

THE.CH.05/66/3



UNIVERSITE DE OUARGLA

**FACULTÉ DES SCIENCES
ET SCIENCES DE L'INGÉNIEUR**

DÉPARTEMENT DE GÉNIE DES PROCÉDÉS

N° d'ordre :

N° de série :



Mémoire

Présenté pour l'obtention du diplôme de

MAGISTER

Spécialité : Chimie

Option : Chimie analytique et contrôle de l'environnement

Par : *RAHMANI Zohor*

Thème

***DETERMINATION DU log P DE QUELQUES
DITHIOLETHIONES ET LEURS DERIVES***

Soutenu publiquement : 16/05/2005

Devant le jury composé de :

Mr. Belkhier DADAMOUSA	M. C.	Université de Ouargla	Président
Mr. Jamel BENBARTAL	Prof.	Université de Laghouat	Examineur
Mr. Mohamed YOUSFI	M.A.C. C	Université de Laghouat	Examineur
Mr. Mokhtar SAIDI	M. C.	Université de Ouargla	Rapporteur

2004-2005

DIDICACES

Je dédie ce travail à:

La mémoire de mon grand père.

Ma mère pour sa patience

Mon père pour ses encouragements

Mon oncle Messoud Chenine pour leur aide et encouragements

*Mes sœurs et frères Zineb, Safia, Sara, Saadia, Zaid, Slimane, Immad-
eddine*

Mes tantes, ainsi que leurs familles

Toutes mes amis surtout Mebaraka, Rejia, Lamia, Khadra,...

Tous mes enseignants

REMERCIEMENTS

MERCI A DIEU

Ce travail a été réalisé au laboratoire de valorisation et promotion des ressources sahariennes unité de corrosion à l'université de Ouargla, sous la direction de monsieur M. Saïdi à que j'exprime ma profonde gratitude, pour avoir bien voulu diriger ce travail et veiller sur sa réussite. Ses remarques, critiques et conseils ainsi que son disponibilité à mon égard ont contribué à l'élaboration de ce mémoire.

J'exprime mes remerciements à monsieur B. Dadamoussa, maître de conférences à l'université de Ouargla pour l'honneur qu'il me fait en acceptant de présider ce jury.

je remercie vivement :

monsieur J. Benbartal, professeur à l'université de Laghouat.

monsieur Yousfi docteur à l'université de Laghouat qui ont eu l'amabilité d'accepter de juger ce travail.

Je remercie également monsieur le professeur T. Lanez pour son aide durant les années de cette formation.

Je tiens à remercier monsieur Hadj-Mehammed Mahfoud, maître de conférences à l'université de Ouargla et son équipe pour nous avoir permis de réaliser les analyses UV-Visible et I.R. de nos échantillons.

Je remercie l'équipe du laboratoire de valorisation et promotion des ressources sahariennes pour leurs amitié, leurs conseils et l'aide, M^{me} Zaatout et sa marie, M. Dakmouche, M. Belfar, M^{me} Meftah.

J'adresse spécialement mes remerciements à messieurs N. Arboui, C. Semahi, F. Chenine.

Mes remerciements à tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

SOMMAIRE

Liste des tableaux

Liste de figure

INTRODUCTION GENERALE 01

PREMIERE PARTIE

SYNTHESE BIBIOLOGRAPHIQUE

CHAPITRE I

RAPPELS DE QUELQUES PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES DES 1,2-DITHIOLE-3-THIONES(ONES) AVEC QUELQUES LEURS UTILISATIONS

I-1- Liste de composés	06
I-2- Les utilisations pharmaceutiques et industrielles	10
I-3- Moments dipolaires	12
I-4- Aromaticité des 1,2-dithiole-3-thiones(ones)	13
I-5- La complexation de quelques dithiolethiones	14
I-6- Conformation de quelques 1,2-dithiole-3-thiones et quelques 1,2-dithiole-3-ones substituées par un groupement aryle	14
I-7- Rappel sur les effets électroniques des restes 5-[1,2-dithiole-3-thiones (ones)]-yl et 4-[1,2-dithiole-3-thiones (ones)]	15
I-7-1- Effets électroniques des restes 5-[1,2-dithiole-3-thione]-yl	15
I-7-2- Effets électroniques du reste 5-[1,2-dithiole-3-one] - yl	17
I-7-3- Effets électroniques des restes 4-[1,2-dithiolethione]-yl	20
I-7-4- effet électroniques des restes 4-[1,2-dithiolone]-yl	21

CHAPITRE II

PRINCIPE DE LA DETERMINATION DU logP EAU/n-OCTANOL DES COMPOSES ETUDIEES

II-1- Définition de la barrière biologique	25
II-2- Représentation de barrière biologique	25

II-3-Développement historique de Q.S.A.R	29
Conclusion	29

DEUXIEME PARTIE EXPERIMENTATION

CHAPITRE III

1^{ère} partie:

APPAREILLAGE-PROTOCOLE EXPERIMENTAL- REGLES DE CALCUL LE log P

RESULTATS ET DISCUSSION

III-1-principe de détermination de log p eau/n-octanol	32
III-2-protocole expérimental	32
III-2-1-Mode opératoire	34
III-2-2-La préparation des solutions d'étalonnage	35
III-3-Les règles théoriques de calcul le coefficient de partage	39
III-4- Discussion	47

2^{ème} partie :

ETUDE DE LA RELATION QUANTITATIVE STRUCTURE- ACTIVITE BIOLOGIQUE DE 1,2-DITHIOLE-3-THIONES

Introduction	52
Les structures des composés étudiés aux corrélations de Q.S.A.R	53
Le choix de composés	56
Discussion	59
Conclusion	62
 CONCLUSION GENERALE	 63
 BIBLIOGRAPHIE	 66

PRINCIPALES ABREVIATIONS ET DEFINITION

PM3: méthode de calcul semi-empirique.

I.C.₅₀ : concentration inhibitrice à 50%.

HIV : Virus d'Immuno-déficience Humaine.

Dithiolethiones(ones) : dithiolethiones et dithiolones.

LISTES DES TABLEAUX

Tableau	Titre	Page
I-1	Liste de Composés	06
I-2	Valeurs de σ_p^- du reste 5-[1,2-dithiolethione (ones)]-yl	19
I-3	Valeurs de σ_p du reste 4-[1,2-dithiole-3-thione]-yl	22
III-1	Valeurs de RF selon la composition de phase mobile	33
III-2	Valeurs expérimentales et théoriques de log p eau/ n-octanol avec la différence Δ	44
III-3	Les résultats de QSAR pour les dithiolethiones disubstituées en 4 et 5 selon l'étude de M. Bona.	54
III-4	Les résultats de QSAR pour les dithiolethiones disubstituées en 4 et 5.	54

LISTES DES FIGURES

Figure	Titre	Page
I-1	Spectre de FT-IR de 4,5-dithiole-3-thione	69
I-2	Spectre de FT-IR de 4-phényl-1,2-dithiole-3-thione	70
I-3	Spectre de FT-IR de 4-p-tolyl-1,2-dithiole-3-thione	71
I-4	Spectre de FT-IR de 4-phényl-1,2-dithiole-3-one	72
I-5	Spectre de FT-IR de 4-p-tolyl-1,2-dithiole-3-one	73
I-6	Spectre de FT-IR de 5-Bromo 4-phényl-1,2-dithiole-3-one	74
I-7	Spectre de FT-IR de 5-Bromo 4-p-tolyl-1,2-dithiole-3-one	75
I-8	Spectre de FT-IR de 5-p-méthoxyphényl-1,2-dithiole-3-thione	76
I-9	Spectre de FT-IR de N-p-nitrophényl 5-phényl-1,2-dithiole-3-imine	77
I-10	Spectre de FT-IR de 4,5,6,7,8,9,10,11,12,13cyclodéca-1,2-dithiole-3-thione	78
I-11	Spectre de FT-IR de 4-méthyl 5-phényl nitroso-imino-1,2-dithiole-3-thione	79
III-1	Spectre UV-visible d'une solution aqueuse de la 4,5-diméthyl-1,2-dithiole-3-thione	37
III-2	Chromatogramme obtenu lors de la réalisation de la gamme d'étalonnage du produit 4,5-diméthyl-1,2-dithiole-3-thione et lors du dosage des quatre solutions aqueuses.	38
III-3	$\text{Log } 1/\text{CD}_{\text{GH}} = f(\text{log } p)$	55
III-3	$\text{Log } p1/\text{CD}_{\text{QR}} = f(\text{log } p)$	55
III-4	$\text{Log } 1/\text{CD}_{\text{GH}} = f(\text{log } p)$	58
III-5	$\text{Log } p1/\text{CD}_{\text{QR}} = f(\text{log } p)$	58
III-6	position des orifices supérieur et principale et le site catalytique dans la poche hydrophobe.	60
III-7	les zones hydrophobes de la poche hydrophobe	60

Résumé

L'objectif de notre travail est de déterminer le facteur de lipophilie qui est exprimé par le coefficient de partage p eau/n-octanol du 1,2-dithiole-3-thiones et quelques dérivés correspondants. Les dithiolethiones sont des hétérocycles sulfurés, moins solubles en phase aqueuse ont des propriétés chimioprotectrice contre certains types de cancers. La détermination du $\log p$ eau/n-octanol de quelques dérivés de dithiolethiones (dithiolones, nitron, imine, bromés) a été réalisé par deux méthodes expérimentales UV-visible et CLHP selon la procédure de la méthode classique «shake flask» et pour confirmer les résultats obtenus nous avons adopté une méthode théorique permettant de calculer les valeurs de $\log p$ eau/n-octanol. Les résultats ont montré que :

les dithiolones sont plus hydrophiles que les dithiolethiones.

les valeurs de $\log p$ des dérivés bromés, imine, nitron sont nouvellement déterminées expérimentalement et nous avons trouvé une bonne concordance entre les valeurs théoriques et expérimentales. Les valeurs trouvées de $\log p$ ont mis en évidence dans l'étude de Q.S.A.R, le meilleur modèle de QSAR ($r^2_{GH} = 0.97, r^2_{QR} = 0.94$).

Les mots de clés : dithiolethiones, dithiolones, n-octanol, Q.S.A.R.

Abstract:

The objective of our work is to determine the factor of lipophilicity which is expressed by the partition coefficient p water/n-octanol of 1,2-dithiole-3-thiones and some corresponding derivatives. The dithiolethiones are sulfuric heterocycles, less soluble in aqueous phase have properties chemioprotector against certain types of cancers. The determination of the $\log p$ of some derivatives of dithiolethiones (dithiolones, nitron, imine, bromes) were carried out by two experimental methods UV-VIS and HPLC according to the procedure of the traditional method «shake flask» and are confirmed the results by using a theoretical method for calculating the values of $\log p$. The results showed that .

the dithiolones are more hydrophilic than the dithiolethiones.

the values of $\log p$ of derivatives bromes, imine, nitron are lately given in experiments and we found a good agreement between the theoretical values and experimental. The values found of $\log p$ underlined in the study of Q.S.A.R, the best QSAR model ($r^2_{GH} = 0.97, r^2_{QR} = 0.94$).

Key word: dithiolethiones, dithiolones, n-octanol, Q.S.A.R

المخلص:

الهدف من عملنا هو تحديد معامل محب الدسم الذي يعبر عنه بمعامل التقسيم p ماء/ن-اكتانول لمركبات ثنائي ثيول ثيون و بعض مشتقاتها. إن ثنائي ثيول ثيون هي مركبات حلقيه متغايرة كبريتية قليلة الذوبان في الطور المائي لها خصائص حماية كيميائية ضد بعض أنواع السرطانات. تحديد $\log p$ لبعض مشتقات ثنائي ثيول ثيون (ثنائي ثيول ون، نترون، ايمين، بروم) أجريت بطريقتين تجريبتين: أشعة فوق البنفسج-مرئي و كرماتوغرافيا سائل ذات أداء عالي حسب أسلوب الطريقة الكلاسيكية «shake flask». و للتأكد من النتائج المحصل عليها استعملنا طريقة نظرية تسمح بتحديد قيم $\log p$.

النتائج أعطت أن: المركبات ثنائي ثيول ون هي أكثر محبة للماء من ثنائي ثيول ثيون.

قيم $\log p$ للمشتقات (نترون، ايمين، بروم) حسبت تجريبيا لأول مرة ووجدنا توافق كبير في النتائج التجريبية و النظرية.

قيم $\log p$ التي وجدناها أدخلت في دراسة Q.S.A.R و التي أعطت احسن نتيجة وصلت إلى

$$(r^2_{GH} = 0.97, r^2_{QR} = 0.94)$$

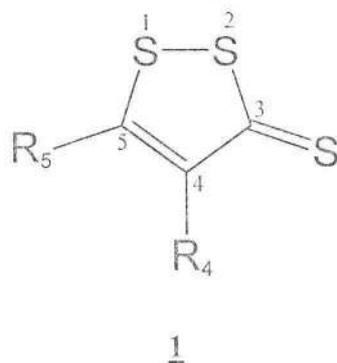
الكلمات الدالة:

ثنائي ثيول ثيون، ثنائي ثيول ون، ن-اكتانول، Q.S.A.R.

INTRODUCTION

GENERALE

Les 1,2-dithiole-3-thiones sont des hétérocycles sulfurés de formule générale 1 [1].



Ce thème de recherche se justifie en premier lieu par les nombreux travaux d'ordre physico-chimique qui sont consacrés aux 1,2-dithiole-3-thiones [2].

Il se justifie en second lieu, par la capacité des composés utilisés de fonctionner comme agents chemoprotecteurs contre une grande variété cancérigène et autres toxiques [3].

Egalement pour beaucoup de travaux qui ont été effectués dans notre laboratoire dans le domaine de la corrosion [4,5].

L'ensemble des considérations que nous venons de développer, justifie pleinement, la détermination du log p eau/n-octanol des 1,2-dithiole-3-thiones.

Le premier type d'interaction dans le processus de formation du complexe substrat-récepteur, cependant, conditionne des effets primaires tels que le substrat divisant entre les phases de la polarité différentes (c-à-d. P eau/n-octanol) [7].

Ce domaine de recherche est devenu très actif pendant la dernière décennie, du à l'importante biologique spécifique accordée aux membranes des lipides [8].

Dans notre travail, nous avons déterminé le facteur de lipophilie qui est représenté par le log p eau/n-octanol des différents composés dithiolethiones. Nous insistons, particulièrement sur les travaux de M.Bona qui est la première auteur à avoir déterminé les valeurs de log p des dithiolethiones, dithiolones qui nous intéressent [6].

Aucune valeur de log p des dérivés bromés et azotés des dithiolethiones ne sont données dans la littérature, alors nous avons essayé de déterminer leurs log p à partir des deux méthodes

expérimentales : UV Visible et CLHP et pour justifier les résultats trouvées nous utilisons une méthode théorique.

Pour atteindre notre but nous avons suivi le plan de travail suivant :

Dans le chapitre 1, nous donnons les structures des composés étudiés et quelques leurs utilisations. Aussi, nous mentionnons certaines propriétés physico-chimiques des dithiolethiones et dithiolones qui nous semblent intéressantes les préciser pour expliquer les valeurs de log p obtenues.

Nous décrivons dans le chapitre 2 la définition et le principe, de certaines méthodes de la détermination du log p.

Dans le troisièmes chapitre, nous présentons le protocole expérimental suivi qui en découle aussi la méthode théorique et les valeurs de log p des composés étudier et nous discutons ces valeurs. Ensuite nous utilisons les valeurs de log p obtenues pour une amélioration à l'étude de relation quantitatives structure-activites des quinone réductase et le taux de glutathion réduit dans certains types cultures cellulaires réalisées en présence de dithiolethiones.

INTRODUCTION

GENERALE

PREMIERE PARTIE

SYNTHESE

BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I

RAPPELS DE QUELQUES PROPRIETES
PHYSICO-CHIMIQUES DES 1,2-DITHIOLE-3-
THIONES(ONES) AVEC
QUELQUES LEURS UTILISATIONS

D'une manière générale, l'accès aux dithiolethiones implique des réactions de sulfuration de divers précurseurs à l'aide du soufre ou de P_4S_{10} . seules les positions 4 et 5 des dithiolethiones sont susceptibles d'être occupées par des groupement qui doivent, le plus souvent, être déjà inclus dans les précurseurs correspondants.

Le choix des dithiolethiones à étudier est dicté essentiellement par leurs domaines d'application : inhibiteurs de corrosion, fongicides et dans le domaine pharmaceutique les dithiolethiones présentent des propriétés chimioprotectrice du cancers optimales.

Tableau I-1: Liste des Composés

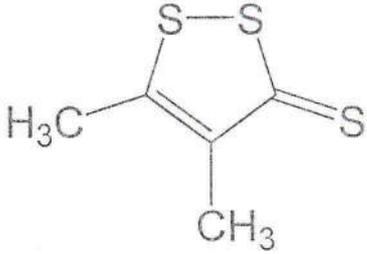
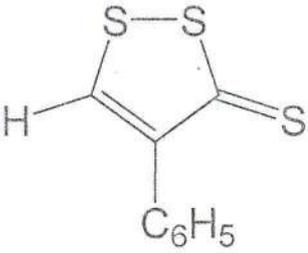
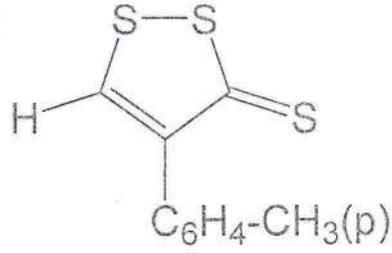
Composés	Caractéristiques
<p>4,5-diméthyl-1,2-dithiole-3-thione (1A)</p> 	<p>Cristaux jaunes (cyclohexane) F=96 ° C</p> <p>I.R. (KBr)</p> <p>—</p> <p>ν (C-H) =2908.5 cm⁻¹</p> <p>RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm/TMS) : 7.40 (m,3 H, methyl-4) ; 2.50 (s,3H, méthyl-5).</p>
<p>4-phényl-1,2-dithiole-3-thione (2A)</p> 	<p>Cristaux rouges (cyclohexane) F = 120 ° C</p> <p>I.R. (KBr)</p> <p>—</p> <p>ν (C=S) =1050-1200 cm⁻¹ [4]</p> <p>RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm/TMS) : 7.56 (m,5 H); 8.46 (s,1H).</p>
<p>4-p-tolyl-1,2-dithiole-3-thione (3A)</p> 	<p>Cristaux marrons (toluène) F = 115 ° C</p> <p>I.R. (KBr)</p> <p>—</p> <p>ν (C-H) aliphatique =2956.7-2883.4 cm⁻¹</p> <p>—</p> <p>ν (C-H) cyclique = 2916.2 cm⁻¹</p>

Tableau I-1 (suite):

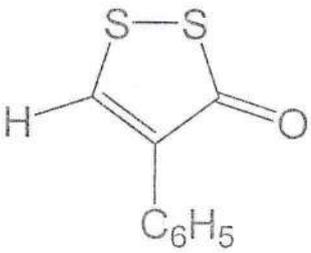
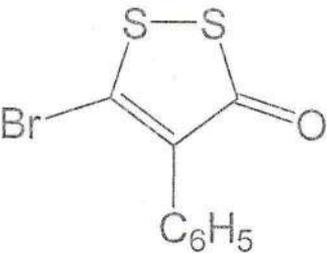
Composés	Caractéristiques
<p>4-phényl-1,2-dithiole-3-one (1B)</p> 	<p>Cristaux marrons (toluène) F = 115 °C</p> <p>I.R. (KBr)</p> <p>—</p> <p>ν (C-H) cyclique = 3024.2-3053.0 cm^{-1}</p> <p>—</p> <p>ν (C-H) aliphatique = 2916.2 cm^{-1}</p>
<p>4-p-tolyl-1,2-dithiole-3-one (2B)</p> 	<p>Cristaux jaune brun (éthanol) F = 82 °C</p> <p>I.R. (KBr)</p> <p>—</p> <p>ν (C-H) (cyclique) = 3016.5-3045.4 cm^{-1}</p> <p>—</p> <p>ν (C=O) = 1635.5 cm^{-1}</p> <p>RMN ^1H (CDCl_3, δ ppm/TMS) : 7.40 (m, 5 H) ; 8.33 (s, 1H).</p>
<p>5-Bromo 4-phényl-1,2-dithiole-3-one (3B)</p> 	<p>Cristaux jaunes (éther de pétrole) F = 84 °C</p> <p>I.R. (KBr)</p> <p>—</p> <p>ν (C-H) (cyclique) = 3033.8 cm^{-1}</p> <p>—</p> <p>ν (C=O) = 1639.4 cm^{-1}</p> <p>—</p> <p>ν (C-H) aliphatique = 2852.5-2922.0 cm^{-1}</p>

Tableau I-1 (suite):

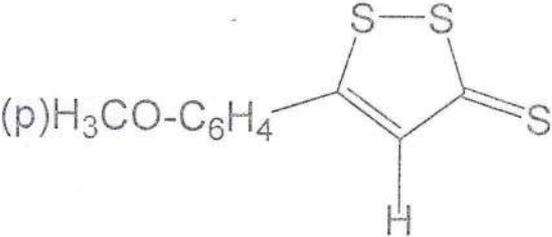
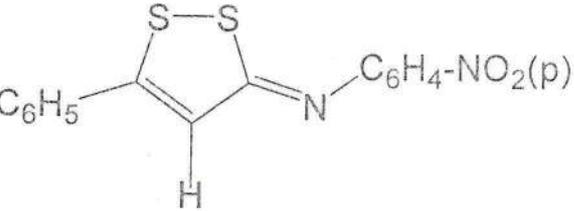
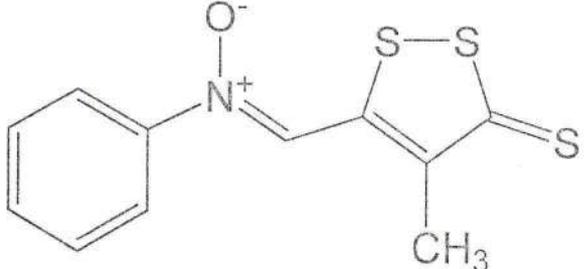
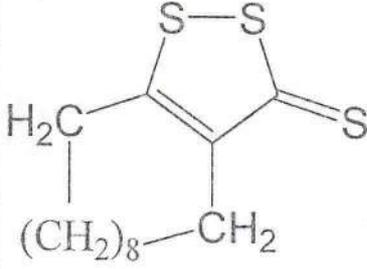
Composés	Caractéristiques
<p>5-Bromo 4-p-tolyl-1,2-dithiole-3-one (4B)</p> 	<p>Cristaux marrons rouges (éthanol) F = 110⁰ C I.R. (KBr) — V (C-H) (cyclique) = 3055 cm⁻¹ — V (C=O) = 1647.1 cm⁻¹</p>
<p>5-p-méthoxyphényl-1,2-dithiole-3-thione (4A)</p> 	<p>Cristaux jaunes (éthanol) F = 115⁰ C I.R. (KBr) — V (C-H) lie au benzène 2848.7-2920 cm⁻¹ — V (C=O) = 1652.9 cm⁻¹</p>
<p>N-p-nitrophényl 5-phényl-1,2-dithiole-3-imine (C)</p> 	<p>Cristaux jaunes (éthanol + toluène) F = 131⁰ C I.R. (CH₂Cl₂) — V (C=N) = 1580 cm⁻¹ [9].</p>

Tableau I-1 (suite):

Composés	Caractéristiques
<p>4-méthyl 5-phényl nitroso-iminométhyl-1,2-dithiole-3-thione (5A)</p> 	<p>Cristaux noirs (toluène) F= 186⁰ C I.R. (CH₂Cl₂) — V (C=N) = 1528 cm⁻¹ — V (N-O) = 1310 cm⁻¹ [9]</p> <p>RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm/TMS) : 2.50 (s, 3 H) ; 7.80 (m, 5H) ; 8.56 (s, 1H)</p>
<p>4,5,6,7,8,9,10,11,12,13 cyclodeca-1,2-dithiole-3-thione (6A)</p> 	<p>Cristaux jaunes (éthanol) F= 111⁰ C I.R. (KBr) — V (C-H) = 2927.7 cm⁻¹</p>

I-2-Les utilisations pharmaceutiques et industrielles des dithiolethiones et dithiolones :

Les 1,2-dithiole-3-thiones ont des propriétés antioxydants, chimiopréventives et radioprotectives[10]. L'augmentation de dithiolethiones renforce le taux de désintoxification des carcinogènes chimiques en empêchant les enzymes de la phase 1 et en induisant les enzymes de la phase 2 [11].

