P = -5.755 Mass = 430.435 amu
NO ₂ /H				
b		Surface Area = 629.880 Å ² Volume = 1065.951 Å ³ Log P = -1.024 Mass = 464.333 amu		Surface Area = 626.170 Å ² Volume = 1059.455 Å ³ Log P = -1.024 Mass = 464.333 amu
Br/H				
a		Surface Area = 664.383 Å ² Volume = 1115.655 Å ³ Log P = -0.871 Mass = 478.360 amu		Surface Area = 656.334 Å ² Volume = 1110.429 Å ³ Log P = -0.871 Mass = 478.360 amu
Br/CH ₃				
d		Surface Area = 601.959 Å ² Volume = 1011.165 Å ³ Log P = -1.677 Mass = 403.428 amu		Surface Area = 593.221 Å ² Volume = 1002.170 Å ³ Log P = -1.677 Mass = 403.428 amu
F/H				
c		Surface Area = 632.776 Å ² Volume = 1063.470 Å ³ Log P = -1.523 Mass = 417.455 amu		Surface Area = 625.483 Å ² Volume = 1055.637 Å ³ Log P = -1.523 Mass = 417.455 amu
F/CH ₃				

Tableau 21 : Structures et propriétés des différents conformères.

Nos analogues, avec leurs conformations les plus privilégiées, présentent une très bonne analogie structurale avec le Cromakalim, et particulièrement l'énantiomère S qui est superposable à l'énantiomère 3S,4R (Levcromakalim) connu pour être de puissant agent vasodilatateur des muscles lisses vasculaires, dont le groupement carbonyle de la fonction amide de nos analogues semble superposable à celui de la séquence 4-pyrolidinyl considéré comme être essentiel à l'activité biologique (Fig. 55).

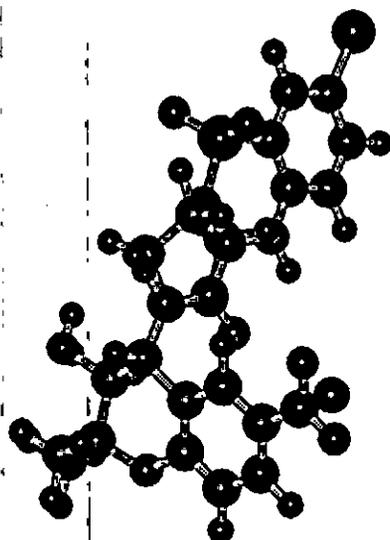


Fig. 55 : Superposition entre le Cromakalim (bleu) et l'analogue a (rouge).

La remarquable planéité du Diazoxide est largement conservée pour le noyau benzothiadiazine de nos analogues. En revanche, le groupement benzopyrane, lié à ce dernier par une liaison amide en position 3, semble très encombrant et défavorable pour une affinité comparable à celle du Diazoxide vis-à-vis du site d'action de ce dernier sur les canaux potassiques sensibles à l'ATP (Fig. 56) ^[130].

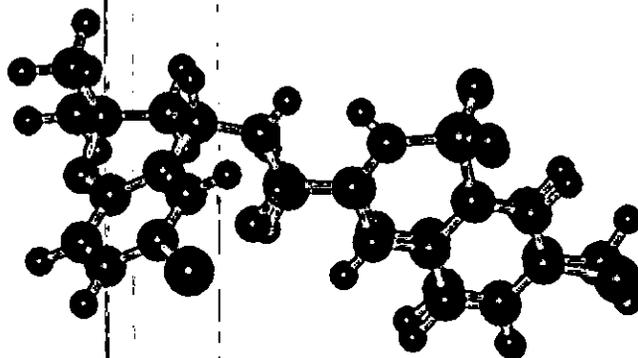


Fig. 56 : Superposition entre le Diazoxide (vert) et l'analogue a (rouge).

Les orbitales frontières HOMO et LUMO sont souvent utilisées comme des indices pouvant expliquer la réactivité d'une molécule. Pour cette approche nous avons étudié la possibilité de transfert de charge au cours de la formation du complexe ligand-récepteur en utilisant la méthode semi-empirique AM1. Comme le montre la figure 57, l'orbitale HOMO du noyau benzopyranique, dans son état fondamental, est essentiellement localisée sur le cycle benzénique, Les deux carbones C2 et C4 ainsi que sur l'atome d'oxygène et l'hétéro atome liée à ce même noyau en position 6. La forme de cette orbitale frontière nous renseigne sur les sites réactifs de la molécule et conforte les résultats qui mettent en avant l'importance de ces motifs structuraux dans son activité agoniste des canaux potassiques sensibles à l'ATP.

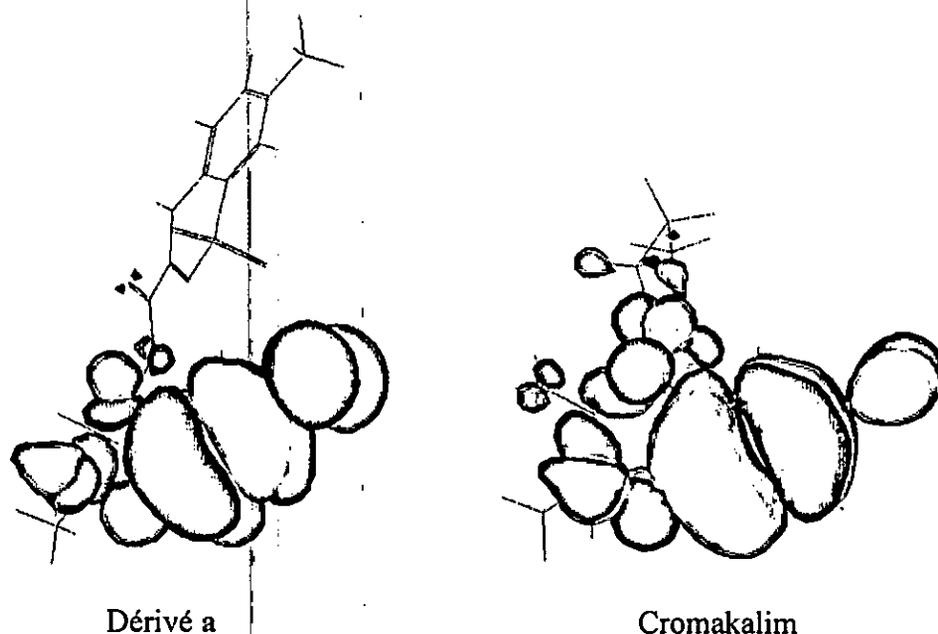


Fig. 57 : Localisation de l'orbitale HOMO sur le noyau pyranique relatives au dérivé a et au Cromakalim.

Pour atteindre son lieu d'action, une molécule médicamenteuse va devoir franchir un certain nombre de barrières constituées de membranes biologiques de nature lipidique séparant des compartiments aqueux, une étape qui dépend de la lipophilie de la molécule. C'est elle qui, en imposant la concentration en drogue libre au niveau du récepteur, va moduler en partie l'activité du médicament, ainsi que son métabolisme et sa distribution dans les tissus. La lipophilie, qui intervient aussi lors de l'interaction drogue-récepteur, est donc une propriété moléculaire importante dans les équations de corrélation utilisées pour

prédire l'activité biologique selon la Méthode QSAR (Quantitative Structure-Activity relationships). Elle est classiquement quantifiée par l'algorithme du coefficient de partage, log P, dans un système de deux solvants non miscibles, le plus souvent eau-octanol. Ce coefficient est égal au rapport des concentrations à l'équilibre du produit après sa distribution dans les deux phases ^[114, 131, 132].

L'estimation des paramètres d'hydrophobicité est réalisée par la méthode QSAR, implémentée dans le logiciel HyperChem 7.0, pour le calcul des paramètres à l'interface eau-octanol.

X/Y	LogP
NO ₂ /Cl	-5.978
NO ₂ /H	-5.755
NO ₂ /CH ₃	-5.602
F/H	-1.677
F/CH ₃	-1.523
Br/H	-1.024
Br/CH ₃	-0.871
Diazoxide	-1.202
Cromakalim	-0.643

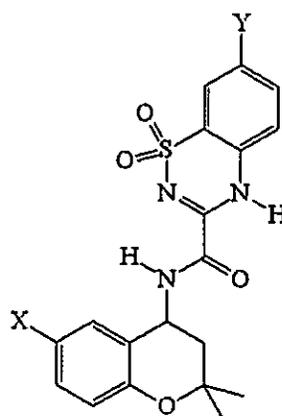


Tableau 22 : Valeurs du LogP des différents dérivés (a-j).

Le tableau 22 reprend les coefficients de partage des différents analogues. On peut remarquer que les analogues avec les dérivés nitrés en position 6 du noyau benzopyranique représentent des valeurs plus basses que celle calculée pour le cromakalim. En revanche les autres analogues bromés et fluorés en position 6 ont donné des valeurs plus élevées.

Les résultats obtenus montrent clairement que le groupement NO₂ en position 6 augmente le caractère hydrophile de nos analogues, bien que les groupements halogènes ont provoqué une décroissance de ce paramètre. De même l'introduction d'un groupement CH₃ en position 7 sur le noyau benzothiadiazine semble très favorable pour atteindre une valeur proche à celle du cromakalim en réduisant le caractère hydrophile de la molécule. Ce qui résulte des énergies de déshydratation basses.

CONCLUSION

GENERALE

Conclusion générale et perspective :

Nous nous sommes intéressés dans ce travail au développement d'analogues de dihydro-benzopyranes portant un reste benzothiadiazine-1,1-dioxyde en position 4. Les structures des différentes molécules synthétisées ont été confirmées par analyses spectrales. Ces composés ont été ensuite testés *in vitro* sur des îlots pancréatiques en vue d'évaluer leur effet sur la sécrétion résiduelle de l'insuline, et sur l'utérus de rat pour l'évaluation de leur effet myorelaxant. Les différentes substances synthétisées ont été également testées *in vivo* sur des rats Wistar dans le but d'évaluer leur effet sur la glycémie et sur la diurèse.

Les tests *in vitro* sur l'utérus de rate ont montré que la majorité des produits ont présenté un effet myorelaxant très important, en particulier l'analogue a (Br/CH₃), qui a pu supprimer complètement les contractions induites par l'oxytocine (à 100 µM) alors que le pinacidil et le fénotérol étaient incapables de le réaliser.

Les tests *in vitro* sur des îlots pancréatiques n'ont montrés aucun effet sur la sécrétion résiduelle de l'insuline, ce qui a été confirmé par des tests *in vivo* sur des rats Wistar pour lesquels on a remarqué une certaine similitude entre les résultats obtenus par les deux voies d'administration, orale et intrapéritonéale. On a éliminé donc la possibilité de métabolisation des molécules dans le tube digestif et confirmer l'hypothèse de l'absence d'affinité des différentes substances vis-à-vis des canaux K_{ATP} des cellules β pancréatiques, notamment les récepteurs de l'isoforme SUR1. On note que nos produits, à ce stade de l'étude, montre une nette sélectivité au tissu utérin qui est, à notre connaissance, une chose rare quant aux activateurs potassiques connus.

Les tests *in vivo* ont montré également qu'aucun des produits, administré par voie orale ou intrapéritonéale, n'a provoqué un effet diurétique. De même les pH urinaires des rats traités par les différentes substances étaient ordinaires et comparables à ceux des témoins.

Dans une autre phase de cette étude, nous avons entrepris une recherche conformationnelle sur les nouvelles molécules de synthèse pour laquelle nous avons constaté que le conformère le plus privilégié des deux séries d'énantiomère est celui pour lequel les deux fragments, benzopyranique et benzothiadiazinique, s'orientent de façon à

maximiser le nombre de liaisons hydrogènes intramoléculaires dans une direction quasi-perpendiculaire d'un angle de torsion qui tend vers la planéité par une valeur proche de 180° avec de faibles déviations dues essentiellement aux répulsions de van der Waals.

La simulation par dynamique moléculaire, à température ambiante, des conformations les plus privilégiées a mis en évidence la remarquable stabilité des différentes conformations dans une solution aqueuse proche du système biologique. L'étude comparative au cromakalim a montré que les conformations privilégiées de nos produits sont parfaitement superposables à celle de l'énantiomère active de cette molécule de référence (levcromakalim).

Ces résultats sont très encourageants et de nombreuses interrogations subsistent encore, il sera donc très intéressant de compléter ce travail, dans un proche avenir, par des études plus approfondies en vue de :

- Synthétiser d'autres analogues, en modifiant les différents substituents dans le but de déterminer les propriétés essentielles de ces groupements pour un effet plus puissant et une sélectivité tissulaire plus marquée.
- Réaliser une séparation des deux énantiomères (R et S), puis les tester séparément pour déterminer l'énantiomère responsable de l'activité pharmacologique ;
- Tester les différents analogues sur l'aorte, et de tracer la courbe effet-dose pour déterminer la dose responsable de l'effet optimal ;
- Etudier la structure des différentes molécules par des méthodes de modélisation moléculaire plus puissantes, et de les comparer avec les structures cristallines ;
- Développer un programme qui fait calculer le coefficient de partage en fonction du volume et de structure tridimensionnelle de la molécule, ceci nous permet de déterminer et confirmer la structure 3D responsable de l'effet ;
- Réaliser une simulation de dynamique moléculaire des récepteurs des isoformes SUR seuls, et sur le complexe ligand-récepteur, dans le but d'identifier les modes d'interaction ligand-récepteur et pour mieux cerner le rôle joué par les résidus du site actif sur la reconnaissance et l'interaction des ouvreurs potassiques.

REFERENCES

- [1]. Becker, H. Antoine, A. Nguyễn, Rigo, E. Cosgrove, D. Barnes, J. Dunne, Pirotte & Lebrun. Synthesis and characterization of a quinolinonic compound activating ATP-sensitive K⁺ channels in endocrine and smooth muscle tissues. *British Journal of Pharmacology* 134, 375 - 385 (2001).
- [2]. B. Pirotte, L. Dupont, P. de Tullio, B. Masereel, M. Schynts and J. Delarge. Structural Study of pynacidil, a potassium channel Opner belonging to the chemical class of N-Alkyl-N''-cyano-N'-pyridylguanidines. *Helvetica Chimica Acta - Vol.76* (1993).
- [3]. D. Stephan, E. Salamon, H. Weber, U. Russ, H. Lemoine and U. Quast. K_{ATP} channel openers of the benzopyran type reach their binding site via the cytosol. *British Journal of Pharmacology* 149 199-205 (2006).
- [4]. A. Reshef, O. Sperling, and E. Zoref-Shani, CA. Opening of KATP channels is mandatory for acquisition of ischemic tolerance by adenosine. *Neuropharmacology*. Vol 11 No 3 28 February 2000.
- [5]. S. Khelili, P. de Tullio, P. Lebrun, M. Fillet, M.-H. Antoine, R. Ouedraogo, L. Dupont, J. Fontaine, A. Felekidis, G. Leclerc, J. Delarge and B. Pirotte. Preparation and Pharmacological Evaluation of the R- and S-Enantiomers of 3-(20-Butylamino)-4H- and 3-(30-Methyl-20-butylamino)-4H-pyrido[4,3-e]-1,2,4-thiadiazine 1,1-dioxide, Two Tissue Selective ATP-sensitive Potassium Channel Openers. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 7 1513-1520 (1999).
- [6]. S. Khelili, P. Lebrun, P. de Tullio and B. Pirotte. Synthesis and pharmacological evaluation of some N-arylsulfonyl-N-methyl-N'-(2,2-dimethyl-2H-1-1-benzopyran-4-yl)ureas structurally related to cromakalim. *Bioorg. Med. Chem.* 14: 3530-3534, 2006.
- [7]. B. Pirotte, R. Ouedraogo, P. de Tullio, S. Khelili, F. Somers, S. Boverie, L. Dupont, J. Fontaine, J. Damas, and P. Lebrun. 3-Alkylamino-4H-pyrido[2,3-e]-1,2,4-thiadiazine 1,1-Dioxides Structurally Related to Diazoxide and Pinacidil as Potassium Channel Openers Acting on Vascular Smooth Muscle Cells: Design, Synthesis, and Pharmacological Evaluation. *J. Med. Chem.* 43, 1456-1466, 2000.
- [8]. L. Parent, R. Sauvé, S. Bernèche, B. Roux. A bas les barrières...d'énergie dans les canaux potassiques. *MEDECINE/SCIENCES* ; 18 : 605-9, 2002.
- [9]. S. Bernèche, B. Roux. Energetics of ion conduction through the K⁺ channel. *Nature/ Vol 414/ 1 nonembre 2001.*
- [10]. A. Thomas Klein. Modulation der Bindung von Sulfonylharnstoffen und K_{ATP}-Kanalöffnern an rekombinante Sulfonylharnstoffrezeptoren durch Lipide. *Doktorgrades der Medizin.* 2004.
- [11]. D- H. Jenkinson. Potassium channels – multiplicity and challenges. *British Journal of Pharmacology* 147, S63-S71 (2006).
- [12]. A. D. T. Costa, Casey L. Quinlan, A. Andrukiv, I- C. West, M. Jaburek, and Keith D. Garlid. The direct physiological effects of mitoK_{ATP} opening on heart mitochondria. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 290: H406-H415, 2006.
- [13]. E. Marbán. The surprising role of vascular K_{ATP} channels in vasospastic angina. *J. Clin. Invest.* 110:153-154 (2002).
- [14]. T. Miki, T. Iwanaga, K. Nagashima, Y. Ihara, and S. Seino. Roles of ATP-Sensitive K⁺ Channels in Cell Survival and Differentiation in the Endocrine Pancreas. *Diabetes*, Vol. 50, Supplement 1, February 2001.
- [15]. C. Miller. An overview of the potassium channel family. *Genome Biology* Vol 1 No 4.

- [16]. F. Lesage, E. Guillemare, M. Fink, F. Duprat, M. Lazdunski, G. Romey and J. Barhanin. TWIK-1, a ubiquitous human weakly inward rectifying K⁺ channel with a novel structure. *The EMBO Journal* vol.15 no.5 pp.1004-1011, 1996.
- [17]. C.-C. Shieh, M. Coghlan, J.-P. Sullivan, and M. Gopalakrishnan. Potassium Channels: Molecular Defects, Diseases, and Therapeutic Opportunities. *Pharmacol Rev* 52:557–593. Vol. 52, No. 4, 2000.
- [18]. I. Dissertation. Die Rolle von K_{ATP}-Kanälen bei der evozierten Serotonin-Freisetzung während kurz- und langdauernder Blockade des Serotonin-Transporters im Neocortex der Ratte und der Maus., Doktorgrades der Medizinischen Fakultät., 2004.
- [19]. C. Leroy, A. Dagenais, Y. Berthiaume, and E. Brochiero. Molecular identity and function in transepithelial transport of K_{ATP} channels in alveolar epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 286: L1027–L1037, 2004.
- [20]. W. coetzee, Y. amarillo, J. chiu, A. chow, D. lau, T. mccormack, H. moreno, M. nadal, A. ozaita, david pountney, michael saganich, eleazar vega-saenz de miera, and bernardo rudy. Molecular diversity of K⁺ channels. *Annals new york academy of sciences*.
- [21]. A. Leichtle. Molekulare Charakterisierung von einwärtsgerichtenden Kaliumkanälen (Kir) in reninsezernierenden Zellen in der afferenten Arteriole der Rattenniere. Doktorgrades der Medizin. 2005.
- [22]. B. Alexander Yi, D. Minor, Y-F. Lin, Y. Nung Jan, and L. Yeh Jan. Controlling potassium channel activities: Interplay between the membrane and intracellular factors. 11016–11023 /PNAS / vol. 98 u no. /20 September 25, 2001.
- [23]. F. GALLY. Etude structure/fonction d'une proteine ABC : sur, le recepteur des sulfonylurees. Docteur es science en Génie Biologique et Médical. 15 novembre 2005.
- [24]. M. Soom, M.Sc. Strukturelle determinanten der interaktion einwärtsgerichtender kaliumkanalproteine mit phosphatidylinositol 4,5-bisphosphat. Doctor Thesis rerum naturalium. 05.Juli 2002.
- [25]. D. Tricarico, A. Mele, A.- L. Lundquist, R. Desai, A.- L. George, and D. Conte Camerino. Hybrid assemblies of ATP-sensitive K_v channels determine their muscle-type-dependent biophysical and pharmacological properties. 1118-1123 - Pnas, 2006 - vol. 103 - no. 4- January 24.
- [26]. E. Lorenz, A-E. Alekseev, G-B. Krapivinsky, A-J. Carrasco, D-E. Clapham, and Andre Terzic. Evidence for Direct Physical Association between a K⁺ Channel (Kir6.2) and an ATP-Binding Cassette Protein (SUR1) Which Affects Cellular Distribution and Kinetic Behavior of an ATP-Sensitive K⁺ Channel. *Molecular And Cellular Biology*, p. 1652–1659. Vol. 18, No. 3, Mar. 1998.
- [27]. G-E. Tusnaedy, E. Bakos, A. Vaeradi, B. Sarkadi. Membrane topology distinguishes a subfamily of the ATP-binding cassette (ABC) transporters. *FEBS Letters* 402/ 1-3(1997).
- [28]. J-P. Clement, K. Kunjilwar, G. Gonzalez, M. Schwanstecher, U. Panten, L. Aguilar-Bryan and J. Bryan. Association and Stoichiometry of K_{ATP} Channel Subunits. *Neuron*, Vol. 18, 827–838, May, 1997.
- [29]. T Miki, K Nagashima and S Seino. The structure and function of the ATP-sensitive K⁺ channel in insulin-secreting pancreatic β -cells. *Journal of Molecular Endocrinology* 22, 113–123 (1999).

- [30]. F. BARBAULT. Etude par RMN et modélisation moléculaire des structures de la séquence ARN initiant la dimérisation chez VIH-1Lai et de son analogue ADN. Thèse de Doctorat en Sciences de la vie. 09 novembre 2001.
- [31]. L. Schmitt and R. Tampé. Structure and mechanism of ABC transporters *Current Opinion in Structural Biology*, 12:754–760, 2002.
- [32]. M. Dean, A. Rzhetsky, and R. Allikmets. The Human ATP-Binding Cassette (ABC) Transporter Superfamily. ISSN 1088-9051/01.
- [33]. A. Hambrock, T. Kayar, D. Stumpp, and H. Osswald. Effect of Two Amino Acids in TM17 of Sulfonylurea Receptor SUR1 on the Binding of ATP-Sensitive K₊ Channel Modulators. *Diabetes*, vol. 53, Supplement 3, December 2004.
- [34]. C. Karschin, C. Ecke, F.-M. Ashcroft, A. Karschin. Overlapping distribution of KATP channel-forming Kir6.2 subunit and the sulfonylurea receptor SUR1 in rodent brain. *FEBS Letters* 401 59-64. FEBS 18044 (1997).
- [35]. G. Tang, B. M. modulation of ATP-sensitive potassium channels by hydrogen sulfide and hydroxylamine. Thesis of Doctor of Philosophy in Physiology. December 2004.
- [36]. B. Neugebauer. Untersuchungen zur Regulation ATP-sensitiver K⁺-Kanäle durch Adeninnukleotide und zur Gewebsselektivität des oralen Antidiabetikums Nateglinid. Doktorin der Naturwissenschaften. 23. Juli 2004.
- [37]. J. P. Giblin, K. Quinn and A. Tinker. The cytoplasmic C-terminus of the sulfonylurea receptor is important for KATP channel function but is not key for complex assembly or trafficking. *Eur. J. Biochem.* 269, 5303–5313 (2002).
- [38]. U. Quast., la structure des canaux potassiques ATP-dependants : complexe moléculaire SUR/Kir6 : du muscle cardiaque hypoxique au clonage des canaux K_{ATP}.
- [39]. D.-L. Minor, S.-J. Masseling, Y. Nung Jan, and L. Yeh Jan. Transmembrane Structure of an Inwardly Rectifying Potassium Channel. *Cell*, Vol. 96, 879–891, March 19, 1999.
- [40]. M. Mederosy Schnitzler. ATP-sensitive Kaliumkanäle in Kapillarfragmenten aus dem Herzen des Meerschweinchens. Doktorgrades der Naturwissenschaften. 2001.
- [41]. Victor Bancila. Contrôle présynaptique de la libération du glutamate par les fibres moussues de l'hippocampe de rat : zinc, canaux K_{ATP} et neuroprotection. Thèse de Doctorat en Médecine. 2004.
- [42]. Fiona M. Gribble, Stephen J. Tucker, Trude Haug, and Frances M. Ashcroft. MgATP activates the b cell KATP channel by interaction with its SUR1 subunit. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. Vol. 95, pp. 7185–7190, June 1998. *Physiology*.
- [43]. J. Schönlau. Cyclische und acyclische Phenoether als neuartige organselektive K_{ATP}-Kanalöffner: Synthese und pharmakologische Charakterisierung. Doktorgrades der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen. 2005.
- [44]. B. Kumar Srivastava, V Mohan. Pancreatic Beta Cell K⁺ATP channels. *INT. J. DIAB. DEV. COUNTRIES* (2002), VOL. 22.
- [45]. Changwan Lu, Stanley W. Halvorsen. Channel activators regulate ATP-sensitive potassium channel (KIR6.1) expression in chick cardiomyocytes. *FEBS Letters* 412 121-125 (1997).

