

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
جامعة باجي مختار - عنابة

Badji-Mokhtar-University
Annaba



Université Badji-Mokhtar-
Annaba

FACULTE DES SCIENCES
DEPARTEMENT DE CHIMIE

THESE

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de DOCTORAT en Sciences

Option : Chimie Organique

Par Mme. Khadidja OTMANE RACHEDI-BOUHARIS

Etude théorique (DFT, POM et Docking) de nouveaux dérivés de phosphonate et sulfonamide

Soutenue le : 01 / 10 / 2020

Devant le jury composé de :

Mr. Messaoud LIACHA	Président	Pr. Université Badji-Mokhtar	Annaba
M ^{me} Malika BERREDJEM	Directrice de thèse	Pr. Université Badji-Mokhtar	Annaba
M ^{me} Fatiha BENAMIA	Examinatrice	Pr. Université Badji-Mokhtar	Annaba
Mr. Achour SERIDI	Examineur	Pr. Université 8 mai 1945	Guelma
Mr. Abdelatif MESSAOUDI	Examineur	Pr. Université Hadj-Lakhdar	Batna
M ^{me} . Linda SOUIKI	Examinatrice	Pr. Université 8 mai 1945	Guelma

Année universitaire : 2019-2020

Dédicace

Je dédie ce modeste travail :

A l'esprit de celui qui a fait de moi ce que je suis, mon père Comment t'oublier ? ta bonté, tes sacrifices, ton encouragement et tes prières reste encore gravés dans ma mémoire, j'imagine quelle serait ta joie aujourd'hui, j'aurai voulu que tu assiste à ma réussite, Dieu en a décidé autrement. Que Dieu t'accorde la paix éternelle et t'accueille dans son paradis.

A la chandelle de ma vie, ma mère, pour ses sacrifices, sollicitudes, encouragement et prières tout au long de ma vie. Que Dieu vous accorde santé et longue vie.

A ma belle mère, Vous m'avez toujours aidé attentivement et inlassablement, vous m'avez toujours considérée comme une de tes filles, merci pour tous. Que Dieu vous accorde santé et longue vie.

A mon marié qui n'a jamais cessé de me soutenir et de m'épauler. Tu me voulais toujours le meilleur. Je remercie le bon dieu qui a croisé nos chemins. Aucun mot ne pourrait exprimer ma gratitude, mon amour et mon respect, Que dieu nous procure santé et longue vie.

A la perle de ma vie Asma, tu es la joie de ma vie. Que Dieu te donne tout le bonheur du monde et te protège pour tes parents qui t'adorent. Je t'aime ma perle.

A mes nièces et neveux Assia, Aridj, Farouk, noureddine et Youcef. Que dieu vous bénisse et vous accorde longue vie pleine de joie et de réussite.

A mes très chères frères Faouzi et Yacine, ma très chère sœur Samira, mes beaux frères et mes belles sœurs. Que Dieu accomplisse vos vœux, soyez assurés de mon estime.

A tous mes amies, merci pour votre amitié.

A toute ma famille.-

Remerciement

Je remercie DIEU le tout puissant qui nous a donné la force, la volonté et le courage pour accomplir ce modeste travail.

Les travaux présentés dans cette thèse ont été réalisés au sein du laboratoire de Chimie Organique Appliquée (LCOA), groupe Synthèse des biomolécules (SBBM) et modélisation moléculaire de l'université Badji-Mokhtar. Annaba.

*J'adresse un grand remerciement de manière très particulière et à exprimer ma profonde reconnaissance au Professeur **Malika BERREDJEM**, ma directrice de thèse, pour m'avoir accordé une grande confiance en me donnant ce sujet, la bienveillance et la sympathie avec laquelle elle m'a accueilli, Je la remercie pour ses qualités professionnelles incontestables ainsi que son soutien. J'ai pu apprécier l'étendue de ces connaissances, sa disponibilité et ses hautes qualités humaines.*

*Je tiens également à remercier le Professeur **NourEddine AOUF** directeur de laboratoire, pour m'avoir accueillie dans son laboratoire, pour sa gentillesse, sa disponibilité et ses encouragements durant ces quatre années.*

*Je remercie vivement **Pr. Messaoud LIACHA**, professeur à l'université d'Annaba pour sa participation active à mon jury de thèse, pour avoir accepté de juger ce travail et d'en présider le jury de soutenance.*

*Je tiens aussi à remercier vivement **Pr. Fatima Benamia**, professeur à l'université d'Annaba, Pour l'honneur qu'elle m'a fait pour sa participation à mon jury de thèse, pour avoir accepté d'examiner et d'évaluer ce travail.*

*Je tiens également à remercier vivement **Pr. Achour Seridi**, professeur à l'université de Guelma, Pour l'honneur qu'il m'a fait d'être examinateur dans mon jury de thèse et de juger ce travail.*

*Mes vifs remerciements au **Pr. Abdelatif Messaoudi**, professeur à l'université de Batna, Pour l'honneur qu'il m'a fait pour sa participation à mon jury de thèse, pour avoir accepté d'examiner et de juger ce travail.*

Mes sincères remerciements au Pr. Linda Souikí, professeur à l'université de Guelma, Pour l'honneur qu'elle m'a fait pour avoir accepté de participer au membre de jury, d'examiner et de juger ce travail.

Mes remerciement au Pr. Taïbi ben Hadda, professeur à l'université d'Oujda pour la réalisation et l'interprétation des analyse POM.

Je remercie le Pr Bouacida Sofiane, professeur à l'université de Constantine pour la réalisation et l'interprétation de l'analyse cristallographique.

Je remercie Djouad Seïfedine enseignant à l'université d'Oum el bouaghi pour la réalisation des tests biologiques et pour l'interprétation des résultats obtenus

Je remercie également Dr. Tan-Sothea Ouk docteur à l'université de Limoges en France pour la réalisation des tests de l'activité anticancéreuse et pour l'interprétation des résultats obtenus

Je remercie Dr. Aïssaoui Mohamed enseignant à l'université d'Annaba pour la réalisation d'étude Docking, ainsi que pour l'interprétation des résultats obtenus.

Merci à toute l'équipe de recherche du Laboratoire Chimie Organique Appliquée (LCOA), de leur accueil, leur sympathie, et d'avoir facilité mon intégration, particulièrement Bilel, Abdesslem, Mohamed, Ali, Radia, Rania, Meriem, Khaoula, Rayene et Ismahene pour leur grande générosité en terme de partage des informations.

في عملنا هذا، أجرينا دراسة نظرية باستخدام النمذجة الجزيئية لأربع عائلات مختلفة من المركبات العضوية من أجل فهم تأثير مستبدلاتها المختلفة على نشاطها ومعرفة التجاذب مع المستهدفات البيولوجية.