Une prise élevée des légumes crucifères (chou y compris, brocoli et chou – fleur) est associée à la protection contre le développement et la croissance du cancer colorectal. Ces plantes contiennent des concentrations substantielles des dithiolethiones, des indoles, et des isothiocyanates, dont chacun a été proposée pour expliquer la chemoprotection [12].

Selon Diana J.Auyeung et collaborateurs la chemopréventive est défini comme l'utilisation des agents synthétiques, normaux qui empêchent les événements qui se produisent pendant la tumorigenèse [13].

Les dithiolethiones synthétiques tels que 4-méthyl 5-pyrazinyl)-1,2-dithiole-3-thione (l'Oltipraz) réduisent la carcinogénèse chimique dans nombreux modèles animaux, sont développés en tant qu'agents chémoprotecteurs [11].

La génération non contrôlée de l'espèce réactive de l'oxygène comprenant les radicaux libres de l'oxygène a comme conséquence les mutations d'ADN qui mènent au développement du cancer. Des radicaux libres sont formés dans le corps par plusieurs processus comprenant des réactions d'oxydation/réduction, d'inflammation, métabolisme de drogue, les produits chimiques, et l'exposition à la lumière UV. Si non réparé, les mutations dans les gènes spécifiques mènent au cancer et la croissance non contrôlée de cellules. Cependant, si on élimine des radicaux libres de la cellule, le dommage d'ADN est empêché [11].

La consommation de petites quantités de certains xenobiotiques, désignées sous le nom des agents anticarcinogènes chemopréventifs, peut abaisser le risque de cancer dans les mammifères qui sont plus tard exposés aux carcinogènes. Précédemment, la capacité de dithiolethiones d'induire des enzymes de la phase 2 a attribuée à leur caractère électrophile. Selon la référence [14] les composés. L'Oltipraz (4-méthyl 5-pyrazinyl-3H-1,2-dithiole-3-thione) (1) et 1,2-

dithiole-3-thione (2), à concentrations micromolaires, fendent efficacement l'ADN et ce fendage peut être supprimé par le déplacement de l'oxygène moléculaire.

Ces données suggèrent que, l'oxygène moléculaire soit converti en espèce de peroxyde qui subit une trace métal catalysée pour produire des radicaux de l'oxygène qui fendent l'ADN. Les radicaux d'oxygène sont connus pour être capable de moduler l'expression de gène en cellules mammifères ainsi, Kent S. Gates *et coll*, ont montré que la production radical de l'oxygène par dithiolethiones devrait être considérée comme deuxième propriété chimique, en plus de la propriété de l'électrophilicité, qui peut jouer un rôle important dans l'induction des enzymes protectrices de la phase 2. Bien que l'activité anticarcinogénique de dithiolethiones précédemment ait attribué seulement à leurs propriétés électrophiles. Ces propriétés chimiques précédemment non reconnues de 1,2-dithiole-3-thiones représentent un deuxième mécanisme, en plus de leur électrophilicité par lequel ces composés peuvent obtenir des propriétés anticarcinogénique efficaces [14].

Les cellules de stromal de la moelle sont susceptibles de la toxicité induite par plusieurs métabolites rédox-actifs de benzène, y compris l'hydroquinone (HQ). Le chemoprotecteur de 1,2-dithiole-3-thiones (DTT) a été employé dans ces études car la toxicité de tBHQ des cellules stromal à concentration plus élevé. Le prétraitement des cellules avec DTT avant l'administration de HQ a protégé des cellules contre la toxicité de HQ indué [10].

L'Oltipraz était efficace à empêcher la réplique HIV-1 ($IC_{50} = 14.8 \pm 3.1 \mu M$). Ainsi l'Oltipraz et d'autre 1,2- dithiole-3-thiones peuvent avoir une utilité thérapeutique dans des individus de HIV-1-infecté, non seulement en raison de leur activité anti rétrovirale, mais également en empêchant la croissance des néoplasmes de HIV[16].

Alors, l'Oltipraz a prouvé son efficacité en empêchant les différents cancers (estomac, trichée, poumon, sein, foie, et le cancer de peau [11].

Trithioanéthole (5-p-méthoxyphényl-1,2-dithiole-3-thione) a été employée pour le traitement de l'insuffisance salivaire (la sécheresse de la bouche) et a été employé contre les maladies de la glande thyroïde [3].

Les dithiolethiones et les dithiolones ont été employées contre de divers mycètes et comme insecticides[17], par exemple 4,5-dichloro-1,2-dithiol-3-one a été employée comme un microbicide industriel. Aussi une autre utilisation industrielle comme additif pour l'huile de graissage [3].

Pour les propriétés physico-chimiques des dithiolethiones et dithiolones. Nous intéressons seulement à rappeler les propriétés qui ont des effets au lipophilie pour interpréter les valeurs de log p trouvées :

I-3-Moments dipolaires :

Les calculs théoriques permettent de déterminer, avec une bonne précision certaines propriétés physico-chimiques et électroniques des dithiolethiones (DTT) notamment des moments dipolaires. Par exemple pour la 5-p-méthoxyphényl-1,2-dithiole-3-thione, la 5-phényl-1,2-dithiolethione et la benzo-1,2-dithiole-3-thione les valeurs théoriques sont : 5.73 ; 4.70 et 3.88 D, respectivement. Les valeurs expérimentales dans le benzène sont : 5.89 ; 4.93 et 3.99D [6].

I-4-Aromaticité des 1,2-dithiole-3-thiones(ones) :

L'aromaticité de dithiolethiones est manifestée, par délocalisation de six électrons p dans le système plans du dithiole. La règle de Hückel, indique que toute structure cyclique siège d'une délocalisation électronique couvrant l'ensemble du cycle, et affectant un ensemble de $(4n+2)$ électrons ($n=0 ; 1 ; 2 ; 3 ; \dots$) présente le caractère aromatique [38].

On peut considérer que quatre électrons proviennent des deux doublets 3 p des atomes de soufre 1 et 2 et une double liaison (C_4-C_5) , se trouvent rejeter sur le soufre du thiocarbonyle ce dernier se trouve donc chargée négativement tandis que le cycle dithiolique acquiert une charge positive.

La dithiolethione parent (schéma : 1) possède à 20 C° dans le benzène un moment dipolaire expérimental de 4.16 D. Les valeurs élevées des moments dipolaires des dithiolethiones corroborent la forte contribution à la structure résonnante de la forme mésoionique possèdent la charge positive délocalisée sur le noyau et la charge négative sur le soufre du thiocarbonyle [6].

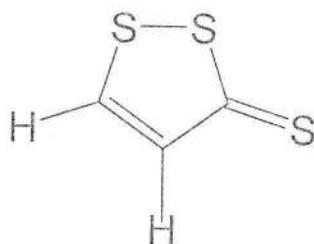


Schéma : 1

Les dithiolethiones sont caractérisées par une stabilité thermique élevée. Par exemple, elles peuvent être souvent distillées sans décomposition [6].

Les enthalpies de formation des dithiolethiones, leurs dérivés ont été déterminées par voie calorimétrique. Les résultats confirment l'existence d'un système à 6 électrons π délocalisés [3].

Un certain nombre de dithiolethiones, dithiolones ont fait l'objet d'études cristallographiques par rayons X.

En ce qui concerne les dithiolethiones [48]:

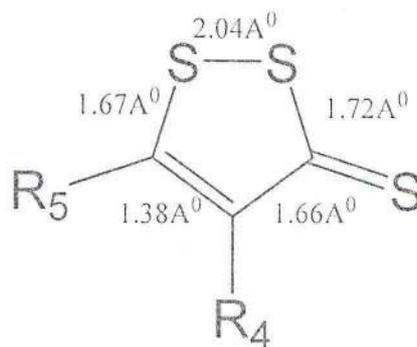


Schéma : 2

Elles conduisent aux résultats suivants :

La distance S (1)-S (2) de l'ordre de 2.04 Å possède la valeur trouvée dans les désulfures d'alkyle de l'ordre de 2.08 Å. Mais il y a une grande différence entre les disulfures d'alkyle et les dithiolethiones. Les longueurs des liaisons C (3)-S (2) et C (5)-S (1) de l'ordre de 1.7 Å sont nettement plus courts que la liaison C-S dans un sulfure d'alkyle (longueurs de liaison de l'ordre de 1.83 Å). Les longueurs des liaisons C (3)-C (4) (1.42 Å) et C (4)-C (5) (1.83 Å) sont celle rencontrées dans les hydrocarbures aromatiques. La longueur de la double liaison du thiocarbonyle est de l'ordre de 1.66 Å. Elle est légèrement supérieure à la valeur de 1.61 Å retenue pour un thiocarbonyle typique [6].

Ces résultats confirment, encore l'existence du caractère aromatique des dithiolethiones. En bref, ces considérations indiquent que les dithiolethiones (ones) sont des composés aromatiques, très stables.

I-5-La complexation de quelques dithiolethiones :

Les complexes sont formés entre les dérivés de cyclodextrin et 1,2- dithiolethione ont été étudiés dans le système solution aqueuse et état solide. L'étude de la solubilité de phase a été employée pour évaluer la complexation en solution à 37°C de cyclodextrin et quatre dithiolethiones : 1,2-dithiole-3-thione DTT (schéma : 1), diméthyl-dithiolethione DMDTT (1A), 5-phényl-1,2-dithiolethione 5PDTT, 5-p-méthoxyphényl-1,2-dithiole-3-thione ou anétholetrithione ATT (4A). L'augmentation de solubilité était beaucoup plus grande avec les plus lipophile (ATT et 5 PDTT) comparé au (DTT, DMDTT). Ces constantes de stabilité ont été plus élevées pour les dithiolethiones très lipophile. L'étude actuelle a prouvé que la complexation du dithiolethione a eu comme conséquence une augmentation de la solubilité permettant la formulation intraveineuse et une augmentation du taux de dissolution des drogues qui ont d'intérêts pour l'absorption orale de ces lipophiles composés [19].

I-6-Conformation de quelques 1,2-dithiole-3-thiones et quelques 1,2-dithiole-3-ones substituées par un groupement aryle :

Lorsque la dithiolethione (ou dithiolone) est substituée en position 5 par un reste aromatique, elle peut subir des réactions de substitution électrophile sur celui-ci. Ainsi, la chlorosulfonation de 5-phényl-1,2-dithiolethione (one) conduit invariablement à la fixation du reste sulfochlorure en méta, par rapport au reste dithiole. Ce résultat tend à prouver que le phényl situé en 5 est appauvri en électrons par le reste dithiole. Bien entendu, cet argument ne peut être considéré comme absolu puisque d'autres facteurs que la distribution des charges sur le noyau phényl conditionnent la position du site du substitution. De plus, la distribution des charges est elle-même fortement dépendante du degré de coplanéité du noyau dithiole et du phényl [2].

M. Bona [6] arrive à la conclusion que, pour la 4,5-diphényl-1,2-dithiole-3-thiones, les calculs semi-empiriques sont réalisés à l'aide du logiciel MOPAC 6.00, ces calculs montrent que la conformation de plus basse énergie correspond à un angle dièdre des plans du dithiole et le phényle en est de 92.9° . Aussi pour le phényle en 5 à un angle dièdre de $104,5^{\circ}$.

I-7-Rappel sur les effets électroniques des restes 5-[1,2-dithiole-3-thiones (ones)]-yl et 4-[1,2-dithiole-3-thiones (ones)]

Les effets électroniques attracteurs des restes 5-[1,2-dithiole-3-thione (one)]-yl et 4-[1,2-dithiole-3-thione (one)]-yl sont confirmés quantitativement par les travaux de M. Saïdi et M. Chollet [2, 9].

I-7-1-Effets électroniques des restes 5-[1.2-dithiole-3-thione]-yl :

M. Chollet a chiffré les effets électroniques des restes dithiolethione et dithiolone à partir des valeurs de pKa des 4-para-hydroxyphényl-1,2-dithiole-3-thione (one) et 4-para (méta)-aminophényl-1,2-dithiole-3-thione (one) et ce chiffrage de l'effet électronique peut se'effectuer à l'aide des valeurs σ dites constantes de Hammett obtenues à partir de différentes régressions linéaire [21].

$$pK_a = A + B \sum \sigma_i$$

Où A et B sont les constantes pour différents groupes de composés, σ_i indique les substituants à position para et méta en bref (σ_p , σ_m) respectivement. L'utilisation de σ_p^- est dans le cas de l'état de transition il y a apparition d'une charge négative stabilisée par un groupe attracteur. Les équations de M.Chollet [20] sont :

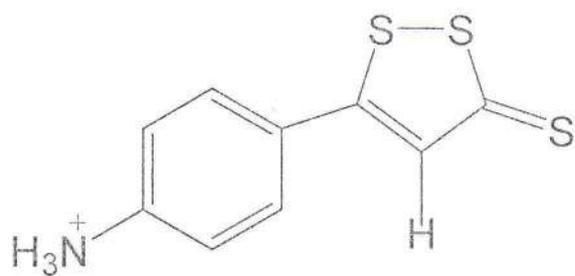
$$pK_a = 4.52 - 2.89 \sigma_p^- \text{ (ou } \sigma_m) \quad \text{Anilines substitués} \quad (I-1)$$

$$pK_a = 9.91 - 2.11 \sigma_p^- \text{ (ou } \sigma_m) \quad \text{phénols substitués} \quad (I-2)$$

$$pK_a = 4.58 - 3.71 \sigma_p \text{ (ou } \sigma_m) \quad \text{Anilines substitués} \quad (I-3)$$

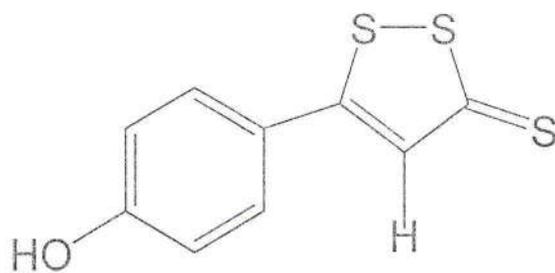
$$pK_a = 9.85 - 2.58 \sigma_p \text{ (ou } \sigma_m) \quad \text{phénols substitués} \quad (I-4)$$

Les constantes σ_p^- et σ_m du restes 5-[1,2-dithiole-3-thiones]-yl sont évaluées en insérant les valeurs de pKa de ces composés dans les corrélations I et 2



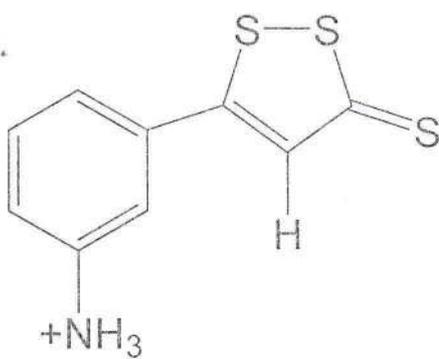
pKa = 2.31

pKa = 4.52 -2.89 σ_p^- (I-1) d'où $\sigma_p^- = 0.76$



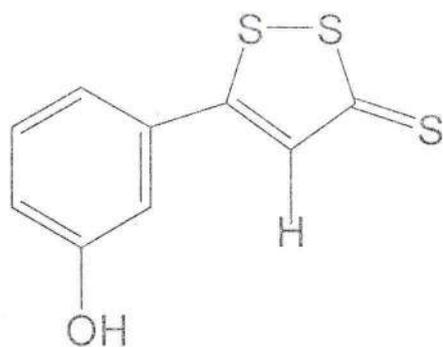
pKa = 7.86

pKa = 9.91 -2.11 σ_p^- (I-2) d'où $\sigma_p^- = 0.97$



pKa = 3.25

pKa = 4.52 -2.89 σ_m (I-1) d'où $\sigma_m = 0.44$

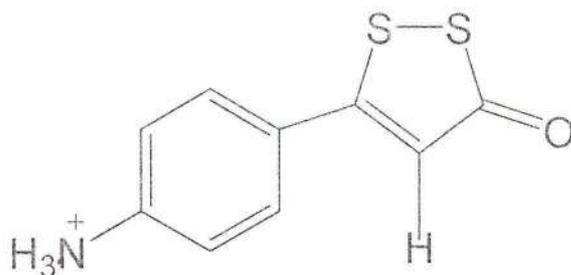


$$pK_a = 8.96$$

$$pK_a = 9.91 - 2.11\sigma_m \text{ (I-2) d'où } \sigma_m = 0.45$$

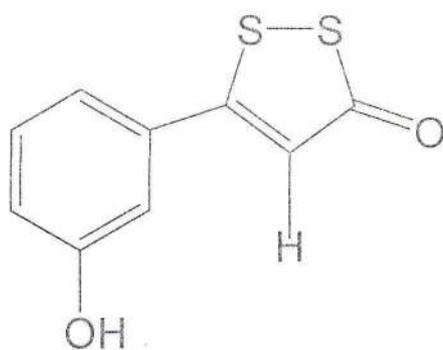
I-7-2-Effets électroniques du reste 5-[1,2-dithiole-3-one] - vi :

La détermination de σ_p^- se fait par la valeur de pK_a de la 5-para-amino- phényldithiolone dans la corrélation linéaire 1



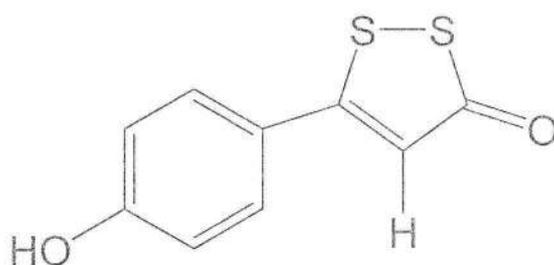
$$pK_a = 2.66$$

$$pK_a = 4.52 - 2.89 \sigma_p^- \text{ (I-1) d'où } \sigma_p^- = 0.64$$



$$pK_a = 8.91$$

$$pK_a = 9.91 - 2.11 \sigma_m \text{ (I-4) d'où } \sigma_m = 0.47$$



$$pK_a = 8.27$$

$$pK_a = 9.91 - 2.11\sigma_p^- \quad (I-2) \text{ d'où } \sigma_p^- = 0.78$$

Les valeurs de pK_a de la 5-méta-hydroxyphényldithiolethione (one), sont égales et exprime l'effet inductif. Tandis que les 5-para-hydroxyphényl 1,2-dithiole-3-thione (one) sont exposés une différence de pK_a d'environ 0.4 unités. La baisse du pK_a du dithiolethiones résultant par conséquent d'un effet résonance [20].

Les travaux de M.Saïdi sont intéressés à établir une corrélation du type Hammett pour le comportement électronique de nitrobenzène substitué [9].

Cette corrélation permet d'exprimer le potentiel E_X , d'un composé substitué en fonction de celui E_H du substrat non substitué, dans la mesure où l'effet électronique du substituant est connu : $E_X^0 = E_H^0 + \rho\sigma_X$. (Où σ_X est le paramètre caractéristique du substituant, E_H^0 et E_X^0 sont les potentiels des composés non substitués et substitués).

$$E_X^0 (\text{en VECS}) = -1.1 + 0.36 \sigma \quad (r = 0.976)$$

Lorsque les E_X^0 de 5-p-nitrophényldithiolethione, 5-p-nitrophényldithiolone sont connus respectivement :

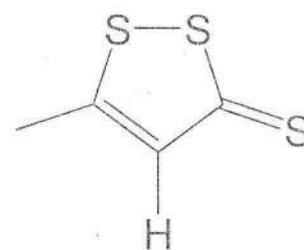
$$E_X (5\text{-p-nitrophényldithiolethione}) = -0.69$$

$$E_X (5\text{-p-nitrophényldithiolone}) = -0.79$$

Les valeurs de σ_p^- sont :



$$\sigma_p^- = 0.86$$



$$\sigma_p^- = 1.14$$

On résume ces résultats dans le tableau I-2 suivant :

Tableau I-2 : Valeurs de σ_p^- pour le 5-[1,2-dithiolethione (ones)]-yl

σ_p^-	Réf. 9	Réf. 20
σ_p^- pour le 5-[1,2-dithiole thione]-yl.	1.14	0.76 (I-1) 0.97 (I-2)
σ_p^- pour le 5-[1,2-dithiol one]-yl.	0.86	0.64 (I-1) 0.77 (I-2)

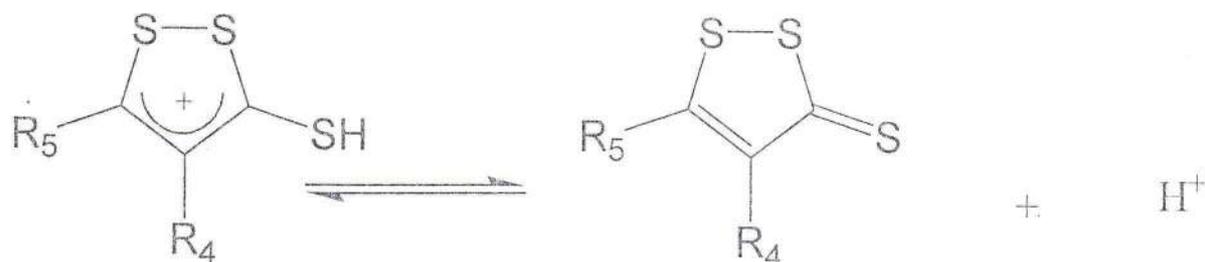
Ces valeurs expriment que l'effet électroattracteur du reste 5-[1,2-dithiole-3-thione (one)]-yl possède un effet mésomère attracteur comparable à celui d'un reste cyano ou para nitro (0.97 et 1.25) [9].