- [46]. C. Bollensdorff, A. Knopp, C. Biskup, T. Zimmer, and K. Benndorf. Na⁺ current through KATP channels: consequences for Na⁺ and K⁺ fluxes during early myocardial ischemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 286: H283–H295, 2004.
- [47]. C. Löffler-Walz, A. Hambrock, and U. Quast. Interaction of K_{ATP} Channel Modulators with Sulfonylurea Receptor SUR2B: Implication for Tetramer Formation and Allosteric Coupling of Subunits. *Mol Pharmacol* 2:407–414. Vol. 2, No. 61, 2002.
- [48]. G. Loussouarn, L-J. Pike, F-M. Ashcroft, E-N. Makhina, and C-G. Nichols. Dynamic Sensitivity of ATP-sensitive K₁ Channels to ATP. *The Journal Of Biological Chemistry* Vol. 276, No. 31, Issue of August 3, pp. 29098–29103, 2001.
- [49]. J-M. SkeeTa, P. DCganob, B. Colesa, M. Potier, F-M. Ashcroftaq, S-J.H. Ashcroftb. Determination of the molecular mass of the native P-cell sulfonylurea receptor. *FEBS Letters* 338 98-102. FEBS 13576 (1994).
- [50]. M. Haller. Structure and function of KATP-channels in inspiratory neurons of mice. *Doktorgrades der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen*. 2000.
- [51]. M-V. Mikhailov and S-J. H. Ashcroft. Interactions of the Sulfonylurea Receptor 1 Subunit in the Molecular Assembly of b-Cell KATP Channels. *The journal of biological chemistry. The American Society for Biochemistry and Molecular Biology, Inc.* Vol. 275, No. 5, Issue of February 4, pp. 3360–3364, 2000.
- [52]. C. Alberta. Differential Roles for smKATPa nd mitoKATpC hannels in Hypoxia and Reoxygenation Injury: A Study of Cell Viability and Ion Channel Pharmacology. *Master of Science*. April, 2001.
- [53]. C. Ammala, A. Moorhouse and F-M. Ashcroft. The sulphonylurea receptor confers diazoxide sensitivity on the inwardly rectifying K⁺ channel Kir6. 1 expressed in human embryonic kidney cells. *Journal of Physiology*, 494.3, pp.709-714 (1996).
- [54]. A. Szewczyk and L. Wojtczak. Mitochondria as a Pharmacological Target. *Pharmacol Rev* 54:101–127, 2002.
- [55]. I. Nakagawa, B. Alessandri, A. Heimann, O. Kempfski. MitoK_{ATP}-channel opener protects against neuronal death in rat venous ischemia. *Neurosurgery* Volume 57 /Number 2 /August 2005.
- [56]. N. Jean-pierre. Molecular dynamics study of interfaces: from pure liquids to biological membranes. *Thesis*. January 20th 2000.
- [57]. S.J.H. Ashcroft. The b-Cell KATP Channel. *J. Membrane Biol.* 176, 187–206 (2000).
- [58]. A.F. REIS, G. VELHO. Sulfonylurea receptor -1 (sur1): genetic and metabolic evidences for a role in the susceptibility to type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab (Paris)*, 28, 14-19/ 2002.
- [59]. C. Vierling. Zum vasodilatierenden Effekt des antidiabetisch wirkenden Hintonia-latiflora-Extraktes: In-vitro- und In-vivo-Messungen In-vitro- und In-vivo-Messungen. *tiermedizinischen Doktorwürde*. 15. Juillet 2005.
- [60]. C-A . Leech, and J-F. Habener. Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia of Infancy. *Endocrinology RoundS. Volume 2, Issue 10*.

- [61]. L. Herrero Rodríguez. Implication of long-chain fatty acids in glucose-induced insulin secretion in the pancreatic β -cell. Doctora en Biomedicina. octubre de 2004.
- [62]. A-D. O'Connell, Q. Leng, K. Dong, G-G. MacGregor, G. Giebisch, and S-C. Hebert. Phosphorylation-regulated endoplasmic reticulum retention signal in the renal outer-medullary K₊ channel (ROMK). PNAS - vol. 102 - no. 28 - 9954-9959- July 12, 2005.
- [63]. C-M. McNicholas, W-B. Gugginot, E-M. Schwiebert, S-C. Hebert, G. Giebisch, and M-E. Egani. Sensitivity of a renal K⁺ channel (ROMK2) to the inhibitory sulfonylurea compound glibenclamide is enhanced by coexpression with the ATP-binding cassette transporter cystic fibrosis transmembrane regulator (subunit interaction/ATP-sensitive K⁺ channel/phosphorylation). Proc. Natl. Acad. Sci. USA. Physiology. Vol. 93, pp. 8083-8088, July 1996.
- [64]. G. Giebisch. Canaux potassiques et rein. Néphrologie Vol. 21 n° 5, pp. 223-228, 2000.
- [65]. W. Brian Reeves and Sudhir V. Shah. Activation of Potassium Channels Contributes to Hypoxic Injury in Proximal Tubules. J. Clin. Invest. The American Society for Clinical Investigation, Inc. Volume 94, December 1994; 2289-2294.
- [66]. Andreas Pasch. La régulation de l'équilibre potassique. Forum Med Suisse 2006;6:468-473.
- [67]. V. Bancila, I. Nikonenko, Y. Dunant, A. Bloc. ATP-dependent potassium channels: a converging target for endogenous anticonvulsant factors / Zinc Inhibits Glutamate Release via Activation of Presynaptic K Channels and Reduces Ischaemic Damage in Rat Hippocampus. J Neurochem; 90:1243-1250, 2004.
- [68]. B. Liss, R. Bruns and J. Roeper. Alternative sulfonylurea receptor expression defines metabolic sensitivity of K-ATP channels in dopaminergic midbrain neurons. The EMBO Journal Vol.18 No.4 pp.833-846, 1999.
- [69]. B. Liss and J. Roeper. Molecular physiology of neuronal K-ATP channels. Molecular Membrane Biology, 18, 117- 127, 2001.
- [70]. M-J. During, P. Leone, K-E. Davis. D. Kerr, and R-S. Sherwin. Glucose modulates rat substantia nigra GABA release in vivo via TAP-sensitive potassium channels. J. Clin. Invest. Volume 95, 2403-2408, May 1995.
- [71]. O. Pierrefiche, A. M. Bischoff and D. W. Richter. ATP-sensitive K⁺ channels are functional in expiratory neurones of normoxic cats. Journal of Physiology, 494.2, pp.399-409 (1996).
- [72]. B. Liss and J. Roeper. A role for neuronal KATP channels in metabolic control of the seizure gate. TRENDS in Pharmacological Sciences Vol.22 N°.12 December 2001.
- [73]. N. Ibrahim, M-A. Bosch, J-L. smart, J. Qiu, M. Rubinstein, Ol-K. rønnekleiv, M-J. Low, And M-J. Kelly. Hypothalamic Proopiomelanocortin Neurons Are Glucose Responsive and Express KATP Channels. Endocrinology, 144(4):1331-1340, April 2003.
- [74]. K-P. S. J. Murphy and S-A. Greenfield. Neuronal selectivity of atp-sensitive potassium channels in guinea-pig substantia nigra revealed by responses to anoxia. Journal of Physiology, 453, pp. 167-183 (1992).
- [75]. D. J. Duncker, H. H. Oei, F. Hu, R. Stubenitsky and P. D. Verdouw. Role of ATP⁺ channels in regulation of systemic, pulmonary, and coronary vasomotor tone in exercising swine. Am J Physiol Heart Circ Physiol 280: H22-H33, 2001.

- [76]. A. Reshef, O. Sperling and E. Zoref-Shani. Opening of KATP channels is mandatory for acquisition of ischemic tolerance by adenosine. *NEUROREPORT* Vol 11 No 3 28 February 2000.
- [77]. B. Kis, N-C. Rajapakse, J-A. Snipes, K. Nagy, T. Horiguchi and D-W. Busija. Diazoxide induces delayed pre-conditioning in cultured rat cortical neurons. *Journal of Neurochemistry*, 87, 969–980, 2003.
- [78]. Christopher p. Baines, guang s. Liu, mustafa birincioglu, stuart d. Critz, michael v. Cohen, and james m. Downey. Ischemic preconditioning depends on interaction between mitochondrial KATP channels and actin cytoskeleton. *the American Physiological Society* 0363-6135/99-1999.
- [79]. H. Ito, J. Vereecke and E. Carmeliet. Mode of regulation by G protein of the ATP-sensitive K⁺ channel in guinea-pig ventricular cell membrane. *Journal of Physiology*, 478.1(1994).
- [80]. B. Allard, M. Lazdunski and O. Rougier. Activation of ATP-dependent K⁺ channels by metabolic poisoning in adult mouse skeletal muscle: role of intracellular Mg²⁺ and pH. *Journal of Physiology*, 485.2, pp. 283-296 (1995).
- [81]. B. Allard and O. Rougier. Similarity of ATP-dependent K⁺ channels in skeletal muscle fibres from normal and mutant MDX mice. *Journal of Physiology*, 498.2, pp.319-325. (1997).
- [82]. C. Forestier, Y. Depresle and M. Vivaudou. Intracellular protons control the affinity of skeletal muscle ATP-sensitive K⁺ channels for potassium-channel-openers. *FEBS* 12639. Volume 325, number 3, 276-280. July 1993.
- [83]. A-P. Babenko, G. Gonzalez, J. Bryan. The tolbutamide site of SUR1 and a mechanism for its functional coupling to K_{ATP} channel closure. *FEBS Letters* 459 367-376 (1999).
- [84]. K. Hastedt. Mechanismus der KATP-Kanal-unabhängigen Wirkung β -zytotroper Nährstoffe und Interaktion neuer Sulfonylharnstoff-Analoga mit KATP-Kanälen. Doktorin der Naturwissenschaften. 2002.
- [85]. R. Ashfield, F-M. Gribble, S-J.H. Ashcroft, and F-M. Ashcroft. Identification of the High-Affinity Tolbutamide Site on the SUR1 Subunit of the KATP Channel. *DIABETES*, VOL. 48, JUNE 1999.
- [86]. M-V. Mikhailov, E-A. Mikhailova, S-J.H. Ashcroft. Molecular structure of the glibenclamide binding site of the β -cell KATP Channel. *FEBS Letters* 499 154-160 (2001).
- [87]. J. GOLEBIEWSKI. Modélisation d'extractants spécifiques de cations métalliques par des méthodes ab initio et hybrides mécanique quantique / Mécanique moléculaire. Thèse de doctorat en Chimie Informatique & Théorique. 20 octobre 2000.
- [88]. R. Mannhold., K_{ATP} Channel Openers: Structure-Activity Relationships and Therapeutic Potential., *Medicinal Research Reviews*, Vol. 24, No. 2, 213-266, 2004
- [89]. A.C. Fabiyi, M. Gopalakrishnan, J.J. Lynch, J.D. Brioni, M.J. Coghlan and M.E. Brune. In vivo evaluation of the potency and bladder-vascular selectivity of the ATP-sensitive potassium channel openers (-)-cromakalim, ZD6169 and WAY-133537 in rats. *BJU international* / 91, 284-290 /2003.
- [90]. U. Lange, C. Löffler-Walz, H-C. Englert, A. Hambrock, U. Russ, and U. Quast. The Stereoisomers of a Pinacidil Analog Open or Close Cloned ATP-sensitive K₊ Channels. *THE Journal of biological. chemistry*. Vol. 277, No. 43, Issue of October 25, pp. 40196–40205. The American Society for Biochemistry and Molecular Biology, Inc, 2002.

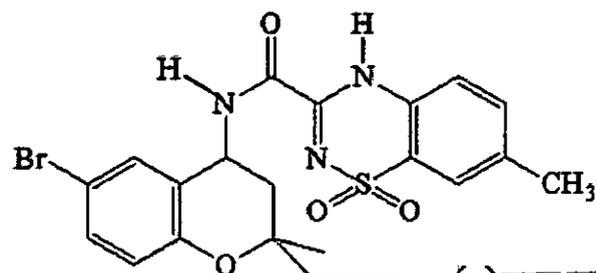
- [91]. S. Plücker. Untersuchungen zur Darstellung von Radioliganden aus der Reihe der Kaliumkanalöffner vom Benzopyran-Typ. Doktorgrades der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen. 2004.
- [92]. S. Khelili, Q-A. Nguyen, P. Lebrun, B. Pirotte. Synthesis and pharmacological evaluation of K_{ATP} channelopners related to cromakalim : introduction of arylsulphonylurea moities. *Pharm. Pharmacol. Commun*, 5: 189-193, 1999. ✓
- [93]. S. Sebille, D. Gall, P. de Tullio, X. Florence, P. Lebrun, and B. Pirotte. Design, Synthesis, and Pharmacological Evaluation of R/S-3,4-Dihydro-2,2-dimethyl-6-halo-4-(phenylaminocarbonylamino)-2H-1-benzopyrans: Toward Tissue-Selective Pancreatic β -Cell K_{ATP} Channel Openers Structurally Related to Cromakalim. *J. Med. Chem.* 49, 4690-4697, 2006.
- [94]. S. Sebille, P. de Tullio, B. Becker, M-H. Antoine, S. Boverie, B. Pirotte, and P. Lebrun. 4,6-Disubstitued 2,2-Dimethylchromans Structurally Related to K_{ATP} channel Opner Cromakalim : Design, Synthesis, and Effect on Insulin Release and Vascular Tone *J. Med. Chem.* 48 614-621, 2005.
- [95]. P. de Tullio, B. Pirotte, P. Lebrun, J. Fontaine, L. Dupont, M-H. Antoine, R. Ouedraogo, S. Khelili, C. Maggetto, B. Masereel, O. Diouf, T. Podona and J. Delarge. 3- and 4-Substitued 4H-Pyrido[4,3-e]-1,2,4-thiadiazine 1,1-Dioxides as Potassium Channel Openers: Synthesis, Pharmacological Evaluation, and Structure-Activity Relationships. *J. Med. Chem.* 39, 937-948, 1996.
- [96]. P. de Tullio, B. Becker, S. Boverie, Mi. Dabrowski, P. Wahl, M-H. Antoine, F. Somers, S. Sebille, R. Ouedraogo, J. Bondo Hansen, P. Lebrun, and B. Pirotte. Toward Tissue-Selective Pancreatic B-Cells K_{ATP} Channel Openers Belonging to 3-Alkylamino-7-halo-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-Dioxides. *J. Med. Chem.* 46, 3342-3353, 2003.
- [97]. S. Khelili, G. Leclerc, G. Faury and J. Verdeti. Synthesis and Vasodilator Effects of 3- and 7-Sulfonylurea-1,2,4-Benzothiadiazin-1,1-Dioxides on Rat Aorta. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, Vol. 3, No. 5, pp. 495-503, 1995. ✓
- [98]. S. Khelili, G. Faury, E. Nicolle, J. Verdeti, and G. Leclerc. Synthesis and pharmacological evaluation of 1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxydes bearing 5-or 7-sulfonylurea moities. *Med Chem Res* 12:9 457-470 (2003). ✓
- [99]. B. Pirotte, R. Ouedraogo, P. de Tullio, S. Khelili, F. Somers, S. Boverie, L. Dupont, J. Fontaine, J. Damas, and P. Lebrun. 3-alkylamino-4H-pyrido [2,3-e]-1,2,4-thiadiazine 1,1-dioxides structurally related to Diazoxide and Pinacidil as potassium channel opners acting on vascular smooth muscle: Design, synthesis, and pharmacological evaluation. *J. Med. Chem.* 43, 1456-1466, 2000.
- [100]. S. Khelili, G. Faury, E. Nicolle, J. Verdeti, and G. Leclerc. Synthesis and pharmacological evaluation of 1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxydes bearing 5-or 7-sulfonylurea moities. *Med Chem Res* 12:9 457-470 (2003).
- [101]. S. Khelili, Synthèse et étude pharmacologique d'activateurs de canaux K^+/ATP derives des 1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxydes. Thèse de doctorat en chimie organique, 14 décembre 1993.
- [102]. P. de Tullio, L. Dupont, S. Counerotte, P. Lebrun, B. Pirotte. Three-dimentional qantitative structure-activity relationships of ATP-sensitive potassium (K_{ATP}) channel opners belonging to the 3-alkylamino-4H-1,2,4-benzo- and 3-alkylamino-4H-1,2,4-pyridothiadiazine 1,1-dioxide families. *J. Med. Chem.* 49, 6779-6788, 2006.
- [103]. R. Milcent. Chimie organique hétérocyclique. EDP Sciences 2003.

- [104]. G-K. Dewkar. Asymmetric synthesis of bioactive molecules and synthetic methods involving oxidative halogenation of amines and alkenes. Doctor of philosophy thesis in chemistry. December 2003.
- [105]. F-C. novella, S-C. Bell, Eether L. A. Abrams, Diuretics: Amino-benzensulfonamides, *J. Org. Chem.*, 1963,6 , 272-275.
- [106]. C-T. Holdreg, R-B. Babel and I-C. Cheney, Synthesis of trifluoro-romenthlated compounds possessing diuretic activity, *J. Amer. Chem. Soc.* 81, 4807-4810, 1959.
- [107]. Y. Girard, J-G. Atkinson, and J. Anew. synthesis of 1,2,3-benzothiazine-1,1-dioxide and a selective preparation of o-aminobenzehesulphonamides, *J. Chem. Soc. Prkin I*, 2
- [108]. D-V. Parke and R.T. Williams, Derivatives of 1,2,4- benzothiazine-1,1-dioxide, *J. Chem. Soc.* 1760-1763, 1950.
- [109]. A-A. Rubin, F-E. Roth, M-M. Winbury, J-G. Topliss, M-H. Sherlock, N. Sperber, J. Black. New class of antihypertensive agents. *Science*, 133, p-2067. 1961.
- [110]. J-G. Topliss, A- H. Sherlock, H. Reiman, L-M, Konzelman, E-P, Shapiro, B-W. pettersson, H. Schneider, and N. Sperber. Antihypertensive agents. I. non-diuritic 2H-1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxide, *J, Med. Chem.*, 6, 122-127, 1963.
- [111]. S. Shahzad ul Hussan. Small Ligand Effectors of Bio-macromolecules: Exploration of Novel α -Glucosidase Inhibitors and NMR Investigation of tRNAPhe-bound Aminoglycosides. Doctoral of chimie. 2005.
- [112]. X. Barril, and R. Soliva. Molecular Modelling. *Mol. BioSyst.*, 2, 660-681 / 661, 2006.
- [113]. N. Vulliermet. Investigation théorique du mécanisme de physisorption: application d'une méthode de partition fondée sur la fonctionnelle de la densité. Thèse Docteur ès sciences, mention chimique. 2000.
- [114]. G. Thomas. Fundamentals of Medicinal Chemistry. University of Portsmouth, UK. 2003 by John Wiley & Sons Ltd.
- [115]. HyperChem® Release 7 for Windows®. Tools for Molecular Modeling. Hypercube, Inc., Publication HC70-00-01-00 January 2002.
- [116]. P. Bonnet. Etude par modélisation moléculaire de dimères de cyclodextrines et de leurs complexes d'inclusion. Thèse de doctorat en chimie et physicochimie des composés d'intérêt biologique. 23 Mai 2001.
- [117]. P. Poulain. Structure et dynamique de protéines isolées : approches statistiques. Thèse de doctorat. 3 juillet 2006.
- [118]. S. Durand. Simulations par mécanique quantique et dynamique moléculaire de la complexation de cations alcalino-terreux et lanthanides par des ligands polyaminocarboxylate. thèse de doctorat en chimie informatique et théorique. 30 septembre 1999.
- [119]. E. Giudice. Étude par dynamique moléculaire des aspects énergétiques et conformationnels des déformations de la double hélice d'ADN en fonction de sa séquence de bases. Thèse de doctorat en chimie informatique et théorique. 31 Janvier 2003.

- [120]. I. Quesada, J-M. Rovira, F. Martin, E. Roche, A. Nadal, and B. Soria. Nuclear K_{ATP} channels trigger nuclear Ca^{2+} transients that modulate nuclear function. 9544-9549 / PNAS / vol. 99 / no. 14/ July 9, 2002.
- [121]. M-P. Allen. Introduction to Molecular Dynamics Simulation. NIC Series, Vol. 23, ISBN 3-00-012641-4, pp. 1-28, 2004.
- [122]. D-C. Young. Computational Chemistry (A Practical Guide for Applying Techniques to Real-World Problems). By John Wiley & Sons, Inc2001.
- [123]. M. Verstraete. Ab initio calculation of the structural, electronic, and superconducting properties of nanotubes and nanowires. Thèse de doctorat en Sciences Appliquées. Juin 2005.
- [124]. B. Elodie. Conception et élaboration d'un module de formation destiné au personnel d'animalerie : « manipulations des animaux de laboratoire » Thèse Doctorat en sciences Vétérinaires. Année 2004.
- [125]. B. Mascreel, J. Schynts, M. Krzesinski, B. Pirotte, G. Rorive, and J. Delarge. A sulfonylthiourea (BM20) related to torasimide a new loop diuretic with relative potassium-sparing properties., J. Pharm. Pharmacol.,45,720-724, 1993.
- [126]. A. Johnston, A. Alastair, J. Florencea and A-R. Kennedy. Hydrochlorothiazide N, N-dimethylformamide Solvate. Acta Cryst. E62, o1730-o1732. (2006).
- [127]. P. Deslongchamps. Sterioelectronic Effect in organic Chemistry. press Ltd. First edition 1983. volume 1. Organic chemistry series.
- [128]. J. Toth, M. Remko, M. Nagy, The ability of molecular modeling methods to reproduce the structure of flavonoids. Acta Facult. Pharm. Univ. Comenianae 52, p. 218-225, 2005.
- [129]. J. Hritz. Molecular Modeling of Interaction of Hypericin and Phorbol Esters with Biologically Relevant Proteins. Thesis of Philosophiae Doctor. 2004.
- [130]. J-G. Topliss and Y-D. Milton. Correlation of activity with structure in a series of 2H-1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxides using the substituent constant approach, J. Med. Chem., 15, 400-403, 1972.
- [131]. G. Patrick. An Introduction to Medicinal Chemistry. Oxford University Press Inc., New York 1995.
- [132]. N.T.D. Nguyen, E. Kummer, J.P. Dubost, T. Convard, J. Barbanton et A. Carpy. La probabilité d'hydratation moléculaire : un nouveau concept pour le calcul du log P d'une molécule à partir de sa structure 3D. ANALUSIS, 27, N° 1, 1999.