لقد تم تقييم الأنشطة المضادة للجراثيم لـ *N*-سلفونيل فتاليميد ضد العديد من السلالات البكتيرية كالإشريكية القولونية، المكورات العنقودية الذهبية، المورغانية المورغانية والكليسيلا الرئوية. أعطى تحديد ال MIC عن طريق أسلوب تخفيف السائل نتائج جيدة للغاية على بعض السلالات البكتيرية مع قيم MICs تصل إلى 16 ميكروغرام / مل مما يجعل من الممكن النظر في إمكانية استخدام أكبر قدر ممكن من البدائل المحتملة للمضادات الحيوية الغير الفعالة ضد العديد من الجراثيم.

لقد قمنا كذلك بدراسة السمية الخلوية النسبية لـ α - أميدو فوسفونات مقارنة بالكلورامبيوسيل. تمت دراسة النشاط السام للخلايا لهذه المركبات في المختبر على خطوط الخلايا البشرية (PRI، K562 و JURKAT). أظهرت النتائج نشاط سام للخلايا معتدل.

لقد تم استكمال الدراسة التجريبية بدراسة حسابية POM من أجل تحديد تأثير العوامل الفيزيوكيميائية على النشاط البيولوجي للمركبات. إضافة إلى ذلك تمت الطريقة الحسابية DFT باستخدام B3LYP/ 6-31g* لفهم أفضل للعلاقة بين الاستقرار التركيبي، التفاعل والنشاط البيولوجي للمركبات المدروسة عن طريق نظريات حدود المدارات الجزيئية (FMO) والاحتمال الكهروستاتيكي الجزيئي (MEP).

الكلمات الدالة:

α -سيلفاميدو فوسفونات، أكسازافوسفينان، *N*-سلفونيل فتاليميد، نشاط سام للخلايا، نشاط مضاد للجراثيم، تحليل POM، DFT.

Résumé

Dans le présent travail, une étude théorique par modélisation moléculaire de quatre familles différentes de composés organiques a été effectuée afin de comprendre l'influence de leurs différents substituants sur leur activité biologique et leur réactivité chimique, ainsi de connaître les interactions avec les cibles biologiques.

L'activité antibactérienne des *N*-sulfonylphthalimides a été évaluée contre plusieurs souches bactériennes telles que ; *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Morganella morganii* et *Klebsiella pneumoniae*. La détermination de la CMI par la méthode de dilution liquide a donné des résultats satisfaisantes sur certaines souches bactériennes avec des CMI jusqu'à 16 µg / ml, ce qui permet de considérer la possibilité d'utiliser autant que possible d'autres substituts potentiels aux antibiotiques inefficaces contre plusieurs bactéries.

Nous avons également étudié La cytotoxicité relative des α -amidophosphonates par rapport au chlorambucil. L'activité antitumorale de ces composés a été évaluée in vitro sur des lignées cellulaires humaines (PRI, K562 et JURKAT). Les résultats ont montré une activité cytotoxique modérée.

L'étude expérimentale a été complétée par une étude computationnelle de Petra/Osiris /Molinspiration (POM) afin d'identifier l'influence des paramètres physico-chimiques sur la bioactivité des composés. De plus, le calcul DFT par la méthode B3LYP / 6-31g (d) a été effectué dans le but de mieux comprendre la relation entre la stabilité de la structure, la réactivité chimique et l'activité biologique des composés étudiés à l'aide des analyses des orbitales moléculaires frontières (FMO) et le potentielle électrostatique moléculaire (MEP).

Mots-clés:

Activité cytotoxique, activité antibactérienne, analyses POM (Petra/Osiris/Molinspiration), DFT, α -sulfamidophosphonates, oxazaphosphinanes et *N*-sulfonylphthalimides.

Abstract

In the present work, a theoretical study based on molecular modeling of four families of different organic compounds has been carried out. The objective of the study is both, to understand the influence of their different substituents on their biological activity and chemical reactivity, and to know the interactions with biological targets.

The antibacterial activity of *N*-sulfonylphthalimides has been evaluated against several bacterial strains such as; *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Morganella morganii* and *Klebsiella pneumoniae*. The determination of MIC by liquid dilution method gave very good results on some bacterial strains with MICs up to 16 $\mu\text{g} / \text{ml}$, which would make it possible to consider the possibility of use as far as possible, potential substitutes for antibiotics ineffective against several germs

We also studied the relative cytotoxicity of α -amidophosphonate in comparison to chlorambucil. The antitumor activity of these compounds was evaluated in vitro on human cell lines (PRI, K562 and JURKAT). The results showed moderated cytotoxicity.

The Experimental study was complemented with a computational study by Petra/Osiris/Molinspiration (POM) in order to identify the influence of the physico-chemical parameters on the bioactivity of compounds. In addition, the DFT calculation by B3LYP / 6-31g (d) level was carried out to gain further the relationship between the stability of structure, chemical reactivity and biological activity of obtained compounds using the Frontier Molecular Orbital (FMO) and Molecular Electrostatic Potential (MEP) analysis.

Keywords:

Cytotoxic activity, antibacterial activity, POM (Petra/Osiris/Molinspiration) analyses, DFT, α -sulfamidophosphonates, oxazaphosphinane, *N*-sulfonylphthalimides,

Liste des figures

Figure	Titre	Page
Figure 0.1	Structures des Phosphonates à activité anticancéreuse	2
Figure 0.2	Structures des sulfamidophosphonates à activité biologique	3
Figure I.1	Modèle de la molécule selon la mécanique moléculaire	10
Figure I.2	Représentation d'angle de rotation φ (angle dièdre)	13
Figure I.3	Représentation des liaisons (a) et angles (b) d'une torsion impropre 1-2-3-4	14
Figure I.4	Représentation schématique des cinq types de potentiels élémentaires d'un champ de force simple.	18
Figure I.5	Représentation des minima locaux et du minimum global	22
Figure I.6	Organigramme des méthodes utilisées en chimie quantique	31
Figure II.1	Approche de la structure moléculaire	38
Figure II.2	Représentation de Gaussview05 (a) et la structure 3D de l'oxazaphosphinane (b)	52
Figure II.3	Représentation des étapes de calcul du logiciel Gaussian09	53
Figure II.4	Diagramme d'OM d'une molécule stable selon le principe (Closed Shell)	54
Figure III.1	Structure d'un acide aminé et son analogue aminophosphonate	61
Figure III.2	Structures d'aminophosphonates à activité antivirale contre TMV1	62
Figure III.3	Structures d'amidophosphonates inhibiteurs à la MMP	62
Figure III.4	Structures d'aminophosphonates à activité antibactérienne	63
Figure III.5	Structures d' α amidophosphonates à activité anti-tumorale	63
Figure III.6	Structure des oxazaphosphinanes à activité anti-tumorale	64
Figure III.7	Structure des oxazaphosphinanes à activité antibactérienne	64
Figure III.8	Structures des sulfonamides biologiquement actifs	65
Figure III.9	Structures des sulfonamides à activité antibactérienne	66
Figure III.10	Structures des α -sulfamidophosphonates biologiquement actifs	67
Figure III.11	Structures des Sulfamidocarbonyloxyphosphonates à activité antibactérienne	68
Figure III.12	Structures des <i>N</i> -sulfonylphthalimides à activité antimycobactérien tuberculose	68
Figure III.13	Structures des <i>N</i> -sulfonylphthalimides inhibiteurs de TNF-alpha	69
Figure III.14	Structures des <i>N</i> -sulfonylphthalimides à activité anti-inflammatoire	69
Figure IV. 1	Interface du programme Marvin	78
Figure IV. 2	Interface du programme Osiris	79
Figure IV. 3	Interface du programme Molinspiration	80