Nous trouvons que les valeurs de σ_p^- pour les restes 5-[1,2-dithiole-3-thione]-yl sont plus élevées que les valeurs de σ_p^- pour le reste 5-[1,2-dithiol-3-one]-yl. Ce résultat confirme que les dithiolones sont légèrement moins aromatiques que les dithiolethiones [20].

L'effet électronique attracteur de ces restes est corroboré par une expérience de nitration réalisée en milieu sulfurique concentré. Elle conduit à un mélange de 5-méta-nitrophényldithiolethione, 5-para-nitrophényldithiolethione dans les proportions de 65% et 35%.

Ces résultats ne peuvent cependant pas être pris comme un argument absolu. En effet, étant donné les conditions de nitration, ce n'est probablement pas la dithiolethione qui subit la substitution électrophile, mais l'ion dithiolylium résultant de la protonation de la dithiolethione sur le

soufre du thiocarbonyle. L'activité protonique du mélange acide ($\text{HNO}_3 + \text{H}_2\text{SO}_4$) concentré suffit sans doute à protoner le thiocarbonyle $\text{C}=\text{S}$ malgré les valeurs très négatives des pK_a des couples acido-base correspondants [2].



pK_a est de l'ordre de -4 [6]

Schéma : 3

En conclusion : les résultats de M.Saïdi et M.Chollet confirment quantitativement l'effet électronique attracteur des restes 5-[1,2-dithiole-3-thiones (ones)]-yl, ainsi que le caractère aromatique des dithiolones plus faible que celui des dithiolethiones.

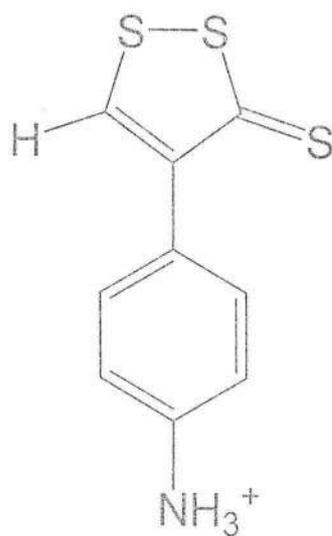
I-7-3-Effets électroniques des restes 4-[1,2-dithiolethione]-yl:

Les constantes σ_p et σ_m du reste 4-[1,2-dithiole-3-thione]-yl sont déterminées par l'introduction des valeurs de pK_a de ces composés dans les corrélations linéaires (I-3) [2,20].



$\text{pK}_a = 3.95$

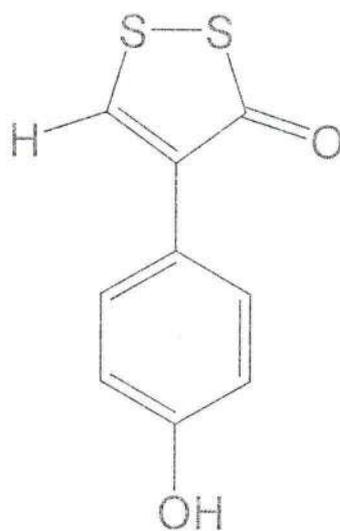
$\text{pK}_a = 4.58 - 3.71 \sigma_m$ (I-3) d'où $\sigma_m = 0.17$



$pK_a = 3.95$

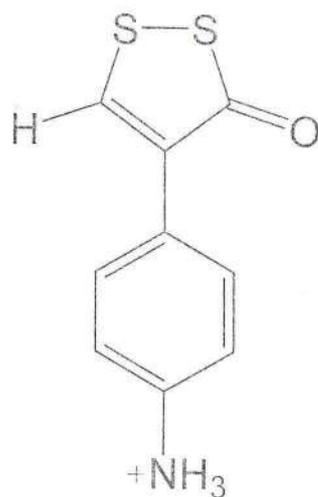
$pK_a = 4.58 - 3.71 \sigma_p$ (I-3) d'où $\sigma_p = 0.17$

I-7-4- effet électroniques des restes 4-[1,2-dithiolone]-yl :



$pK_a = 9.39$

$pK_a = 9.85 - 2.58 \sigma_p$ (I-3) d'où $\sigma_p = 0.17$



$pK_a = 4.08$

$pK_a = 4.58 - 3.71 \sigma_p$ (I-3) d'où $\sigma_p = 0.13$

Aussi a partir du comportement électrochimique des substituants de quelques ferrocènes substitués. [9]

On déduit les valeurs σ_p de reste 4-[1,2-dithiole-3-thione]-yl par le corrélation suivant :

$$E_x = 0.5 + 0.43 \sigma_p (r = 0.99)$$

Tableau I-3: valeurs de σ_p et σ_m de reste 4-[1,2-dithiole-3-thione]-yl

Les restes	σ_p	σ_m
4-[1,2-dithiolethione]-yl	0.17[9]	0.17
	0.17[20]	
4-[1,2-dithiolone]-yl	0.17 (I-4)	0.64 (I-1)
	0.13 (I-3)	0.77 (I-2)

Comme une première comparaison entre les valeurs de σ_p et σ_m nous avons trouvé ces valeurs sont égales et indiquant que les restes 4-[1,2-dithiole-3-thiones (ones)]-yl sont faiblement attracteur par effet inducteur.

Il n'y a pas d'effet mésomère attracteur du reste 4-[1,2-dithiole-3-thiones (ones)]-yl qui résulterait de la conjugaison entre le groupement amino donneur et ce reste 1,2-dithiole via le noyau phényl selon : [6,20]

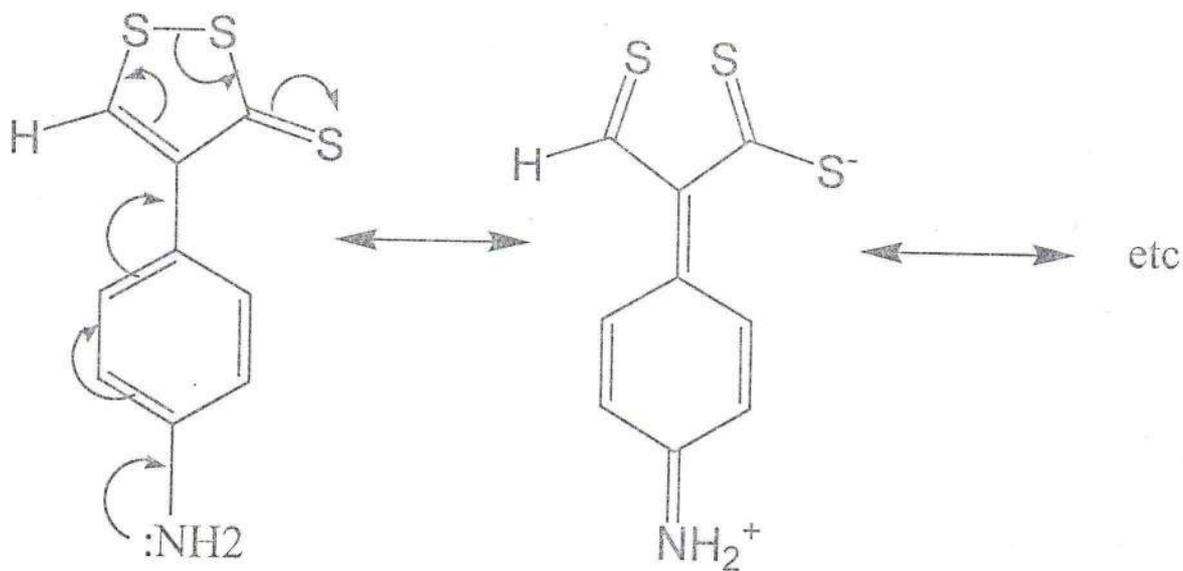


Schéma :4

La conjugaison entre le noyau phényl (et donc le groupement amino) et le noyau dithiole, possible d'un point de vue énergétique, est inhibée par le manque de coplanéité des deux noyaux [2].

En conclusion, nous pouvons dire que probablement les restes 4-[1,2-dithiole-3-thione (one)] n'exercent pas d'effet attracteur mésomère.

CHAPITRE II

PRINCIPE DE LA DETERMINATION DU $\log P$
EAU/n-OCTANOL DES COMPOSES ETUDIEES

L'utilisation des valeurs de $\log p$ a suscité beaucoup d'attention dans l'évaluation du lipophilicité relatif et hydrophilicité d'un composé [22].

La lipophilicité affectent la plupart des processus à la base de l'action des drogues. Dans le cas des drogues ionisables le processus dans la phase pharmacocinétique de l'action de drogue (absorption, distribution et sécrétion.....) dépendent en plus de la dissociation de la drogue en compartiments aqueux d'un système vivant séparé par les membranes de lipide [23].

Les événements de transport, d'attache et de partage sont omniprésents. Le partage dans des biomembranes est particulièrement approprié parce que beaucoup de molécules ont des fonctions de cible directement dans des membranes biologiques [8].

II-1-Définition de la barrière biologique :

Les barrières biologiques à la diffusion sont généralement lipophiles, elles existent réellement comme biphasés ou d'autres structures semblables composés de matériaux lipophiles aussi bien que l'eau [22], est la raison pour laquelle $\log p$ eau/n-octanol se corrèle raisonnablement avec le comportement biologique. L'hydrophobicité est caractérisée par le $\log p$ eau/ n-octanol qui estime la solubilité dans la phase organique et aqueuse [24,25].

II-2-Représentation de barrière biologique :

Hansch [26] a choisi l'n-octanol pour des mesures du $\log p$ en raison de sa similitude superficielle aux lipides : une longue chaîne alkylique plus un groupe fonctionnel.

L'octanol ($C_8H_{17}OH$) quand il entre en contact avec l'eau pendant l'expérience d'une mesure de division contient réellement une quantité considérable d'eau. La solubilité de l'eau en octanol est 4.73% m/m, qui est possible parce que l'eau existe dans une micelle inverse en raison de la nature amphiphilique de l'octanol [22].

Les micelles renversées sont des groupes des molécules d'agent tensioactif et ces tensioactifs ont composé à partir des têtes polaires et des queues hydrophobes [27].

L'emulsification d'agent tensioactif est liée à la polarité des molécules, qui est défini en termes de balance hydrophile lipophile (HLB) [28].

La valeur de HLB décrit le rapport relatif d'hydrophile aux régions hydrophobes dans une molécule d'agent tensioactif, mesuré sur une échelle de 0 à 20, les valeurs plus élevées de HLB correspondront aux molécules ayant un caractère plus hydrophiles [15]. Douglas C.Scott suggère que la solubilité de l'eau en octanol soit idéale pour représenter cette barrière.

Cependant, l'octanol n'est pas un bon imitateur de membrane biologique. Les membranes sont des entités complexes avec des interactions spécifiques d'interface et un hydrocarbure comme l'intérieur et en outre les hétérogénéités latéraux [8,22].

Pott et Guy ont noté que la perméabilité à peau est une fonction de Peau/n-octanol. Siegel a signalé qu'une augmentation de la solubilité de lipide a produit une augmentation de perméabilité muqueuse des rats. Ces constantes de perméabilité de Siegel se corrélaient exactement avec les valeurs de P eau/n-octanol [25].

Après la définition de $\log p$, la question qui se pose est quelles sont les méthodes qui permettent de déterminer le coefficient de partage ?

Pour répondre à cette question nous essayons de mentionner quelques méthodes que nous avons trouvés dans la littérature :

La méthode de shake flask est un procédé standard pour déterminer expérimentalement les valeurs de $\log p$. A raison que cette méthode n'exige aucun matériaux standard pour le calibrage[29].

Il implique à dissoudre dans la phase octanolique une quantité exactement connue de soluté ; à mettre en contact cette phase avec la phase aqueuse et à réaliser l'équilibre de partage par agitation mécanique [6].

Il y a un certain nombre d'inconvénients avec cette technique et des analystes habiles sont priés afin de réaliser des résultats reproductibles. En outre, la nécessité pour replier des mesures est pénible et prend du temps. Le système est peu adapté aux substances volatiles et le risque de formation d'émulsion peut rendre la séparation de phase difficile. La technique souffre également des difficultés : si le composé est médiocrement soluble dans l'une ou d'autre des phases dissolvants, un facteur qui mène aux résultats imprécis et erratiques [29,30].

Cependant les diverses autres méthodes ont été proposées. Des tentatives ont été faites d'automatiser la méthode de shake flask en employant une méthode de contre-courant. Cependant la méthode est complexe et le nettoyage de l'appareil associé est pénible [31].

Un appareil connu sous le nom d'AKUFVE a été développé par Rydberg et Reinhardt [32] pour la détermination des constantes de distribution, stabilité des complexes en métal. Plus tard la méthode a été adoptée par Davis [33] et autres, le système est basé sur une séparation plus vite de centrifugeuse de deux phases bien mélangées qui sont sans interruption; introduites dans la centrifugeuse d'une chambre de mélange. La mesure de la concentration en l'une des phases a été autorisée par l'utilisation des méthodes de détection en ligne telles que : la spectroscopie ultraviolette et les techniques radio- métriques.

Cependant, il y a des inconvénients : L'appareil doit être démantelé et nettoyé, en conséquence il n'est pas approprié à la détermination courante d'un grand nombre de valeurs de coefficient de partage. Un autre inconvénient est que les grands volumes (500 ml) de chaque phase sont utilisés, par conséquent les grandes quantités de composés sont exigées.

Une autre technique employée pour la détermination des coefficients de partage est la chromatographie liquide à phase renversée. Parmi les avantages de cette technique, la possibilité de déterminer le paramètre de lipophilicité et les valeurs de pKa qui sont rapides et peuvent être employés avec les échantillons très petites [23].

Le principe de cette méthode est basé sur l'existence de corrélations statistiques entre les valeurs de log p de solutés. Ces corrélations portent le nom d'équation de Collander [6] $\log p_1 = a \log p_2 + b$ Où p_1 et p_2 sont les coefficients de partage mesurés dans les systèmes 1, 2 a et b sont des constantes caractéristiques des solvants apolaire employés. L'approche chromatographique de log p repose sur l'utilisation, pour l'un des systèmes (1 ou 2) d'un système chromatographique de partage log k et pour l'autre système du couple eau/n-octanol :

Le système 1: eau/n-octanol auquel correspond log p ;

Le système 2 : phase mobile/C₁₈ auquel correspond log k

L'équation de Collander appliquée à ces systèmes s'écrit :

$$\log p_{\text{oct}} = a \log k + b$$

Afin d'essayer de développer une méthode automatisée alternative qui est simple et fiable pour fonctionner, une méthode de sonde de filtre. Cette méthode a été décrite la première fois

par Cantwell et Mohammed [35], pour la titration potentiométrique d'acide/base en présence d'un dissolvant non miscible et plus tard a été modifiée par Tomlison [36] pour la détermination générale. Toutes les valeurs de coefficient de partage ont été déterminé par l'utilisation d'une cuve de verre équipée d'un couvercle, scellable à une température fixée (25 ° C). La solution aqueuse a été distribuée par une cellule de débitmètre qui a été retournée à la chambre de mélange à l'aide d'une pompe à un débit de 1 ml/min [30], elle s'exige un plongeur du polytétrafluoroéthylène et un papier filtre hydrophile de blauband. L'utilisation de dispositif de sonde de filtre (avec de l'eau) avant son attachement au plongeur.

La méthode opératoire se résume en la préparation une solution aqueuse de composé pour déterminer son log p, après l'enregistrement de l'absorbance initiale.

Les volumes appropriés d'n-octanol ont été ajouté à la phase aqueuse; des lectures d'absorbance ont été plus tard enregistrées, jusqu'à ce que le système ait atteint l'équilibre.

$$P_{\text{eau/n-octanol}} = (A_0 - A_1) \cdot V_{\text{aq}} / A_1 \cdot V_0$$

A_0 : absorbance initiale

A_1 : absorbance a l'équilibre après l'addition de n-octanol

V_{aq} : volume de phase aqueuse.

V_0 : volume total de n-octanol

Le coefficient de partage a utilité au distribution des drogues aux compartiments biologiques, les techniques utilisées sont : Q.S.A.R avérées extrêmement valables dans la recherche pharmaceutiques [37].

II-3-Développement historique de Q.S.A.R :

Plus qu'il y a un siècle Crum-Brown et Fraser ont exprimé l'idée que l'action physiologique d'une substance était une fonction de sa composition chimique et la constitution. Quelques décennies plus tard en 1893 Richet a prouvé que les cytotoxicités d'un ensemble divers de molécules organiques simples ont été inversement liés à leur in correspondant de solubilité dans l'eau. En 1939 Ferguson ont présenté une généralisation thermodynamique à la corrélation de l'action déprimante avec la saturation relative des composés volatile ans le véhicule qu'ils étaient adminstés. Hammett ont provoqué les constantes « sigm ». Tafs ont trouvé un moyen pour séparer les effets de résonance, stérique, polaire et présentation du premier paramètre stérique E_s . En 1962 Hansh et Muir ont publié leur étude brillante sur la relation quantitative : activité biologique structures, des régulateurs de croissance de plantes et leur dépendance au hydrophobicité [46].

Conclusion

*Les dithiolethiones sont trouvées dans les légumes crucifères qui sont également considérés putatifs les agents de détoxication par l'intermédiaire de leur effet sur des enzymes de la phase 2 dont inactiver les carcinogènes dans un deux chemins : par la destruction des centres réactifs des composés ou plus souvent par conjugaison avec les ligands endogènes.

*Les dithiolethiones et dithiolones sont des composés planaires, aromatique, très stables.

*La détermination des valeurs de $\log p$ eau/n-octanol est très importante pour de raison pharmacocinétique en membrane biologique.

DEUXIEME PARTIE

EXPERIMENTATION

CHAPITRE III

1^{ère} PARTIE

PROTOCOLE EXPERIMENTAL- REGLES DE CALCUL LE log P RESULTATS ET DISCUSSION

Dans ce chapitre, nous décrivons le principe de la détermination du log p aussi la méthodologie suivie pour déterminer le coefficient de partage des composés étudiés ainsi que les résultats obtenus.

III-1- principe de détermination de log p eau/n-octanol :

Le coefficient de partage p (eau/n-octanol) est défini comme le rapport des concentrations molaires d'un produit chimique dans l'octanol et dans l'eau [22].

Les dithiolethiones sont des composés très lipophiles. Leur solubilité en phase aqueuse est très faible. En conséquence, le partage eau/n-octanol s'accompagne d'une variation très faible de la concentration en dithiolethione de la phase octanolique. Or, il s'agit d'apprécier la concentration en phase aqueuse.

III-2- protocole expérimental :

Avant toute détermination, nous commençons par vérification systématiquement de la pureté des solutés par CCM. Alors on fait dissoudre une quantité de chaque composé dans un volume de toluène. Les plaques de CCM utilisées sont composées d'un support d'aluminium à phase stationnaire en gel de silice.

La détection s'est faite par lampe UV (longueurs d'ondes : 254nm, 366nm) le tableau III-1, présente les valeurs des RF en fonction de la composition de la phase mobile.

Tableau III-1 : valeurs de RF selon la composition de phase mobile.

Composés étudiés	70%toluène+30% éther de pétrole	l'éthanol
4,5-diméthyl-1,2-dithiole -3-thione (1A)	0.47	0.88
4-phenyl-1,2-dithiole-3-thione (2A)	0.61	0.88
4-p-tolyl-1,2-dithiole-3-thione (3A)	0.61	0.84
4-phényl-1,2-dithiole-3-one (1B)	0.45	0.90
4-p-tolyl-1,2-dithiole-3-one (2B)	0.49	0.90
5-Br 4-phényl-1,2-dithiole-3-one (3B)	0.57	0.85
5-Br 4-p-tolyl-1,2-dithiole-3-one (4B)	0.76	0.89
5-p-methoxyphény-1,2-dithiole-3-thione (4A)	0.53	0.92
N-p-nitrophényl 5-phényl-1,2-dithiole-3-imine(C)	0.06	0.89
5-phényl nitroso-imine-yl 4-méthyl-1,2-dithiole-3-thione (5A)	0.04	0.87
4,5,6,7,8,9,10,11,12,13 cyclododeca-1,2-dithiole- 3-thione (6A)	0.67	0.93

A travers les résultats obtenus on constate globalement que les RF des composés 1A, 2A, 3A, 4A, 1B, 2B, 3B, 4B, 6A sont supérieurs à ceux des 5A, C dans la phase mobile (70% toluène + 30% éther de pétrole). Notre but de l'opération de CCM est de savoir si les composés étudiés sont purs ou non ? mais le résultat précédent ne montre pas bien le RF de deux composés 5A, C. Nous avons proposé le changement de la phase mobile comme suit : le solvant est le l'éthanol. Le résultat donne des augmentations dans toutes les valeurs de RF proche 1 comparable aux RF précédentes.

Conclusion :

L'analyse par chromatographie sur couche mince CCM nous a fourni une idée sur la polarité et la pureté des composés. Alors nos dithiolethiones et leurs dérivés sont purs et polaires.