ANNEXE

A

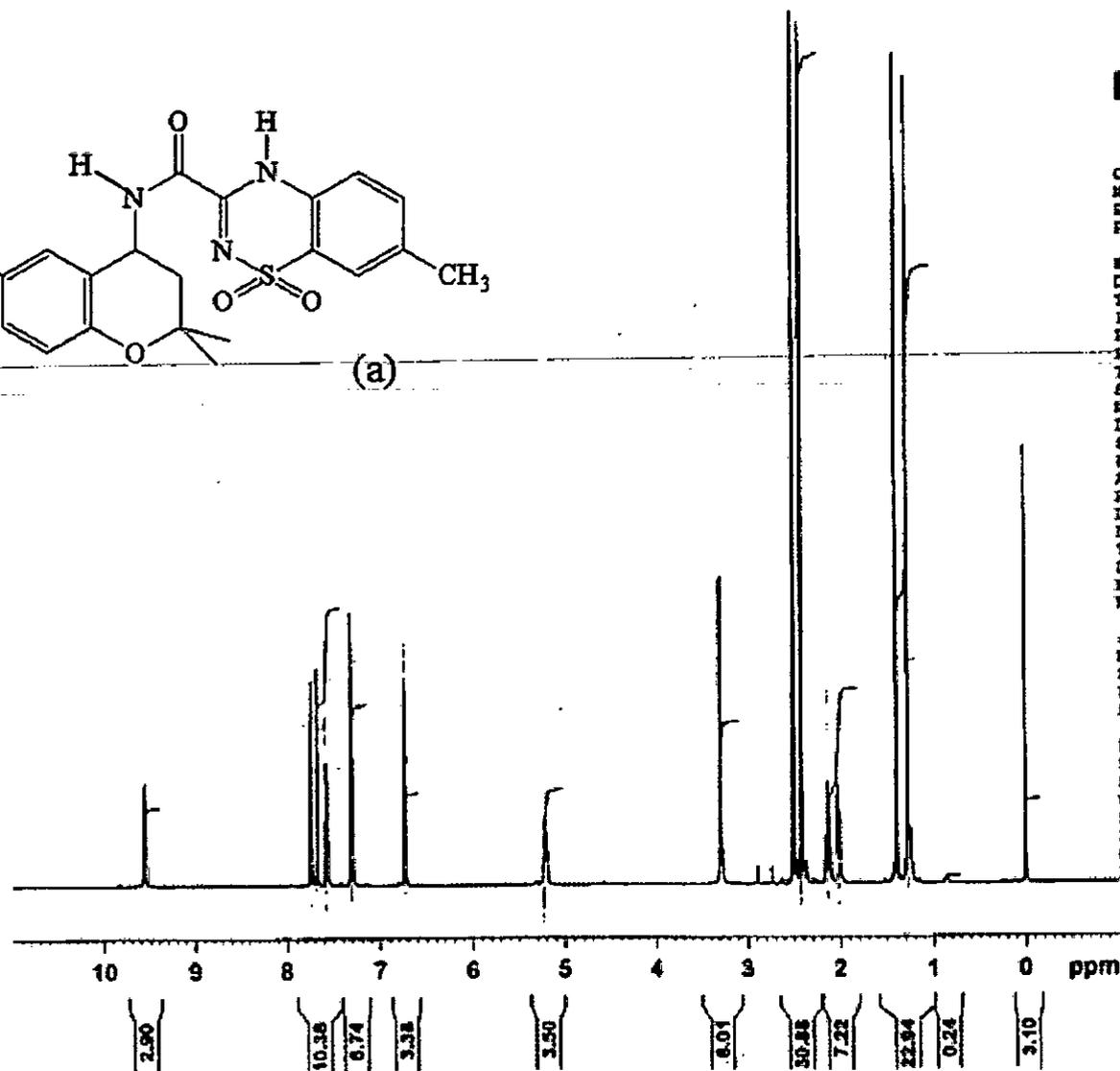


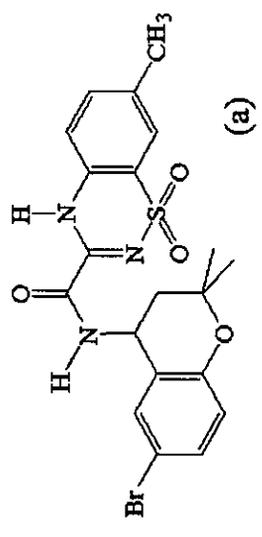
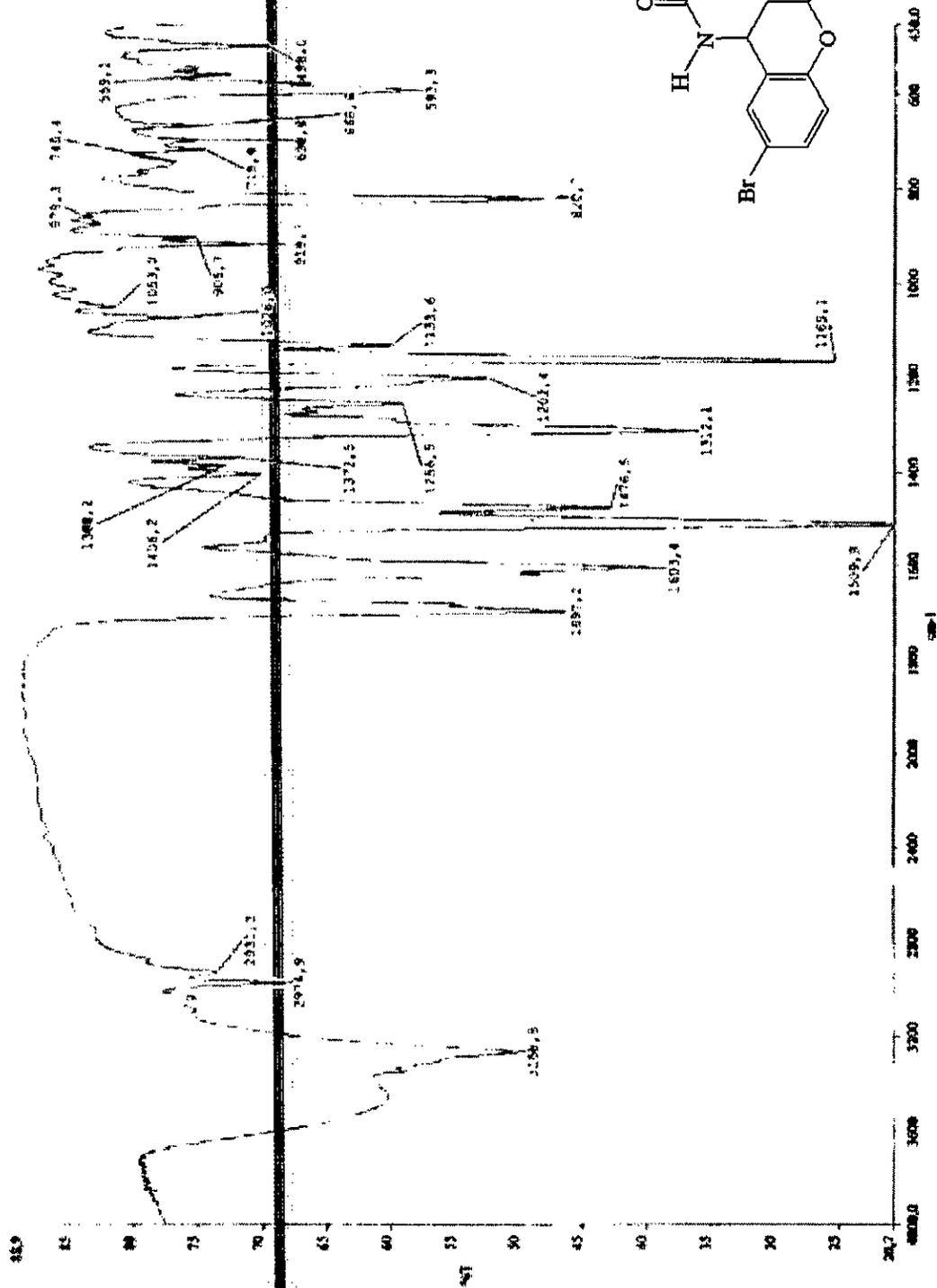
Current Data Parameters
 NAME RS10
 EXPRO 10
 PROCNO 1

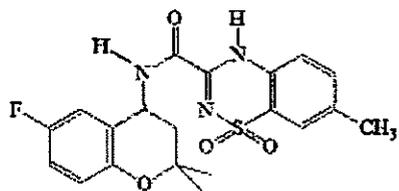
F2 - Acquisition Parameters
 Date 20050316
 Time 20.28
 INSTRUM spect
 PROCNO 5 MR FARDI 1H-
 PULPROG zgpg
 TD 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 16
 DS 2
 SVH 10330.578 Hz
 FIDRES 0.157632 Hz
 AQ 3.1720407 sec
 F0 362
 DW 48.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 301.2 K
 D1 1.00000000 sec
 MCREST 0.00000000 sec
 MCTER 0.01500000 sec

***** CHANNEL f1 *****
 NUC1 1H
 P1 7.70 usec
 PL1 0.00 dB
 SFO1 500.1330285 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 500.1300043 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00







(c)

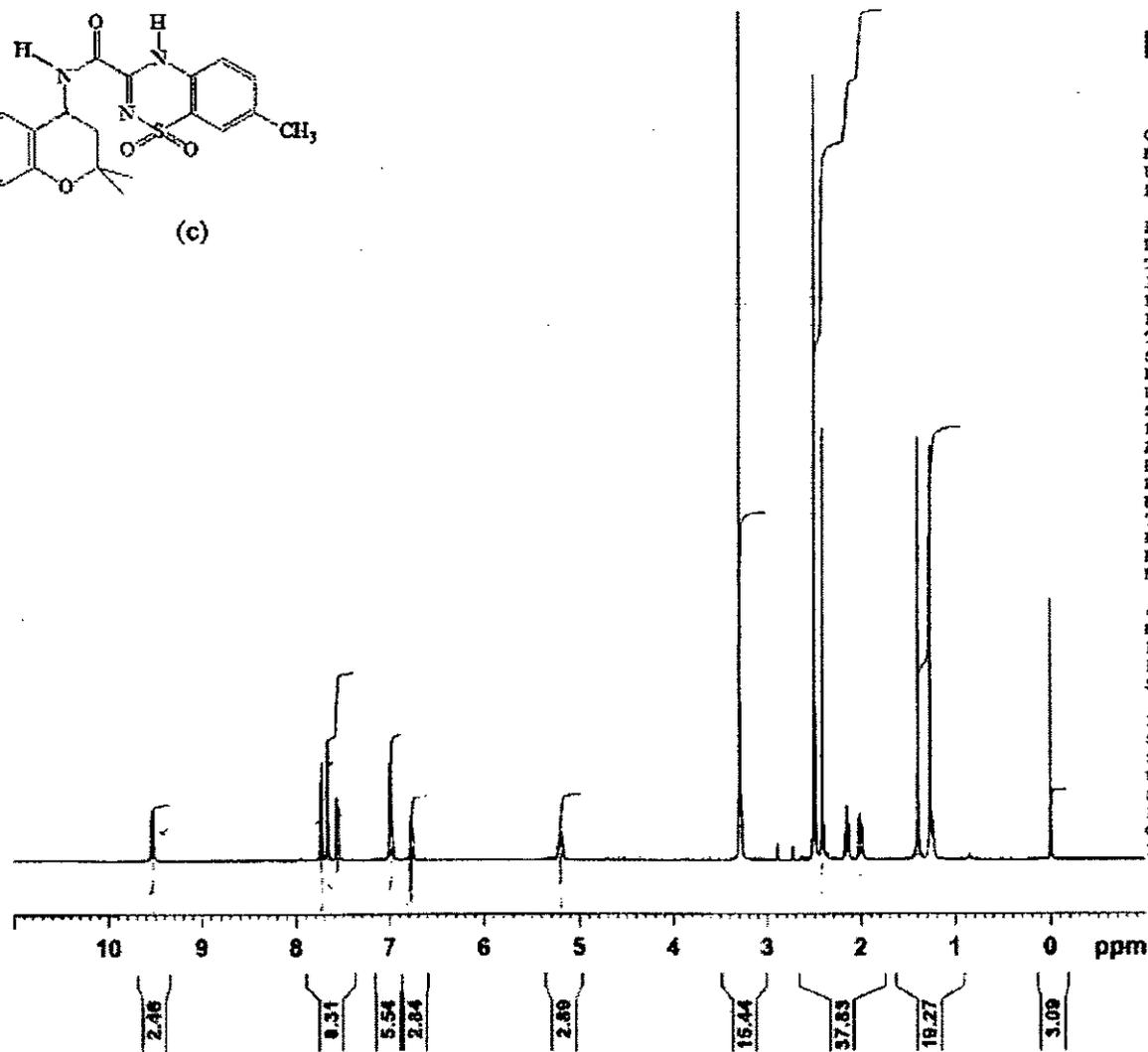


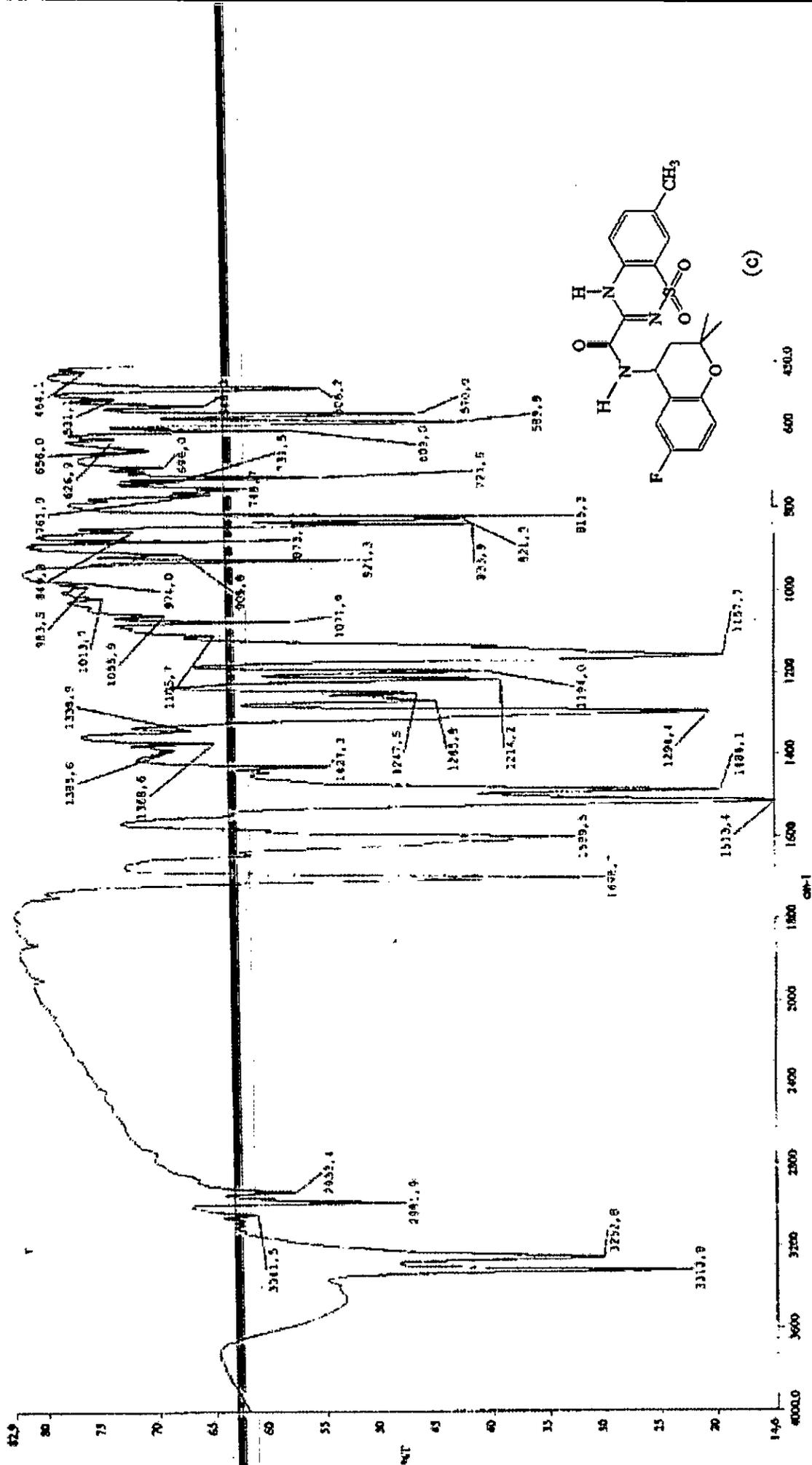
Current Data Parameters
 NAME KS26
 EXFNO 10
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date 20050316
 Time 21.35
 INSTRUM spect
 PROBRD 5 mm PAEBI 1H-
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 16
 DS 2
 SWH 10330.576 Hz
 FIDRES 0.157632 Hz
 AQ 3.1720407 sec
 RG 456.1
 DW 48.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 301.2 K
 D1 1.0000000 sec
 MCREST 0.0000000 sec
 MCWRK 0.0150000 sec

***** CHANNEL f1 *****
 NUC1 1H
 P1 7.70 usec
 PL1 0.00 dB
 SFO1 500.1330855 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 500.1300050 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00







Current Data Parameters
 NAME NS29
 EXPNO 11
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20250316
 Time 21:47
 INSTRUM spect
 PRSBRG 5 TH PABZ.121

TE 293
 SOLVENT DMSO
 NS 16
 DS 2

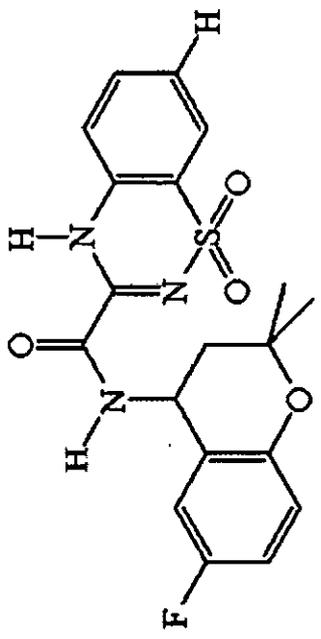
SNH 1630.518 Hz
 F1ORSS 0.15762 Hz
 AQ 3.172447 sec
 RG 362

DM 48.400 usec
 DE 6.30 usec
 TE 312.2 K
 ZF 1.1000000 sec

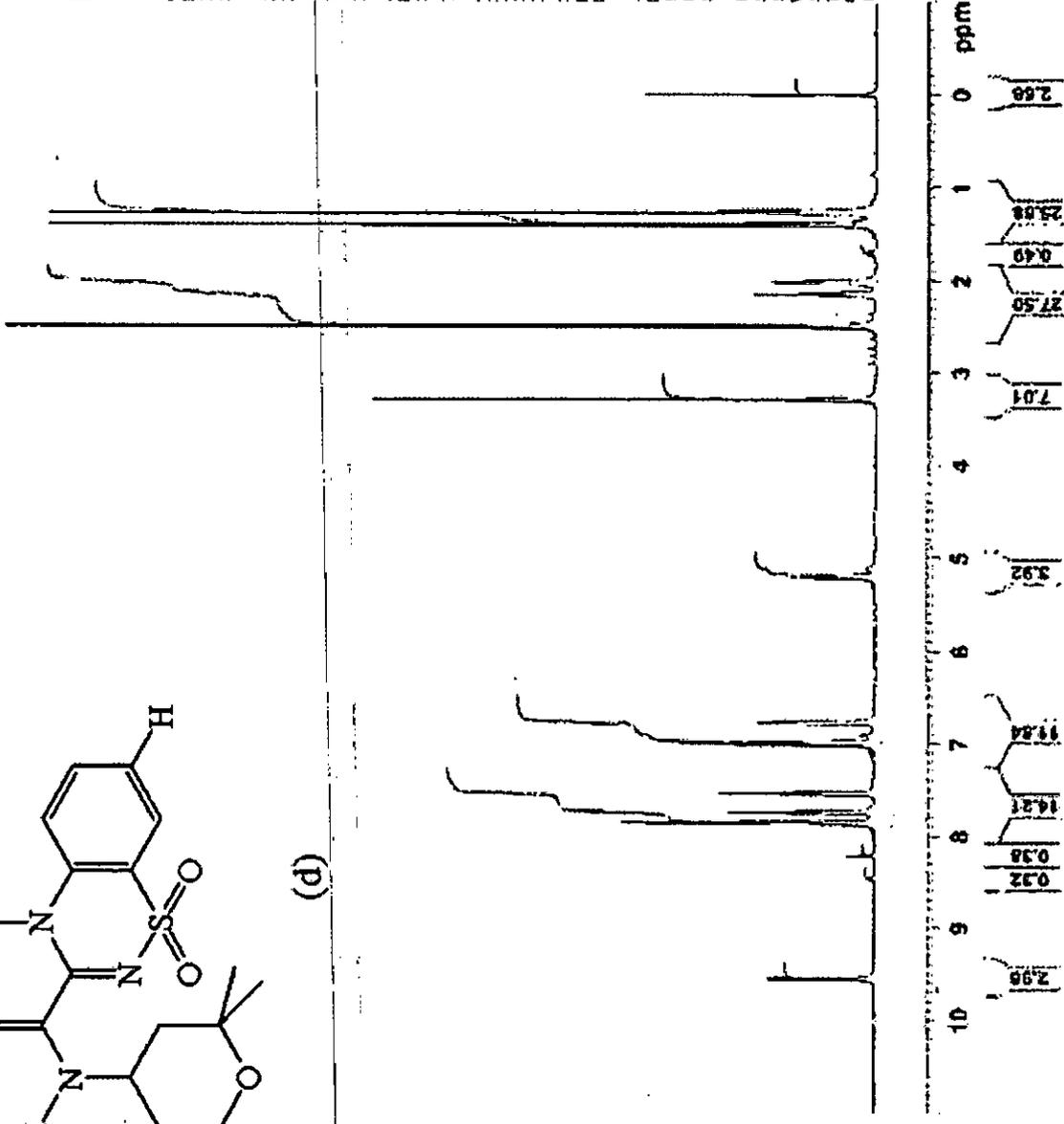
MCRESF 0.0000000 sec
 MCONK 0.0000000 sec