Figure IV. 4	Structures chimiques des amidophosphonates synthétisés	83
Figure IV. 5	Structures chimiques des oxazaphosphinanes synthétisés	83
Figure IV. 6	Structures chimiques des α -sulfamidophosphonates synthétisés	85
Figure IV. 7	Structures chimiques des <i>N</i> -sulfonylphthalimides synthétisés	86
Figure V. 1	Structures chimiques des amidophosphonates étudiés.	91
Figure V. 2	Structures optimisées de 5.1 , 5.2 et 5.3 obtenues par B3LYP / 6-31G (d) dans le DMSO	92
Figure V. 3	Les orbitales HOMO, LUMO et leur gap d'énergie (ΔE_{gap}) des composés 5.1-5.3 obtenues au niveau B3LYP / 6-31G (d).	93
Figure V. 4	Potentiel électrostatique moléculaire des densités totales des composés 5.1-5.3 .	95
Figure V. 5	Identification des sites <i>O</i> , <i>O</i> -pharmacophore du composé 5.1	97
Figure V. 6	Structures chimiques des oxazaphosphinanes étudiés.	99
Figure V. 7	Structures optimisées des composés 5.4-5.9 dans le DMSO	99
Figure V. 8	Les orbitales HOMO, LUMO et leur gap d'énergie (ΔE_{gap}) des composés 5.4-5.9 obtenues par la méthode B3LYP / 6-31G (d).	101
Figure V. 9	Potentiel électrostatique moléculaire MESP des densités totales pour les composés 5.4-5.9 .	102
Figure V. 10	Identification des sites antifongiques <i>O</i> , <i>N</i> -pharmacophore du composé 5.9 .	103
Figure V. 11	Site actif du cytochrome humain P450 (sphères vertes)	105
Figure V. 12	Superposition de 6 des dérivés oxazaphosphinanes dans la cavité après le calcul docking	105
Figure V. 13	Architecture de site actif conservée après auto-docking pour le ligand co-cristallisé (4PZ). Les interactions de liaison hydrogène sont indiquées en noir.	106
Figure V. 14	Modèle de liaison du composé 5.9 dans la poche de liaison du cytochrome humain P450.	106
Figure V. 15	Structures chimiques des α -sulfamidophosphonates.	107
Figure V. 16	Diagramme ORTEP du composé 5.11 .	108
Figure V. 17	Schéma de tassement de 5.11 selon le long d'axe b projections des couches parallèles au plan (b, c).	109
Figure V. 18	Identification des divers sites combinés <i>O</i> , <i>O</i> , <i>O</i> , <i>NH</i> et <i>O</i> , <i>N</i> -pharmacophore du composé 5.11 .	111
Figure V. 19	Structures optimisées des composés dans le DMSO.	111
Figure V. 20	Distribution des orbitales moléculaire HOMO, LUMO des composés en phase gazeuse et solvant DMSO.	114
Figure V. 21	Potentiel électrostatique moléculaire MESP des densités totales pour les composés 5.10-5.13 .	114
Figure V. 22	Structures des <i>N</i> -sulfonylphthalimides étudiés.	115

Figure V. 23	Diamètres des zones d'inhibition des souches bactériennes vis-à-vis aux quatre sulfamidophthalimides	116
Figure V. 24	Résultats de CMI des différentes souches bactériennes pour les quatre sulfamidophthalimides.	117
Figure V. 25	Structure des 4 <i>N</i> -sulfonylphthalimides étudiés après l'optimisation de la géométrie.	117
Figure V. 26	Distribution des orbitales moléculaire HOMO, LUMO des composés en phase gazeuse et solvant DMSO.	119
Figure V. 27	Potentiel électrostatique moléculaire MESP des densités totales pour les composés 5.14-5.17 .	119

Liste des tableaux

Tableau	Titre	Page
Tableau II.1	Quelques fonctionnelles d'échanges disponibles et utilisées dans la chaîne de programme Gaussian	46
Tableau II.2	Différents logiciels de chimie quantique, utilisés pour les calculs DFT	49
Tableau V.1	Résultats de l'activité antitumorale des α -aminophosphonates testés	91
Tableau V.2	Paramètres calculés des différents composés obtenus par la méthode B3LYP / 6-31G (d) en phase gazeuse et DMSO	92
Tableau V.3	Valeurs calculées de descripteurs de réactivité des composés étudiés par la méthode B3LYP / 6-31G (d)	94
Tableau V.4	Principales bandes infrarouges expérimentales et théoriques (cm ⁻¹)	95
Tableau V.5	charges de Mulliken des composés 5.1-5.3	96
Tableau V.6	Calculs Osiris des risques de toxicité des composés 5.1-5.3 .	98
Tableau V.7	Calculs Molinspiration des composés 5.1-5.3 et du CLB.	98
Tableau V.8	Paramètres calculés des composés en phase gazeuse et DMSO	99
Tableau V.9	Valeurs calculées de descripteurs de réactivité des composés étudiés	101
Tableau V.10	charge NBO des composés 5.4-5.9 .	102
Tableau V.11	Calculs Osiris des risques de toxicité des composés 5.4-5.9	103
Tableau V.12	Calculs Molinspiration des composés 5.4-5.9 et de l'Ifosfamide	104
Tableau V.13	Classement de 6 dérivés d'oxazaphosphinanes après l'étude docking	105
Tableau V.14	Résultats de l'activité antitumorale des α -sulfamidophosphonates testés	107
Tableau V.15	Données cristallographiques et paramètres de raffinement du composé 5.11 .	108
Tableau V.16	Distances (Å) et angles (°) de la liaison hydrogène du composé 5.11 .	109
Tableau V.17	Interactions intermoléculaires et intramoléculaires C-H...Cg (C-H... π ; Å, °) du composé 5.11 (Å, °)	109
Tableau V.18	Calculs Osiris des risques de toxicité des composés 5.10-5.13 .	110
Tableau V.19	Calculs Molinspiration des composés 5.10-5.13 et CLB.	110
Tableau V.20	Paramètres structuraux sélectionnés par rayons X et calculés par DFT pour le composé 5.11 .	112
Tableau V.21	Valeurs de descripteurs CLogp, E _{HOMO} , E _{LUMO} et ΔE_{gap} des composés	112
Tableau V.22	Charges de Mulliken des composés 5.10-5.13 .	115
Tableau V.23	Résultats des composés obtenus par la méthode DFT (B3LYP / 6-31G (d))	118
Tableau V.24	charges de Mulliken des composés 5.14-5.17 .	120