III-2-1-Mode opératoire :

Nous adoptons le mode opératoire suivant : dissoudre dans un 10 ml de l'octanol (saturé en eau) une quantité exactement connue de soluté, avec chauffage (sans décomposition de soluté) dans un bain-marie pour toute la quantité initiale dissoute à l'obtention des solutions octanoliques homogènes sont mis en contact dans une ampoule à décanter avec 50ml (V_{aq}) d'eau, (préalablement saturé en octanol). On agite pendant 15 minute chaque ampoule est laissée décanter toute la nuit. Il s'agit là de la méthode classique "shake flask". A l'équilibre, la solution aqueuse est alors séparée; sa concentration est déterminée par :

I-Chromatographie liquide haut performance à polarité de phase inversée : la phase gréfee est apolaire et la phase mobile polaire. La phase stationnaire est de type octadecylsilane à double gréfage ; sa granulométrie est de 5mm. La colonne en acier a une longueur de 15 cm et un diamètre interne de 4.5 mm. Sa granulométrie est de $5\mu\text{m}$. La phase mobile est un mélange méthanol/eau (80/20 ou 70/30 selon la lipophilie des produits). Le débit est de 1 ml min^{-1} et le volume de soluté injecté est de $100\ \mu\text{l}$; la longueur d'onde choisie est celle de l'absorption maximale du produit. Le surnageant est aspiré et $100\ \mu\text{l}$ de chaque solution sont injectés dans la colonne. Trois injections sont faites pour chacune des quatre solutions aqueuses. La concentration aqueuse est déterminée à partir de la hauteur moyenne en centimètre des 12 essais h_m (cm), après réalisation, au préalable, d'une gamme d'étalonnage.

II-Le spectrophotométrie UV-Visible après réalisation, au préalable d'une gamme d'étalonnage.

III-2-2-La préparation des solutions d'étalonnage :

Les solutions sont préparées par dissolution d'une quantité précise de soluté dans un volume connu d'eau pour obtenir une solution à concentration C_0 cette solution est ensuite filtrée afin d'éliminer la fraction de soluté insoluble.

Nous nous assurons de la linéarité de la gamme d'étalonnage en étudiant les paramètres statistiques de la régression linéaire : Absorbance A_X en fonction des concentrations des solutions (mol.l^{-1}), dans le cas de CLHP : hauteur des pic trouvée après partage (moyenne de 12 essais) h_m (cm) en fonction des concentrations. En rappelant a et b respectivement la pente exprimée en l.mol^{-1} et l'ordonnée à l'origine de la droite. La concentration aqueuse après partage est donc : $C_{aq} = (A_X - b)/a$ ou $C_{aq} = (h_m - b)/a$ On trouve, par exemple, dans le cas de la 4-phényl-1,2-dithiole-3-one

$$a = 33274.35678$$

$$b = -0.021$$

$$r^2 = 0.998$$

L'absorbance trouvée après partage $A_X = 0.258$ d'où

$$C_{aq} = [(0.258 + 0.021) / 33274.35678] = 8.384 \cdot 10^{-6} \text{ mol.l}^{-1}$$

$$\text{Log } p = \log C_{org} / C_{aq}$$

$$= \log 3.092 \cdot 10^{-3} - 8.384 \cdot 10^{-6} / 8.384 \cdot 10^{-6}$$

$$= 2.56$$

Un autre exemple pour les dithiolethiones le 4,5,6,7,8,9,10,11,12,13 cyclodeca-1,2-dithiole-3-thione

$$a = 35717.60$$

$$b = 0.0053$$

$$r^2 = 0.996$$

L'absorbance trouvée après partage $A_X = 0.008$ d'où

$$C_{aq} = [(0.008 - 0.0053) / 35717.60] = 7.559 \cdot 10^{-8} \text{ mol.l}^{-1}$$

$$\text{Log } p = \log C_{org} / C_{aq}$$

$$= \log 4.166 \cdot 10^{-3} - 7.559 \cdot 10^{-8} / 7.559 \cdot 10^{-8} = 4.74$$

Nous sélectionnons six produits dont le log p est connu dans la littérature pour valider la méthode opératoire (voire le tableau de résultats (III-2)).

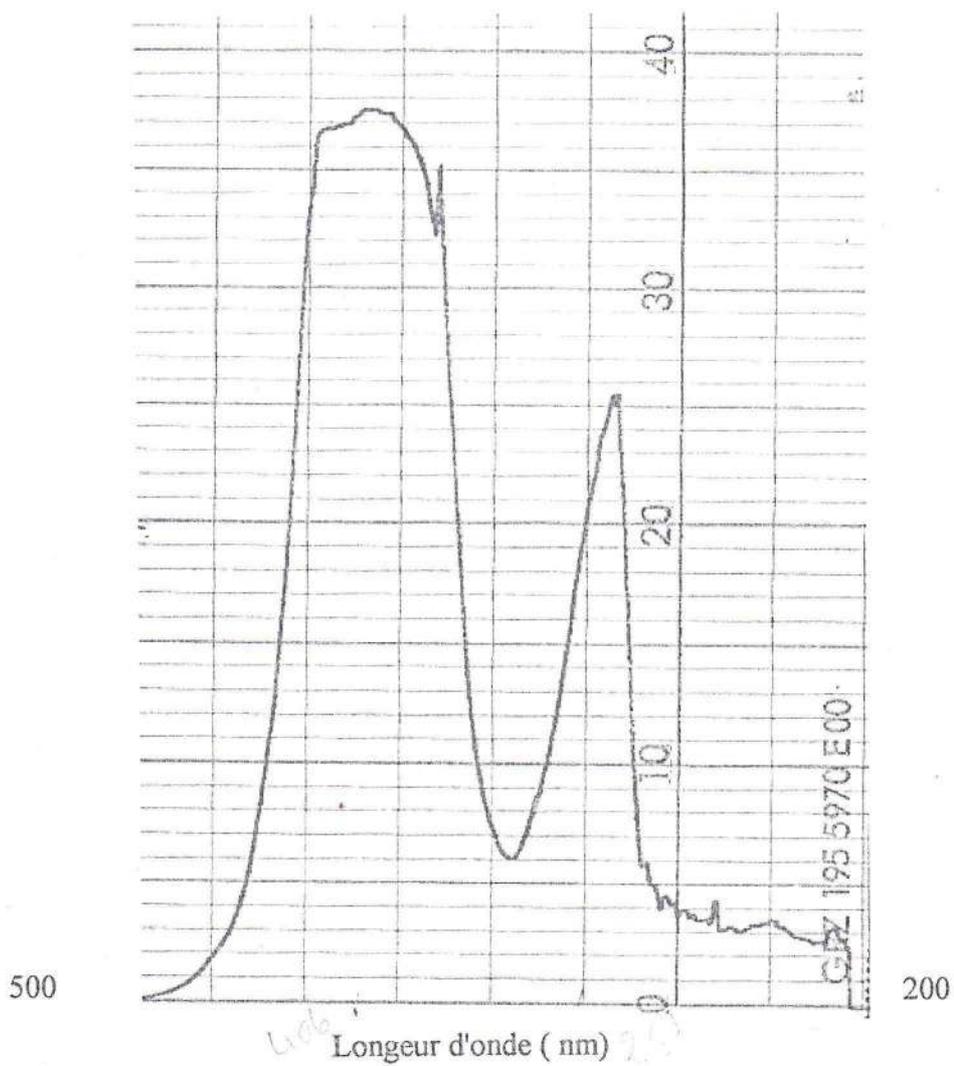


Figure III-1 : spectre UV de 4,5-diméthyl-1,2-dithiole-3-thione

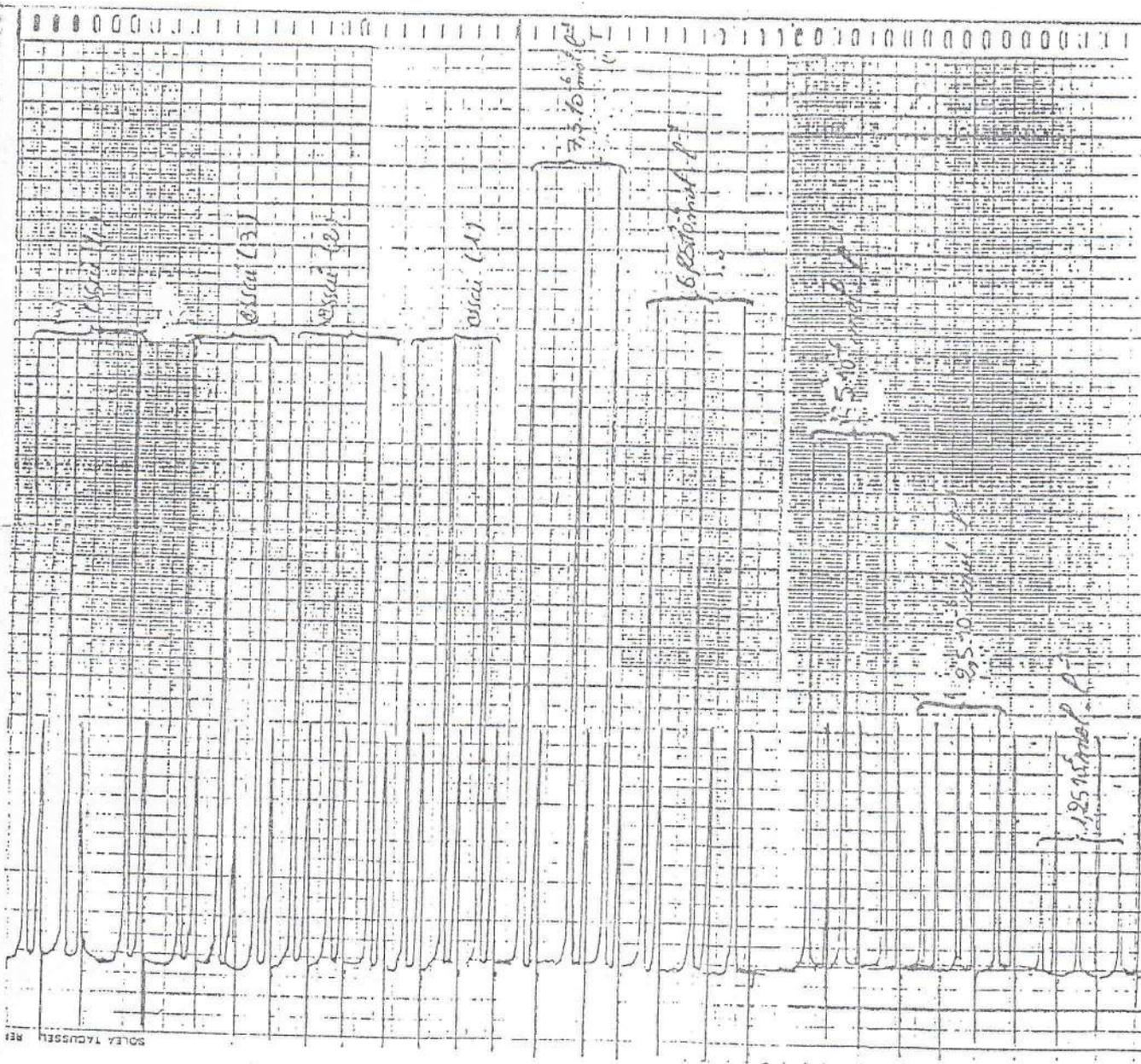


Figure III-2 : Chromatogramme obtenu lors de la réalisation de la gamme d'étalonnage du produit 4,5-diméthyl-1,2-dithiole-3-thione et lors du dosage des quatre solutions aqueuses.

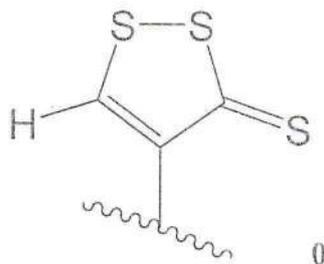
III-3-Les règles théoriques de calcul le coefficient de partage:

Puisque la détermination expérimentale de $\log p$ de l'ensemble de composés est un travail pénible, autres cas où de telles valeurs sont toujours inconnues comme, par exemple, quand les molécules sont complètement nouvelles il y a beaucoup d'approches convenables de ce but. La méthode de contribution d'atome par exemple : de Ghose et Crippen. Ces auteurs ont classifié les atomes H, C, O, N, S et halogènes dans des types différents, puis ils ont calculé leurs contributions atomiques hydrophobes mais cette approche a reçu une certaine critique. Aussi Hanch et Leo, Moriguchi et al ont édité des méthodes pour donner les règles de calculs, mais ils ont affronté des obstacles. L'aspect le plus inquiétant de n'importe quelle approche atomique de contribution est la difficulté en expliquant des interactions à une distance à une distance. Plus récemment, Moriguchi et al. ont édité une méthode qui combine des descripteurs d'atome type avec des facteurs pour des effets de proximité, l'insaturation, des liaisons intramoléculaires d'hydrogène, des structures cycliques, et des propriétés amphotères. En outre, des descripteurs spécifiques pour certaines structures arbitrairement choisies ont été exigés. Cette approche exige une équation de la régression de 14 paramètres et en outre ces facteurs de correction pour différents effets sont choisis d'une manière plutôt arbitraire,

A la manière tout à fait intéressante de calculer le $\log p$ est la méthode de fragment, présentée par Rekker et ses collaborateurs dans ce cas-ci, des valeurs de $\log p$ sont construits des constantes hydrophobes de fragments [34,40].

Rekker et al ont montré qu'un atome d'hydrogène porté par un groupement électroattracteur possède la valeur fragmental mais la valeur $f(H^*)=0.46$ [6].

Pour les 4-aryl-1,2-dithiole-3-thiones, il convient simplement d'effectuer la somme des constantes fragmentales : $f(\text{aryle}) + f(\text{O})$ avec



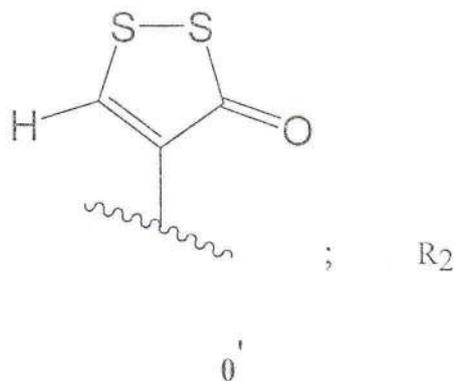
La constante fragmentale $f(0)$ est calculée à partir de $\log p$ (exp) de la 1,2-dithiole-3-thione parent $f(0) = \log p$ (exp) dithiolethione parent - $f(H)$

$$= 1.58 - 0.18$$

$$= 1.40$$

$$\log p \text{ (théo) (4-aryldithiolethione)} \approx f(\text{aryl}) + f(0) \quad (\text{III-1}).$$

Les mêmes étapes pour les 4-aryl-1,2-dithiole-3-ones, le découpage d'une dithiolone



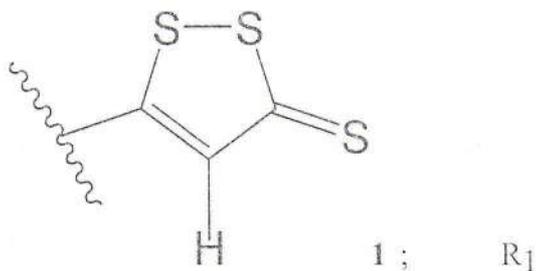
$$f(0') = \log p$$
 (exp) (dithiolone parent) - $f(H)$

$$= 0.82 - 0.18$$

$$= 0.64$$

$$\log p \text{ (théo) (4-aryldithiolone)} \approx f(\text{aryl}) + f(0') \quad (\text{III-2}).$$

Le découpage du 5-aryl-1,2-dithiole-3-thione comme suit :



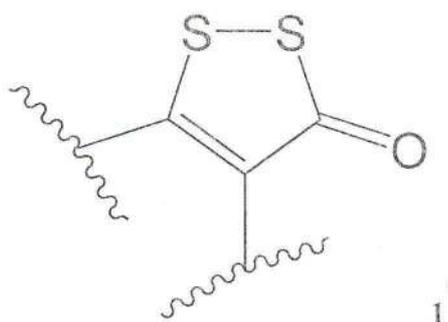
$$f(1) = \log p$$
 (exp) (DTT parent) - $f(H^*)$

$$= 1.58 - 0.46 = 1.12 \quad (\text{Le choix du fragment } H^* \text{ est lié à l'électronégative du groupe 5-[1,2-dithiole-3-thione]-yl}).$$

$$\log p \text{ (théo) (5-aryldithiolethione)} = f(\text{aryl}) + f(1) + 0.48 \quad (\text{III-3}).$$

La valeur 0.48 justifier le caractère électroattracteur du reste 5-[1,2-dithiole-3-thione]-yl

Pour les 5-Bromo 4-aryl-1,2-dithiolones :



$$f(1') = \log p (\text{exp}) (\text{DTO parent}) - f(\text{H}^*) - f(\text{H})$$

$$f(1') = 0.82 - 0.46 - 0.18$$

$$= 0.18$$

$$\log p (\text{théo}) (5\text{-Bromo } 4\text{-aryl-1,2-dithiolones}) = f(1') + f(\text{aryl}) + f(\text{Br}) \quad (\text{III-4}).$$

Pour nous, nous appliquons ces règles aux composés étudiés en adoptons les valeurs de constantes fragmentales suivantes :

$$f(\text{C}_6\text{H}_5) = 1.83 [41]; f(\text{p-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4) = 2.34 [41]; f(\text{p-CH}_3\text{-O-C}_6\text{H}_4) = 1.92 [42]$$

$$f(\text{H}^*) = 0.46 [41]; f(\text{Br}) = 0.86 [42]; f(\text{H}) = 0.18 [36]; f(\text{CH}_2) = 0.52 [41];$$

$$f(\text{CH}_3) = 0.69 [41]; \log p (\text{exp}) (\text{DTTparent}) = 1.58 [6].$$

III-7-Les calculs du coefficient de partage log p théorique :

log p théo de 4-phényldithiolone à l'aide de l'équation (III-2) :

$$\log p \text{ théo} = f(0) + f(\text{C}_6\text{H}_5)$$

$$= 2.47$$

log p théo de 4-p-tolyldithiolone est calculé par l'équation (III-2) :

$$\log p \text{ théo} = f(0') + f(\text{p-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4)$$

$$= 2.98$$

log p théo de 5-Bromo-4-phényldithiolone à l'application de l'équation (III-4) :

$$\begin{aligned} \log p \text{ théo} &= f(\mathbf{1}) + f(\mathbf{C}_6\mathbf{H}_5) + f(\mathbf{Br}) \\ &= 2.87 \end{aligned}$$

log p théo de 5-Bromo-4-p-tolyldithiolone est calculé par l'équation (III-4) :

$$\begin{aligned} \log p \text{ théo} &= f(\mathbf{1}) + f(\mathbf{p-CH}_3\text{-C}_6\mathbf{H}_4) + f(\mathbf{Br}) \\ &= 3.38 \end{aligned}$$

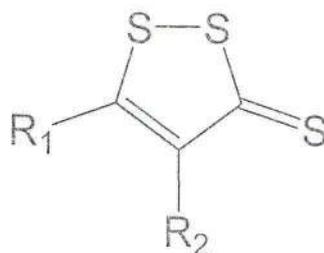
Nous appliquons l'équation (III-1) et nous trouvons pour les composés suivants :

$$\log p \text{ théo (4-phényldithiolethione)} = 3.23$$

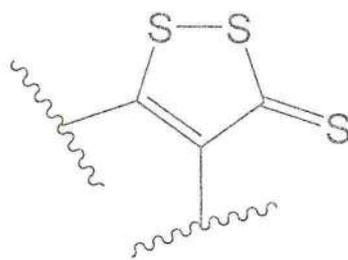
$$\log p \text{ théo (4-p-tolyldithiolethione)} = 3.74$$

Pour le 5-p-méthoxyphényldithiolethione nous proposons l'utilisation de l'équation (III-3) : $\log p \text{ théo} = f(\mathbf{CH}_3\text{-O-C}_6\mathbf{H}_4) + f(\mathbf{1}) + 0.48 = 3.52$

Un dialkyldithiolethione :



Se décompose en trois fragments constitutifs



2 ; R₁ ; R₂

Et que son coefficient de partage peut se calculer par la relation :

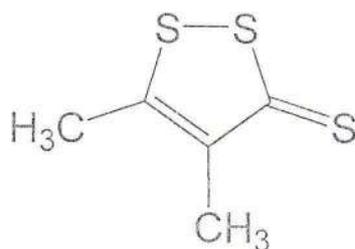
$$\log p \text{ théo} = f(2) + f(R_1) + f(R_2) \quad \text{(III-5)}$$

La constante fragmentale $f(2)$ est, donc, calculée par la relation :

$$f(2) = \log p(\text{exp}) (\text{DTT parent}) - f(\text{H}) - f(\text{H}^*)$$

$$f(2) = 1.58 - 0.18 - 0.46 = 0.94$$

Nous appliquons la relation III-5 au composé 4,5-diméthyl-1,2-dithiole-3-thione qui son $\log p$ est déterminé expérimentalement :



$$\log p \text{ théo} = f(2) + 2 \times f(\text{CH}_3)$$

$$= 0.94 + 2 \times 0.6 = 2.32$$

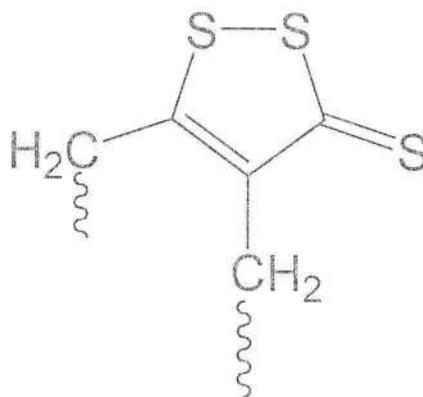
Pour le (6A) la valeur théorique de $\log p$ est déterminée par la relation de M.Bona suivante :

$$\text{Log } p \text{ théo} = f(\text{III}) + f(\text{R}_1) + f(\text{R}_2)$$

$$\log p \text{ théo} = f(\text{III}) + 8 \times f(\text{CH}_2)$$

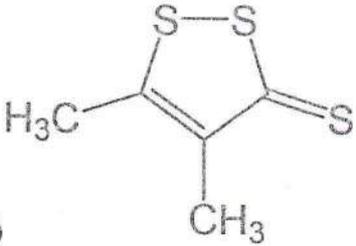
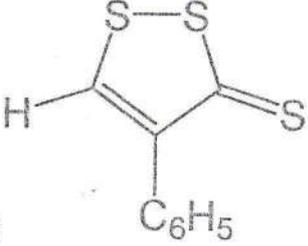
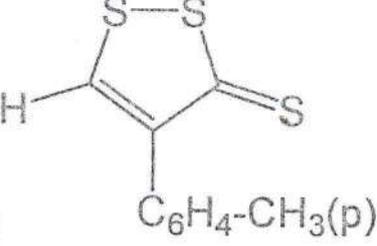
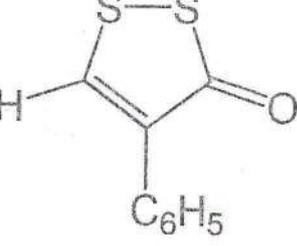
$$= 2.09 + 8 \times 0.52 = 6.25$$