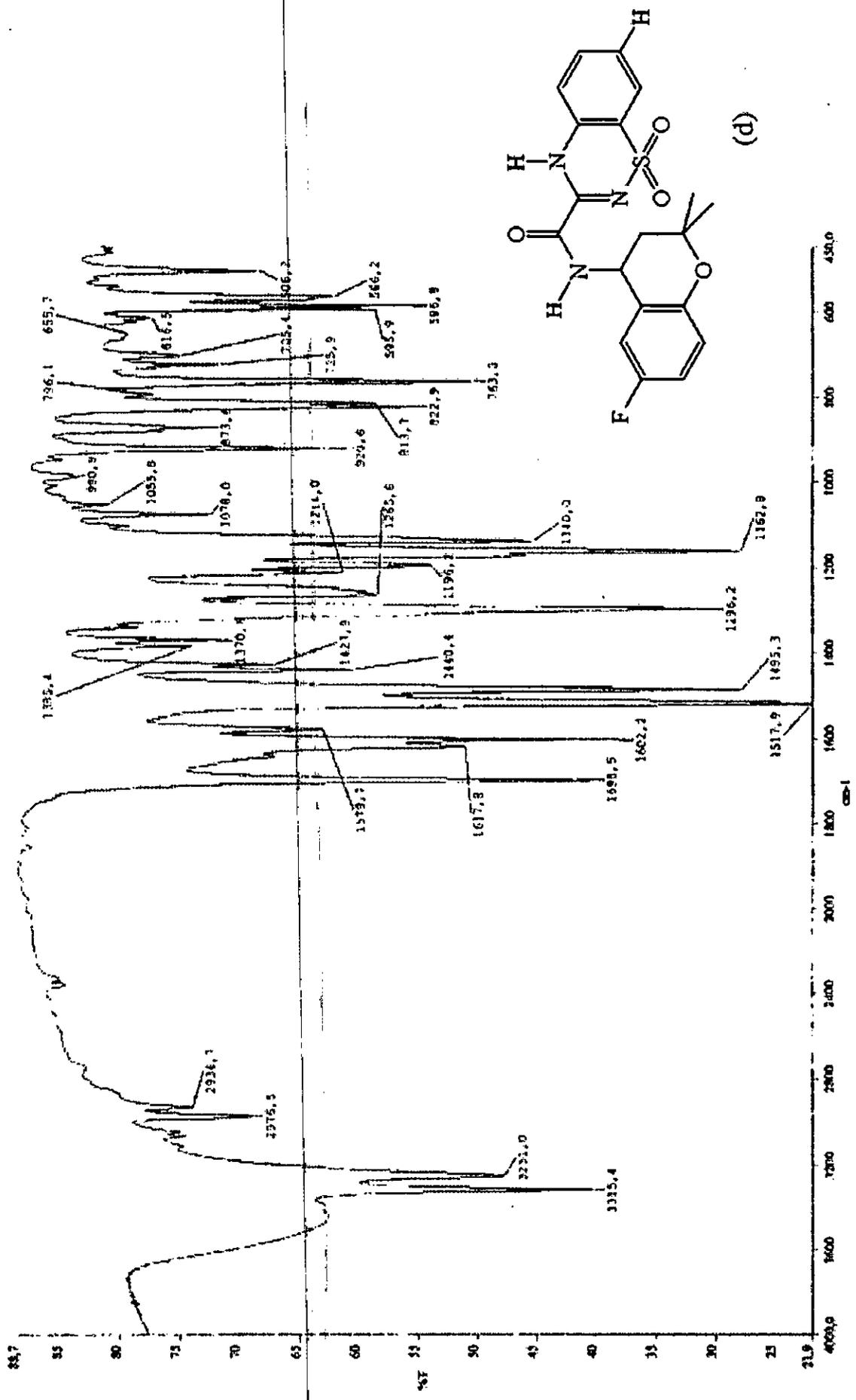
===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 7.00 usec
 P11 0.00 dB
 STO1 500.1330000 MHz

P2 - Processing Parameters
 S1 32768
 SF 500.1330000 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 EC 1.00



(p)







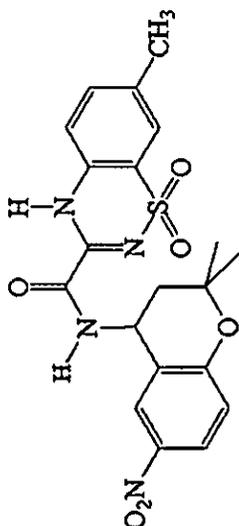
Current Data Parameters
NAME K517
EXPNO 10
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20050316
Time_ 20.55

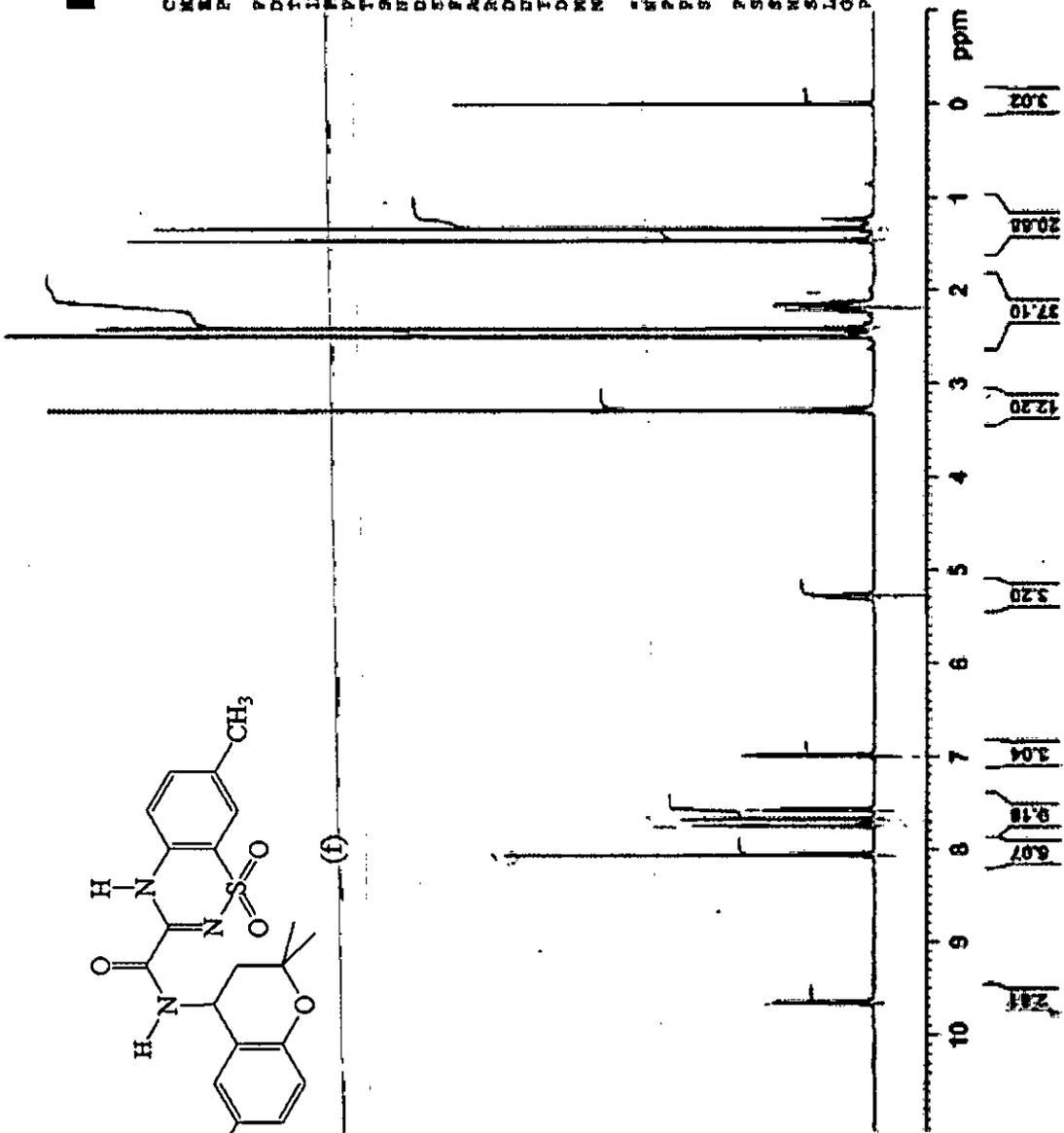
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBI 1H
PULPROG zgpg
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 2
EXF 10110.578 Hz
FIDRES 0.157832 Hz
AQ 3.1720407 sec
RG 408.4
DM 48.400 usec
DE 6.00 usec
TE 301.2 K
D1 1.0000000 sec
DCREST 0.0000000 sec
NOREST 0.0150000 sec

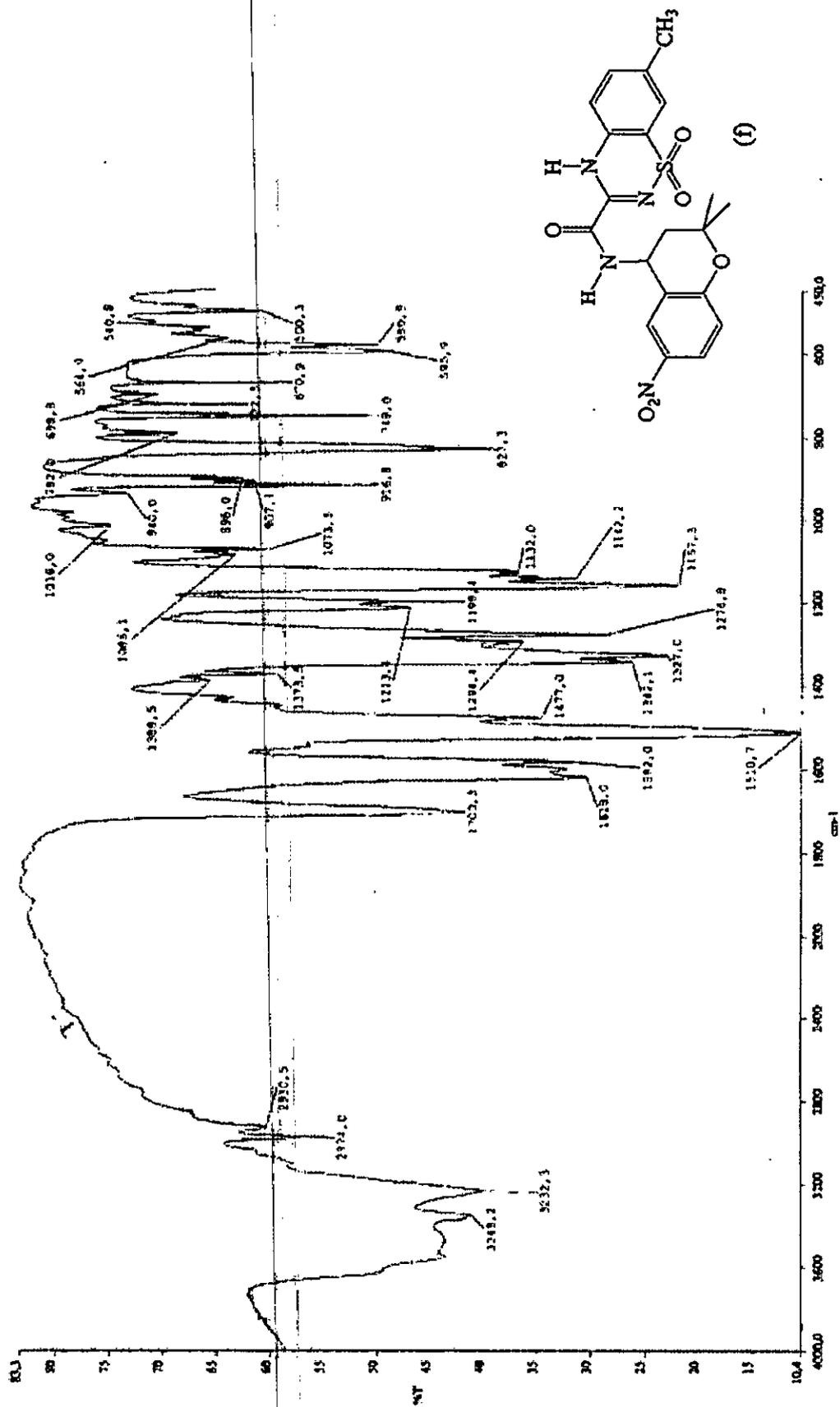
===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 7.70 usec
PL1 0.00 dB
SFO1 500.1310885 MHz

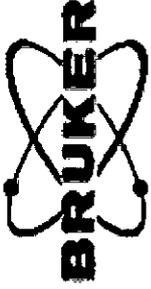
F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 500.1300047 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00



(j)







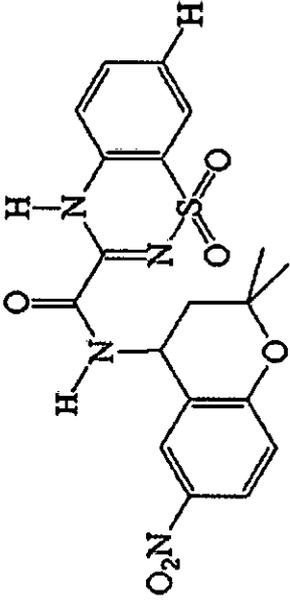
Current Data Parameters
NAME KS44
EXPNO 10
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20050322
Time 18.21
INSTRUM spect
PROBHD 5 MR ZABBI IN-
PULPROG zg30

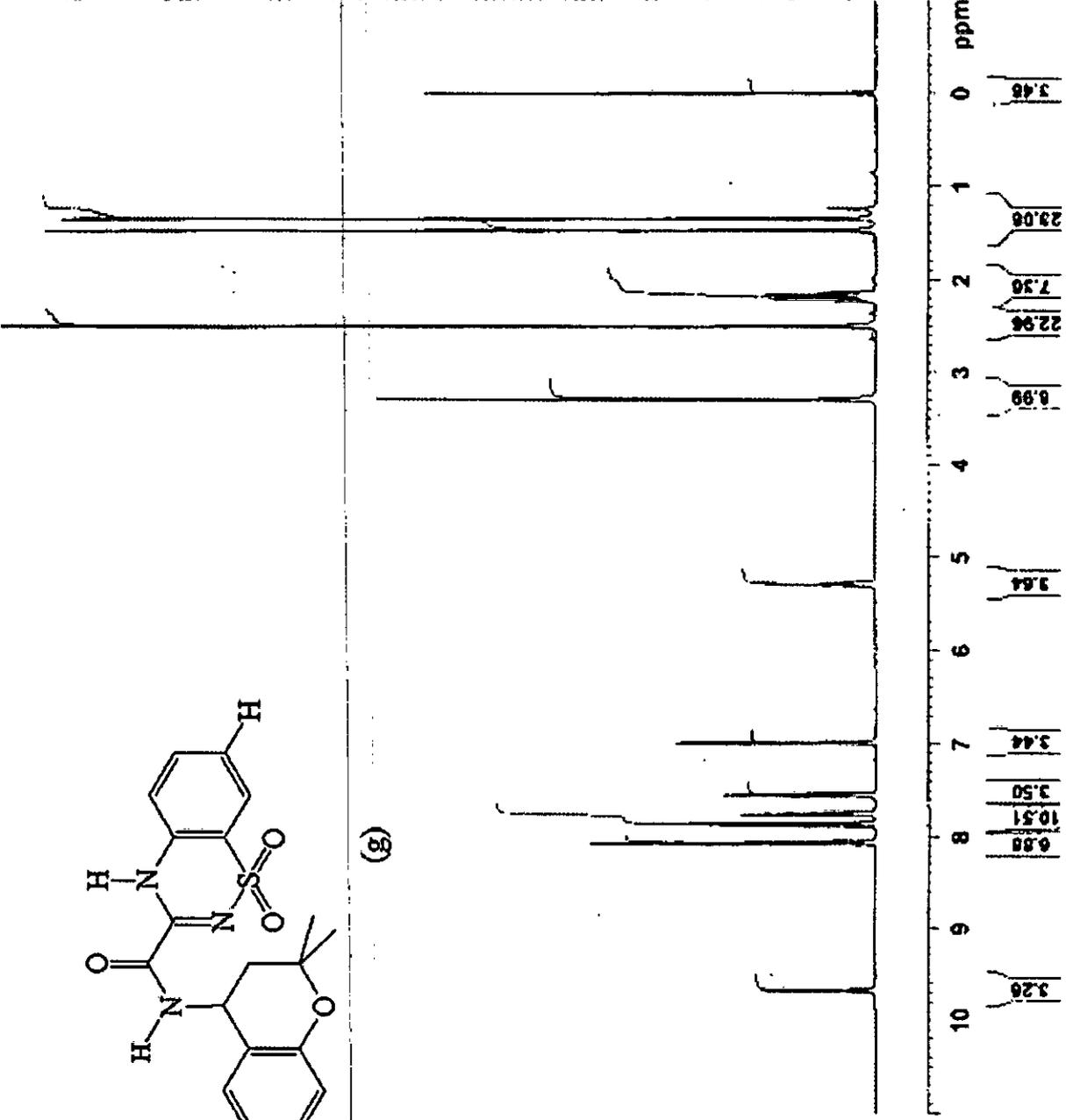
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 2
SWH 10330.578 Hz
FIDRES 0.157632 Hz
AQ 3.1720407 sec
RG 406.4
DM 48.400 usec
DE 6.00 usec
TE 301.2 K
SI 1.0000000 sec
MCHEST 0.0000000 sec
MCHRF 0.0150000 sec

***** CHANNEL f1 *****
NUC1 1H
P1 7.70 usec
PL1 0.30 dB
SFO1 500.1330985 MHz

F2 - Processing Parameters
SI 22169
SF 500.1300047 MHz
WDW EM
SSB 0
LA 0.12 Hz
GB 0
PC 1.00



(g)



ANNEXE

B

Analogie a : Mécanique Moléculaire (Camp de forces MM+) :

L'énantiomère R

N°	Angle φ°	E _{Tot} (Kcal/mol)	E _{Bond} (Kcal/mol)	E _{Angle} (Kcal/mol)	E _{Dihedral} (Kcal/mol)	E _{vdw} (Kcal/mol)	E _{Stretch-bond} (Kcal/mol)	E _{Electrostatic} (Kcal/mol)
1	6.50747	26.813503	2.2709	24.9806	-1.40977	13.9606	-2.39544	-10.5934
2	-0.2965	26.968830	2.26254	24.9002	-0.833582	13.5656	-2.38858	-10.5373
3	-1.70705	27.238340	2.26514	25.347	-1.51103	13.6742	-2.3852	-10.1517
4	174.466	23.801973	2.21435	23.945	-6.21304	16.6356	-2.31862	-10.4613
5	173.663	23.969528	2.20548	23.8876	-6.04467	16.6578	-2.29798	-10.4388
6	175.449	24.062292	2.2119	23.9125	-5.91798	16.5646	-2.30814	-10.4006
7	177.189	23.785282	2.23546	24.0738	-6.22818	16.5061	-2.35551	-10.4464
8	178.909	24.936922	2.2139	23.8301	-4.57555	15.8193	-2.33672	-10.0141
9	-178.283	24.879950	2.23394	24.1434	-4.90596	15.7515	-2.40058	-9.94237
10	-6.20407	26.192244	2.23667	24.8146	-1.80382	14.2579	-2.35412	-10.959
11	1.72571	27.820858	2.4315	27.2359	-3.97176	15.9581	-2.47337	-11.3596
12	7.19497	26.983213	2.24167	24.9922	-1.28761	14.3116	-2.38437	-10.8902

L'énantiomère S

N°	Angle φ°	E _{Tot} (Kcal/mol)	E _{Bond} (Kcal/mol)	E _{Angle} (Kcal/mol)	E _{Dihedral} (Kcal/mol)	E _{vdw} (Kcal/mol)	E _{Stretch-bond} (Kcal/mol)	E _{Electrostatic} (Kcal/mol)
1	3.74806	24.405048	2.15666	26.2329	-0.435766	9.23183	-2.30852	-10.4721
2	5.48093	24.367670	2.16827	25.5427	0.553843	8.76054	-2.30359	-10.3541
3	-1.24226	26.653126	2.20645	26.4719	0.124918	10.6514	-2.35194	-10.4497
4	173.852	24.537100	2.18164	24.3548	-5.32698	15.9568	-2.29591	-10.3332
5	177.934	24.351133	2.21783	24.4947	-5.46183	15.8316	-2.34856	-10.3827
6	176.71	24.413401	2.20646	24.4555	-5.40319	15.8321	-2.32316	-10.3542
7	176.765	24.320753	2.21934	24.5512	-5.53525	15.8156	-2.35673	-10.3734
8	177.854	24.658180	2.1903	24.3592	-4.98347	15.6893	-2.3096	-10.2876
9	179.773	26.160164	2.23033	24.432	-3.8446	15.2714	-2.32994	-9.59909
10	-5.03034	27.248899	2.22169	27.2617	-1.92682	12.9446	-2.28622	-10.966
11	3.43847	24.458273	2.16055	26.2833	-0.453896	9.28974	-2.31826	-10.5032
12	4.48948	24.310360	2.14321	25.9541	-0.197655	9.0544	-2.27376	-10.37

L'énantiomère R

N°	Angle φ°	E _{Tot} (Kcal/mol)	E _{Bond} (Kcal/mol)	E _{Angle} (Kcal/mol)	E _{Dihedral} (Kcal/mol)	E _{vdw} (Kcal/mol)	E _{Stretch-bond} (Kcal/mol)	E _{Electrostatic} (Kcal/mol)
1	-2.46932	28.084026	2.22134	25.9611	-0.476775	13.4522	-2.29801	-10.7758
2	-5.7506	27.735891	2.22181	24.8904	0.153707	13.4579	-2.3699	-10.618
3	2.69158	27.284037	2.19347	24.7324	-0.28633	13.6589	-2.35401	-10.6604
4	177.926	23.843170	2.2485	24.4988	-5.65657	15.7529	-2.41458	-10.5859
5	-178.221	23.973864	2.20592	24.255	-5.45027	15.8791	-2.36091	-10.555
6	-177.41	23.968502	2.21338	24.225	-5.61515	16.0142	-2.35639	-10.5126
7	-178.834	23.951344	2.21105	24.2333	-5.86541	16.1754	-2.3497	-10.4533
8	-178.539	23.938158	2.24777	24.2968	-6.04347	16.2084	-2.3758	-10.3956
9	-178.08	24.225216	2.2602	24.2261	-5.76139	16.1545	-2.35823	-10.2959
10	6,73613	27.191048	2.25761	25.2669	-1.85302	14.8788	-2.34564	-11.0137
11	-2,7413	28.001732	2.23459	26.055	-0.691039	13.5855	-2.3307	-10.8516
12	-2,43153	28.059525	2.21758	25.8955	-0.504685	13.5291	-2.294	-10.7839

Analogie b : Mécanique Moléculaire (Camp de forces MM+) :

L'énantiomère R

N°	Angle φ°	E _{Tot} (Kcal/mol)	E _{Bond} (Kcal/mol)	E _{Angle} (Kcal/mol)	E _{Dihedral} (Kcal/mol)	E _{Van} (Kcal/mol)	E _{Stretch-bond} (Kcal/mol)	E _{Electrostatic} (Kcal/mol)
1	5.8617	27.004938	2.18867	24.7435	-0.448002	13.3856	-2.40274	-10.4621
2	-1.08368	27.115637	2.16123	24.6669	-0.132734	13.1699	-2.37805	-10.3717
3	-2.33448	27.406290	2.16964	25.0735	-0.728095	13.2216	-2.36857	-9.96172
4	173.776	24.012609	2.13938	23.8432	-10.3015	16.1682	-2.338	-5.49865
5	177.638	23.935852	2.16072	23.9535	-5.58117	16.0873	-2.36565	-10.3188
6	179.542	23.894865	2.17048	24.1024	-5.689	16.025	-2.39102	-10.3229
7	177.715	24.208082	2.14733	23.9261	-5.25206	15.9903	-2.34996	-10.2536
8	178.96	25.198498	2.11908	23.6812	-3.72404	15.3278	-2.32516	-9.88032
9	179.883	25.065914	2.14524	23.9392	-9.75598	15.3484	-2.39052	-4.2204
10	-6.37434	26.589960	2.18712	-10.8283	-1.7287	14.3474	-2.35312	24.9655
11	4.81435	27.607754	2.25109	25.7955	-1.89566	14.8924	-2.39163	-11.044
12	6.30895	27.212313	2.10529	24.3404	-0.0370075	13.8552	-2.31669	-10.7348