Tableau V.25	Calculs Osiris des risques de toxicité des composés 5.14-5.17	120
Tableau V.26	Calculs Molinspiration des composés 5.14-5.17 et de	121

Liste des schémas

Tableau	Titre	Page
Schéma IV. 1	Synthèse des α -amidophosphonates	82
Schéma IV. 2	Synthèse des oxazaphosphinanes sous irradiations ultrasoniques	83
Schéma IV. 3	Synthèse des α -sulfamidophosphonates sous irradiations ultrasoniques	84
Schéma IV. 4	Synthèse in-situ des α -sulfamidophosphonates par micro-ondes	84
Schéma IV. 5	Synthèse de <i>N</i> -sulfonylphthalimides par la méthode classique	85
Schéma IV. 6	Synthèse de <i>N</i> -sulfonylphthalimides sous irradiations ultrasoniques	86

Symboles et abréviations

B3LYP : Becke, 3-parameter, Lee–Yang–Parr.

ccm : Chromatographie sur couche mince.

CI50 : Concentration inhibitrice médiane (en anglais IC50 : half maximal inhibitory concentration).

CLB : Chlorambucil.

CYP2E1 : Protéine Cytochrome P450 2E1.

Cys437, Thr303, Phe430, Phe298, Ile115 : Résidus amino acide.

Cys437 : Cysteine 437.

D : Debye.

DFT : Théorie de la fonctionnelle de la densité (en anglais : Density functional theory).

DL : Ressemblance au médicament (en anglais : Druglikness).

DMSO : Diméthylsulfoxyde.

DS: Score de médicament (en anglais : Drug-Score).

E. coli : Escherichia coli.

Egap : Ecart d'énergie $E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}$.

E_{HOMO} : Energie du plus haut orbitale occupé (en anglais : Highest occupied molecular orbital energy).

EI : Inhibiteur d'enzyme (en anglais : Enzyme inhibitor).

E_{LUMO} : Energie du plus bas orbitale inoccupé (en anglais : Lowest unoccupied molecular orbital energy).

ev: Electron volt.

GPCRL : Ligand de GPCR (en anglais : GPCR ligand).

ICM : Modulateur de canal ionique (en anglais : Ion channel modulator).

Ile115 : Isoleucine 115.

IRRIT : Irritant.

KI : Inhibiteur de kinase.

K562 : Cellules de Leucémie myéloïde chronique.

Log P : Coefficient de partage octanol/eau.

MESP: Potentiel électrostatique moléculaire (en anglais : molecular electrostatic potential).

mM : Milimole par litre (mmol/L).

MTT : Bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5-diphényl tétrazolium.

MUT : Mutagène.

NBO : Orbitale de liaison Naturelle (en anglais : Natural bond orbital).

NONH : Nombre de donneurs d'hydrogène OH—N ou O---NH (en anglais : number of OH---N or O---NH interaction).

NRL : Ligand du récepteur nucléaire (en anglais : Nuclear receptor ligand).

NV : Nombre de violations pour les règles de Lipinsky.

Phe430 : Phénylalanine 430.

PI : Inhibiteur de protéase.

POM : Petra / Osiris / Molinspiration.

RE : Efficace pour la reproduction (en anglais : Reproductive effective).

Sol : Solubilité.

Thr303 : Thréonine 303.

TPSA : Surface moléculaire polaire totale.

TUM : Tumorigène.

VOL : Volume moléculaire.

α_{Tot} : Polarisabilité.

μ : Moment dipolaire.

η : Dureté chimique.

S : Mollesse.

χ : Electronégativité.

ω : Electrophilicité.

4PZ : 4-méthyl-1H-pyrazole.

)))) : Irradiation ultrasonore.

SOMMAIRE

Remerciement.....	
Dédicace.....	
Liste des figures.....	vii
Liste des tableaux.....	x
Liste des schémas.....	xii
Symbole et Abréviations.....	xiii
Introduction générale.....	2

CHAPITRE I

APERÇU BIBLIOGRAPHIQUE SUR LA MODÉLISATION MOLÉCULAIRE

I – 1 - Généralité.....	9
I – 2 - Méthodes de modélisation moléculaire.....	10
I.2.1. La Dynamique moléculaire.....	10
I.2.2. Calcul de l'énergie moléculaire.....	12
I.2.2.1. Mécanique moléculaire.....	12
➤ Fonction d'énergie potentielle.....	12
➤ Champs de forces.....	15
➤ Paramétrisation de champ de force.....	19
➤ Différents champs de force en mécanique moléculaire.....	19
I.2.2.2. Méthodes de minimisation de l'énergie.....	20
➤ Méthode de la pente abrupte « Steepest Descent » SD.....	22
➤ Méthode du gradient conjugué.....	23
➤ Méthode Newton-Raphson.....	23
I.2.3. Méthodes quantiques.....	24
I.2.3.1. Principe de base de la mécanique quantique.....	24
I.2.3.2. Les méthodes <i>ab initio</i>	28
I.2.3.3. Méthodes semi-empiriques.....	28
Conclusion.....	31