Avec $f(\text{III})$ prend la structure suivante :

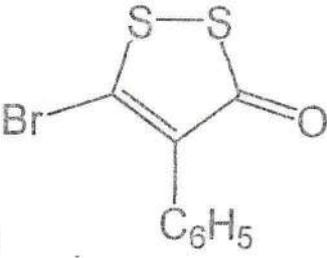
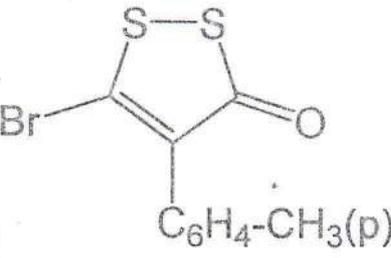
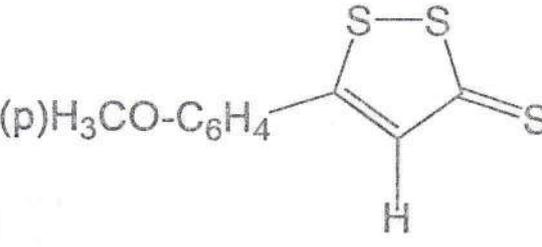
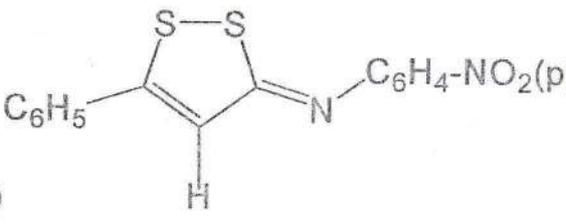


$$f(\text{III}) = 2.09$$

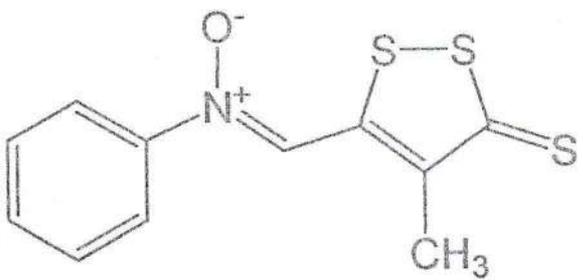
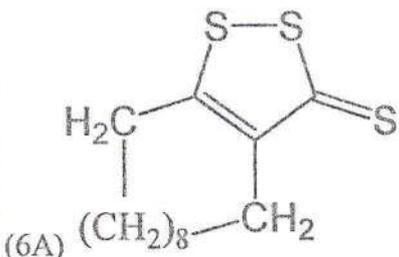
Tableau III-2 : Valeurs expérimentales (log p exp) et théoriques (log p théo) de composés étudiés avec la différence $\Delta = \text{Log p exp} - \text{Log p théo}$:

Les composés étudiés	Log p exp	Log p théo	Δ
<p>(1A)</p> 	<p>2.44 2.45* 2.45**</p>	<p>2.32</p>	<p>0.12</p>
<p>(2A)</p> 	<p>3.23 3.20* 3.25**</p>	<p>3.23</p>	<p>0</p>
<p>(3A)</p> 	<p>3.49 3.70* 3.73**</p>	<p>3.74</p>	<p>0.25</p>
<p>(1B)</p> 	<p>2.56 2.60* 2.64**</p>	<p>2.47</p>	<p>0.09</p>

La suite de tableau III-2 :

Les composés étudiés	Log p exp	Log p théo	Δ
<p>(2B)</p>  <p><chem>Cc1ccc(cc1)C2=C(S2)S(=O)C</chem></p>	<p>2.68 3.20* 3.29**</p>	<p>2.98</p>	<p>0.30</p>
<p>(3B)</p>  <p><chem>c1ccc(cc1)C2=C(S2)S(=O)C</chem></p>	<p>2.7 2.80*</p>	<p>2.87</p>	<p>-0.17</p>
<p>(4B)</p>  <p><chem>Cc1ccc(Br)cc1C2=C(S2)S(=O)C</chem></p>	<p>3.437 3.42*</p>	<p>3.38</p>	<p>0.057</p>
<p>(4A)</p>  <p><chem>COCc1ccc(cc1)C2=C(S2)S(=O)C</chem></p>	<p>3.82 3.82**</p>	<p>3.52</p>	<p>0.3</p>
<p>(C)</p>  <p><chem>O=[N+]([O-])c1ccc(cc1)N=C2C(S2)S(=O)C</chem></p>	<p>3.31 3.30*</p>	<p>-</p>	<p>-</p>

La suite de tableau III-2 :

Les composés étudiés	Log p exp	Log p théo	Δ
<p>(5A)</p> 	0.76	-	-
<p>(6A)</p> 	4.74	6.25	-1.4

*CLHP. ** réf 6. Valeur, obtenu par CLHP.

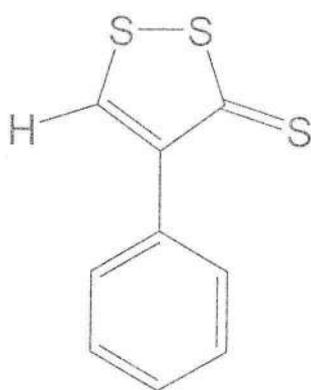
Toutes les autres valeurs sont obtenues par spectrophotométrie UV-visible. Les valeurs théoriques de (5A) et (C) ne sont pas calculées pour le manque des valeurs hydrophobiques des fragments qui constitue ces composés et nous avons exprimé celle par le signe -

DISCUSSION

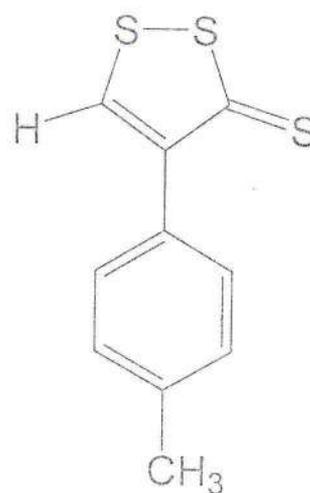
A la lumière de nos résultats, il est intéressant de distinguer 6 groupes différents de composés étudiés pour expliquer les valeurs des coefficients de partages qui sont obtenus soit par voie expérimentale ou théorique.

I-4-aryl-1,2-dithiole-3-thiones; II-4-aryl-1,2-dithiole-3-ones; III-5-aryl-1,2-dithiole-3-thione; IV-5-Bromo-4-aryl-1,2-dithiole-3-ones; V-4,5-dialkyl-1,2-dithiole-3-thiones; VI-Les autres composés.

I-L'accroissement de lipophilie présente avec les 4-aryl-1,2-dithiole-3-thiones peut s'expliquer probablement par la proximité du substituant en position 4 et du groupement thiocarbonyle selon l'augmentation de la taille d'aryle.



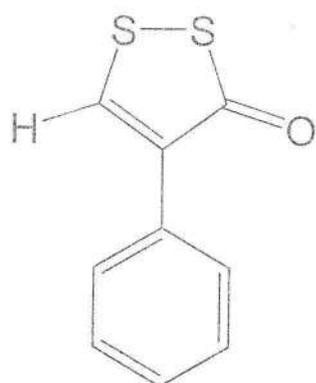
$\log p = 3.23$



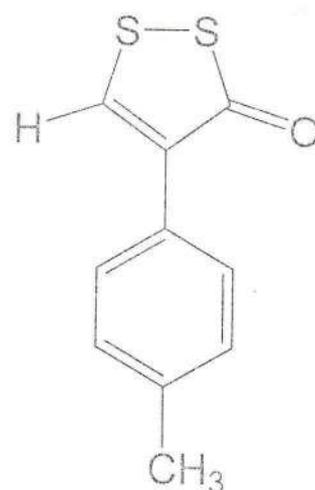
$\log p = 3.49$

Cet empêchement stérique des 4-aryl-1,2-dithiole-3-thiones entraînerait une solvation moindre en phase aqueuse de groupement thiocarbonyle. Les molécules d'eau forment une, deux, voire trois couches de solvations appelées encore sphères de solvation. Le nombre de molécule appartenant à la première couche de solvation varie entre 1 et 6 selon la taille de l'ion et son nombre de charges élémentaires [39].

II-Le même raisonnement pour les 4-aryl-1,2-dithiole-3-ones



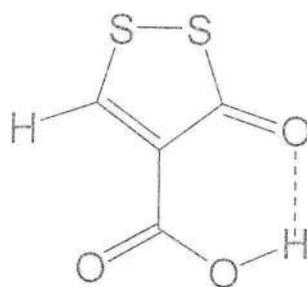
$\log p = 2.56$



$\log p = 2.68$

La comparaison entre les 4-aryl-1,2-dithiole-3-thiones et 4-aryl-1,2-dithiole-3-ones montre que les premières sont plus lipophiles que les 4-aryl-1,2-dithiole-3-ones, l'explication de ce résultat comme nous le proposons est du à l'effet électronique attracteur des dithiolethiones ($\sigma_{p-} = 1.14$) plus élevé que les dithiolones ($\sigma_p = 0.86$) [9]. Malgré le caractère plus électro-négatif de l'atome d'oxygène, celui-ci est moins chargé négativement que le soufre du thiocarbonyle[15]. En conséquence, le carbonyle doit être moins solvate en phase aqueuse que le thiocarbonyle. Selon ce raisonnement, nous avons présumé que les dithiolethiones sont moins lipophiles que les dithiolones, mais l'inverse est vrai, donc la discussion est essentiellement d'ordre de solvant (eau). Nous prenons les caractères d'eau, le moment dipolaire est 1.8 Deby, sa constante diélectrique $\epsilon = 78.5$ [39]. Alors l'eau est polaire mais, en évoquant le caractère protique par la liaison hydrogène.

L'application de la théorie de liaison hydrogène est plus affirmative aux dithiolones que les dithiolethiones, ceci est manifesté à de composé suivant [2].

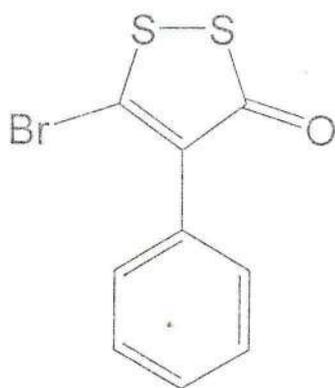


Ce phénomène ne se produit pas dans le cas des dithiolethiones. A l'appui de cet argument, l'existence de liaison hydrogène entre l'eau et le carbonyle conduit à meilleure solubilité des dithiolones que les dithiolethiones en phase aqueuse.

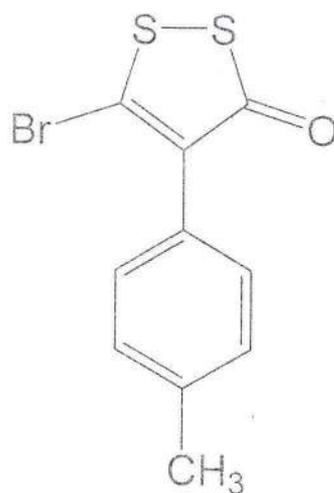
III-pour le 5-aryl-1,2-dithiole-3-thione (4A) nous avons trouvé la valeur de $\log p$ eau/n-octanol =3.82 et s'est avéré que ce genre des composés sont très lipophiles par l'effet de délocalisation de la charge négative augmente, en raison de la plus grande stabilisation de l'anion dans la phase organique [26].

L'accroissement de lipophilie lié à des phénomènes de conjugaison est bien connu [6], comme le cas de 5-p-méthoxyphényl-1,2-dithiole-3-thione.

IV-pour la 5-Bromo 4-aryl-1,2-dithiole-3-one comme première vue nous notons une élévation de $\log p$ selon l'encombrement stérique de 4-aryl.



$\log p = 2.7$



$\log p = 3.437$

Nous passons à l'effet de brome en 5 selon nos calculs semi-empiriques, ces calculs sont réalisés à l'aide du logiciel MOPAC. L'optimisation de la géométrie des composés a été produite avec la méthode PM3[6], les calculs donnent un angle dièdre entre le brome et noyau dithiole égal 180° à conformation plus stable. Donc ce résultat fait l'accroissement de lipophilie par l'effet de conjugaison.

*Si nous comparons la valeur de $\log p$ de (3B) par le $\log p$ de 4,5- diphényl -1,2-dithiole-3-one nous la trouverons moins lipophile que prévu. D'abord les valeurs de $\log p$ exp

2^{ème} PARTIE

ETUDE DE LA RELATION QUANTITATIVE
STRUCTURE-ACTIVITE BIOLOGIQUE DE 1,2-
DITHIOLE-3-THIONES RESULTATS ET
DISCUSSION

Les méthodes de QSAR représentent une extension des études de la relation structure-activité systématiquement réalisées en chimie médicinale à partir du moment où un ensemble de composés a été testé sur une même cible. Avec cette approche, il s'agit d'établir une corrélation entre les variations de propriétés moléculaires, encodées par des descripteurs moléculaires, et de l'activité biologique (ou l'affinité) pour un ensemble de composés.

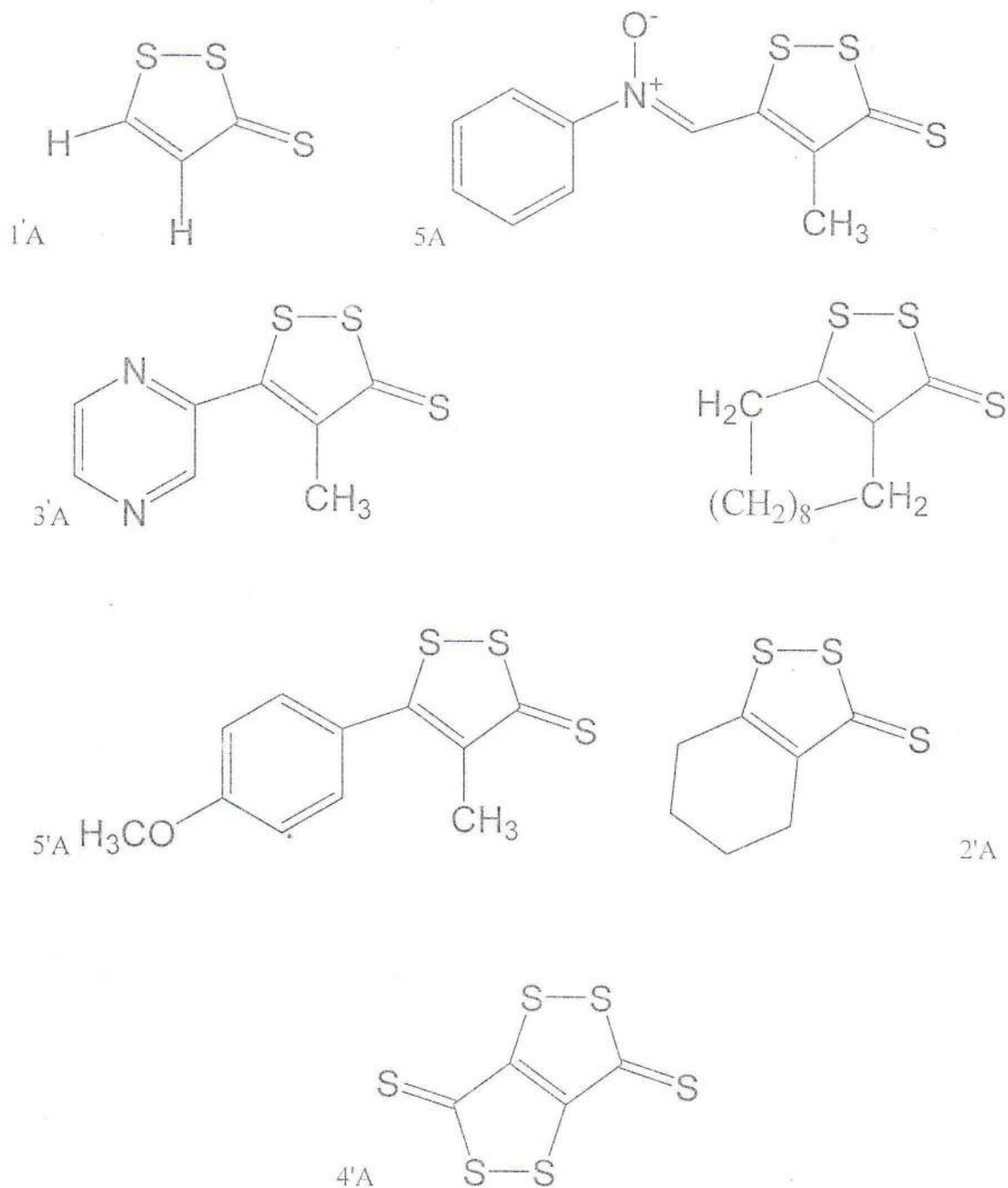
Les approches classiques de type Hansh pour Q.S.A.R utilisent les descripteurs moléculaires qui sont le plus souvent des constantes des substituants, ont des propriétés entières de molécule telles que le $\log p$, des énergies orbitales, ou des propriétés atomiques telles que la charge [37].

Nous mentionnons ici des exemples de QSAR peut être trouvé dans la littérature notamment :

H. Litina et Pontiki ont travaillé aux inhibiteurs de lipoxigénase. Selassie et al ont réalisé d'étude de QSAR sur l'inhibition de la réductase de dihydrofolate de foie de poulet par une série de pyrimidines benzyliques [44].

Dans notre étude nous avons suivi les travaux de M.Bona particulier aux relations quantitatives des activités biologiques de 1,2-dithiole-3-thiones disubstitués en 4 et 5 / $\log p$. M.Bona est choisi l'activité de quinone réductase dans les cellules Hepa 1c1c7. Les valeurs qu'elle a utilisé sont les concentrations (DC_{QR} - $\mu\text{mol l}^{-1}$) en dithiolethiones nécessaires pour doubler l'activité spécifique des quinone – réductase. Egalement la production d'hormone de croissance dans un certain type de cellules (cellules Hepa1c1c7 transfectées par la P41-284 G.H.). Les valeurs quelle a utilisé sont les concentrations (CD_{GH}) exprimées en $\mu\text{mol l}^{-1}$ de dithiolethiones qui doublent la production d'hormone de croissance dans les cellules [6]. Les travaux de M.Bona pour les dithiolethiones disubstituées en 4 et 5 sont montrés dans le tableau III-3:

Les structures des composés étudiés aux corrélations de Q.S.A.R :



Pour tester l'effet de dithiolethiones sur l'activité biologique ($\log 1/C$). Un graphe peut être construit qui relie l'activité biologique ($\log 1/CD_{GH}$ ou $\log 1/CD_{QR}$) avec le $\log p$. Il est maintenant nécessaire de tracer une ligne à travers les points du graphique. La portée de l'équation est donnée par le coefficient de corrélation r^2 .

Tableau III-3: Les résultats de QSAR selon le réf. 6 pour les dithiolethiones disubstituées en 4 et 5.

Composés	Log p	Log 1/CD _{GH}	Log 1/CD _{QR}
1,2-dithiole-3-thione(1'A)	1.58	-0.415	-0.176
4-méthyl 5-(2-pyrazinyl)-1,2-dithiole-3-thione (3'A)	2.79	-0.903	-1.342
4-méthyl 5-p-méthoxyphenyl-1,2-dithiole-3-thione(5'A)	4.10	-1.301	-1.580
[1,2]dithiolo[4,3c]-1,2-dithiole-3-thione(4'A)	1.80	-0.778	-0.342
4,5,6,7-tétrahydro-1,2-benzodithiole-3-thione (2'A)	3.10	-0.929	-0.698

$$\text{Log } 1/\text{CD}_{\text{GH}} = -0.29 (\log p) - 0.087 \dots \dots \text{(IV-1)} \quad (r^2 = 0.876)$$

$$\text{Log } 1/\text{CD}_{\text{QR}} = -0.528 (\log p) + 0.586 \dots \dots \text{(IV-2)} \quad (r^2 = 0.776)$$

Tableau III-3: Les résultats de QSAR selon la réf. 6 pour les dithiolethiones disubstituées en 4 et 5.