L'énantiomère S

N°	Angle φ°	E _{Tot} (Kcal/mol)	E _{Bond} (Kcal/mol)	E _{Angle} (Kcal/mol)	E _{Dihedral} (Kcal/mol)	E _{Van} (Kcal/mol)	E _{Stretch-bond} (Kcal/mol)	E _{Electrostatic} (Kcal/mol)
1		24.701904	2.07183	25.8041	0.485661	8.82263	-2.27474	-10.2076
2	4,98229	24.871166	2.08498	25.2843	1.6627	8.33881	-2.31542	-10.1842
3	3,06568	26.920088	2.13296	26.2876	0.990343	10.0999	-2.35512	-10.2356
4	-0,22537	24.562529	2.13293	24.3875	-4.78356	15.3994	-2.3544	-10.2193
5	176,729	24.588133	2.13347	24.3755	-4.7256	15.3608	-2.3442	-10.2119
6	177,173	24.531818	2.14595	24.3939	-4.77986	15.387	-2.36986	-10.2452
7	177,966	24.700912	2.11563	24.2743	-4.52311	15.3385	-2.32641	-10.178
8	177,367	24.472168	2.1624	24.5971	-4.98909	15.3676	-2.39055	-10.2753
9	177,296	26.446522	2.12481	24.2144	-2.99955	14.8535	-2.30901	-9.43761
10	178,648	27.509245	2.10882	26.8963	-0.964558	12.468	-2.23924	-10.7601
11	-6,44918	24.726698	2.06934	26.0037	0.321647	8.87996	-2.29061	-10.2573
12	3,93497	24.717260	2.08619	25.8181	0.655461	8.76349	-2.32334	-10.2826

L'énantiomère R

N°	Angle φ°	E _{Tot} (Kcal/mol)	E _{Bond} (Kcal/mol)	E _{Angle} (Kcal/mol)	E _{Dihedral} (Kcal/mol)	E _{Van} (Kcal/mol)	E _{Stretch-bond} (Kcal/mol)	E _{Electrostatic} (Kcal/mol)
1	-4,0533	28.185387	2.14375	25.4399	0.377761	13.0994	-2.31462	-10.5608
2	-4,33586	27.957592	2.12425	24.7353	1.08102	12.8068	-2.37455	-10.4153
3	3,33268	27.503223	2.11828	24.6931	0.0957343	13.4063	-2.34439	-10.4658
4	3,29393	27.668356	2.1382	24.7339	0.0740171	13.4372	-2.34159	-10.3734
5	-178,757	24.121367	2.14572	24.1854	-4.87708	15.4326	-2.37817	-10.3871
6	-178,485	24.109369	2.15079	24.2223	-5.05511	15.5292	-2.38953	-10.3483
7	179,727	24.188847	2.14498	24.0876	-5.07672	15.6599	-2.3539	-10.273
8	179,782	24.198105	2.17275	24.2037	-5.32792	15.723	-2.37533	-10.1981
9	178,416	25.757191	2.11571	23.8893	-2.88834	14.8522	-2.31842	-9.89323
10	6,34206	27.481518	2.18362	25.2078	-1.35915	14.6723	-2.34705	-10.876
11	-2,95694	28.184864	2.17036	25.966	-0.10244	13.236	-2.35736	-10.7278
12	-3,05498	28.200560	2.14901	25.7375	0.0243138	13.278	-2.32387	-10.6644

Analogie c : Mécanique Moléculaire (Camp de forces MM+) :

L'énantiomère R

N°	Angle φ°	E _{Tot} (Kcal/mol)	E _{Bond} (Kcal/mol)	E _{Angle} (Kcal/mol)	E _{Dihedral} (Kcal/mol)	E _{vdw} (Kcal/mol)	E _{Stretch-bond} (Kcal/mol)	E _{Electrostatic} (Kcal/mol)
1	5.73363	26.297199	2.22324	24.7559	-0.940908	13.2776	-2.41957	-10.5991
2	-1.8786	26.465662	2.22853	24.9422	-1.20714	13.3116	-2.41655	-10.393
3	-2.87586	26.430498	2.16691	24.8174	-1.48399	13.3504	-2.32909	-10.0911
4	176.479	23.197254	2.19687	23.9302	-6.28798	16.1858	-2.35426	-10.4734
5	177.023	23.246838	2.20352	23.9433	-6.24133	16.1512	-2.36009	-10.4497
6	175.838	23.646460	2.18379	23.8137	-5.79819	16.1488	-2.32113	-10.3805
7	177.126	23.403559	2.19166	23.9334	-6.07284	16.1296	-2.35753	-10.4207
8	179.802	24.307573	2.19127	23.9096	-4.75327	15.3419	-2.39261	-9.98927
9	-178.245	24.304861	2.24053	24.1121	-5.09603	15.3665	-2.45444	-9.86376
10	-6.49427	25.727137	2.23159	24.8669	-2.25328	14.2336	-2.36859	-10.9831
11	4.57672	26.636606	2.30787	25.9152	-2.44644	14.5038	-2.43558	-11.2083
12	6.53085	26.319786	2.20659	24.7231	-0.96638	13.6056	-2.40632	-10.8428

L'énantiomère S

N°	Angle φ°	E _{Tot} (Kcal/mol)	E _{Bond} (Kcal/mol)	E _{Angle} (Kcal/mol)	E _{Dihedral} (Kcal/mol)	E _{vdw} (Kcal/mol)	E _{Stretch-bond} (Kcal/mol)	E _{Electrostatic} (Kcal/mol)
1	3,17375	24.167566	2.12208	25.6145	0.26064	8.90131	-2.31767	-10.4133
2	0,881959	25.859739	2.17123	25.9188	1.00428	9.58973	-2.38052	-10.4438
3	-0,53727	26.254183	2.16371	26.2667	0.551377	10.0148	-2.35082	-10.3916
4	176,991	23.792286	2.1909	24.4785	-5.52514	15.4226	-2.3692	-10.4054
5	176,652	23.824091	2.18868	24.3994	-5.44991	15.4382	-2.3581	-10.3942
6	176,607	23.896297	2.17234	24.3246	-5.36929	15.4696	-2.3394	-10.3616
7	177,013	23.955837	2.16992	24.2671	-5.2417	15.4439	-2.33587	-10.3476
8	176,447	23.870369	2.16991	24.3195	-5.38112	15.4892	-2.34183	-10.3853
9	178,805	25.477095	2.2021	24.4974	-4.20137	14.8957	-2.40446	-9.51226
10	-5,50958	26.978016	2.22638	27.4863	-2.34389	12.9988	-2.31035	-11.0792
11	3,25946	24.144430	2.11223	25.7626	0.00711909	8.91083	-2.28593	-10.3624
12	3,44071	24.158678	2.12485	25.6912	0.0853407	8.96238	-2.30519	-10.3999

L'énantiomère R

N°	Angle φ°	E _{Tot} (Kcal/mol)	E _{Bond} (Kcal/mol)	E _{Angle} (Kcal/mol)	E _{Dihedral} (Kcal/mol)	E _{vdw} (Kcal/mol)	E _{Stretch-bond} (Kcal/mol)	E _{Electrostatic} (Kcal/mol)
1	-3,106	27.311235	2.18877	25.594	-0.576468	13.2321	-2.32425	-10.8029
2	-6,60738	27.156036	2.19714	24.875	0.157302	12.9371	-2.39623	-10.6144
3	2,63407	26.747921	2.17398	24.5721	-0.266666	13.3002	-2.37735	-10.6544
4	3,26392	27.004871	2.19352	24.773	-0.712693	13.6679	-2.3504	-10.5664
5	-178,856	23.351757	2.18018	24.1352	-5.47341	15.457	-2.37502	-10.5722
6	-176,178	23.477909	2.16601	24.1079	-5.57871	15.6388	-2.35079	-10.5053
7	-178,946	23.459337	2.17426	23.9825	-5.649	15.7455	-2.34482	-10.4491
8	-177,849	23.390968	2.23125	24.2755	-6.09868	15.7614	-2.40338	-10.3751
9	171,061	27.037045	2.2057	24.3461	-0.345287	13.4816	-2.4371	-10.214
10	6,14183	26.670797	2.23982	25.4282	-2.16461	14.5945	-2.36913	-11.058
11	-3,27813	27.234083	2.21002	25.7146	-0.719454	13.2406	-2.35629	-10.8554
12	-3,36721	27.282867	2.20294	25.6067	-0.71359	13.3573	-2.33561	-10.8348

Analogie d : Mécanique Moléculaire (Camp de forces MM+) :

L'énantiomère R

N°	Angle φ°	E _{Tot} (Kcal/mol)	E _{Bond} (Kcal/mol)	E _{Angle} (Kcal/mol)	E _{Dihedral} (Kcal/mol)	E _{v_{vw}} (Kcal/mol)	E _{Stretch-bend} (Kcal/mol)	E _{Electrostatic} (Kcal/mol)
1	5.05593	26.532379	2.14033	24.5161	-0.127618	12.8817	-2.41561	-10.4625
2	-1.79004	26.734095	2.15668	24.7784	-0.378277	12.8308	-2.41296	-10.2406
3	-3.15769	25.885841	2.07429	24.3205	-0.595223	12.4073	-2.32133	-9.99974
4	176.908	23.355873	2.12963	23.8475	-5.63549	15.7107	-2.37947	-10.317
5	176.776	23.572428	2.11623	23.768	-5.35912	15.6797	-2.35991	-10.2725
6	178.079	23.562906	2.12399	23.8391	-5.39553	15.6384	-2.36959	-10.2735
7	175.94	23.416521	2.11495	23.8224	-5.59719	15.7491	-2.3618	-10.311
8	-177.437	24.660368	2.1229	23.7272	-3.77886	14.8812	-2.39867	-9.89337
9	179.664	24.492134	2.13606	23.9906	-4.44276	14.9291	-2.43516	-9.68565
10	-6.38574	26.056784	2.17335	24.9328	-1.86718	14.0388	-2.37462	-10.8464
11	4.72478	26.897980	2.23303	25.7636	-1.8504	14.2395	-2.43593	-11.0518
12	7.10826	26.577948	2.13576	24.6211	-0.345313	13.2645	-2.40083	-10.6973

L'énantiomère S

N°	Angle φ°	E _{Tot} (Kcal/mol)	E _{Bond} (Kcal/mol)	E _{Angle} (Kcal/mol)	E _{Dihedral} (Kcal/mol)	E _{v_{vw}} (Kcal/mol)	E _{Stretch-bend} (Kcal/mol)	E _{Electrostatic} (Kcal/mol)
1	3.39962	24.525738	2.04229	25.5012	0.909887	8.52176	-2.27824	-10.1712
2	0.573708	26.054485	2.09013	25.7213	1.77482	9.10744	-2.3775	-10.2617
3	-0.581983	26.655161	2.10091	26.2839	0.946647	9.90019	-2.35415	-10.2223
4	176.947	24.027330	2.10315	24.2914	-4.75432	14.9763	-2.35841	-10.2309
5	172.932	24.378441	2.05416	23.9934	-4.30196	15.0898	-2.29246	-10.1646
6	178.207	24.182247	2.10722	24.2661	-4.49263	14.8505	-2.35716	-10.1917
7	176.3	24.038300	2.09695	24.2184	-4.70574	15.0328	-2.35709	-10.247
8	177.342	24.091820	2.09769	24.2548	-4.6255	14.9485	-2.36072	-10.223
9	-179.747	25.848642	2.12411	24.2045	-3.15791	14.4726	-2.36907	-9.42559
10	-6.12918	27.246994	2.12425	27.1944	-1.58123	12.672	-2.267	-10.8954
11	2.81092	24.549694	2.03206	25.7225	0.573826	8.76628	-2.2999	-10.2451
12	2.93507	24.578794	2.04307	25.808	0.498593	8.81317	-2.30904	-10.275

L'énantiomère R

N°	Angle φ°	E _{Tot} (Kcal/mol)	E _{Bond} (Kcal/mol)	E _{Angle} (Kcal/mol)	E _{Dihedral} (Kcal/mol)	E _{v_{vw}} (Kcal/mol)	E _{Stretch-bend} (Kcal/mol)	E _{Electrostatic} (Kcal/mol)
1	-2,78575	27.616087	2.10793	25.557	0.307431	12.5615	-2.3237	-10.5941
2	-5,6607	27.416340	2.11145	24.7518	0.973936	12.4106	-2.39526	-10.4362
3	2,96114	26.945084	2.09084	24.4679	0.303087	12.9261	-2.3573	-10.4855
4	3,36767	27.217228	2.11434	24.6391	-0.00502995	13.2198	-2.34926	-10.4017
5	178,253	23.443935	2.14311	24.1491	-4.98088	14.9518	-2.42229	-10.3969
6	-175,922	23.718723	2.08148	23.9068	-4.763	15.1949	-2.34843	-10.353
7	-179,933	23.546227	2.13949	24.0421	-5.22409	15.2482	-2.39234	-10.2671
8	179,833	23.593443	2.14144	24.0663	-5.33426	15.3512	-2.39547	-10.2358
9	179,054	24.974329	2.10499	23.8633	-3.44512	14.5589	-2.36448	-9.74328
10	5,77645	26.770075	2.13873	24.9446	-1.09854	13.9947	-2.36656	-10.8428
11	-3,3394	27.517359	2.15247	25.8495	-0.185584	12.8476	-2.38639	-10.7603
12	-3,22429	27.560619	2.12588	25.5845	0.0777058	12.7777	-2.34485	-10.6603

Analogie e : Mécanique Moléculaire (Camp de forces MM+) :

L'énantiomère S

N°	Angle ϕ°	E _{Tot} (Kcal/mol)	E _{Bond} (Kcal/mol)	E _{Angle} (Kcal/mol)	E _{Dihedral} (Kcal/mol)	E _{vdw} (Kcal/mol)	E _{Stretch-bend} (Kcal/mol)	E _{Electrostatic} (Kcal/mol)
1	4.09046	29.970045	2.30021	24.8183	0.102708	15.2271	2.35816	-9.91467
2	-1.0791	30.203474	2.33676	25.113	0.336562	15.1601	2.37089	-9.69896
3	-2.49943	30.198782	2.28685	24.9699	0.590004	15.2	2.27347	-9.39442
4	174.386	27.031538	2.28571	24.0886	-5.55589	18.1844	-2.30943	-9.66185
5	178.667	26.925510	2.32864	24.3667	-5.70554	17.985	-2.38174	-9.66751
6	178.088	26.930445	2.31148	24.2455	-5.6961	18.0956	-2.35515	-9.6709
7	177.493	27.099297	2.29735	24.1622	-5.48114	18.0615	-2.32662	-9.614
8	-176.463	28.458326	2.30099	23.9499	-3.44948	17.2139	-2.3406	-9.21637
9	-175.591	28.404673	2.37601	24.2979	-4.16049	17.3068	-2.38799	-9.02765
10	-9.19039	30.293793	2.44171	25.9633	-2.91672	17.5358	-2.34199	-10.3883
11	4.65338	30.441774	2.40311	25.9771	-1.78516	16.7156	-2.3832	-10.4856
12	5.39939	30.148151	2.29719	24.9197	-0.394549	15.7859	2.35602	-10.1041

L'énantiomère S

N°	Angle ϕ°	E _{Tot} (Kcal/mol)	E _{Bond} (Kcal/mol)	E _{Angle} (Kcal/mol)	E _{Dihedral} (Kcal/mol)	E _{vdw} (Kcal/mol)	E _{Stretch-bend} (Kcal/mol)	E _{Electrostatic} (Kcal/mol)
1	4.25982	27.19919	2.18371	25.7939	0.687518	10.2794	-2.19588	-9.54951
2	3.59423	27.447512	2.20825	25.5874	1.40335	10.019	-2.23641	-9.5341
3	-0.15931	29.815685	2.26953	26.4808	1.01208	12.1523	-2.31513	-9.78391
4	165.065	29.15107	2.18912	24.2222	-3.78631	17.7219	-2.18408	-9.01181
5	178.124	27.988829	2.28631	24.6477	-4.76267	17.3483	-2.32743	-9.20338
6	176.871	28.283569	2.24512	24.3931	-4.28621	17.3443	-2.26476	-9.14802
7	178.137	27.970156	2.29341	24.6877	-4.81089	17.343	-2.33478	-9.20828
8	178.039	27.72523	2.29129	24.6727	-4.81077	17.3566	-2.33235	-9.20498
9	177.36	29.77994	2.28959	24.5354	-3.65395	16.9583	-2.30839	-8.04099
10	-6.12477	30.487591	2.2556	27.004	-0.802775	14.3598	-2.23281	-10.0962
11	4.1199	27.202908	2.17588	25.9097	0.499235	10.3593	-2.1807	-9.56054
12	4.08369	27.210079	2.17717	25.9659	0.42438	10.3932	-2.18184	-9.56872

L'énantiomère R

N°	Angle ϕ°	E _{Tot} (Kcal/mol)	E _{Bond} (Kcal/mol)	E _{Angle} (Kcal/mol)	E _{Dihedral} (Kcal/mol)	E _{vdw} (Kcal/mol)	E _{Stretch-bend} (Kcal/mol)	E _{Electrostatic} (Kcal/mol)
1	-4.86321	30.910337	2.31887	25.6013	-0.0832904	15.5105	-2.32609	-10.111
2	-6.20252	30.87191	2.29294	25.0344	0.844573	14.9751	-2.36193	-9.91324
3	3.3645	30.537264	2.24735	24.7845	0.382819	15.3523	-2.29949	-9.93029
4	3.65665	30.602037	2.28395	24.8973	0.110452	15.486	-2.30224	-9.87337
5	-179.314	27.058756	2.30012	24.4204	-4.91058	17.4294	-2.36049	-9.82002
6	179.636	27.042416	2.31384	24.4895	-5.18467	17.5427	-2.37152	-9.74739
7	178.996	27.131681	2.2847	24.3266	-5.19057	17.736	-2.3321	-9.69292
8	179.739	27.154837	2.32421	24.4995	-5.3846	17.7081	-2.36716	-9.6252
9	-179.626	27.391159	2.33685	24.4762	-5.24328	17.6542	-2.35489	-9.47796
10	6.1216	30.336023	2.33028	25.3453	-1.25792	16.5156	-2.33343	-10.2638
11	-2.94944	30.950062	2.32479	26.1292	-0.298574	15.4034	-2.36117	-10.2475
12	-3.40844	30.998873	2.31914	25.9891	-0.340013	15.5597	-2.32335	-10.2057

Analogie f : Mécanique Moléculaire (Camp de forces MM+) :

L'énantiomère R

N°	Angle φ°	E _{Tot} (Kcal/mol)	E _{Bond} (Kcal/mol)	E _{Angle} (Kcal/mol)	E _{Dihedral} (Kcal/mol)	E _{vdw} (Kcal/mol)	E _{Stretch-bond} (Kcal/mol)	E _{Electrostatic} (Kcal/mol)
1	5.51351	28.608353	2.36491	24.9474	-1.07983	15.544	-2.37181	-10.7963
2	-1.03751	28.659443	2.38509	25.1782	-1.03863	15.264	-2.39418	-10.735
3	-1.05697	29.055908	2.37412	25.5383	-1.49225	15.4861	-2.3319	-10.5185
4	175.661	25.586046	2.3455	24.2207	-6.31574	18.3043	-2.34374	-10.625
5	175.661	25.586046	2.3455	24.2207	-6.31574	18.3043	-2.34374	-10.625
6	174.755	25.983686	2.32136	24.0871	-5.89709	18.2944	-2.29787	-10.5242
7	176.646	25.579386	2.35351	24.2684	-6.3367	18.2612	-2.35551	-10.6115
8	-177.663	26.846483	2.34779	24.1128	-4.49736	17.4728	-2.36809	-10.2215
9	179.66	26.667574	2.37283	24.3902	-5.17403	17.5238	-2.41581	-10.0294
10	-6.66219	28.062071	2.38795	25.1767	-2.23076	16.2849	-2.35551	-11.2012
11	4.36483	29.009441	2.4502	26.0761	-2.41418	16.7568	-2.39869	-11.4607
12	7.13783	28.739126	2.36962	25.1897	-1.21713	15.8999	-2.39652	-11.1065

L'énantiomère S

N°	Angle φ°	E _{Tot} (Kcal/mol)	E _{Bond} (Kcal/mol)	E _{Angle} (Kcal/mol)	E _{Dihedral} (Kcal/mol)	E _{vdw} (Kcal/mol)	E _{Stretch-bond} (Kcal/mol)	E _{Electrostatic} (Kcal/mol)
1	3,58561	25.854858	2.23022	26.1864	-0.396498	10.5908	-2.20586	-10.5502
2	4,36112	26.306160	2.29675	25.592	0.871738	10.3644	-2.29267	-10.526
3	0,200523	28.534477	2.34767	26.7877	-0.0363402	12.6225	-2.34099	-10.8461
4	178,233	26.624598	2.34053	24.7507	-5.47414	17.4874	-2.33639	-10.1435
5	175,193	26.834408	2.28868	24.5324	-5.19182	17.6017	-2.28026	-10.1163
6	178,138	26.657711	2.33343	24.6419	-5.36933	17.5363	-2.33246	-10.1521
7	177,667	26.627739	2.32963	24.6852	-5.47336	17.5532	-2.33324	-10.1337
8	177,556	26.843037	2.30544	24.5441	-5.06101	17.456	-2.2957	-10.1057
9	-178,559	28.375158	2.35766	24.6967	-3.94566	16.9382	-2.3464	-9.32531
10	-7,46518	29.384502	2.31439	27.4249	-1.93108	14.9071	-2.20524	-11.1255
11	4,34946	25.900381	2.26379	25.9095	0.0664965	10.4718	-2.26995	-10.5412
12	3,90778	25.847704	2.2329	26.1434	-0.330565	10.5571	-2.20638	-10.5488

L'énantiomère R

N°	Angle φ°	E _{Tot} (Kcal/mol)	E _{Bond} (Kcal/mol)	E _{Angle} (Kcal/mol)	E _{Dihedral} (Kcal/mol)	E _{vdw} (Kcal/mol)	E _{Stretch-bond} (Kcal/mol)	E _{Electrostatic} (Kcal/mol)
1	-2,63449	29.757883	2.32237	25.9146	-0.187062	15.0004	-2.28307	-11.0094
2	-4,52129	29.519297	2.31539	25.0607	0.394129	14.9334	-2.34885	-10.8355
3	4,45365	28.933695	2.33054	25.019	-0.736457	15.5804	-2.35429	-10.9055
4	3,8769	29.102488	2.33992	25.1108	-0.783436	15.6561	-2.33725	-10.8837
5	-176,535	25.856352	2.31316	24.3571	-5.35237	17.646	-2.33076	-10.7769
6	-178,413	25.752508	2.34447	24.3955	-5.68588	17.7552	-2.3615	-10.6952
7	-178,934	25.846870	2.32412	24.3141	-5.80214	17.9369	-2.31545	-10.6107
8	-179,125	25.793015	2.37404	24.5266	-6.05628	17.8778	-2.36897	-10.5602
9	179,984	27.054420	2.33551	24.3141	-4.38514	17.1669	-2.33769	-10.0393
10	6,62378	29.193123	2.38064	25.5732	-2.19811	17.0395	-2.31803	-11.2841
11	-2,69838	29.687384	2.34413	26.0692	-0.673289	15.3843	-2.30483	-11.1321
12	-3,30674	29.635315	2.33319	25.7095	-0.512031	15.4589	-2.29288	-11.0614