CHAPITRE II
GÉNÉRALITÉ SUR LA DFT

II.1 Approches de la structure moléculaire.....	37
II.1.1 Approche expérimentale.....	37
II.1.2 Approche par Modélisation Moléculaire.....	37
II.1.3 Tests de validité du modèle.....	37
II.2 La théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT).....	38
II.2.1 Principe.....	39
II.2.1.1. Premier théorème de Hohenberg et Kohn.....	39
II.2.1.2. Second théorème de Hohenberg et Kohn.....	40
II.2.1.3. Equation de Kohn et Sham.....	41
II.2.2. Approximations utilisées en DFT.....	42
II.2.2.1 Fonctionnelles d'échange-corrélation.....	42
II.2.2.2...Ensembles de base.....	47
II.2.2.3 Performances de la DFT.....	49
II.2.2.4 Logiciels utilisés pour les calculs DFT.....	49
II.2.2.5 Calcul de descripteurs.....	53
II.2.2.5.1 - Concept général des règles de comptage électronique.....	53
II.2.2.5.2. Plus haut orbitale moléculaire occupé (HOMO) et plus bas orbitale moléculaire inoccupé (LUMO)	54
II.2.2.5.3.- Le Moment dipolaire.....	55
II.2.2.5.4. La polarisabilité.....	55
II.2.2.5.5. Hydrophobicité.....	55
II.2.2.5.6. Descripteurs de réactivité.....	56
Conclusion:.....	57

CHAPITRE III
INTÉRÊT PHARMACOLOGIQUE DES
SULFONAMIDES ET PHOSPHONATES

III.1 Intérêt pharmacologique des amidophosphonates.....	61
--	----

III.1.1 Activités antivirales contre TMV1 des amidophosphonates.....	62
III.1.2 Activité inhibitrice de la métalloprotéases matricielles MMP.....	62
III.1.3 Activité antibactérienne des aminophosphonates.....	63
III.1.4 Activité anti-tumorale des α aminophosphonates.....	63
III-2-Intérêt pharmacologique des oxazaphosphinanes.....	63
III.2.1 Activité anti-tumorale des oxazaphosphinanes.....	64
III.1.2 Activité antibactérienne et antifongique des oxazaphosphinanes.....	64
III-3-Intérêt pharmacologique des sulfonamides.....	65
III.3.1 Activité antibactérienne des sulfonamides.....	66
III.3.2 Intérêt pharmacologique des sulfamidophosphonates.....	66
III.3.3 Activité antibactérienne des sulfamidocarbonyloxyphosphonates.....	67
III-4- Intérêt pharmacologique des <i>N</i> -sulfonylphthalimides.....	68
III.4.1 Activité antimycobactérien tuberculose des <i>N</i> -sulfonylphthalimides.....	68
III.4.2 <i>N</i> -sulfonylphthalimides inhibiteurs de TNF-alpha.....	69
III.4.3 Activité anti-inflammatoire des <i>N</i> -sulfonylphthalimides.....	69
Conclusion.....	69

CHAPITRE IV
MATÉRIELS ET MÉTHODES

IV.1 Programmes et matériels utilisés.....	76
IV.1.1 Logiciels et programmes de calcul.....	76
IV.1.1.1 Logiciel ChemDraw professional 16.0.....	76
IV.1.1.2 Logiciel Guassian.....	76
IV.1.1.3 Programme Petra/Osiris/Molinspiration (POM).....	77
IV.1.1.4 Logiciel Openbabel.....	80
IV.1.1.5 Programme DOCK.....	80
IV.2 Optimisation de la géométrie.....	81
IV.3 Calcul des descripteurs.....	81
IV.4 Synthèse des molécules.....	82
IV.1.1 Synthèse des α -amidophosphonates.....	82

IV.1.2 Synthèse des oxazaphosphinanes.....	83
IV.1.3 Synthèse des α -sulfamidophosphonates.....	84
IV.1.4 Synthèse des <i>N</i> -sulfonyphthalimides.....	85
Conclusion.....	86

CHAPITRE V

RÉSULTATS ET DISCUSSIONS

V.1. Les α -amidophosphonates.....	91
V.1.1 Activité antitumorale.....	91
V.1.2 Etude DFT.....	91
V.1.2.1 Optimisation de la géométrie.....	91
V.1.2.2 Analyse des orbitales moléculaires frontières.....	92
V.1.2.3 Réactivité chimique.....	93
V.1.2.4 Étude vibrationnelle.....	94
V.1.2.5 .Potentiel électrostatique moléculaire (MESP).....	95
V.1.3 Analyse POM des composés (5.1-5.3) et CLB.....	96
V.2. Les oxazaphosphinanes.....	98
V.2.1 Etude DFT.....	98
V.2.1.1 Optimisation de la géométrie.....	99
V.2.1.2 Analyse des orbitales moléculaires frontières.....	100
V.2.1.3 Réactivité chimique.....	101
V.2.1.4 .Potentiel électrostatique moléculaire (MESP).....	102
V.2.2 Analyse POM des composés et de l'Ifosfamide.....	103
V.2.3 Etude de Doking moléculaire.....	104
V.3. Les α -sulfamidophosphonates.....	107
V.3.1 Activité antitumorale.....	107
V.3.2 Caractérisation des cristaux.....	108
V.3.3 Analyse POM des composés et de CLB.....	110
V.3.4 Etude DFT.....	111

V.3.4.1 Optimisation de la géométrie.....	111
V.3.4.2 Analyse des orbitales moléculaires frontières.....	113
V.3.4.3. Potentiel électrostatique moléculaire (MESP).....	114
V.4. Les <i>N</i> -sulfonyphthalimides.....	115
V.4.1 Activité antibactérienne.....	115
V.4.2 Etude DFT.....	117
V.4.2.1 Optimisation de la géométrie.....	117
V.4.2.2 Analyse des orbitales moléculaires frontières.....	118
V.4.2.3.Potentiel électrostatique moléculaire (MESP).....	119
V.4.3. Analyse POM des <i>N</i> -sulfamidophthalimides	120
Conclusion.....	121
Conclusion générale.....	126

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Introduction générale

Pour répondre à la demande croissante de médicaments et de nouveaux principes actifs, les chimistes organiciens doivent préparer de nouvelles molécules ayant un fort potentiel thérapeutique. Parmi ces molécules actives, notre attention a été retenue par la famille des phosphonates et sulfonamide.

Les composés contenant le motif phosphonate constituent une classe importante en chimie organique à l'égard de leurs diverses applications dans le domaine de la médecine [1] et l'industrie [2]. Ils présentent une activité biologique intéressante, ils ont été appliqués particulièrement en tant qu'agents antibactériens [3] et antitumoraux [4]. Des phosphonates comportant le groupement sulfonamide ont été décrits, ils présentent une activité biologique importante. Le *N*-phosphonoacétyl-L-aspartate (PALA) (**0.1**), est l'un des premiers composés utilisé en chimiothérapie anticancéreuse [5]. Winum *et al.* [6] ont décrit de nouveaux phosphonates (**0.2**) comme agents antitumoraux qui sont des analogues de la Fotemustine [7]. L'Ifosfamide (Holoxan®) (**0.3**) a été utilisé pour le traitement du cancer de l'ovaire et des sarcomes [8]. Quelques structures des phosphonates à activité anticancéreuse sont représentées dans la figure 0.1.