Composés	Log p	Log 1/CD _{GH}	Log 1/CD _{QR}
1,2-dithiole-3-thione(1'A)	1.58	-0.415	-0.176
4-méthyl 5-(2-pyrazinyl)-1,2-dithiole-3-thione (3'A)	2.79	-0.903	-1.342
4-méthyl 5-p-méthoxyphenyl-1,2-dithiole-3-thione(5'A)	4.10	-1.301	-1.580
[1,2]dithiolo[4,3c]-1,2-dithiole-3-thione(4'A)	1.80	-0.778	-0.342
4,5,6,7-tétrahydro-1,2-benzodithiole-3-thione (2'A)	3.10	-0.929	-0.698

$$\text{Log } 1/\text{CD}_{\text{GH}} = -0.29 (\log p) - 0.087 \dots \dots \text{ (III -1)} \quad (r^2 = 0.876)$$

$$\text{Log } 1/\text{CD}_{\text{QR}} = -0.528 (\log p) + 0.586 \dots \dots \text{ (III -2)} \quad (r^2 = 0.776)$$

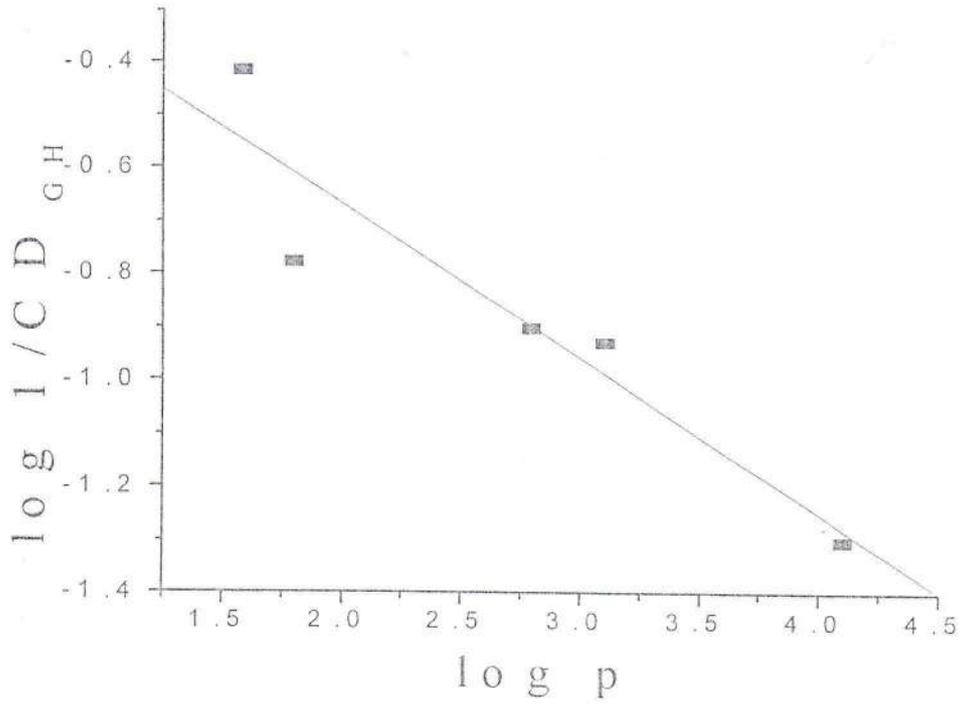


Figure III-3 : $\log 1/CD_{GH} = f(\log p)$

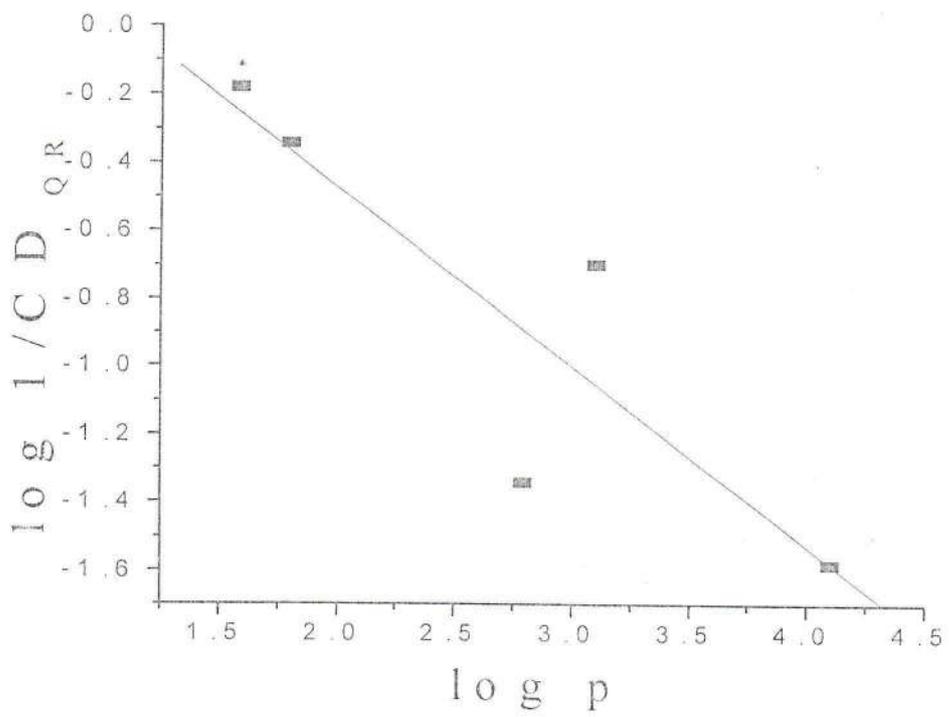


Figure III-4 : $\log 1/CD_{QR} = f(\log p)$

Le choix de composés

Nous nous intéressons au même travail avec l'addition de nouveaux composés qui sont 4,5,6,7,8,9,10,11,12,13 cyclodeca-1,2-dithiole-3-thione(6A) et 4-méthyl 5-phényl nitroso-imino-1,2-dithiole-3-thione après le calcul de leurs activités à partir le travail de M.Bona.

Le choix de ces composés est ainsi :

1- Les composés sont substitués en 4 et 5.

2- L'existence d'un paramètre principal au Q.S.A.R qui est le log p eau/n-octanol.

Le tableau III-2 et les figures III-1, III-2 montrent les résultats :

Tableau III-4: Les résultats de QSAR pour les dithiolethiones disubstituées en 4 et 5.

Composés	Log p	Log 1/CD _{GH}	Log 1/CD _{QR}
1,2-dithiole-3-thione(1'A)	1.58	-0.415	-0.176
4-méthyl 5-(2-pyrazinyl)-1,2-dithiole-3-thione (3'A)	2.79	-0.903	-1.342
4-méthyl 5-p-méthoxyphenyl-1,2-dithiole-3-thione(5'A)	4.10	-1.301	-1.580
[1,2]dithiolo[4,3c]-1,2-dithiole-3-thione (4'A)	1.80	-0.778	-0.342
4,5,6,7-tétrahydro-1,2-benzodithiole-3-thione (2A)	3.10	-0.929	-0.698
4,5,6,7,8,9,10,11,12,13 cyclodeca-1,2-dithiole-3-thione(6A)	6.25	-1.889	-2.714
4-méthyl 5-phényl nitroso-imino-1,2-dithiole-3-thione (5A)	0.76	-0.307	0.184

$$\text{Log } 1/\text{CD}_{\text{GH}} = A (\log p) + B \dots \text{ (III-3)} \quad (r^2 = 0.97)$$

$$\text{Log } 1/\text{CD}_{\text{QR}} = A (\log p) + B \dots \text{ (III-4)} \quad (r^2 = 0.94)$$

L'addition des derniers composés entraîne une amélioration aux corrélations précédentes ce qui est exprimé par l'augmentation du coefficient de corrélation r^2 comparable aux résultats de M.Bona.

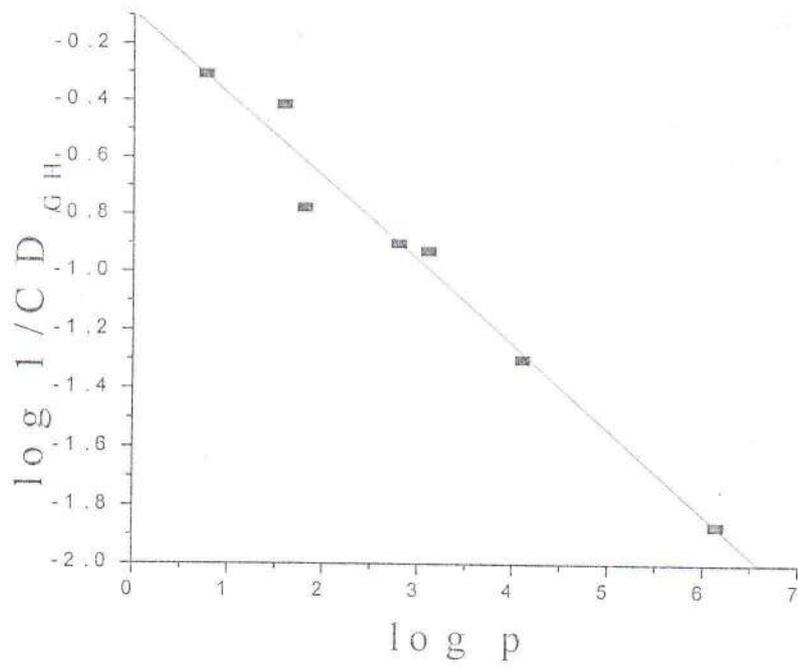


Figure III-5 : $\log 1/CD_{GH} = f(\log p)$

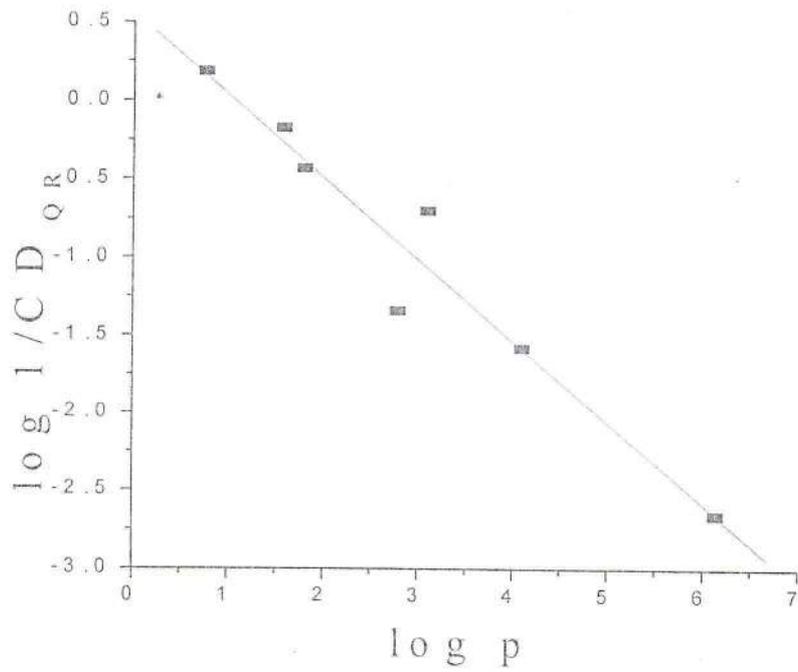


Figure III-6 : $\log 1/CD_{QR} = f(\log p)$

Discussion :

Selon le réf [48] le pouvoir biologique augmente avec le coefficient de partage jusqu'à ce qu'une valeur optima soit atteinte, après il ya une diminution de l'activité biologique, probablement en raison de la solubilité aqueuse limitée [44].

Mais dans notre travail nous avons trouvé le pouvoir biologique diminue avec le coefficient de partage $\log p$ eau/n-octanol.

Hansh et al ont suggéré que les composés pourraient être impliqués dans un processus aléatoire : les molécules moins hydrophobe ont une tendance de rester dans le premier phase lipide. La plupart des interactions de récepteur-drogue constituent une combinaison de liaisons des types ionique, covalente, dipole-dipole, van der waals, et hydrophobique [38].

Pour interpréter le résultat obtenu il faut chercher les propriétés des hormones et d'enzymes. Les enzymes sont des protéines, mais certains doivent leur activité à un groupe prosthétique, que l'on nomme en ce cas coenzyme [17].

Une protéine est un polymère d'assemblage linéaire d'acides aminés unis par des liaisons peptidiques, qui, sous différentes forces faibles, se recroqueville pour devenir biologiquement actif.

En général, dans les protéines globulaires en phase aqueuse, les structures secondaires forment de 40 à 70% de la structure tridimensionnelle. Ce pourcentage correspond à la balance énergétique entre former la protéine la plus petite possible (force hydrophobe) et placer les acides aminés polaires le plus à l'extérieur possible (force électrostatique).

Idéalement, la protéine globulaire en milieu aqueux n'offrira à sa surface que des résidus chargés ou polaires et cachera tous ses résidus hydrophobes. Un véritable milieu sans eau existera à l'intérieur de la protéine [45].

La plupart des petits ligands agissant en tant qu'on pense des drogues à ces cibles pour lier dans la poche hydrophobe qui est existée dans la membrane biologique.

La poche hydrophobe est formée à partir des acides aminés. Celle-ci est composée d'un volume libre (pouvant contenir de l'eau ou un inhibiteur) qui est connecté avec le solvant par trois orifices. La poche a une plus grande surface hydrophile qu'hydrophobe [46].

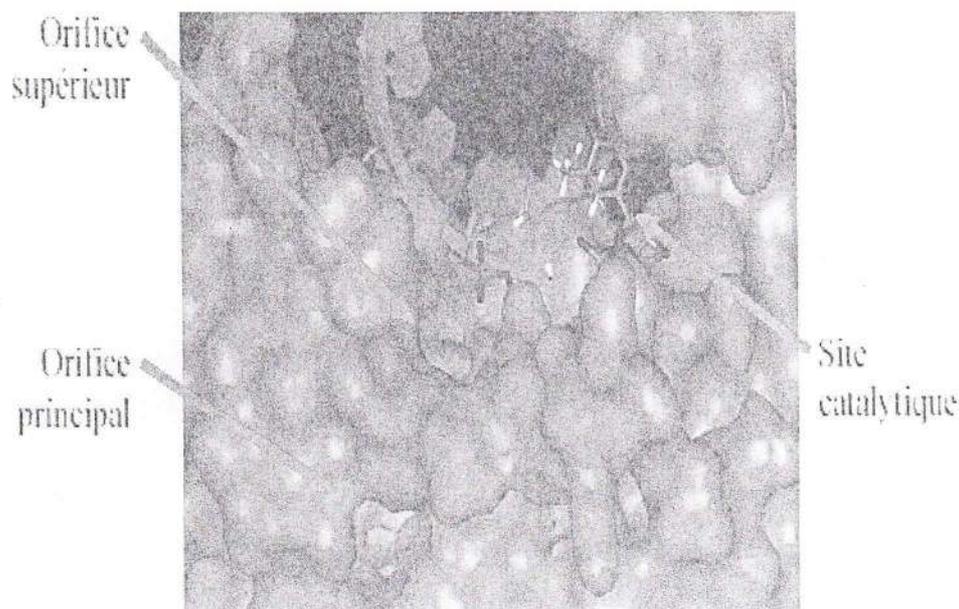


Figure III-7: position des orifices supérieur et principale et le site catalytique dans la poche hydrophobe [46].

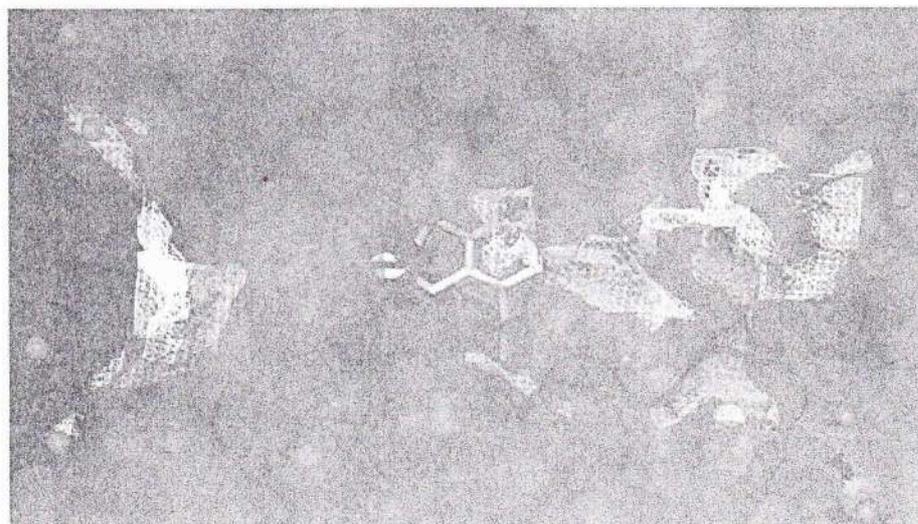


Figure III-8 : les zones hydrophobes (en bleu, énergie d'interaction inférieure à -1 kcal/mol) et hydrophiles (en rose, énergies inférieures à -9 kcal/mol, en blanc inférieures à -6 kcal/mol), résolution 0.33 \AA . En jaune, l'inhibiteur MKC-442 co-cristallisé. En évaluées. Le site catalytique se situerait sur la gauche de l'image. vert, les coins de la boîte dans laquelle les énergies sont évaluées . Le site catalytique se situerait sur la gauche de l'image [46].

Dans les milieux biologiques les molécules polaires, s'entourent de molécules d'eau. Il peut s'établir des liaisons hydrogènes entre des molécules d'eau et ces molécules, les sites donneurs de proton interagissent avec l'atome d'oxygène de l'atome d'eau et les sites accepteurs de proton avec l'atome d'hydrogène [47].

La structure de la molécule de 4-méthyl 5-phényl nitroso-imino-1,2-dithiole-3-thione (5A) contient des sites accepteurs de protons en conséquence il peut former des liaisons hydrogènes avec l'atome d'hydrogène d'eau. En outre ces sites sont moins empêchés stériquement en effet le 4-méthyl 5-phényl nitroso-imino-1,2-dithiole-3-thione (5A) a plus d'énergie d'hydratation alors plus active [48].

Et l'inverse pour le 4,5,6,7,8,9,10,11,12,13 cyclodéca-1,2-dithiole-3-thione(6A) qui est moins active.

Cette étude reste comme un essai insuffisant à cause du nombre insuffisant des molécules, ainsi que la grande différence de structure.

Conclusion

*L'analyse par Chromatographie sur Couche Mince (CCM) nous a permis de constater que : Les indices de rétention des 4-aryldithiolethiones sont supérieurs à ceux des 4-aryldithiolones.

*Les résultats obtenus par la méthode expérimentale de « shake flask » et les calculs théoriques de $\log p$ eau/n-octanol sont très appropriés.

*La valeur expérimentale de coefficient de partage de 4,5,6,7,8,9,10,11,12,13 cyclodeca-1,2-dithiole -3-thione est très loin au valeur théorique, raison pour laquelle nous avons besoin d'une méthode plus efficace : la CLHP de partage à polarité de phase inversée (RP-HPLC).

*Les corrélations $\log 1/CD_{GH} = f(\log p)$ et $\log 1/CD_{QR} = f(\log p)$ après l'addition de deux composés 4,5,6,7,8,9,10,11,12,13 cyclodeca-1,2-dithiole-3-thione et 4-méthyl 5-phénylnitroso-imino-1,2-dithiole-3-thione sont très significatives.

CONCLUSION
GENERALE

Dans ce travail nous avons étudié :

I-le log p eau/n-octanol de quelques dithiolethiones et leurs dérivés correspondants (dithiolones, imine, brome, nitrone) par deux méthodes expérimentales (UV-Visible et CLHP) avec une méthode théorique, les résultats obtenus montre que :

-Les dithiolones sont moins lipophiles que les dithiolethiones

-Le log p augmente avec la taille d'aryle dans le cas de dithiolethione ou dithiolones qui sont substituée par un aryle en position 4. Et cette augmentation est due à l'empêchement stérique.

-Dans le cas de 5 aryle dithiolethiones, le log p est plus élevé que les dithiolethiones substituée en 4 due à l'effet de conjugaison.

-Les valeurs de log p des dérives bromes, imine, nitrone sont nouvellement déterminées expérimentalement :

-Pour les composés de brome nous avons trouvé une bonne corrélation entre les valeurs expérimentales et théoriques.

-L'imine montre que le composé est très lipophile.

-Pour le nitrone nous avons déterminé son coefficient de partage qui est représenté dans cette étude est le moins lipophile et nous attribuons ce résultat au fonction nitroso est ionisable.

-Nous avons, ensuite, étudié le log p des 4,5-dialkyldithiolethiones et nous atteints au lipophilie augmente avec l'augmentation de nombre de méthylène.

A la lumière de ces résultats, on peut dire qu'il y a plus une cohérence entre les valeurs expérimentales et théoriques.

II-Nous avons testé les relations quantitatives activités biologiques de 1,2-dithiole-3-thiones substituées en 4 et 5 / log p. Les activités biologiques sont l'activité de quinone réductase dans les cellules Hepa 1c1c7. Egalement la production d'hormone de croissance dans un certain type de cellules (cellules Hepa1c1c7 transfectées par la P41-284 G.H.).

Les meilleures équations de régression linéaire sont les (III-3) et (III-4) avec ses coefficients de corrélation sont respectivement: $r^2 = 0.97$, $r^2 = 0.94$.

A partir de ces résultats nous le proposons qu'il faut synthétiser les 1,2-dithiole-3-thiones les plus souvent nouvelles, et plus hydrophiles pour faciliter la détermination du $\log p$ eau/n-octanol et l'opération de division entre les compartiments biologiques.

Ce travail constitue une contribution à l'étude de lipophilie de dithiolethiones et leurs dérivés correspondantes.

Bibliographie

- [1] -
- a- P. S. Landis, *Chem. Rev.*, 1965, 65, 237.
- b- N. Lozac'h et J. Vialle, *The Chemistry of Organic Sulfur Compounds*, 1966, 2, 257.
- [2]- M. Chollet, Thèse de Doctorat de l'université de Rennes 1, 1997 N^o 178.
- [3]- A. R. Katritz Ky, *Advances in heterocyclic Chemistry*, Ed. Academic Press, New york, 1982, 107-113.
- [6]- M. Bona, Thèse de Doctorat de l'université de Rennes 1, 1995 N^o 1359.
- [7]-P. Duchowincz et E. B. A. Castro, *Acta Chim. Solv.*, 2000, 47, 284.
- [8]- N. C. Santos, *BioChemica et Biophysica Acta*, 2003, 1612, 123.
- [9]- M. Saïdi, Thèse de Doctorat de l'université de Rennes 1, 1988 N^o 239.
- [10]- L. E. Tewerdok, S. J. Rembish et M. A. Trush, *J. Toxicol Appl Pharmacol.*, 1992, 112(2), 273-281.
- [11]- L. Tuhacek, Undergraduation Research-University of Florida, 2000-2001.
- [12]-Peter J. O'Dwya et al., *J. Clinical Cancer*, 2000, 6, 4692-4996.
- [13]- D. J. Ayung, F. K. Kessler et J. K Ritter, *J. Mol Pharm.*, 2003, 63(1), 119-127.
- [14]- W. Kim et K. S. Gates, *Biochemistry*, 1996, 35, 1768-1770.
- [15]- W. Gans Robert, J. Marjorieã et L. Lehninger Albert, *Journal of Biological Chemistry*, 1976, 251(14), 4442.
- [16]- *J. Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 1993, 90(9), 3953-3957.
- [17]- C. Th. Pedersen, Harwood Academic Publishers GmbH, 1995, 16, 173-213.
- [19]- G. Dollo, *J. Pharmaceutical Sciences*, 2000, 88(1), 889-885.
- [20]- M. Chollet, B. Legouin et J. L. Burgot, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1998, 2228-2229.
- [21]- T. Hanai, *J. Analytical Sciences*, 2001, 17, 2001-1217.
- [22]- D. C. Scott et J. W. Clymer, *Pharmaceutical Technology*, Nov. 2002.
- [23]- R. Kaliszant, P. Haber, T. Baczek et D. Siluk, *J. Pure Appl. Chem.*, 2001, 73(9), 1465.
- [24]- F. A. de lima Ribeiro et M. M. C. Ferreira, *J. Molecular Structure (Theochem.)*, 2003, 663, 111.
- [25]- I. Harold et J. Zeliger, *J. Archeves of Environmental Health*, Jan. 2003.
- [26]- G. Bouchard et al., *Chem. Eur. J.*, 2002, 8(15), 348.