Analogie g: Mécanique Moléculaire (Camp de forces MM+):

L'énantiomère R

N°	Angle φ°	E _{Tot} (Kcal/mol)	E _{Bond} (Kcal/mol)	E _{Angle} (Kcal/mol)	E _{Dihedral} (Kcal/mol)	E _{vdw} (Kcal/mol)	E _{Stretch-bond} (Kcal/mol)	E _{Electrostatic} (Kcal/mol)
1	4.53947	28.784382	2.29229	24.8065	-0.113076	14.8925	-2.391	-10.7029
2	-1.44823	28.964321	2.31327	25.1295	-0.440287	14.934	-2.39233	-10.5799
3	-2.13859	28.992506	2.25036	24.9426	-0.585085	14.9665	-2.28385	-10.298
4	172.907	25.937042	2.25372	23.9995	-5.46734	17.9362	-2.32367	-10.4614
5	176.529	25.889654	2.27718	24.118	-5.51653	17.7968	-2.35455	-10.4312
6	177.575	25.837864	2.27884	-10.4421	-5.57631	17.7709	-2.36127	24.1678
7	173.862	26.079882	2.25209	-10.4124	-5.24867	17.8946	-2.3109	23.9052
8	177.346	26.953575	2.25518	23.9459	-4.17681	17.1548	-2.33963	-9.88593
9	-179.483	-9.8633	2.28874	24.2748	-4.3692	17.0008	-2.41368	26.918247
10	-6.94922	28.282860	2.32181	25.0806	-1.51339	15.7705	-2.35079	-11.0259
11	4.78507	29.242783	2.37265	25.9152	-1.72894	16.382	-2.39714	-11.301
12	6.80179	29.021931	2.30294	-10.9326	-0.71961	15.6112	-2.3994	25.1594

L'énantiomère S

N°	Angle φ°	E _{Tot} (Kcal/mol)	E _{Bond} (Kcal/mol)	E _{Angle} (Kcal/mol)	E _{Dihedral} (Kcal/mol)	E _{vdw} (Kcal/mol)	E _{Stretch-bond} (Kcal/mol)	E _{Electrostatic} (Kcal/mol)
1	4,87363	26.306015	2.17639	25.6173	1.01728	10.1048	-2.25041	-10.3593
2	0,420035	28.223429	2.23208	25.9915	1.74279	11.1514	-2.34551	-10.5488
3	-0,14391	28.685736	2.2408	26.4714	1.0239	11.8928	-2.32771	-10.6155
4	178,149	26.840828	2.2601	24.5791	-4.73076	17.063	-2.33856	-9.99197
5	174	27.175722	2.21067	24.3016	-4.28685	17.1456	-2.26447	-9.93084
6	-179,098	26.888084	2.26438	24.6582	-4.64042	16.9629	-2.34918	-10.0077
7	178,283	27.017605	2.23816	24.4501	-4.37972	16.9906	-2.31339	-9.9681
8	177,909	27.046883	2.22888	24.4179	-4.34286	17.0107	-2.30241	-9.96535
9	178,259	28.528444	2.25772	24.5049	-3.45943	16.5853	-2.32341	-9.03671
10	-6,42477	29.378679	2.24388	27.0667	-0.934184	14.1596	-2.24896	-10.9084
11	3,42166	26.318031	2.1467	26.1605	0.146033	10.4916	-2.20798	-10.4188
12	4,04	26.248529	2.16823	25.8938	0.574535	10.2322	-2.23625	-10.384

L'énantiomère R

N°	Angle φ°	E _{Tot} (Kcal/mol)	E _{Bond} (Kcal/mol)	E _{Angle} (Kcal/mol)	E _{Dihedral} (Kcal/mol)	E _{vdw} (Kcal/mol)	E _{Stretch-bond} (Kcal/mol)	E _{Electrostatic} (Kcal/mol)
1	-3,25175	29.892092	2.26087	25.7227	0.195919	14.9254	-2.30108	-10.9117
2	-6,34445	29.743235	2.26322	25.0568	0.936178	14.5805	-2.36839	-10.725
3	3,2854	29.214458	2.23072	24.7714	0.261164	15.0727	-2.33321	-10.7883
4	3,74436	29.331984	2.25313	24.8559	0.0608894	15.2175	-2.33227	-10.7232
5	179,658	25.830908	2.30475	24.5632	-5.08611	17.0657	-2.41067	-10.6059
6	179,189	25.856766	2.28436	24.4192	-5.12032	17.2202	-2.38927	-10.5573
7	179,974	25.950321	2.26998	24.3198	-5.16686	17.3708	-2.35522	-10.4882
8	179,793	25.987904	2.29709	24.4251	-5.37289	17.4343	-2.37576	-10.4199
9	172,071	29.576286	2.25703	24.5229	0.340697	15.1887	-2.39518	-10.3379
10	7,15936	29.297733	2.3055	25.3766	-1.38383	16.4459	-2.33709	-11.1093
11	-3,37685	29.824759	2.29847	26.082	-0.222431	15.0766	-2.3581	-11.0517
12	-3,14508	29.874630	2.27199	25.8727	0.0219387	14.9912	-2.31635	-10.9669

ANNEXE



Analogue a\S

Number of electrons = 152
Number of Double Occupied Levels = 76
Charge on the System = 0
Total Orbitals = 136

Energy=-5102.453837

ENERGIES:

Total Energy = -121789.0383467 (kcal/mol)
Total Energy = -194.079311523 (a.u.)
Binding Energy = -5102.4538367 (kcal/mol)
Isolated Atomic Energy = -116686.5845100 (kcal/mol)
Electronic Energy = -950136.3757053 (kcal/mol)
Core-Core Interaction = 828347.3373586 (kcal/mol)
Heat of Formation = 27.7621633 (kcal/mol)

MOLECULAR POINT GROUP C1

NET CHARGES AND COORDINATES:

Atom	Z	Charge	Coordinates (Angstrom)			Mass
			x	y	z	
1	6	-0.068655	8.45452	-10.66884	-1.81543	12.01100
2	6	-0.180020	8.50729	-9.32989	-1.80752	12.01100
3	6	-0.063274	9.67619	-8.71864	-1.56540	12.01100
4	6	-0.171105	10.79537	-9.42441	-1.31715	12.01100
5	6	0.128788	10.75032	-10.77351	-1.30816	12.01100
6	6	-0.164425	9.57355	-11.36764	-1.57647	12.01100
7	6	0.082303	12.09554	-8.69349	-1.05263	12.01100
8	6	-0.200465	13.15448	-9.66550	-0.51786	12.01100
9	6	0.099269	13.11845	-11.00059	-1.27433	12.01100
10	8	-0.206512	11.83983	-11.57316	-1.10676	15.99900
11	7	-0.354370	11.89303	-7.63592	-0.07663	14.00700
12	6	0.337613	11.86323	-6.30107	-0.42687	12.01100
13	6	0.229970	11.57786	-5.35712	0.51321	12.01100
14	7	-0.276950	11.30479	-4.09940	0.12835	14.00700
15	6	0.147734	10.55944	-3.22824	0.83051	12.01100
16	6	-0.805042	10.43076	-3.34366	2.16200	12.01100
17	16	2.715432	11.20697	-4.64830	2.97899	32.06400
18	7	-0.772267	11.55448	-5.69234	1.73078	14.00700
19	6	-0.185271	9.97931	-2.20568	0.18392	12.01100
20	6	-0.047000	9.23937	-1.31847	0.86590	12.01100
21	6	-0.098021	9.07950	-1.43119	2.19622	12.01100
22	6	0.005925	9.68940	-2.44632	2.83433	12.01100

23	35	0.040584	6.94925	-8.31223	-2.14960	79.90900
24	8	-0.362418	12.05219	-5.94403	-1.56909	15.99900
25	6	-0.207659	14.11994	-11.98676	-0.64549	12.01100
26	6	-0.239697	13.41398	-10.86491	-2.77818	12.01100
27	8	-0.881306	10.19767	-5.32029	3.73884	15.99900
28	8	-0.883870	12.47226	-4.15363	3.42867	15.99900
29	6	-0.178933	8.24547	-0.42299	2.95133	12.01100
30	1	0.150420	7.51156	-11.20417	-2.02285	1.00800
31	1	0.145070	9.72223	-7.61730	-1.57590	1.00800
32	1	0.148914	9.52711	-12.47003	-1.60002	1.00800
33	1	0.138509	12.45258	-8.28164	-2.02562	1.00800
34	1	0.103935	12.94768	-9.86899	0.55996	1.00800
35	1	0.108784	14.16784	-9.20216	-0.57432	1.00800
36	1	0.270120	11.68447	-7.87519	0.89627	1.00800
37	1	0.270760	11.40300	-3.91493	-0.86685	1.00800
38	1	0.141929	10.10007	-2.09318	-0.90769	1.00800
39	1	0.138823	8.75618	-0.48773	0.32405	1.00800
40	1	0.145906	9.57038	-2.53714	3.92748	1.00800
41	1	0.088967	13.90704	-12.14804	0.43621	1.00800
42	1	0.092062	14.07540	-12.98290	-1.14261	1.00800
43	1	0.087682	15.16416	-11.60912	-0.73346	1.00800
44	1	0.085288	14.41436	-10.40409	-2.94372	1.00800
45	1	0.091825	13.41132	-11.86096	-3.27712	1.00800
46	1	0.087559	12.66332	-10.24012	-3.31177	1.00800
47	1	0.087479	8.47069	-0.41842	4.04216	1.00800
48	1	0.085357	8.42699	0.61053	2.57753	1.00800
49	1	0.090254	7.16399	-0.65741	2.82452	1.00800

Analogue a\R

Number of electrons = 152
Number of Double Occupied Levels = 76
Charge on the System = 0
Total Orbitals = 136

Energy=-5103.220494

ENERGIES:

Total Energy = -121789.8050038 (kcal/mol)
Total Energy = -194.080533245 (a.u.)
Binding Energy = -5103.2204938 (kcal/mol)
Isolated Atomic Energy = -116686.5845100 (kcal/mol)
Electronic Energy = -955097.3455250 (kcal/mol)
Core-Core Interaction = 833307.5405213 (kcal/mol)
Heat of Formation = 26.9955062 (kcal/mol)

MOLECULAR POINT GROUP: C1

NET CHARGES AND COORDINATES:

Atom	Z	Charge	Coordinates (Angstrom)			Mass
			x	y	z	
1	6	-0.065113	8.46142	-10.12970	-0.70537	12.01100
2	6	-0.182629	9.10857	-9.49007	0.27869	12.01100
3	6	-0.059724	10.42811	-9.67734	0.42829	12.01100
4	6	-0.175296	11.10918	-10.50243	-0.38811	12.01100
5	6	0.132576	10.46580	-11.17079	-1.36838	12.01100
6	6	-0.166868	9.14658	-10.95084	-1.51450	12.01100
7	6	0.088649	12.59946	-10.66508	-0.18350	12.01100
8	6	-0.204796	13.11367	-11.85293	-1.00356	12.01100
9	6	0.094174	12.47974	-11.91640	-2.40086	12.01100
10	8	-0.205366	11.07899	-12.00757	-2.25847	15.99900
11	7	-0.354468	13.22336	-9.41616	-0.57138	14.00700
12	6	0.333819	14.41585	-8.99700	-0.02042	12.01100
13	6	0.237335	14.99051	-7.83616	-0.44364	12.01100
14	7	-0.281842	16.16748	-7.45612	0.07846	14.00700
15	6	0.154702	16.79447	-6.28242	-0.10839	12.01100
16	6	-0.809182	16.36388	-5.38635	-1.01058	12.01100
17	16	2.718269	14.96495	-5.72363	-1.95778	32.06400
18	7	-0.783219	14.39904	-7.15286	-1.32546	14.00700
19	6	-0.188219	17.89182	-6.02716	0.62064	12.01100
20	6	-0.046020	18.55013	-4.86963	0.45842	12.01100
21	6	-0.099202	18.12935	-3.95732	-0.43492	12.01100
22	6	0.008164	17.03272	-4.23013	-1.16438	12.01100

23	35	0.045140	8.17225	-8.32012	1.43344	79.90900
24	8	-0.366625	14.97047	-9.64769	0.83805	15.99900
25	6	-0.207918	12.93033	-13.20713	-3.11132	12.01100
26	6	-0.235331	12.80791	-10.71114	-3.29904	12.01100
27	8	-0.887041	15.43553	-6.05812	-3.26740	15.99900
28	8	-0.881104	13.98312	-4.74657	-1.59787	15.99900
29	6	-0.178776	18.87994	-2.65683	-0.60076	12.01100
30	1	0.150981	7.37820	-9.98804	-0.86487	1.00800
31	1	0.150281	10.97403	-9.14586	1.22666	1.00800
32	1	0.149428	8.60835	-11.46522	-2.32941	1.00800
33	1	0.133487	12.78597	-10.86142	0.90022	1.00800
34	1	0.108593	12.85152	-12.79292	-0.46108	1.00800
35	1	0.110626	14.22643	-11.82444	-1.07336	1.00800
36	1	0.271720	12.84000	-8.86648	-1.34392	1.00800
37	1	0.274770	16.57014	-8.08606	0.76764	1.00800
38	1	0.141157	18.25767	-6.76414	1.35701	1.00800
39	1	0.138752	19.44963	-4.66838	1.06486	1.00800
40	1	0.144290	16.68508	-3.48701	-1.90228	1.00800
41	1	0.086408	12.66813	-14.11226	-2.51662	1.00800
42	1	0.091639	12.44228	-13.31634	-4.10699	1.00800
43	1	0.087671	14.03308	-13.21235	-3.27051	1.00800
44	1	0.088881	13.90831	-10.55028	-3.36244	1.00800
45	1	0.092368	12.42770	-10.86730	-4.33426	1.00800
46	1	0.081876	12.34198	-9.76726	-2.94035	1.00800
47	1	0.086261	19.10162	-2.19836	0.39013	1.00800
48	1	0.089049	19.84397	-2.83872	-1.12824	1.00800
49	1	0.087670	18.30613	-1.90353	-1.18722	1.00800

Analogue b\S

Number of electrons = 146
Number of Double Occupied Levels = 73
Charge on the System = 0
Total Orbitals = 130

ENERGIES:

Total Energy = -118196.5041563 (kcal/mol)
Total Energy = -188.354358180 (a.u.)
Binding Energy = -4821.6637343 (kcal/mol)
Isolated Atomic Energy = -113374.8404220 (kcal/mol)
Electronic Energy = -897108.1458488 (kcal/mol)
Core-Core Interaction = 778911.6416925 (kcal/mol)
Heat of Formation = 33.4582657 (kcal/mol)

MOLECULAR POINT GROUP: C1

NET CHARGES AND COORDINATES

Atom	Z	Charge	Coordinates (Angstrom)			Mass
			x	y	z	
1	6	-0.068713	8.11567	-11.16761	-1.67989	12.01100
2	6	-0.179992	7.99347	-9.83305	-1.67942	12.01100
3	6	-0.062443	9.07896	-9.07212	-1.47562	12.01100
4	6	-0.170607	10.28687	-9.62544	-1.25962	12.01100
5	6	0.128498	10.41934	-10.96874	-1.24212	12.01100
6	6	-0.164649	9.32254	-11.71320	-1.47127	12.01100
7	6	0.081495	11.48786	-8.72915	-1.04473	12.01100
8	6	-0.201903	12.67972	-9.54832	-0.53528	12.01100
9	6	0.099295	12.79709	-10.88428	-1.28165	12.01100
10	8	-0.206493	11.60997	-11.61763	-1.07182	15.99900
11	7	-0.353582	11.18581	-7.68975	-0.07533	14.00700
12	6	0.338641	11.08998	-6.35751	-0.42375	12.01100
13	6	0.236001	10.79478	-5.42498	0.52540	12.01100
14	7	-0.281978	10.57402	-4.15430	0.15149	14.00700
15	6	0.159588	10.03278	-3.17903	0.90132	12.01100
16	6	-0.811965	9.89830	-3.31043	2.23151	12.01100
17	16	2.717575	10.40035	-4.76504	3.00662	32.06400
18	7	-0.779243	10.73825	-5.78192	1.73531	14.00700
19	6	-0.191505	9.65672	-2.04406	0.28996	12.01100
20	6	-0.042978	9.12422	-1.04125	1.00507	12.01100
21	6	-0.165013	8.97824	-1.17152	2.33238	12.01100
22	6	0.009289	9.36650	-2.30173	2.94386	12.01100
23	35	0.041925	6.30648	-9.03121	-1.98090	79.90900
24	8	-0.363560	11.25514	-5.99109	-1.56671	15.99900

25	6	-0.207643	13.93858	-11.72284	-0.67745	12.01100
26	6	-0.239552	13.02876	-10.72620	-2.79444	12.01100
27	8	-0.881501	9.23461	-5.32297	3.62126	15.99900
28	8	-0.884325	11.66646	-4.48323	3.61149	15.99900
29	1	0.150464	7.24518	-11.82316	-1.85725	1.00800
30	1	0.146747	8.98378	-7.97359	-1.49256	1.00800
31	1	0.148815	9.41957	-12.81246	-1.48862	1.00800
32	1	0.138569	11.75442	-8.29299	-2.03578	1.00800
33	1	0.104127	12.53224	-9.76473	0.54970	1.00800
34	1	0.107997	13.62134	-8.95674	-0.62563	1.00800
35	1	0.271262	11.00133	-7.94121	0.89922	1.00800
36	1	0.274387	10.67562	-3.96351	-0.84217	1.00800
37	1	0.141394	9.77977	-1.92827	-0.80116	1.00800
38	1	0.140014	8.80990	-0.10964	0.50319	1.00800
39	1	0.142481	8.54216	-0.34640	2.92203	1.00800
40	1	0.146188	9.24197	-2.38540	4.03778	1.00800
41	1	0.089001	13.78097	-11.89975	0.41133	1.00800
42	1	0.091953	14.01136	-12.72100	-1.16718	1.00800
43	1	0.087579	14.92064	-11.21129	-0.80005	1.00800
44	1	0.085149	13.95221	-10.13574	-2.99237	1.00800
45	1	0.091741	13.14742	-11.71881	-3.28589	1.00800
46	1	0.087471	12.18512	-10.21551	-3.31008	1.00800

Analogue b\R

Number of electrons = 146
Number of Double Occupied Levels = 73
Charge on the System = 0
Total Orbitals = 130

Energy=-4820.858504

ENERGIES:

Total Energy = -118195.6989264 (kcal/mol)
Total Energy = -188.353074990 (a.u.)
Binding Energy = -4820.8585044 (kcal/mol)
Isolated Atomic Energy = -113374.8404220 (kcal/mol)
Electronic Energy = -905813.2521778 (kcal/mol)
Core-Core Interaction = 787617.5532514 (kcal/mol)
Heat of Formation = 34.2634956 (kcal/mol)

MOLECULAR POINT GROUP: C1

NET CHARGES AND COORDINATES:

Atom	Z	Charge	Coordinates (Angstrom)			Mass
			x	y	z	
1	6	-0.066132	8.30597	-10.46012	-0.29492	12.01100
2	6	-0.181305	8.91149	-9.31448	0.04746	12.01100
3	6	-0.060589	10.23636	-9.19439	-0.12239	12.01100
4	6	-0.174109	10.96673	-10.20752	-0.62382	12.01100
5	6	0.130685	10.37285	-11.37388	-0.95234	12.01100
6	6	-0.165660	9.03996	-11.46516	-0.79439	12.01100
7	6	0.086097	12.45628	-10.01287	-0.80488	12.01100
8	6	-0.202827	13.13148	-11.34672	-1.14173	12.01100
9	6	0.094301	12.28809	-12.21051	-2.09110	12.01100
10	8	-0.205406	11.03072	-12.44199	-1.49424	15.99900
11	7	-0.355939	12.64044	-9.02425	-1.84989	14.00700
12	6	0.334724	13.60078	-8.03756	-1.76524	12.01100
13	6	0.236652	13.71527	-7.11201	-2.75879	12.01100
14	7	-0.281706	14.60858	-6.11733	-2.63238	14.00700
15	6	0.159508	14.66784	-4.99503	-3.36913	12.01100
16	6	-0.812057	13.98693	-4.87566	-4.52101	12.01100
17	16	2.717578	12.98676	-6.16822	-5.06655	32.06400
18	7	-0.780857	12.97076	-7.21317	-3.77358	14.00700
19	6	-0.191734	15.45813	-3.99694	-2.94135	12.01100
20	6	-0.042977	15.55470	-2.86451	-3.65462	12.01100
21	6	-0.165133	14.86837	-2.73638	-4.80030	12.01100
22	6	0.009166	14.08896	-3.73984	-5.23320	12.01100

23	35	0.044266	7.90343	-7.87494	0.74761	79.90900
24	8	-0.366218	14.34399	-7.96438	-0.81117	15.99900
25	6	-0.207819	12.95012	-13.59178	-2.25724	12.01100
26	6	-0.237091	12.06910	-11.58972	-3.48141	12.01100
27	8	-0.885918	13.72271	-6.84571	-6.08995	15.99900
28	8	-0.880915	11.65392	-5.65139	-5.13394	15.99900
29	1	0.150904	7.21551	-10.58826	-0.17948	1.00800
30	1	0.148664	10.74389	-8.25170	0.14505	1.00800
31	1	0.149254	8.53252	-12.40108	-1.08563	1.00800
32	1	0.137281	12.87121	-9.63905	0.16221	1.00800
33	1	0.108213	13.27127	-11.91774	-0.19251	1.00800
34	1	0.110210	14.14994	-11.16935	-1.56045	1.00800
35	1	0.271849	12.08470	-9.06964	-2.70701	1.00800
36	1	0.274389	15.17986	-6.14248	-1.79154	1.00800
37	1	0.141346	16.02975	-4.09863	-2.00229	1.00800
38	1	0.140021	16.19957	-2.04108	-3.30129	1.00800
39	1	0.142483	14.94830	-1.80562	-5.38860	1.00800
40	1	0.146144	13.53664	-3.61431	-6.18100	1.00800
41	1	0.086707	13.08071	-14.10215	-1.27545	1.00800
42	1	0.091678	12.33363	-14.26467	-2.89641	1.00800
43	1	0.087978	13.95488	-13.50031	-2.72950	1.00800
44	1	0.089950	13.04144	-11.32685	-3.95683	1.00800
45	1	0.092769	11.54102	-12.29979	-4.15801	1.00800
46	1	0.081578	11.44298	-10.67125	-3.44916	1.00800

Analogue c\S

Number of electrons = 152
Number of Double Occupied Levels = 76
Charge on the System = 0
Total Orbitals = 136

Energy=-5141.124546

ENERGIES:

Total Energy = -124825.1086527 (kcal/mol)
Total Energy = -198.917500926 (a.u.)
Binding Energy = -5141.1245457 (kcal/mol)
Isolated Atomic Energy = -119683.9841070 (kcal/mol)
Electronic Energy = -956335.1541837 (kcal/mol)
Core-Core Interaction = 831510.0455310 (kcal/mol)
Heat of Formation = -18.7585457 (kcal/mol)

MOLECULAR POINT GROUP: C1

NET CHARGES AND COORDINATES:

Atom	Z	Charge	Coordinates (Angstrom)			Mass
			x	y	z	
1	6	-0.142037	8.98481	-11.63315	-2.11724	12.01100
2	6	0.088507	8.96725	-10.43284	-2.71202	12.01100
3	6	-0.137472	10.04779	-9.64555	-2.61100	12.01100
4	6	-0.144537	11.13686	-10.02870	-1.91940	12.01100
5	6	0.101449	11.15510	-11.23092	-1.30579	12.01100
6	6	-0.137716	10.07243	-12.01900	-1.43503	12.01100
7	6	0.080497	12.33164	-9.10246	-1.83921	12.01100
8	6	-0.201039	13.31462	-9.59681	-0.77164	12.01100
9	6	0.099803	13.48574	-11.12115	-0.83669	12.01100
10	8	-0.207245	12.22772	-11.72094	-0.61504	15.99900
11	7	-0.353568	11.89783	-7.75710	-1.50274	14.00700
12	6	0.338108	12.01757	-6.69951	-2.38166	12.01100
13	6	0.231417	11.52908	-5.47333	-2.04202	12.01100
14	7	-0.278348	11.56279	-4.47766	-2.94274	14.00700
15	6	0.149543	10.78093	-3.38443	-2.92630	12.01100
16	6	-0.806158	10.19096	-2.96748	-1.79474	12.01100
17	16	2.716331	10.41204	-3.86492	-0.33988	32.06400
18	7	-0.775182	11.04526	-5.30261	-0.88783	14.00700
19	6	-0.185939	10.63319	-2.68358	-4.06082	12.01100
20	6	-0.047259	9.86718	-1.58241	-4.07048	12.01100
21	6	-0.098396	9.25302	-1.15980	-2.95154	12.01100
22	6	0.007071	9.42809	-1.86076	-1.81676	12.01100

23	9	-0.102005	7.90614	-10.03593	-3.39567	18.99800
24	8	-0.364220	12.52966	-6.83943	-3.47069	15.99900
25	6	-0.207320	14.40074	-11.59482	0.30784	12.01100
26	6	-0.239075	14.05027	-11.62227	-2.17756	12.01100
27	8	-0.880982	9.10652	-4.20293	0.13877	15.99900
28	8	-0.884659	11.47699	-3.22782	0.37288	15.99900
29	6	-0.178931	8.38962	0.07930	-2.98791	12.01100
30	1	0.150700	8.11095	-12.30245	-2.19688	1.00800
31	1	0.146779	10.03065	-8.66590	-3.11675	1.00800
32	1	0.148670	10.07865	-13.01662	-0.96303	1.00800
33	1	0.139469	12.83747	-9.13068	-2.83262	1.00800
34	1	0.104031	12.91715	-9.33097	0.23689	1.00800
35	1	0.107379	14.29693	-9.07984	-0.88344	1.00800
36	1	0.271607	11.44475	-7.57912	-0.60270	1.00800
37	1	0.271935	12.01275	-4.70119	-3.82686	1.00800
38	1	0.141789	11.13267	-3.00999	-4.98979	1.00800
39	1	0.138816	9.74232	-1.01685	-5.00965	1.00800
40	1	0.145515	8.93314	-1.51448	-0.89348	1.00800
41	1	0.088597	13.99869	-11.29196	1.30188	1.00800
42	1	0.091594	14.49954	-12.70464	0.31560	1.00800
43	1	0.086857	15.42305	-11.16343	0.20887	1.00800
44	1	0.084440	15.03691	-11.15166	-2.39109	1.00800
45	1	0.091268	14.19642	-12.72654	-2.16144	1.00800
46	1	0.086784	13.37923	-11.40371	-3.03804	1.00800
47	1	0.087592	7.86731	0.26894	-2.02276	1.00800
48	1	0.088272	9.01127	0.97448	-3.21810	1.00800
49	1	0.087266	7.60542	-0.01728	-3.77328	1.00800

Analogue c\R

Number of electrons = 152
Number of Double Occupied Levels = 76
Charge on the System = 0
Total Orbitals = 136

Energy=-5141.052194

ENERGIES:

Total Energy = -124825.0363012 (kcal/mol)
Total Energy = -198.917385629 (a.u.)
Binding Energy = -5141.0521942 (kcal/mol)
Isolated Atomic Energy = -119683.9841070 (kcal/mol)
Electronic Energy = -963394.2806269 (kcal/mol)
Core-Core Interaction = 838569.2443257 (kcal/mol)
Heat of Formation = -18.6861942 (kcal/mol)

MOLECULAR POINT GROUP: C1

NET CHARGES AND COORDINATES:

Atom	Z	Charge	Coordinates (Angstrom)			Mass
			x	y	z	
1	6	-0.138899	9.14603	-10.27587	-0.52195	12.01100
2	6	0.087698	9.79594	-9.32868	0.16771	12.01100
3	6	-0.135627	11.13598	-9.30775	0.13108	12.01100
4	6	-0.147490	11.83423	-10.21702	-0.57330	12.01100
5	6	0.104883	11.18724	-11.18725	-1.25261	12.01100
6	6	-0.139514	9.84215	-11.18168	-1.22371	12.01100
7	6	0.087290	13.34498	-10.13256	-0.58275	12.01100
8	6	-0.203413	13.94088	-11.40134	-1.20201	12.01100
9	6	0.094831	13.14077	-11.89245	-2.41727	12.01100
10	8	-0.206150	11.81007	-12.13441	-2.01572	15.99900
11	7	-0.354489	13.70793	-8.93262	-1.31100	14.00700
12	6	0.333583	14.85080	-8.22052	-1.01179	12.01100
13	6	0.233876	15.14569	-7.08431	-1.70379	12.01100
14	7	-0.279923	16.27651	-6.41678	-1.42202	14.00700
15	6	0.151617	16.54588	-5.14220	-1.75166	12.01100
16	6	-0.807370	15.85145	-4.50458	-2.70751	12.01100
17	16	2.716792	14.56763	-5.31979	-3.51822	32.06400
18	7	-0.778066	14.34414	-6.68428	-2.59392	14.00700
19	6	-0.186926	17.56059	-4.52212	-1.12987	12.01100
20	6	-0.046879	17.86172	-3.25318	-1.44373	12.01100
21	6	-0.098884	17.16502	-2.59206	-2.38453	12.01100
22	6	0.007540	16.16392	-3.23339	-3.01389	12.01100
23	9	-0.100718	9.12686	-8.42325	0.86271	18.99800

24	8	-0.366152	15.59776	-8.57855	-0.12763	15.99900
25	6	-0.207486	13.70394	-13.24567	-2.89222	12.01100
26	6	-0.235369	13.12994	-10.91068	-3.60147	12.01100
27	8	-0.886650	15.10455	-5.78924	-4.75898	15.99900
28	8	-0.880583	13.38706	-4.53897	-3.30669	15.99900
29	6	-0.178734	17.52099	-1.16329	-2.72196	12.01100
30	1	0.151368	8.04283	-10.30515	-0.51622	1.00800
31	1	0.150579	11.67066	-8.52077	0.68942	1.00800
32	1	0.149344	9.29267	-11.94892	-1.79594	1.00800
33	1	0.133357	13.69087	-10.05065	0.47621	1.00800
34	1	0.108225	13.92462	-12.20792	-0.43021	1.00800
35	1	0.110403	15.01109	-11.23749	-1.46941	1.00800
36	1	0.271590	13.16170	-8.63434	-2.12251	1.00800
37	1	0.272652	16.87280	-6.84001	-0.71538	1.00800
38	1	0.141551	18.14828	-5.04743	-0.35673	1.00800
39	1	0.138757	18.69250	-2.74815	-0.92184	1.00800
40	1	0.145011	15.59417	-2.69921	-3.79313	1.00800
41	1	0.086399	13.68326	-14.00455	-2.07661	1.00800
42	1	0.091208	13.11027	-13.65919	-3.73952	1.00800
43	1	0.087145	14.75911	-13.14266	-3.23433	1.00800
44	1	0.087872	14.16761	-10.64204	-3.90413	1.00800
45	1	0.092013	12.62249	-11.35730	-4.48677	1.00800
46	1	0.080823	12.58401	-9.96873	-3.37466	1.00800
47	1	0.088768	17.30783	-0.50139	-1.85172	1.00800
48	1	0.086738	18.60308	-1.07845	-2.97278	1.00800
49	1	0.087405	16.94778	-0.77104	-3.59256	1.00800

Analogue d\S

Number of electrons = 146
Number of Double Occupied Levels = 73
Charge on the System = 0
Total Orbitals = 130

Energy=-4859.175447

ENERGIES AND GRADIENT

Total Energy = -121231.4154661 (kcal/mol)
Total Energy = -193.190700641 (a.u.)
Binding Energy = -4859.1754471 (kcal/mol)
Isolated Atomic Energy = -116372.2400190 (kcal/mol)
Electronic Energy = -906837.8642667 (kcal/mol)
Core-Core Interaction = 785606.4488007 (kcal/mol)
Heat of Formation = -11.9034471 (kcal/mol)

MOLECULAR POINT GROUP: C1

NET CHARGES AND COORDINATES

Atom	Z	Charge	Coordinates (Angstrom)			Mass
			x	y	z	
1	6	-0.142006	8.64016	-11.67788	-1.98338	12.01100
2	6	0.088588	8.57555	-10.45128	-2.51818	12.01100
3	6	-0.137501	9.65043	-9.65372	-2.43862	12.01100
4	6	-0.144399	10.78044	-10.05265	-1.82601	12.01100
5	6	0.101392	10.84581	-11.28148	-1.27114	12.01100
6	6	-0.137715	9.76776	-12.07884	-1.37945	12.01100
7	6	0.080472	11.96799	-9.11526	-1.76898	12.01100
8	6	-0.201016	13.01517	-9.64460	-0.78205	12.01100
9	6	0.099943	13.19732	-11.16217	-0.92609	12.01100
10	8	-0.207275	11.96002	-11.78742	-0.66310	15.99900
11	7	-0.353132	11.54135	-7.79144	-1.34869	14.00700
12	6	0.338212	11.60229	-6.69412	-2.18387	12.01100
13	6	0.233345	11.13018	-5.48823	-1.75916	12.01100
14	7	-0.280190	11.10828	-4.45086	-2.61182	14.00700
15	6	0.157180	10.36355	-3.33934	-2.48247	12.01100
16	6	-0.810818	9.84692	-2.98150	-1.29507	12.01100
17	16	2.716795	10.11446	-3.97408	0.08802	32.06400
18	7	-0.776435	10.71698	-5.37724	-0.57092	14.00700
19	6	-0.190686	10.18042	-2.56489	-3.56403	12.01100
20	6	-0.043372	9.45352	-1.44094	-3.46830	12.01100
21	6	-0.164672	8.92174	-1.08762	-2.28823	12.01100
22	6	0.008614	9.12109	-1.85352	-1.20391	12.01100

23	9	-0.101941	7.47389	-10.03884	-3.12405	18.99800
24	8	-0.364100	12.05056	-6.77957	-3.30616	15.99900
25	6	-0.207345	14.17842	-11.67676	0.14346	12.01100
26	6	-0.239198	13.69053	-11.59423	-2.31809	12.01100
27	8	-0.880738	8.82441	-4.33375	0.59222	15.99900
28	8	-0.884380	11.20947	-3.38922	0.80009	15.99900
29	1	0.150793	7.77184	-12.35602	-2.04810	1.00800
30	1	0.146795	9.59387	-8.65208	-2.89603	1.00800
31	1	0.148751	9.81238	-13.09741	-0.95677	1.00800
32	1	0.139314	12.41718	-9.09222	-2.78933	1.00800
33	1	0.104054	12.67367	-9.42876	0.25840	1.00800
34	1	0.107323	13.98452	-9.11131	-0.92584	1.00800
35	1	0.271635	11.14049	-7.65861	-0.41662	1.00800
36	1	0.273056	11.50195	-4.63057	-3.53203	1.00800
37	1	0.141574	10.62044	-2.84763	-4.53632	1.00800
38	1	0.140064	9.29547	-0.80677	-4.35800	1.00800
39	1	0.142473	8.32471	-0.16238	-2.20861	1.00800
40	1	0.146795	8.68069	-1.53946	-0.24128	1.00800
41	1	0.088581	13.82978	-11.42293	1.17087	1.00800
42	1	0.091698	14.28553	-12.78482	0.09586	1.00800
43	1	0.086918	15.19046	-11.23121	0.00838	1.00800
44	1	0.084426	14.66153	-11.10627	-2.56204	1.00800
45	1	0.091416	13.84281	-12.69680	-2.36356	1.00800
46	1	0.086710	12.97272	-11.33965	-3.12949	1.00800

Analogue d\R

Number of electrons = 146
Number of Double Occupied Levels = 73
Charge on the System = 0
Total Orbitals = 130

Energy=-4859.349861

ENERGIES:

Total Energy = -121231.5898803 (kcal/mol)
Total Energy = -193.190978583 (a.u.)
Binding Energy = -4859.3498613 (kcal/mol)
Isolated Atomic Energy = -116372.2400190 (kcal/mol)
Electronic Energy = -914352.7837584 (kcal/mol)
Core-Core Interaction = 793121.1938781 (kcal/mol)
Heat of Formation = -12.0778613 (kcal/mol)

MOLECULAR POINT GROUP: C1

NET CHARGES AND COORDINATES

Atom	Z	Charge	Coordinates (Angstrom)			Mass
			x	y	z	
1	6	-0.138755	8.68694	-10.35928	-0.51797	12.01100
2	6	0.087263	9.27419	-9.37888	0.18149	12.01100
3	6	-0.135402	10.61282	-9.30340	0.18876	12.01100
4	6	-0.147007	11.37062	-10.19103	-0.48081	12.01100
5	6	0.105004	10.78679	-11.19446	-1.16923	12.01100
6	6	-0.139554	9.44244	-11.24341	-1.18505	12.01100
7	6	0.086836	12.87645	-10.04689	-0.43898	12.01100
8	6	-0.204220	13.54007	-11.30397	-1.01213	12.01100
9	6	0.094792	12.80780	-11.83898	-2.25163	12.01100
10	8	-0.206085	11.47214	-12.12530	-1.89848	15.99900
11	7	-0.353970	13.22548	-8.85377	-1.18480	14.00700
12	6	0.333957	14.32514	-8.08708	-0.85883	12.01100
13	6	0.237616	14.63830	-6.99258	-1.60801	12.01100
14	7	-0.282539	15.71307	-6.25613	-1.28250	14.00700
15	6	0.160557	16.04809	-5.05318	-1.77913	12.01100
16	6	-0.812893	15.42612	-4.53764	-2.85257	12.01100
17	16	2.718119	14.15522	-5.41522	-3.61578	32.06400
18	7	-0.782069	13.90777	-6.70516	-2.59697	14.00700
19	6	-0.192116	17.05025	-4.38145	-1.18879	12.01100
20	6	-0.042778	17.42265	-3.18094	-1.65823	12.01100
21	6	-0.165278	16.79716	-2.65709	-2.72332	12.01100
22	6	0.009358	15.80393	-3.33481	-3.32000	12.01100

23	9	-0.100854	8.54574	-8.49469	0.84334	18.99800
24	8	-0.366142	15.02579	-8.36819	0.08883	15.99900
25	6	-0.207547	13.43897	-13.17544	-2.68664	12.01100
26	6	-0.235789	12.80666	-10.87372	-3.44953	12.01100
27	8	-0.886337	14.71397	-5.98117	-4.80566	15.99900
28	8	-0.881009	12.97514	-4.61544	-3.49025	15.99900
29	1	0.151385	7.58627	-10.43390	-0.54815	1.00800
30	1	0.150441	11.09599	-8.48960	0.75538	1.00800
31	1	0.149452	8.94400	-12.03906	-1.76523	1.00800
32	1	0.134582	13.18213	-9.93105	0.62899	1.00800
33	1	0.108434	13.51957	-12.09922	-0.22877	1.00800
34	1	0.109662	14.61424	-11.10678	-1.23837	1.00800
35	1	0.271602	12.71597	-8.61032	-2.03743	1.00800
36	1	0.274748	16.24972	-6.58688	-0.48454	1.00800
37	1	0.141177	17.57215	-4.80878	-0.31483	1.00800
38	1	0.140019	18.24330	-2.62620	-1.17101	1.00800
39	1	0.142557	17.10343	-1.66996	-3.11136	1.00800
40	1	0.145988	15.30696	-2.88758	-4.19873	1.00800
41	1	0.086269	13.41675	-13.92476	-1.86246	1.00800
42	1	0.091352	12.89372	-13.62191	-3.54959	1.00800
43	1	0.087221	14.50142	-13.03647	-2.99136	1.00800
44	1	0.088713	13.84351	-10.55866	-3.70729	1.00800
45	1	0.092292	12.36360	-11.35459	-4.35129	1.00800
46	1	0.080949	12.20486	-9.95732	-3.26333	1.00800

Analogue e\S

ENERGIES:

Total Energy	= -137820.0236852 (kcal/mol)
Total Energy	= -219.625802733 (a.u.)
Binding Energy	= -5002.5464072 (kcal/mol)
Isolated Atomic Energy	= -132817.4772780 (kcal/mol)
Electronic Energy	= -1059630.0537510 (kcal/mol)
Core-Core Interaction	= 921810.0300657 (kcal/mol)
Heat of Formation	= 34.8415928 (kcal/mol)

MOLECULAR POINT GROUP: C1

NET CHARGES AND COORDINATES:

Atom	Z	Charge	Coordinates (Angstrom)			Mass
			x	y	z	
1	6	-0.037396	9.36351	-11.04111	-1.61957	12.01100
2	6	-0.162583	9.20020	-9.70751	-1.60380	12.01100
3	6	-0.031846	10.29955	-8.94912	-1.44828	12.01100
4	6	-0.183481	11.52647	-9.48238	-1.30107	12.01100
5	6	0.161884	11.68381	-10.82198	-1.30355	12.01100
6	6	-0.177434	10.58523	-11.57583	-1.48160	12.01100
7	6	0.082761	12.72149	-8.56721	-1.13838	12.01100
8	6	-0.203547	13.95052	-9.37104	-0.69782	12.01100
9	6	0.096609	14.05311	-10.69584	-1.46637	12.01100
10	8	-0.199186	12.89174	-11.45306	-1.20278	15.99900
11	7	-0.358474	12.44360	-7.54644	-0.14271	14.00700
12	6	0.341583	12.34549	-6.20761	-0.46277	12.01100
13	6	0.236836	12.04435	-5.29653	0.50496	12.01100
14	7	-0.279869	11.82344	-4.01839	0.15704	14.00700
15	6	0.158596	11.25912	-3.06624	0.91915	12.01100
16	6	-0.803329	11.11246	-3.22517	2.24484	12.01100
17	16	2.716603	11.62566	-4.69020	2.99502	32.06400
18	7	-0.778845	11.97745	-5.67954	1.70633	14.00700
19	6	-0.182370	10.87311	-1.92485	0.32636	12.01100
20	6	-0.042334	10.31787	-0.94269	1.05307	12.01100
21	6	-0.081651	10.15979	-1.10134	2.37679	12.01100
22	6	0.011837	10.55840	-2.23817	2.97134	12.01100
23	7	0.608879	7.91218	-9.12061	-1.75448	14.00700
24	17	-0.010949	9.44773	0.16178	3.31626	35.45300
25	8	-0.358313	12.50813	-5.81467	-1.59723	15.99900
26	6	-0.208763	15.24087	-11.51909	-0.93462	12.01100
27	6	-0.241076	14.20073	-10.51605	-2.98739	12.01100
28	8	-0.371477	7.76650	-7.95328	-1.73144	15.99900
29	8	-0.367355	6.95303	-9.78556	-1.90325	15.99900

30	8	-0.875170	10.45893	-5.26303	3.59382	15.99900
31	8	-0.880175	12.88424	-4.40051	3.61152	15.99900
32	1	0.170152	8.50287	-11.71822	-1.75495	1.00800
33	1	0.165394	10.20367	-7.85119	-1.45231	1.00800
34	1	0.159799	10.69418	-12.67371	-1.51498	1.00800
35	1	0.142129	12.92847	-8.11589	-2.13682	1.00800
36	1	0.106312	13.86002	-9.60310	0.39020	1.00800
37	1	0.113468	14.87591	-8.76128	-0.82671	1.00800
38	1	0.272593	12.27117	-7.81935	0.82827	1.00800
39	1	0.276163	11.93501	-3.80726	-0.83148	1.00800
40	1	0.148097	11.00662	-1.78770	-0.76108	1.00800
41	1	0.156368	9.99954	-0.01205	0.55147	1.00800
42	1	0.161335	10.42915	-2.35848	4.06135	1.00800
43	1	0.090929	15.14538	-11.71183	0.15859	1.00800
44	1	0.094487	15.30674	-12.50973	-1.44030	1.00800
45	1	0.091533	16.20509	-10.98691	-1.10255	1.00800
46	1	0.090026	15.09921	-9.90295	-3.22703	1.00800
47	1	0.094682	14.31457	-11.50019	-3.49668	1.00800
48	1	0.086572	13.32016	-10.01873	-3.45187	1.00800

Analogue e\R

Number of electrons = 162
Number of Double Occupied Levels = 81
Charge on the System = 0
Total Orbitals = 141

Energy=-5001.952804

ENERGIES AND GRADIENT

Total Energy = -137819.4300823 (kcal/mol)
Total Energy = -219.624856785 (a.u.)
Binding Energy = -5001.9528043 (kcal/mol)
Isolated Atomic Energy = -132817.4772780 (kcal/mol)
Electronic Energy = -1064751.3376842 (kcal/mol)
Core-Core Interaction = 926931.9076019 (kcal/mol)
Heat of Formation = 35.4351957 (kcal/mol)

MOLECULAR POINT GROUP: C1

NET CHARGES AND COORDINATES:

Atom	Z	Charge	Coordinates (Angstrom)			Mass
			x	y	z	
1	6	-0.035723	9.70754	-10.27645	-0.54770	12.01100
2	6	-0.163674	10.30511	-9.07612	-0.63518	12.01100
3	6	-0.029463	11.61240	-9.05535	-0.94894	12.01100
4	6	-0.184534	12.31666	-10.18197	-1.16304	12.01100
5	6	0.163134	11.71934	-11.38590	-1.05268	12.01100
6	6	-0.178077	10.40707	-11.40029	-0.76157	12.01100
7	6	0.085606	13.78416	-10.07127	-1.51360	12.01100
8	6	-0.205279	14.45070	-11.45028	-1.45206	12.01100
9	6	0.091759	13.55138	-12.56316	-2.01074	12.01100
10	8	-0.197991	12.34634	-12.57923	-1.27703	15.99900
11	7	-0.360976	13.89150	-9.48239	-2.83518	14.00700
12	6	0.338113	14.77271	-8.45824	-3.11377	12.01100
13	6	0.237005	14.85093	-7.95193	-4.37665	12.01100
14	7	-0.279828	15.65671	-6.90434	-4.61461	14.00700
15	6	0.157605	15.63508	-6.11051	-5.69851	12.01100
16	6	-0.803195	14.99856	-6.47827	-6.82270	12.01100
17	16	2.716036	14.16420	-7.98613	-6.88020	32.06400
18	7	-0.780429	14.16572	-8.48447	-5.29410	14.00700
19	6	-0.182766	16.30229	-4.94655	-5.64619	12.01100
20	6	-0.042438	16.31707	-4.13052	-6.71143	12.01100
21	6	-0.081786	15.67168	-4.48781	-7.83304	12.01100
22	6	0.011750	15.01713	-5.65967	-7.88978	12.01100