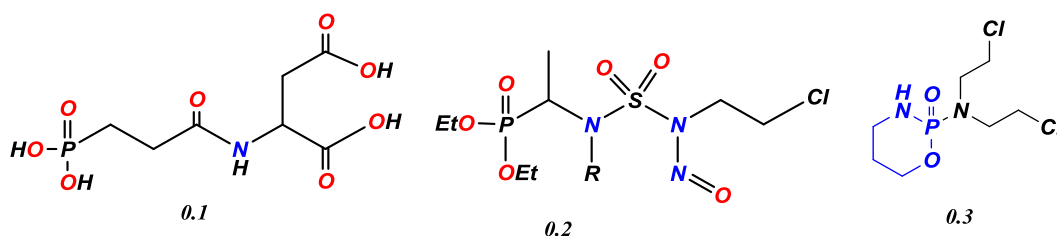


Figure 0.1 : Structures des phosphonates à activité anticancéreuse.

De plus, l'intérêt considérable pour la synthèse de sulfonamide bifonctionnel ou de dérivés sulfamide-phosphonate est dû à leurs vastes activités biologiques. Biasone *et al.* [9] ont démontré que les analogues du biphenylsulfonylamino 2-méthylpropylphosphonate (**0.4**) présentent une activité puissante contre plusieurs matrices des métalloprotéinases (MMP). Un nouvel analogue (**0.5**) du sildénafil contenant un groupe phosphonate dans la fraction 50-sulfonamide du cycle phényle a montré une activité inhibitrice *in vitro* de la PDE5 prometteuse [10].

Winum *et al.* [11] ont rapporté la synthèse d'analogues sulfamides de la fotémustine (**0.6**) ainsi que des études préliminaires *in vitro* évaluation sur deux lignées cellulaires de mélanome humain. Quelques structures des sulfamidophosphonates à activité biologique sont représentées dans la figure 0.2.

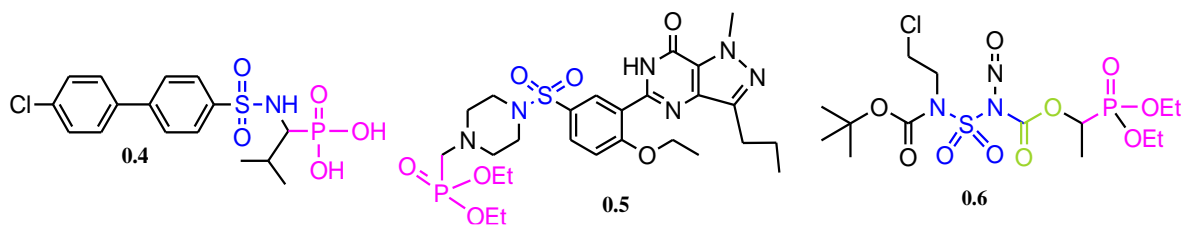


Figure 0.2 : Structures des sulfamidophosphonates à activité biologique.

D'autre part, l'être vivant est un enchainement d'interaction entre différentes molécules; protéines, ADN, ARN, etc. Plusieurs paramètres sont responsables aux interactions de ces molécules les unes par rapport aux autres tels que leurs formes, leurs propriétés chimiques et leur environnement, de ce fait la modélisation moléculaire est un ensemble de procédés qui nous a permis d'expliquer le fonctionnement des êtres vivants.

Ces dernières années, la modélisation moléculaire est devenue un outil très pratique et puissant. Elle permet d'étudier et de traiter des problèmes chimiques sur un ordinateur sans passer par l'expérience. Ces calculs théoriques sont de plus en plus utilisés pour interpréter les résultats spectroscopiques IR, UV et RMN qui sont parfois très compliqués et impossibles à interpréter expérimentalement. Cette technique utilise des méthodes de calcul théoriques pour expliquer les problèmes de structure moléculaire et de réactivité chimique [12]. La simplicité et la rapidité de ces méthodes dépendent de la nature et la taille de la molécule. Parfois, ils sont extrêmement complexes et nécessitent un temps de calcul considérable, même sur un superordinateur [13].

La description de la formation et la destruction des liaisons d'une molécule au cours d'une réaction chimique nécessite de prendre en considération la structure électronique du système, ce qui ne pourrait être possible qu'avec une description quantique [14]. Pour cette description, les méthodes de modélisation quantique interviennent, telles que les méthodes *ab initio* Hartree Fock (HF), DFT et semi-empiriques. Actuellement la seule méthode qui permet d'étudier les molécules de grande taille en prenant en considération les effets de corrélation électronique de manière satisfaisante est la méthode de la théorie fonctionnelle de la densité (DFT), cette méthode inclut, dans son formalisme, la majeure partie de la corrélation électronique et elle est appliquée à différents systèmes (covalent, ionique et métallique). Ces outils informatiques et logiciels sont moins importants que ceux des calculs «post Hartree-Fock», de sorte que la capacité d'étudier les systèmes moléculaires de grande taille devient plus facile. La DFT est un outil de description de la réactivité chimique. L'électronégativité et la dureté sont des caractéristiques globales d'un atome, une molécule ou ion. Pour préciser la réactivité des molécules on a besoin de prévoir les

sites électrophiles et nucléophiles. A cet effet il est très important de connaître la répartition de la densité électronique (ρ) qui est une grandeur locale puisqu'elle fait intervenir la position $M(\mathbf{r})$ du point où on la calcule.

Des nouveaux indices de réactivité dérivant de la théorie (DFT) ont apparu comme des outils puissants pour la prédiction des sites réactifs des systèmes de la molécule [15,16]. Certains paramètres sont déjà connus tels que le potentiel chimique électronique (μ) et l'électronégativité (χ), et d'autres sont nouveaux comme l'électrophilie (ω) et la dureté (η), ces derniers ont été obtenus à partir des équations fondamentales de la DFT. Généralement, ces grandeurs expriment la réponse de la densité électronique d'une molécule dans un champ externe (V) et un nombre d'électrons (N). Elles nous permettent de comprendre le comportement d'un système d'une manière globale [16].

La comparaison des structures de certaines molécules et leur activité biologique a permis d'établir dans de nombreux cas des corrélations entre les paramètres structuraux d'une molécule et leurs propriétés. L'intérêt primordial de cette corrélation est la détermination des valeurs des paramètres qui correspondent à une activité biologique maximale et la prédiction de l'activité des molécules qui n'ont pas été synthétisées [17].