- [27]-B. V. Kilian et al., *Braz. J. Chem. Eng.*, 2000, 17(1).
- [28]- K. Fujimoto et al., *FEBS Letters*, 446, 1999, 115.
- [29]- H. Chuman, A. Mori et H. Tanaka, *J. Analytical Sciences*, 2002, 18, 1015.
- [30]- S. Lotfollah et al., 2003, 11(2).
- [31]- N. C. Saha, N. Bhattacharjee, G. Basak et A. Lahiri, *J. Chem. Eng. Data*, 1963, 8, 405-408.
- [32]- H. Rienhardt et J. Rydberg, *Acta. Chem. Scand*, 1969, 23, 2773-2780.
- [33]- S. S. Davis, G. Tomlison, E. Harrison et G. Dearden, *Chem. Ind.* 1967 52, 677-683.
- [34]- P. J. Peruzzo, D.J. G. Marino, E. A. Castro et A. A. Toropov, *Internet Electronic Journal of Molecular Design*, 2003, 2(5), 334.
- [35]- F. F. Cantwell et H. Y. Mohammed, *Anal. Chem.*, 1979, 51, 218-223.
- [36]- E. Tomlison, *J. Pharm. Sci*, 1982, 71, 602-604.
- [37]- R. Lewis David, *Tripos Technical Notes*, 1997, 1(5), 1-7.
- [38]- P. Arnaud, Chimie organique cours, Edition DUNOD, Paris, 1997, 244.
- [39]- S. Blaidi, M. Omari, T. Lanez et A. Dibi, *J. Soc. Alger-Chem.*, 14(1), 36.
- [40]- K. Royet et A. Saha, *Internet Electronic Journal of Molecular Design*, 2003, 2(5), 289.
- [41]- R. F. Rekker et H. M. de Kort, *Eur. J. Med. Chem.*, 1979, 14(6), 479.
- [42]- C. Hansh et J. A. Leo, Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology. Ed. John and Sons, New York, 1973, 219.
- [43]- E. Fabritius, La Réaction Chimique Tome II., Ed. MARKING, Paris, 1991, 7-8.
- [44]- T. Litman et al., *Biochimica et Biophysica Acta*, 1361, 1997, 167.
- [45]- Pierre Jean L'Heureux, Thèse de Doctorat de l'université de Montréal, 2202.
- [46]- C.D. Selassie, *Burger's Medicinal Chemistry and Discovery*, 2003, 1, 3-28.
- [47]- Patrick Seuret, Thèse de Doctorat de l'université de GENÈVE, 2003 .
- [48]- Kehl, N.L.; Jeffrey, G. A., - *Acta cryst.*, 1958, 11, 813

المراجع بالعربية

- [4] - م. دقموش ، رسالة الماجستير ، كيمياء عضوية تطبيقية . جامعة ورقلة (2003)
- [5]- ز. غياية زينب ، رسالة الماجستير ، كيمياء عضوية صناعية . جامعة ورقلة (2004)
- [18]- زواري احمد رشيدة ، رسالة الماجستير ، كيمياء تحليلية و مراقبة البيئة . جامعة ورقلة (2005)

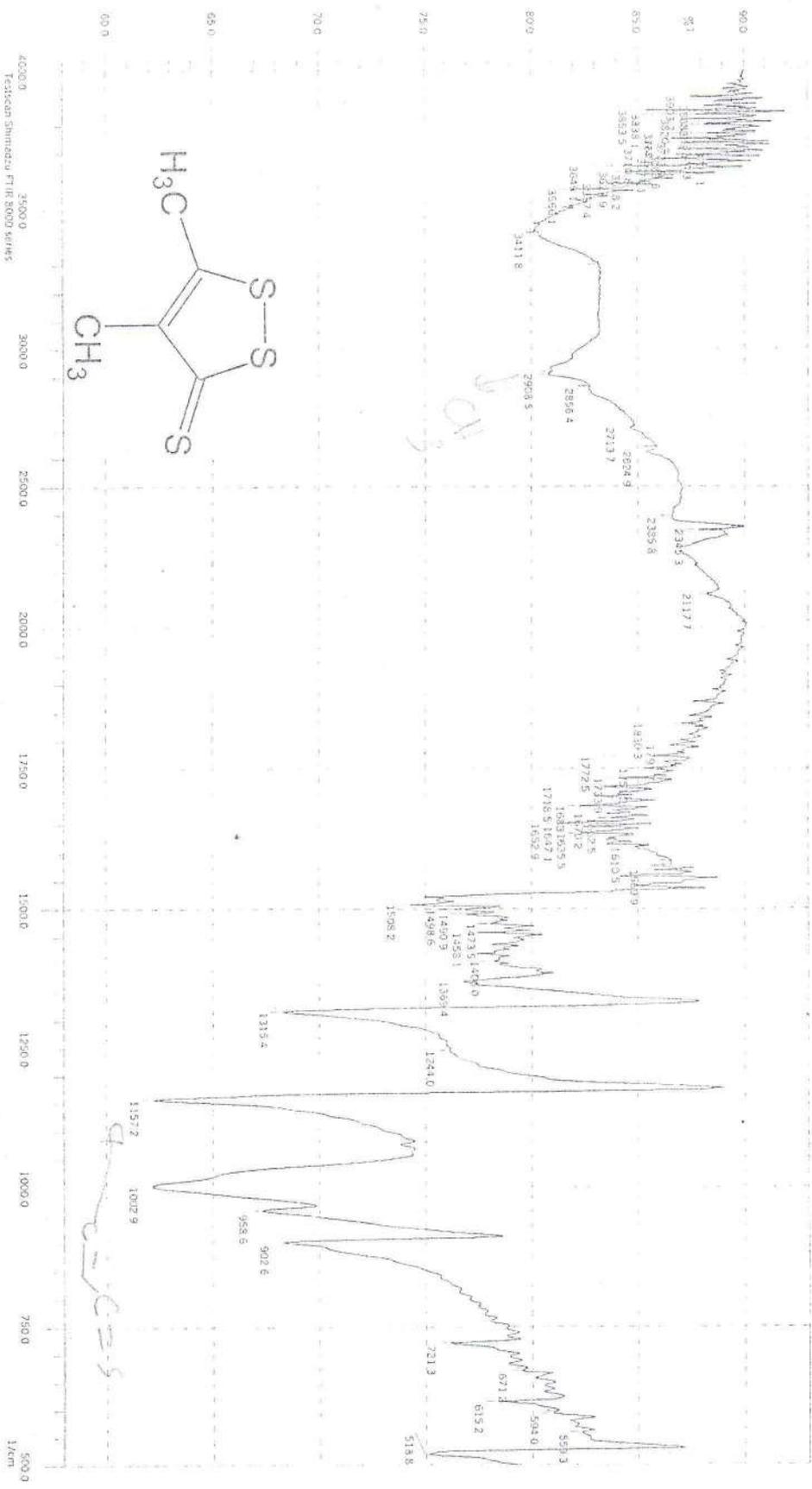


Figure I-1 : spectre de FT-IR de 4,5-diméthyl-1,2-dithiole-3-thione

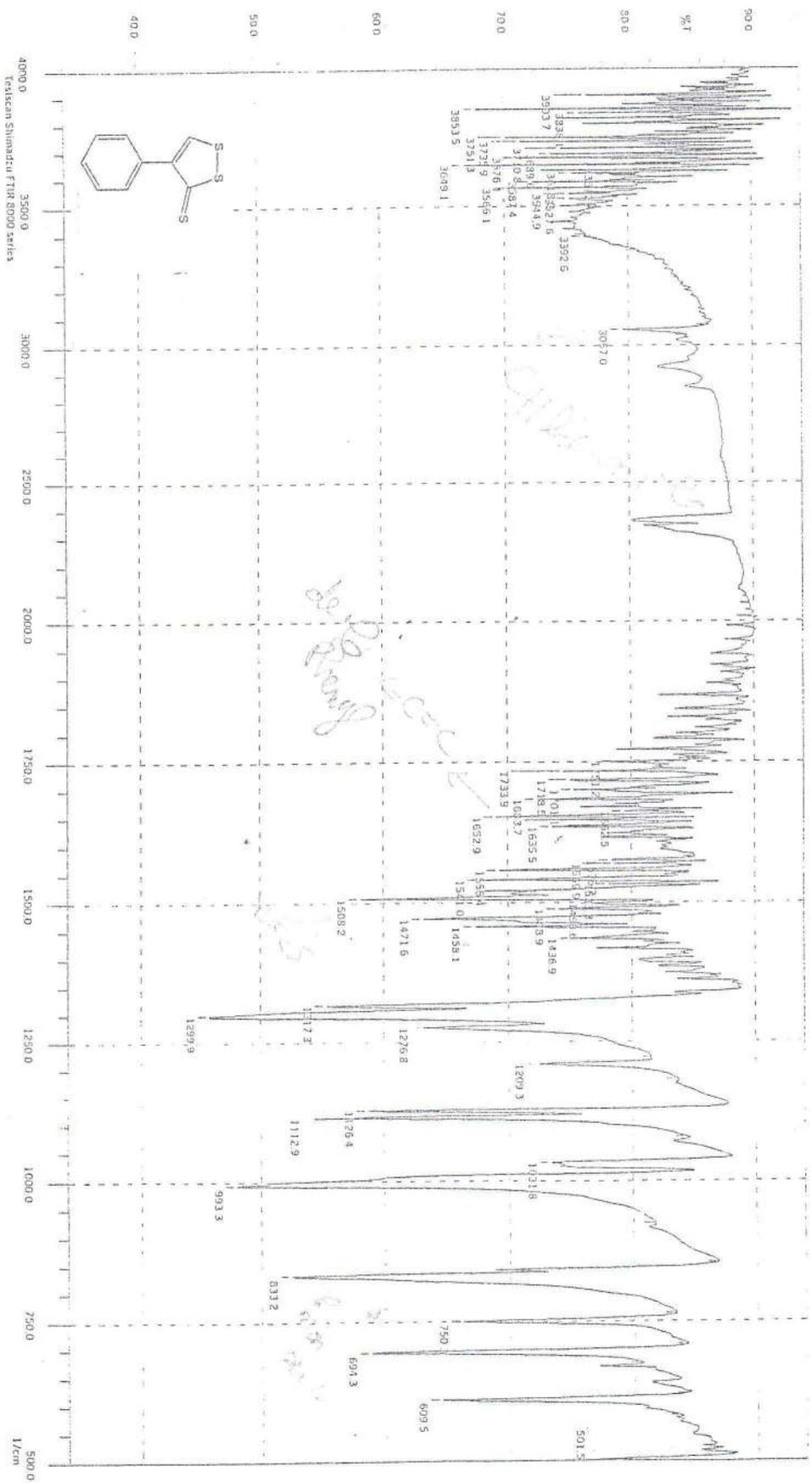


Figure I-3 : spectre de FT-IR de 4-p-tolyl-1,2-dithiole-3-thione

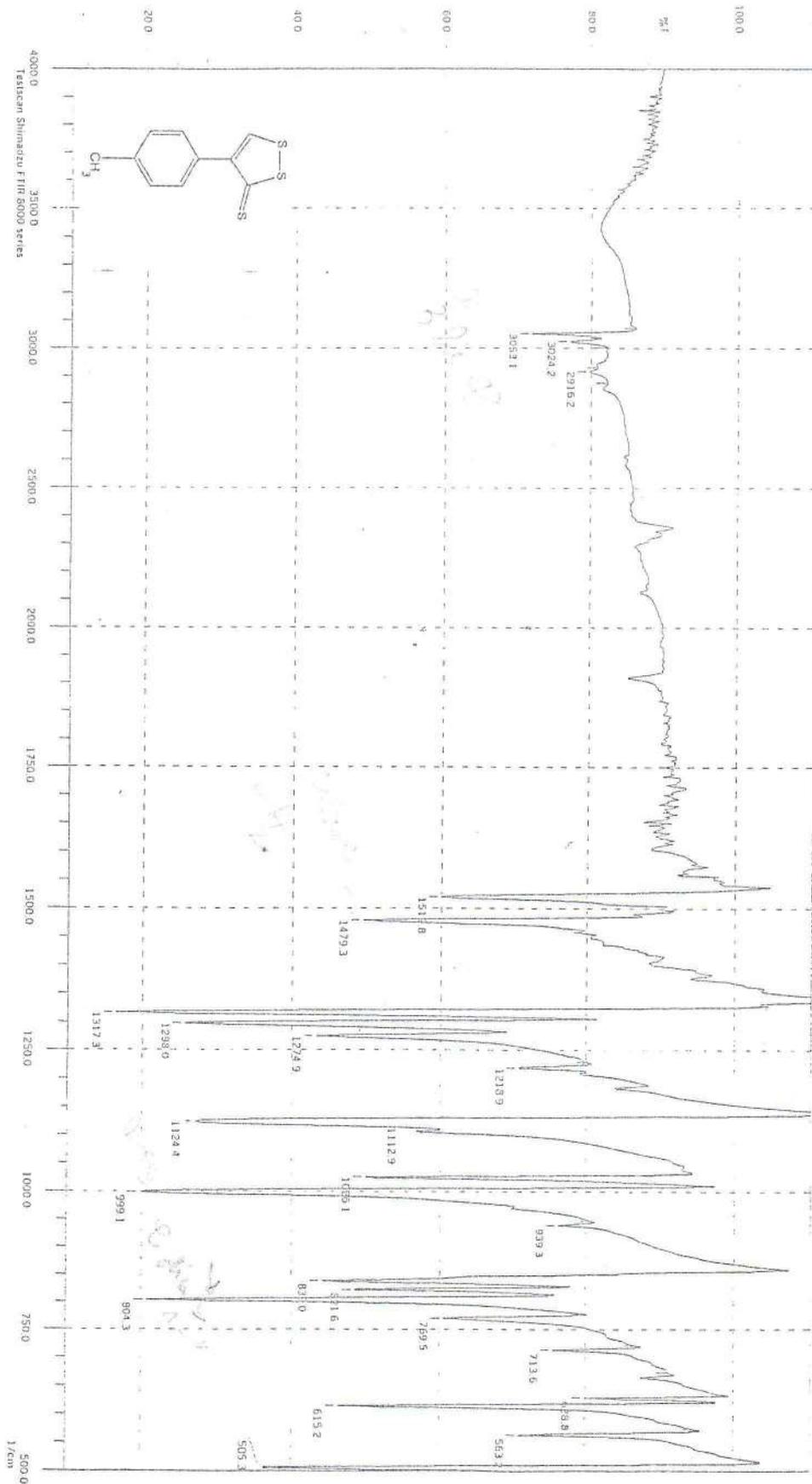
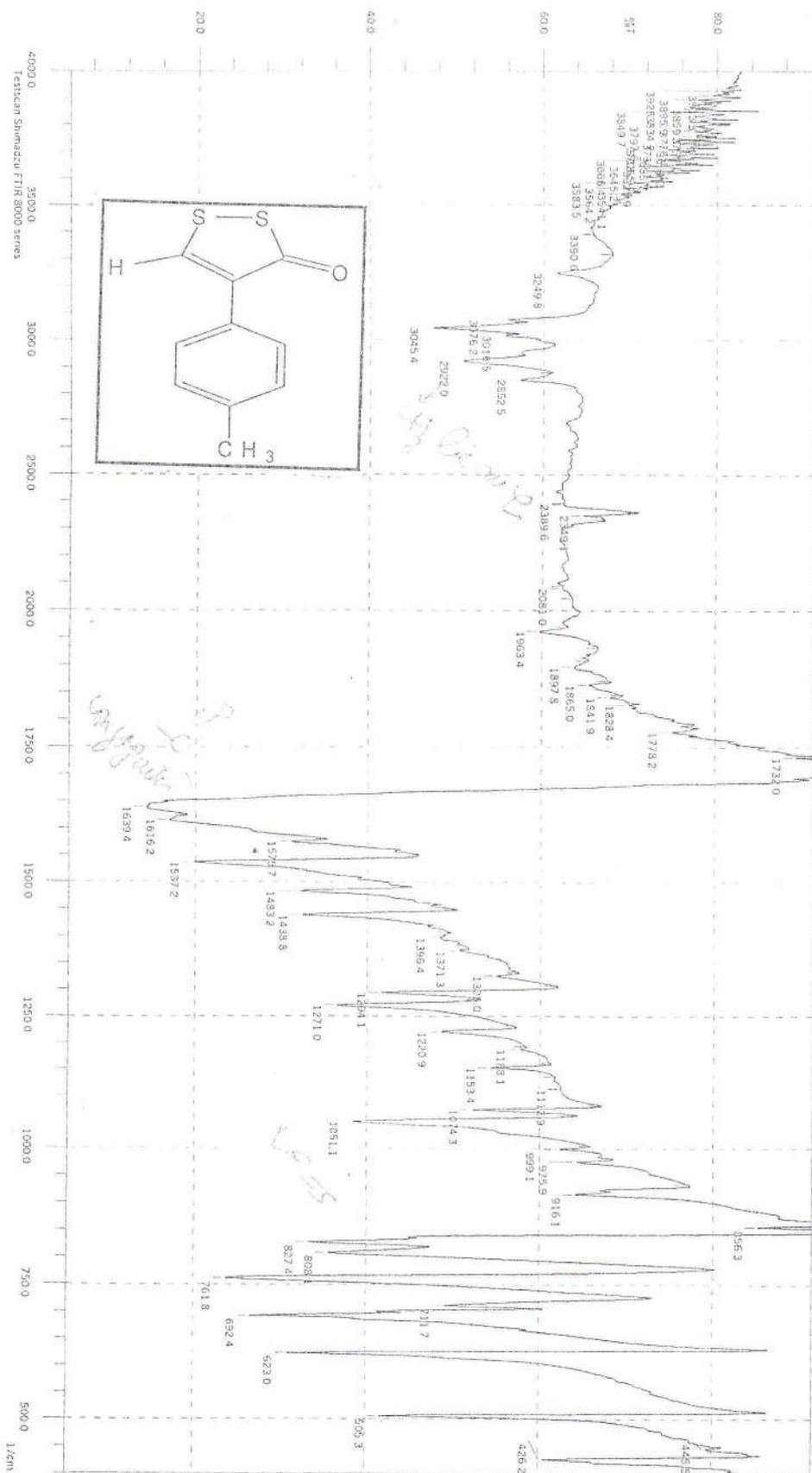