23	7	0.608661	9.57885	-7.87281	-0.41129	14.00700
24	17	-0.010397	15.69038	-3.43954	-9.20632	35.45300
25	8	-0.359890	15.48617	-7.98687	-2.25548	15.99900
26	6	-0.209205	14.22291	-13.93035	-1.77922	12.01100
27	6	-0.239701	13.21690	-12.41707	-3.50510	12.01100
28	8	-0.370154	10.10310	-6.82163	-0.47911	15.99900
29	8	-0.367461	8.43351	-7.89315	-0.14281	15.99900
30	8	-0.881310	15.03108	-8.89425	-7.56719	15.99900
31	8	-0.875161	12.79727	-7.67816	-7.17075	15.99900
32	1	0.170475	8.63466	-10.36109	-0.30423	1.00800
33	1	0.167888	12.13845	-8.09049	-1.04119	1.00800
34	1	0.160077	9.88881	-12.37241	-0.69379	1.00800
35	1	0.143428	14.26808	-9.41603	-0.74988	1.00800
36	1	0.110690	14.66664	-11.68860	-0.38282	1.00800
37	1	0.114994	15.43344	-11.42748	-1.97904	1.00800
38	1	0.271923	13.33887	-9.85384	-3.61092	1.00800
39	1	0.276174	16.19399	-6.57487	-3.81663	1.00800
40	1	0.148261	16.83911	-4.65178	-4.72745	1.00800
41	1	0.156574	16.86389	-3.17330	-6.65185	1.00800
42	1	0.161573	14.49461	-5.94874	-8.81847	1.00800
43	1	0.088805	14.43882	-14.10127	-0.69963	1.00800
44	1	0.094398	13.57133	-14.76767	-2.11970	1.00800
45	1	0.092090	15.18628	-14.00156	-2.33432	1.00800
46	1	0.094937	14.14500	-12.31575	-4.11253	1.00800
47	1	0.096398	12.66131	-13.30673	-3.88014	1.00800
48	1	0.081084	12.56835	-11.53901	-3.71753	1.00800

Analogue f\S

Number of electrons = 162
Number of Double Occupied Levels = 81
Charge on the System = 0
Total Orbitals = 144

Energy=-5302.062917

ENERGIES:

Total Energy = -133110.8293606 (kcal/mol)
Total Energy = -212.121373724 (a.u.)
Binding Energy = -5302.0629166 (kcal/mol)
Isolated Atomic Energy = -127808.7664440 (kcal/mol)
Electronic Energy = -1059533.7938565 (kcal/mol)
Core-Core Interaction = 926422.9644959 (kcal/mol)
Heat of Formation = 33.5310834 (kcal/mol)

MOLECULAR POINT GROUP: C1

NET CHARGES AND COORDINATES:

Atom	Z	Charge	Coordinates (Angstrom)			Mass
			x	y	z	
1	6	-0.037720	8.79628	-10.58630	-1.16492	12.01100
2	6	-0.162816	8.81973	-9.26258	-0.93609	12.01100
3	6	-0.031465	10.02270	-8.66698	-0.85910	12.01100
4	6	-0.183485	11.17441	-9.35112	-0.98994	12.01100
5	6	0.161744	11.14588	-10.68213	-1.20630	12.01100
6	6	-0.177801	9.94106	-11.26994	-1.30574	12.01100
7	6	0.083263	12.49378	-8.61397	-0.89530	12.01100
8	6	-0.203017	13.65151	-9.61167	-0.77214	12.01100
9	6	0.096498	13.46423	-10.79962	-1.72610	12.01100
10	8	-0.199555	12.25862	-11.45298	-1.39270	15.99900
11	7	-0.360067	12.49651	-7.73998	0.26503	14.00700
12	6	0.342098	12.50935	-6.36420	0.15660	12.01100
13	6	0.232943	12.44226	-5.59232	1.27767	12.01100
14	7	-0.277293	12.33828	-4.25881	1.15489	14.00700
15	6	0.149977	11.90909	-3.41096	2.10513	12.01100
16	6	-0.805021	11.89176	-3.76445	3.40014	12.01100
17	16	2.718085	12.39888	-5.34550	3.86137	32.06400
18	7	-0.780207	12.47182	-6.15271	2.40905	14.00700
19	6	-0.184820	11.53297	-2.17547	1.74036	12.01100
20	6	-0.044491	11.11206	-1.30136	2.66720	12.01100
21	6	-0.096810	11.07243	-1.64363	3.96684	12.01100
22	6	0.005063	11.47038	-2.87917	4.31942	12.01100

23	7	0.609035	7.61583	-8.51822	-0.78598	14.00700
24	6	-0.179804	10.60299	-0.67042	5.02249	12.01100
25	8	-0.359715	12.55855	-5.81580	-0.92269	15.99900
26	6	-0.208746	14.58952	-11.82825	-1.50990	12.01100
27	6	-0.240887	13.42325	-10.39618	-3.21043	12.01100
28	8	-0.371299	7.63586	-7.36290	-0.56391	15.99900
29	8	-0.368399	6.56366	-9.03788	-0.87027	15.99900
30	8	-0.880151	11.29923	-5.94253	4.55578	15.99900
31	8	-0.885524	13.75669	-5.22343	4.29676	15.99900
32	1	0.169640	7.84097	-11.13208	-1.24906	1.00800
33	1	0.165771	10.07677	-7.57888	-0.69331	1.00800
34	1	0.159335	9.89375	-12.35391	-1.50898	1.00800
35	1	0.141907	12.61858	-8.03525	-1.84026	1.00800
36	1	0.106266	13.68345	-10.00241	0.27294	1.00800
37	1	0.113471	14.62439	-9.09888	-0.95986	1.00800
38	1	0.272540	12.43111	-8.14341	1.20308	1.00800
39	1	0.272911	12.36475	-3.90196	0.20304	1.00800
40	1	0.141898	11.56318	-1.87279	0.67903	1.00800
41	1	0.139568	10.79932	-0.29201	2.35032	1.00800
42	1	0.145339	11.44491	-3.15616	5.38737	1.00800
43	1	0.089212	11.38638	-0.53407	5.80270	1.00800
44	1	0.083765	10.37012	0.33600	4.60612	1.00800
45	1	0.091825	9.67906	-1.05332	5.51308	1.00800
46	1	0.090711	14.62373	-12.17700	-0.45223	1.00800
47	1	0.094161	14.44450	-12.72865	-2.15002	1.00800
48	1	0.091341	15.58470	-11.39240	-1.75634	1.00800
49	1	0.089795	14.35841	-9.86535	-3.50064	1.00800
50	1	0.094298	13.32295	-11.29143	-3.86567	1.00800
51	1	0.086631	12.56794	-9.72712	-3.45373	1.00800

Analogue f\R

Number of electrons = 162
Number of Double Occupied Levels = 81
Charge on the System = 0
Total Orbitals = 144

Energy=-5300.979565

ENERGIES:

Total Energy = -133109.7460091 (kcal/mol)
Total Energy = -212.119647328 (a.u.)
Binding Energy = -5300.9795651 (kcal/mol)
Isolated Atomic Energy = -127808.7664440 (kcal/mol)
Electronic Energy = -1064465.3717268 (kcal/mol)
Core-Core Interaction = 931355.6257177 (kcal/mol)
Heat of Formation = 34.6144349 (kcal/mol)

MOLECULAR POINT GROUP: C1

NET CHARGES AND COORDINATES:

Atom	Z	Charge	Coordinates (Angstrom)			Mass
			x	y	z	
1	6	-0.036260	8.88527	-10.59672	-0.58159	12.01100
2	6	-0.163148	9.41771	-9.43562	-0.16458	12.01100
3	6	-0.029394	10.74763	-9.28239	-0.28948	12.01100
4	6	-0.184782	11.53451	-10.24293	-0.80841	12.01100
5	6	0.162585	10.99980	-11.41506	-1.20658	12.01100
6	6	-0.178158	9.66754	-11.55619	-1.09681	12.01100
7	6	0.088475	13.02006	-9.98236	-0.93426	12.01100
8	6	-0.204725	13.75730	-11.26892	-1.32229	12.01100
9	6	0.091731	12.97072	-12.11354	-2.33591	12.01100
10	8	-0.198586	11.71532	-12.43095	-1.77519	15.99900
11	7	-0.362883	13.18844	-8.93893	-1.92669	14.00700
12	6	0.338480	14.10357	-7.91829	-1.77623	12.01100
13	6	0.234265	14.19891	-6.94445	-2.72431	12.01100
14	7	-0.277828	15.05979	-5.92888	-2.54784	14.00700
15	6	0.150706	15.03569	-4.75090	-3.19424	12.01100
16	6	-0.806499	14.35253	-4.59427	-4.33941	12.01100
17	16	2.717827	13.46161	-5.91713	-4.99196	32.06400
18	7	-0.782997	13.46531	-7.02171	-3.74924	14.00700
19	6	-0.185410	15.74752	-3.73047	-2.69142	12.01100
20	6	-0.046317	15.75272	-2.54498	-3.31918	12.01100
21	6	-0.096996	15.05949	-2.36423	-4.45685	12.01100
22	6	0.007130	14.36705	-3.40185	-4.95978	12.01100

23	7	0.608715	8.60150	-8.40128	0.37359	14.00700
24	6	-0.179213	15.07948	-1.02279	-5.15080	12.01100
25	8	-0.361825	14.82267	-7.85676	-0.80316	15.99900
26	6	-0.208655	13.69706	-13.45229	-2.56736	12.01100
27	6	-0.238866	12.74651	-11.42559	-3.69379	12.01100
28	8	-0.369188	9.06248	-7.37142	0.70713	15.99900
29	8	-0.368260	7.43843	-8.53904	0.48602	15.99900
30	8	-0.886819	14.28152	-6.49426	-6.01310	15.99900
31	8	-0.879423	12.10079	-5.48560	-5.09172	15.99900
32	1	0.170113	7.79896	-10.77937	-0.51868	1.00800
33	1	0.168438	11.22297	-8.33989	0.02993	1.00800
34	1	0.159735	9.20255	-12.49436	-1.44631	1.00800
35	1	0.141265	13.39604	-9.64027	0.06021	1.00800
36	1	0.109796	13.89907	-11.88318	-0.40075	1.00800
37	1	0.115447	14.77669	-11.02918	-1.70642	1.00800
38	1	0.271776	12.65071	-8.96583	-2.79594	1.00800
39	1	0.273151	15.63262	-5.97823	-1.70921	1.00800
40	1	0.141846	16.32698	-3.85785	-1.76035	1.00800
41	1	0.139522	16.33467	-1.70943	-2.89423	1.00800
42	1	0.145353	13.80320	-3.26255	-5.89770	1.00800
43	1	0.090405	14.50061	-0.27928	-4.55692	1.00800
44	1	0.086410	16.12352	-0.65037	-5.26074	1.00800
45	1	0.087600	14.63610	-1.06150	-6.17172	1.00800
46	1	0.088560	13.83863	-14.01037	-1.61349	1.00800
47	1	0.093822	13.12036	-14.11509	-3.25258	1.00800
48	1	0.091809	14.70238	-13.28889	-3.01870	1.00800
49	1	0.094672	13.71302	-11.08810	-4.13261	1.00800
50	1	0.095240	12.26725	-12.12077	-4.42029	1.00800
51	1	0.081354	12.07390	-10.54264	-3.62468	1.00800

Analogue g\S

Number of electrons = 156
Number of Double Occupied Levels = 78
Charge on the System = 0
Total Orbitals = 138

Energy=-5020.024032

ENERGIES:

Total Energy = -129517.0463885 (kcal/mol)
Total Energy = -206.394430359 (a.u.)
Binding Energy = -5020.0240325 (kcal/mol)
Isolated Atomic Energy = -124497.0223560 (kcal/mol)
Electronic Energy = -1008078.3392831 (kcal/mol)
Core-Core Interaction = 878561.2928946 (kcal/mol)
Heat of Formation = 40.4759675 (kcal/mol)

NET CHARGES AND COORDINATES:

Atom	Z	Charge	Coordinates (Angstrom)			Mass
			x	y	z	
1	6	-0.037789	8.25945	-10.93037	-1.50215	12.01100
2	6	-0.162878	8.16164	-9.59038	-1.50241	12.01100
3	6	-0.031723	9.29523	-8.88503	-1.34331	12.01100
4	6	-0.183116	10.49307	-9.47555	-1.17545	12.01100
5	6	0.161808	10.58397	-10.82119	-1.16118	12.01100
6	6	-0.177647	9.45193	-11.52250	-1.34437	12.01100
7	6	0.083565	11.72974	-8.61796	-1.00892	12.01100
8	6	-0.203197	12.91315	-9.47614	-0.54597	12.01100
9	6	0.096361	12.95839	-10.81423	-1.29675	12.01100
10	8	-0.199449	11.75795	-11.50974	-1.03891	15.99900
11	7	-0.359839	11.49148	-7.57647	-0.02454	14.00700
12	6	0.341964	11.41887	-6.23995	-0.36056	12.01100
13	6	0.234253	11.14395	-5.31096	0.59788	12.01100
14	7	-0.279023	10.90859	-4.03955	0.23475	14.00700
15	6	0.157350	10.31448	-3.09649	0.98596	12.01100
16	6	-0.810200	10.20073	-3.23375	2.31761	12.01100
17	16	2.718031	10.79182	-4.65843	3.08601	32.06400
18	7	-0.780349	11.11132	-5.67245	1.80743	14.00700
19	6	-0.188779	9.86881	-1.98537	0.37762	12.01100
20	6	-0.042613	9.28344	-1.01576	1.09707	12.01100
21	6	-0.163302	9.15636	-1.15357	2.42550	12.01100
22	6	0.008806	9.61632	-2.25796	3.03445	12.01100
23	7	0.609027	6.90545	-8.94291	-1.67254	14.00700
24	8	-0.359065	11.57767	-5.86556	-1.50181	15.99900

25	6	-0.208769	14.09662	-11.68872	-0.73909	12.01100
26	6	-0.240886	13.13412	-10.66229	-2.81778	12.01100
27	8	-0.371906	6.81630	-7.76974	-1.65909	15.99900
28	8	-0.368048	5.91699	-9.56186	-1.82789	15.99900
29	8	-0.880465	9.67458	-5.25427	3.75284	15.99900
30	8	-0.884537	12.07002	-4.32091	3.63420	15.99900
31	1	0.169759	7.36812	-11.56606	-1.64033	1.00800
32	1	0.165542	9.25272	-7.78408	-1.36108	1.00800
33	1	0.159474	9.50718	-12.62475	-1.36475	1.00800
34	1	0.141902	11.97123	-8.18604	-2.00831	1.00800
35	1	0.106245	12.79982	-9.69018	0.54365	1.00800
36	1	0.113750	13.86946	-8.91531	-0.67146	1.00800
37	1	0.272132	11.31492	-7.83191	0.95036	1.00800
38	1	0.273876	10.99817	-3.84313	-0.75906	1.00800
39	1	0.142087	9.97614	-1.86346	-0.71441	1.00800
40	1	0.140772	8.90971	-0.10521	0.59751	1.00800
41	1	0.142883	8.67655	-0.35507	3.01778	1.00800
42	1	0.146644	9.50579	-2.34789	4.12941	1.00800
43	1	0.090884	13.97807	-11.86140	0.35529	1.00800
44	1	0.094155	14.11880	-12.68827	-1.23092	1.00800
45	1	0.091417	15.08818	-11.20754	-0.90191	1.00800
46	1	0.089905	14.06644	-10.10006	-3.05259	1.00800
47	1	0.094323	13.20326	-11.65769	-3.31309	1.00800
48	1	0.086667	12.28665	-10.12575	-3.29984	1.00800

Analogue g\R

Number of electrons = 156
Number of Double Occupied Levels = 78
Charge on the System = 0
Total Orbitals = 138

Energy=-5019.817921

ENERGIES:

Total Energy = -129516.8402772 (kcal/mol)
Total Energy = -206.394101907 (a.u.)
Binding Energy = -5019.8179212 (kcal/mol)
Isolated Atomic Energy = -124497.0223560 (kcal/mol)
Electronic Energy = -1011566.9483146 (kcal/mol)
Core-Core Interaction = 882050.1080374 (kcal/mol)
Heat of Formation = 40.6820788 (kcal/mol)

MOLECULAR POINT GROUP: C1

NET CHARGES AND COORDINATES:

Atom	Z	Charge	Coordinates (Angstrom)			Mass
			x	y	z	
1	6	-0.035330	8.31531	-10.49335	-0.73299	12.01100
2	6	-0.164088	8.85400	-9.44917	-0.08109	12.01100
3	6	-0.028554	10.19551	-9.36681	-0.04284	12.01100
4	6	-0.185696	10.98787	-10.28726	-0.62268	12.01100
5	6	0.164043	10.44402	-11.34576	-1.25709	12.01100
6	6	-0.179225	9.10251	-11.41197	-1.31116	12.01100
7	6	0.089364	12.48946	-10.11502	-0.54420	12.01100
8	6	-0.205827	13.19209	-11.39423	-1.01268	12.01100
9	6	0.091981	12.50588	-12.03035	-2.23070	12.01100
10	8	-0.198479	11.16490	-12.31440	-1.89674	15.99900
11	7	-0.361058	12.83677	-8.96728	-1.35875	14.00700
12	6	0.338529	13.87100	-8.11757	-1.02572	12.01100
13	6	0.238157	14.16421	-7.05501	-1.82733	12.01100
14	7	-0.281675	15.17681	-6.23813	-1.49560	14.00700
15	6	0.160389	15.52390	-5.08760	-2.09746	12.01100
16	6	-0.812484	14.93407	-4.68001	-3.23357	12.01100
17	16	2.719046	13.69124	-5.63279	-3.95133	32.06400
18	7	-0.786314	13.47000	-6.87146	-2.86588	14.00700
19	6	-0.191267	16.49938	-4.35209	-1.53934	12.01100
20	6	-0.042277	16.88206	-3.19918	-2.10954	12.01100
21	6	-0.164027	16.29117	-2.78499	-3.24055	12.01100
22	6	0.009620	15.32117	-3.52415	-3.80116	12.01100
23	7	0.608653	8.03427	-8.46321	0.53672	14.00700

24	8	-0.361752	14.52962	-8.29335	-0.02415	15.99900
25	6	-0.209059	13.16925	-13.38414	-2.54897	12.01100
26	6	-0.237311	12.52540	-11.15423	-3.49499	12.01100
27	8	-0.368298	8.50452	-7.55266	1.11470	15.99900
28	8	-0.368422	6.86057	-8.53131	0.49172	15.99900
29	8	-0.886691	14.27096	-6.24756	-5.10640	15.99900
30	8	-0.878957	12.49162	-4.85596	-3.87608	15.99900
31	1	0.170285	7.22109	-10.61278	-0.81007	1.00800
32	1	0.169300	10.67741	-8.51847	0.47124	1.00800
33	1	0.159897	8.63382	-12.25395	-1.84961	1.00800
34	1	0.139348	12.76092	-9.92524	0.52257	1.00800
35	1	0.109991	13.16479	-12.13433	-0.17720	1.00800
36	1	0.115170	14.26818	-11.18983	-1.22280	1.00800
37	1	0.271601	12.36135	-8.80751	-2.24990	1.00800
38	1	0.275450	15.68179	-6.48228	-0.64733	1.00800
39	1	0.141366	16.99173	-4.68806	-0.60994	1.00800
40	1	0.140713	17.68221	-2.59292	-1.65033	1.00800
41	1	0.143314	16.60503	-1.83690	-3.71128	1.00800
42	1	0.146336	14.85054	-3.16568	-4.73353	1.00800
43	1	0.088422	13.13042	-14.07302	-1.67406	1.00800
44	1	0.093961	12.65809	-13.89965	-3.39428	1.00800
45	1	0.091515	14.23911	-13.25060	-2.82940	1.00800
46	1	0.093998	13.56484	-10.84434	-3.74817	1.00800
47	1	0.095301	12.11239	-11.70500	-4.37061	1.00800
48	1	0.081041	11.90813	-10.23516	-3.39122	1.00800

Sommaire :

Le but de ce travail est de synthétiser des analogues de dihydrobenzopyranes portant un groupe benzothiadiazinyl-1,1-dioxyde en position 4. L'activité des différents composés a été étudiée *in vitro* sur le muscle lisse de l'utérus, et des îlots pancréatiques dont les résultats pharmacologiques ont présenté une remarquable activité myorelaxante sur le muscle lisse. En revanche, ces molécules de synthèse n'ont présenté aucun effet sur la sécrétion résiduelle de l'insuline, ceci a été confirmé par des tests *in vivo* qui ont présenté une corrélation entre les résultats obtenus par les deux voies d'administration, orale et intrapéritonéale. De même les différents analogues n'ont présenté aucun effet diurétique. Une étude de modélisation moléculaire utilisant le logiciel HyperChem 7.0 a également été effectuée.

Mots clés : dihydrobenzopyranes, benzothiadiazinyl-1,1-dioxyde, activité myorelaxante, modélisation moléculaire.

Summary :

The aim of this work is the synthesis of analogs of dihydrobenzopyrans carrying a benzothiadiazinyl group 1,1 dioxide in position 4. The activity of the different compounds was studied *in vitro* on the rat uterus muscle, and on pancreatic islets whose pharmacological results presented a remarkable myorelaxant activity of the different analogous on the uterus muscle. On the other hand, these molecules didn't present any effect on the residual secretion of the insulin, which was confirmed *in vivo* by tests that presented an interrelationship between the results gotten by the two routes of administration, oral and intraperitoneal. In the same way the different analogous didn't present any diuretic effect. A molecular modeling study using the HyperChem 7.0 software has also been done.

Key words : dihydrobenzopyranes, benzothiadiazinyl-1,1-dioxyde, myorelaxant activity, molecular modeling.

ملخص :

الهدف من هذا العمل هو تحضير مركبات مشتقة من الحلقات غير المتجانسة لمجموعة ثنائي هيدروبنزوبيران الحاملة لمجموعة بنزوثياديازين-1,1-ثنائي أكسيد في الموقع 4. درس تأثير هذه المركبات على عضلة رحم الفأر وكذا تأثيرها على الخلايا البنكرياسية *in vitro* حيث أن النتائج الفارماكولوجية أظهرت تأثيرا مهما لهذه المركبات على إرخاء العضلات الملساء. غير أن أغلب المركبات لم تظهر أي تأثير على إفراز الأنسولين، وهذا ما أكدته الدراسة *in vivo* حيث أظهرت توافقا بين النتائج المحصل عليها من خلال حقن هذه المركبات في الصفاق وتناولها عبر الفم. كما أن هذه الجزينات لم تبين أي تأثير على إدرار البول. كما تم القيام بدراسة هذه المركبات بالتمثيل الجزيئي باستخدام البرنامج HyperChem 7.0.

الكلمات الدالة : ثنائي هيدروبنزوبيران، بنزوثياديازين-1,1-ثنائي أكسيد، تأثير على إرخاء العضلات الملساء، التمثيل الجزيئي.