Dans ce travail, nous avons utilisé les indices de réactivité dérivant de la DFT pour interpréter et prédire la réactivité chimique des composés étudiés afin de les comparer avec leur activité biologique, pour cette étude, nous avons utilisé la méthode B3LYP [18] qui est la variante la plus réussie des méthodes DFT. Notre choix de cette méthode est justifié par le fait qu'elle prend en considération la corrélation électronique d'une part et par le fait qu'elle est moins coûteuse en temps de calcul en comparant avec les autres méthodes de corrélation telles que la méthode CI (Configuration Interaction) et la méthode MP2 (Moller-Plesset d'ordre 2). Le calcul des charges atomiques a été effectué à l'aide des analyses NBO et Mulliken. Tous les calculs ont été réalisés à l'aide du logiciel Gaussian09 [19]. Notre manuscrit est divisé en deux parties :

La première partie concerne une synthèse bibliographique, elle est composée de trois chapitres ; dans le premier chapitre, nous avons présenté un bref aperçu sur les définitions et les concepts de base de la chimie quantique et les différentes méthodes de modélisation moléculaire. Au début du deuxième chapitre, nous avons présenté la méthode de densité de la fonctionnelle (DFT) qui est l'une des méthodes les plus utilisées dans les calculs quantiques de structure électronique de la matière (atomes, molécules, solides) aussi bien en physique de la matière condensée qu'en chimie quantique, puis des généralités sur les

logiciels de calcul utilisés. Dans le troisième chapitre nous avons exposé l'intérêt pharmacologique des composés étudiés.

La seconde partie est consacrée aux résultats et discussion, elle est composée de deux chapitres ; le quatrième chapitre qui concerne la partie matériel et méthode, dans ce chapitre nous avons présenté les méthodes de calculs utilisées ainsi que les programmes et les logiciels employés pour cette étude théorique. Enfin le cinquième chapitre est consacré à la discussion des résultats obtenus.

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

Reference bibliographique

- [1] – S. Oishi, R. G. Karki, S. U. Kang, X. Wang, K. M. Worthy, L. K. Bindu, M. C. Nicklaus, R. J. Fisher, T. R. Jr. Burke. *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 764-772
- [2] – (a) N. P. Tarasova. *Phosphorus. Sulfur. Silicon. Relat. Elem.*, **2008**, 183, 300-305; (b) N. Johnson, N. Hyde, J. McMillan. *Spec. Chem.*, **1996**, 16, 68-70 (c) B. K. Singh. *Nat. Rev. Microbiol.*, **2009**, 7, 156-164.
- [3] – J. G. Allen, F. R. Artherton, M. J. Hall, C. H. Hassall, S. W. Holmes, R. W. Lambert, L. J. Nisbert, P. S. Ringrose. *Nature.*, **1978**, 272, 56-58.
- [4] – G. Lavielle, P. Hautefoy, C. Schaeffer, J. A. Boutin, C. A. Cudennec, A. Pierre. *J. Med. Chem.*, **1991**, 34, 1998-2003.
- [5] -L. Naesens, R. Snoeck, G. Andrei, J. Balzarini, J. Neyts, E. De Clercq. *Antivir. Chem. Chemother.*, **1997**, 8, 1-23.
- [6] – J. Y. Winum, J. L. Bouissière, I. Passagne, A. Evrard, V. Montero, P. Cuq, J. L. Montero. *Eur. J. Med. Chem.*, **2003**, 38, 319-324.
- [7] – G. Lavielle, C. Cudennec. *French patent* (FR 2,536,075, 1982) *Chem. Abstr.*, **1982**, 96, 654. (b) M. T. Hayes, J. Bartley, P. G. Parsons, G. K. Eaglesham, A. S. Prakash. *Biochem.*, **1997**, 36, 10646-10654.
- [8] - R.B. Silverman. *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*. 2nd, Ed., Elsevier; Burlington, MA. **2004**, P 530.
- [9] – A. Biasone, P. Tortorella, C. Campestre, M. Agamennone, S. Preziuso, M. Chiappini, E. Nuti, P. Carelli, A. Rossello, F. Mazza, C. Gallina. *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, 15, 791–799.
- [10] - D. K. Kim, J. Young, H. Lee, J. Park, K. Minh Thai. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*; **2004**, 14, 2099–2103.
- [11] - J. Y. Winum, J. L. Bouissiere, I. Passagne, A. Evrard, V. Montero, P. Cuq, J. L. Montero. *Eur. J. Med. Chem.*, **2003**, 38, 319–324.
- [12] - D. Liotta. *Advances in Molecular Modeling*. 1, Ed., JAI Press., **1988**.
- [13] – J. Debord. *Introduction à la modélisation moléculaire*. Thèse doctorat. Université Nice-Sophia Antipolis, p. 37-41., **2004**.
- [14] - J. Sauer. *Stud. Surf. Sci. Catal.*, **1994**, 84, 2039-2057.
- [15] - P. Geerlings, F. De Proft, W. Langenaeker. *Chem. Rev.*, **2003**, 103, 1793-1874.
- [16] - R. G. Pearson. *J. Chem. Ed.*, **1999**, 76, 267-275.

- [17] - Z. R. Boissier, J. Asselimean, J. P. Zalta. *Les antibiotiques, structures et exemples de mode d'action* Herman. Paris., **1993**.
- [18] - A. D. Becke. *J. Chem. Phys.*, **1993**, 98, 5648-5652.
- [19] - M. J. Frisch. Gaussian-09 Revision A.02 Wallingford CT: Gaussian Inc., **2009**.

CHAPITRE I

APERÇU BIBLIOGRAPHIQUE SUR LA MODÉLISATION MOLÉCULAIRE

I – 1 - Généralité

Jadis, la recherche scientifique dépend de l'expérience en laboratoire, mais les chercheurs dans cette démarche trouvent une difficulté de visualiser l'ensemble des réactions chimiques qui se déroulent en une fraction de millième de seconde dans le tube à essai, l'utilisation des outils informatiques puissants nous a permis de comprendre ce phénomène. Tous les domaines de la chimie sont concernés par ces concepts théoriques, il s'agit de la modélisation. Afin de prédire les mécanismes réactionnels de la recherche pharmaceutique, récemment tous les laboratoires de cette recherche ont intégré des équipes de modélisation pour par exemple prévoir si un médicament sera efficace et s'il se fixera bien sur la protéine ciblée.

La modélisation est utile pour comprendre les résultats expérimentaux trouvés, ainsi que pour fournir des nouvelles informations difficiles à réaliser et à comprendre par l'expérience, telles que les informations sur la structure et la dynamique des molécules et les processus physiques ou chimiques trop rapides ou trop longs.

Les techniques de la modélisation moléculaire peuvent visualiser, manipuler, analyser et calculer des structures moléculaires. Les techniques de graphisme moléculaire peuvent représenter sur un écran la structure moléculaire sous forme 2D ou 3D, cette structure peut être manipulée par rotation, translation ou changement de conformation... etc. et analysée en calculons les paramètres géométriques tels que les distances, les angles, les surfaces accessibles... etc.