Figure I-2 : spectre de FT-IR de 4-phényl-1,2-dithiole-3-thione



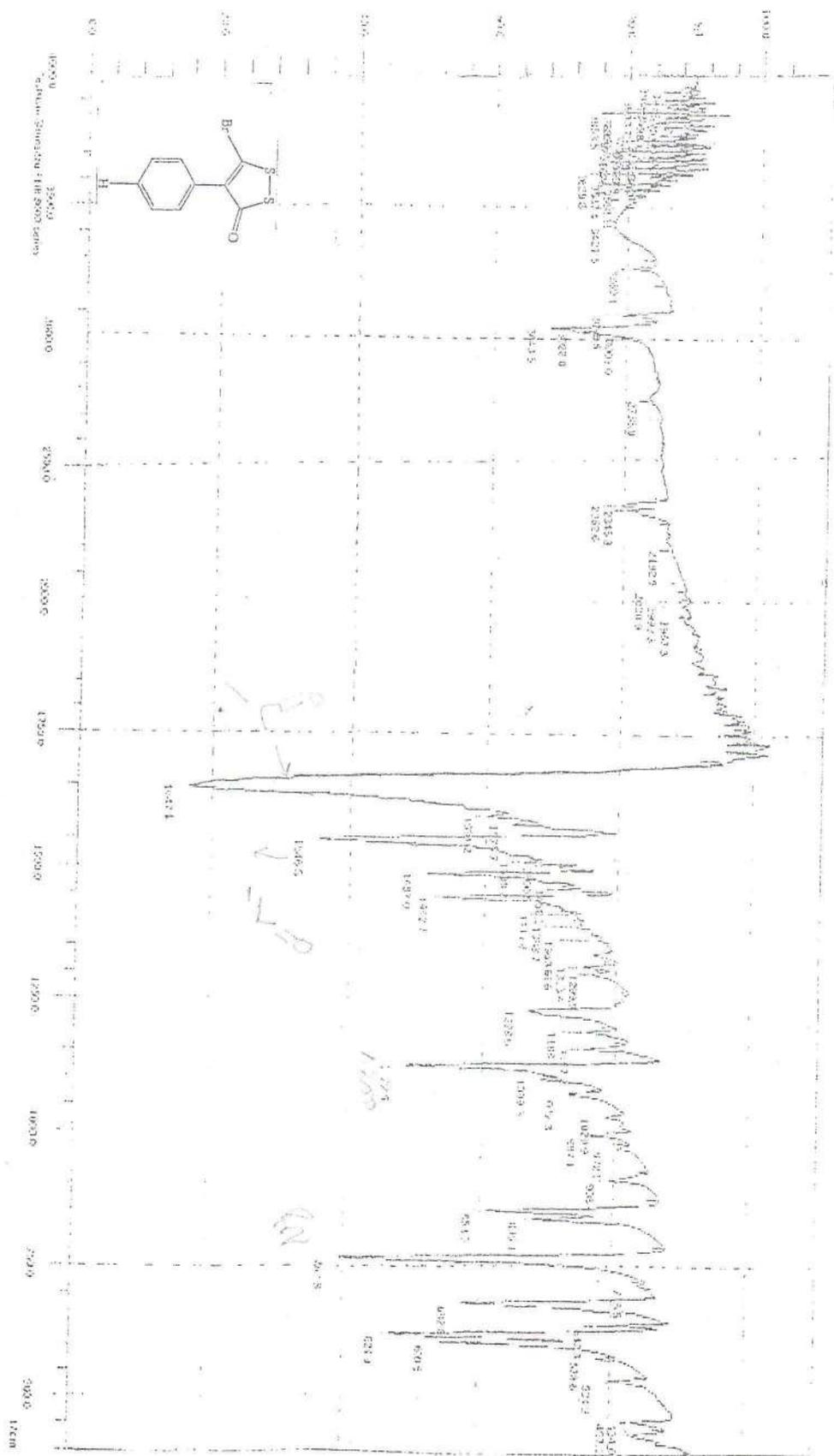


Figure I-6 : spectre de FT-IR de 5-Bromo 4-phényl-1,2-dithiole-3-one

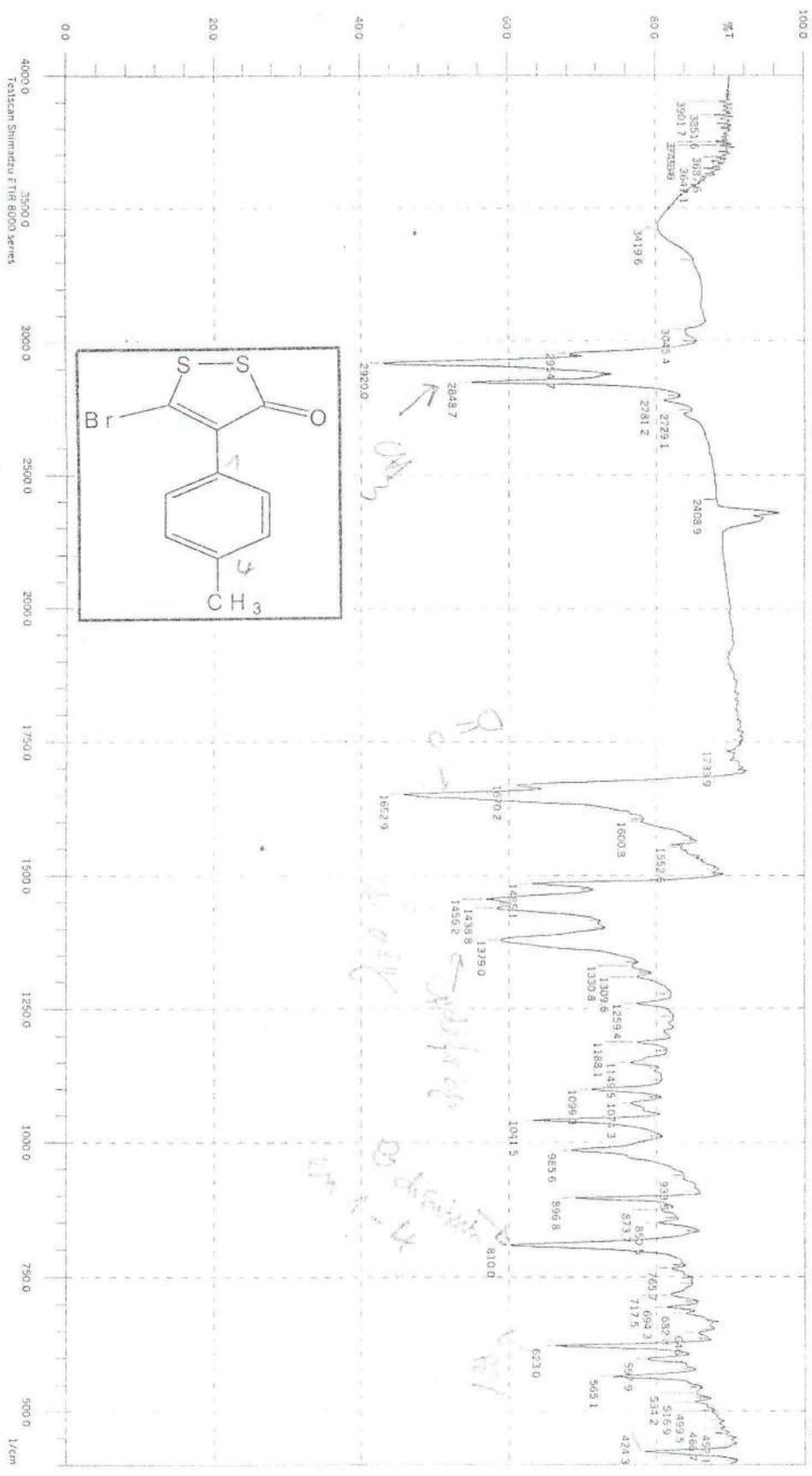


Figure I-7 : spectre de FT-IR de 5-Bromo 4-p-tolyl-1,2-dithiole-3-one

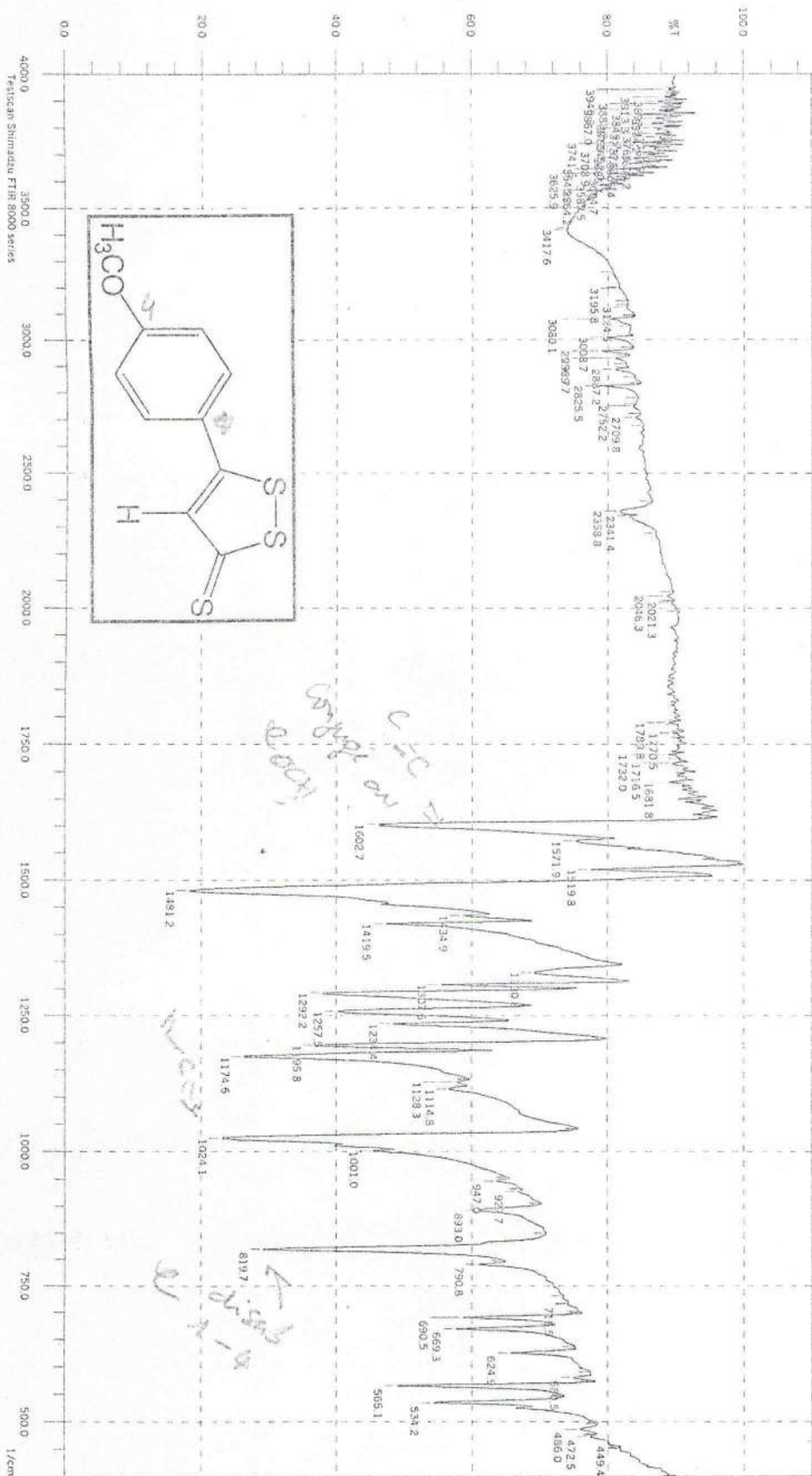


Figure I-8 : spectre de FT-IR de 5-p-méthoxyphényl-1,2-dithiole-3-thione

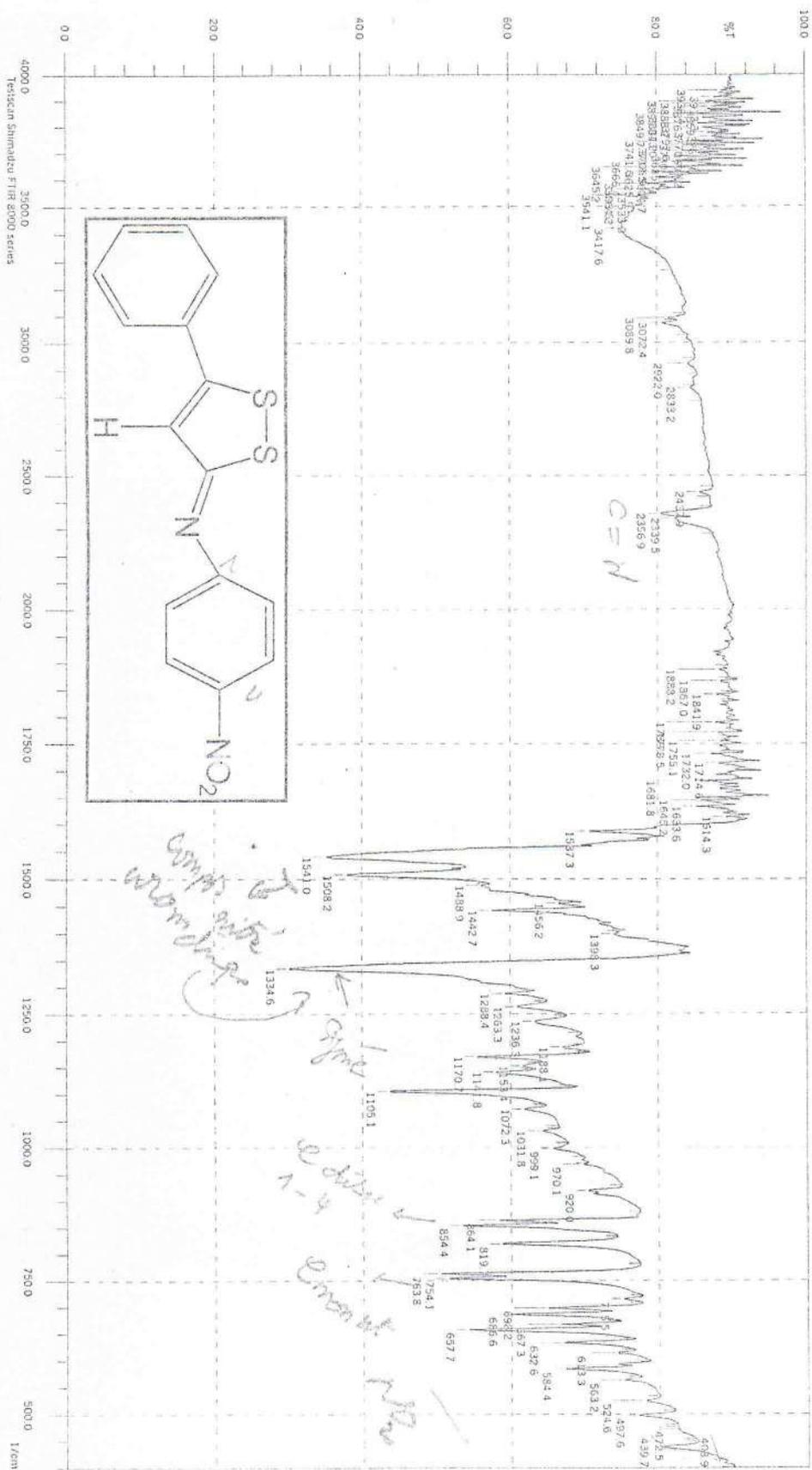


Figure 1-9 : spectre de FT-IR de N-p-nitrophenyl-5-phényl-1,2-dithiole-3-imine

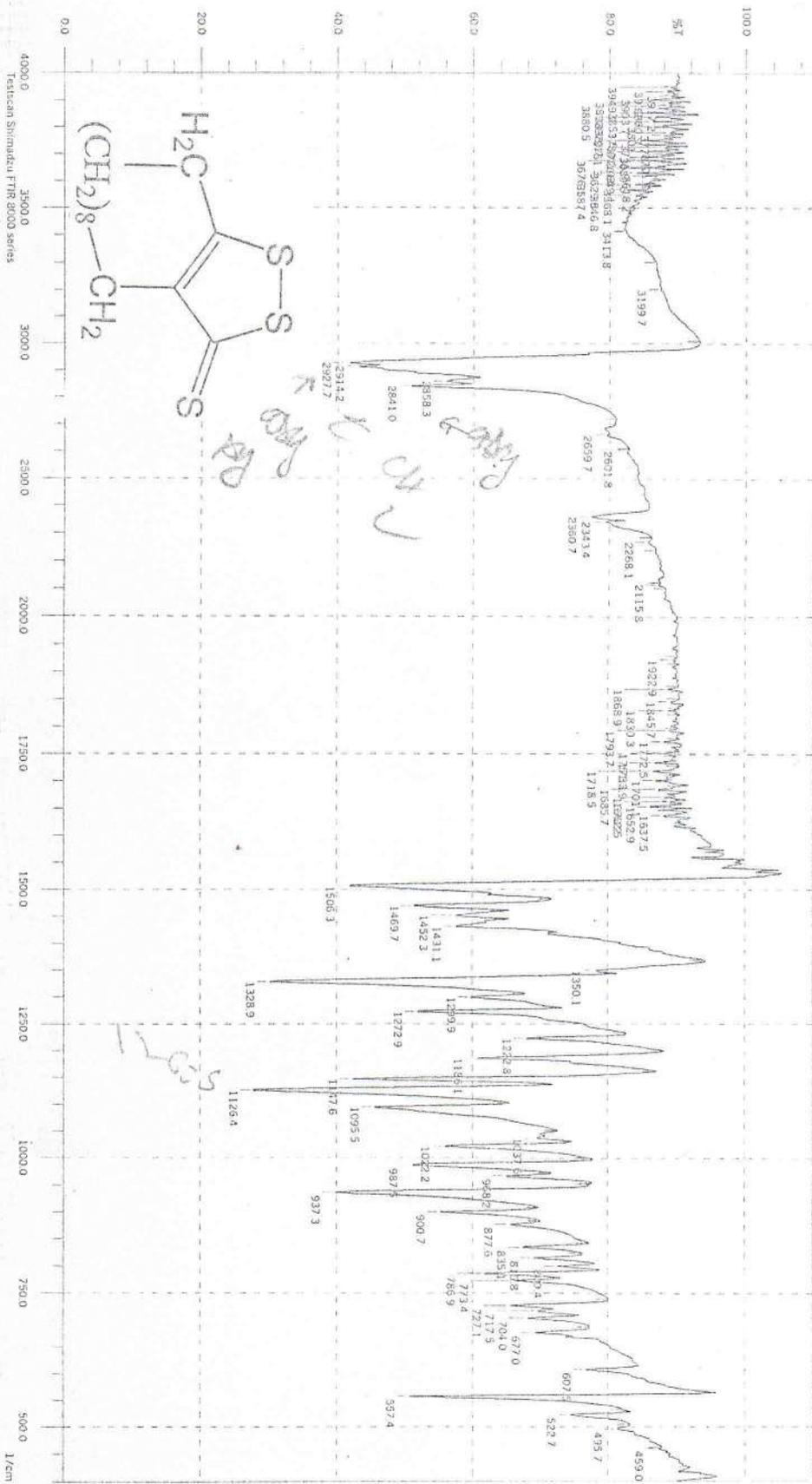


Figure I-10: spectre de FT-IR de 4,5,6,7,8,9,10,11,12,13 cyclododeca-1,2-dithiole-3-thione

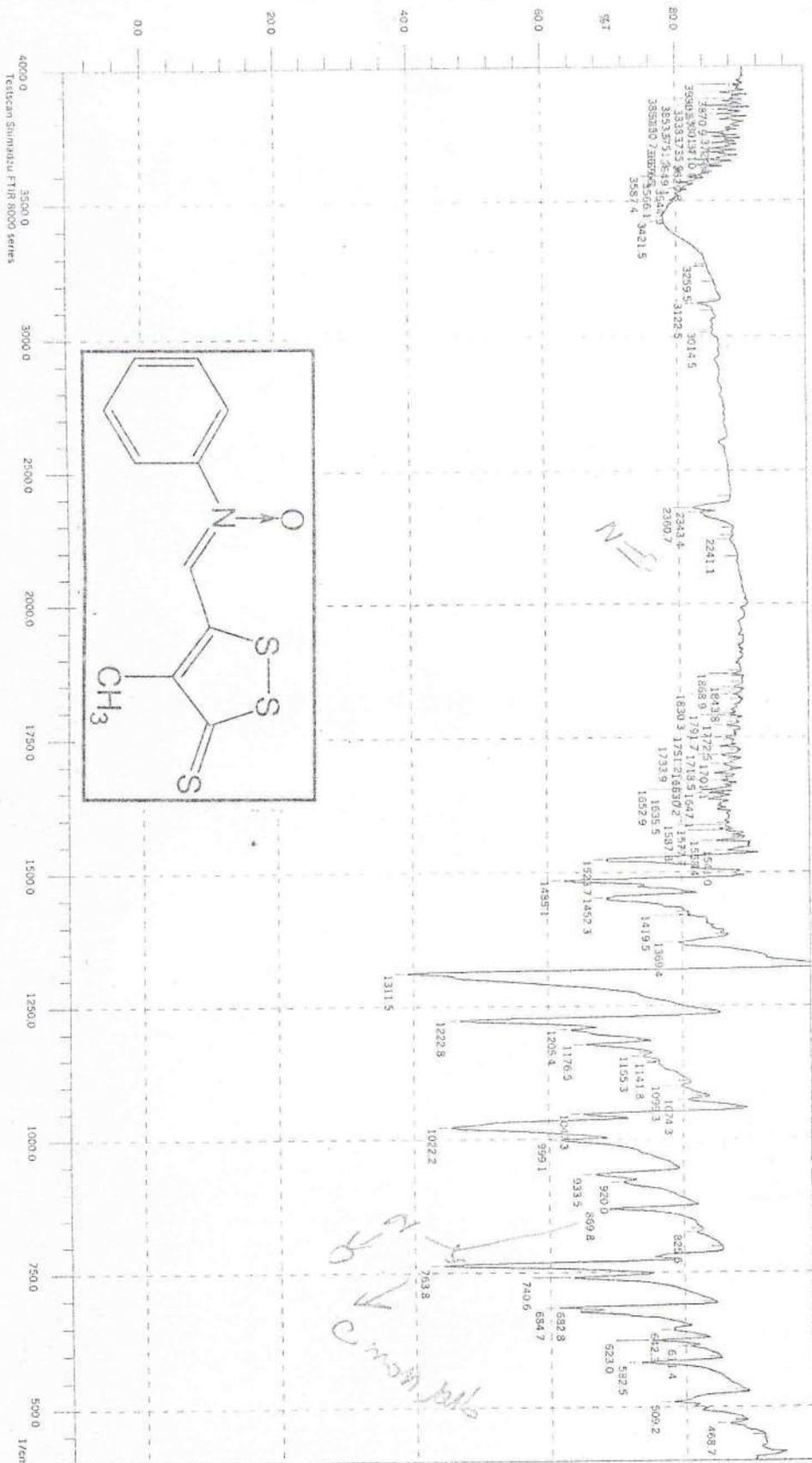


Figure I-11: spectre de FT-IR de 4-méthyl 5-phényl nitroso-ininométhyl-1,2-dithiole-3-thione

Résumé

L'objectif de notre travail est de déterminer le facteur de lipophilie qui est exprimé par le coefficient de partage p eau/n-octanol du 1,2-dithiole-3-thiones et quelques dérivés correspondants. Les dithiolethiones sont des hétérocycles sulfurés, moins solubles en phase aqueuse ont des propriétés chimioprotectrice contre certains types de cancers. La détermination du log p eau/n-octanol de quelques dérivés de dithiolethiones (dithiolones, nitrone, imine, bromés) a été réalisé par deux méthodes expérimentales UV-visible et CLHP selon la procédure de la méthode classique «shake flask» et pour confirmer les résultats obtenus nous avons adopté une méthode théorique permettant de calculer les valeurs de log p eau/n-octanol.

Les résultats ont montré que :

- les dithiolones sont plus hydrophiles que les dithiolethiones.
- les valeurs de log p des dérivés bromés, imine, nitrone sont nouvellement déterminées expérimentalement et nous avons trouvé une bonne concordance entre les valeurs théoriques et expérimentales.

Les valeurs trouvées de log p ont mis en évidence dans l'étude de Q.S.A.R., le meilleur modèle de QSAR ($r^2_{GH} = 0.97$, $r^2_{QR} = 0.94$).

Les mots de clés : dithiolethiones, dithiolones, n-octanol, Q.S.A.R.

Abstract:

The objective of our work is to determine the factor of lipophilicity which is expressed by the partition coefficient p water/n-octanol of 1,2-dithiole-3-thiones and some corresponding derivatives.

The dithiolethiones are sulfuric heterocycles, less soluble in aqueous phase have properties chemioprotector against certain types of cancers. The determination of the log p of some derivatives of dithiolethiones (dithiolones, nitrone, imine, bromes) were carried out by two experimental methods UV-VIS and HPLC according to the procedure of the traditional method «shake flask» and are confirmed the results by using a theoretical method for calculating the values of log p.

The results showed that .

- The dithiolones are more hydrophils than the dithiolethiones.
- The values of log p of derivatives bromes, imine, nitrone are lately given in experiments and we found a good agreement between the theoreticals values and expérimentales.

The values found of log p underlined in the study of Q.S.A.R , the best QSAR model ($r^2_{GH} = 0.97$, $r^2_{QR} = 0.94$).

Key word: dithiolethiones, dithiolones, n-octanol, Q.S.A.R

المخلص:

الهدف من عملنا هو تحديد معامل محب الدسم الذي يعبر عنه بمعامل التقسيم p ماء/ن-اكتانول لمركبات ثنائي ثيول ثيون وبعض مشتقاتها. إن ثنائي ثيول ثيون هي مركبات حلوقية متغايرة كبريتية قليلة الذوبان في الطور المائي لها خصائص حماية كيميائية ضد بعض أنواع السرطانات. تحديد log p لبعض مشتقات ثنائي ثيول ثيون (ثنائي ثيول ون، نترون، ايمين، بروم) أجريت بطريقتين تجريبتين: أشعة فوق البنفسج-مرئي و كرماتوغرافيا سائل ذات أداء عالي حسب أسلوب الطريقة الكلاسيكية «shake flask». و للتأكد من النتائج المحصل عليها استعملنا طريقة نظرية تسمح بتحديد قيم log p. النتائج أعطت أن:

- المركبات ثنائي ثيول ون هي أكثر محبة للماء من ثنائي ثيول ثيون
- قيم log p للمشتقات (نترون، ايمين، بروم) حسب تجريبنا لأول مرة ووجدنا توافق كبير في النتائج التجريبية و النظرية. قيم log p التي وجدناها أدخلت في دراسة Q.S.A.R و التي أعطت احسن نتيجة وصلت إلى:
($r^2_{GH} = 0.97$, $r^2_{QR} = 0.94$)

الكلمات الدالة:

ثنائي ثيول ثيون، ثنائي ثيول ون، ن-اكتانول، Q.S.A.R.