De nos jours La modélisation moléculaire est utilisée dans la recherche de nouveaux composés chimiques bioactifs, cette étude théorique permet de représenter les propriétés et le mécanisme des réactions chimiques et de manipuler les modèles des structures en deux ou trois dimensions. Ses méthodes peuvent être rangées en trois catégories qui sont les méthodes quantiques (*ab initio* et semi-empirique), la mécanique moléculaire et la dynamique moléculaire [1]. Les calculs de ces méthodes nous a permis de représenter graphiquement la géométrie de la molécule, étudiée et calculer ses propriétés physico-chimiques.

La modélisation moléculaire repose sur deux formalismes théoriques totalement différents le premier est la mécanique quantique qui est appliquée aux électrons et repose sur la résolution de l'équation de Schrödinger pour décrire les interactions et le deuxième est la mécanique moléculaire qui traite les atomes (ou les noyaux) comme des masses ou des sphères possédant une charge et les liaisons sont représentés comme des ressorts de

différentes constantes de forces. Différents moyens peuvent obtenir ces charges et constantes de force tels que les données cristallographiques ou spectroscopie vibrationnelle et le calcul *ab initio*. La figure I.1. représente le modèle de la molécule selon la mécanique moléculaire.

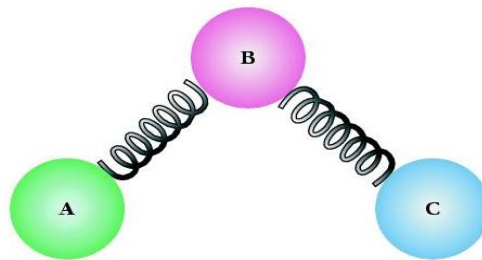


Figure I.1 : Modèle de la molécule selon la mécanique moléculaire.

La mécanique moléculaire est basée sur la relation fondamentale de la dynamique c'est-à-dire les principes de la mécanique classique de Newton. Cependant, les systèmes atomiques au niveau microscopique peuvent être représentés correctement seulement par la mécanique quantique. La longueur d'onde thermique λ de De-Broglie représente un moyen de déterminer si le dispositif doit être reconnu de manière quantique ou classique. La mécanique classique peut être envisagée si la longueur d'onde thermique de De-Broglie associée au système possède une petite valeur (par exemple pour une masse de 1Kg), sinon c'est la mécanique quantique qui est considérée (par exemple pour la masse d'électron $m = 9,11 \cdot 10^{-31} \text{Kg}$). Cette longueur d'onde s'exprime suivant l'équation suivante :

$$\lambda = \frac{h}{\sqrt{2 \pi m k_b T}} \quad (\text{I. 1}).$$

Où h est la constante de Planck ($h = 6.6024 \cdot 10^{-27} \text{ erg}\cdot\text{sec}$)

m : la masse du système étudié

K_b : la constante de Boltzmann ($K_b = 1.038 \cdot 10^{-16} \text{ erg/K}$)

T : la température.

I – 2 - Méthodes de modélisation moléculaire

Le passage d'un état initial à un état final d'une molécule exige plusieurs étapes d'optimisation en employant différentes techniques de calcul de mécanique moléculaire et/ou de dynamique moléculaire.

I.2.1. La Dynamique moléculaire

Est une méthode de modélisation physique d'un système à l'échelle atomique par la description du mouvement des atomes et molécules qui le composent. Elle est une

simulation numérique appliquée pour calculer l'évolution temporelle des positions r_i et vitesses v_i d'un système composé de N atomes en interaction. Dans ces simulations, le temps évolue de manière discrète et l'on souhaite connaître la position et la vitesse des particules à chaque pas de temps. Le calcul des forces d'interaction entre les particules permet de déterminer l'évolution des vitesses, et donc des positions, en utilisant les lois de la dynamique classique de Newton. Les atomes sont traités comme des particules ponctuelles décrites par un hamiltonien classique:

$$H = \sum_i \frac{P_i^2}{2m_i} + V \quad (\text{I.2}).$$

Où m_i et V sont respectivement les masses atomiques et l'énergie potentielle :

$$V = V(r_1, r_2, \dots, r_n) \quad (\text{I.3}).$$

Le potentiel de l'équation **(I.3)** est souvent simplement approché par une somme d'interactions de pair,

$$V = \frac{1}{2} \sum_{i \neq j} V_{ij}(r_{ij}) \quad (\text{I.4}).$$

Où le potentiel de pair, V_{ij} , dépend des espèces atomiques (C, Si, N, ...) et des distances interatomiques, $r_{ij} = |r_i - r_j|$. Les équations de Hamilton du mouvement,

$$\dot{r}_i = \frac{\partial H}{\partial P_i} \quad , \quad \dot{P}_i = -\frac{\partial H}{\partial r_i} \quad (\text{I.5}).$$

Se réduisent pour l'hamiltonien (**équation I.2**) à la seconde loi de Newton,

$$m \ddot{r}_i = f_i, \quad \text{avec} \quad f_i = -\frac{\partial V(r_1, r_2, \dots, r_n)}{\partial r_i} \quad (\text{I.6}).$$

La seule information nécessaire pour la dynamique moléculaire est donc la donnée de l'énergie potentielle (**équation I.3**). Une fois donnée un état initial $\{r_i(0), p_i(0)\}$, les équations **(I.6)** sont intégrées numériquement pour donner les trajectoires de l'espace des phases :

$$r_i = r_i(t), \quad P_i = P_i(t) \quad (\text{I.7}).$$

En effectuant des moyennes sur les trajectoires (**équation I.7**), il est possible de calculer les propriétés du système à l'équilibre (quantités thermodynamiques, corrélations structurales et dynamiques). Les simulations de dynamique moléculaire offre aussi, et surtout, l'avantage d'étudier des processus hors équilibre, tels que l'évolution microstructurale, le transport thermique, les dislocations, ...

I.2.2. Calcul de l'énergie moléculaire

La mécanique quantique et la mécanique moléculaire sont utilisées afin de calculer l'énergie d'une molécule, ce calcul peut être aussi réalisé par combinaison de ces deux approches. Plusieurs catégories de techniques ont employé pour le calcul de la valeur de l'énergie d'une géométrie, particulièrement l'état fondamental, il s'agit des méthodes *ab initio*, méthodes semi-empiriques, méthodes empiriques et la mécanique moléculaire.

I.2.2.1. Mécanique moléculaire

La mécanique moléculaire (MM) est connue par le nom calcul par champ de force empirique, (Empirical Force Field, EFF). C'est une méthode d'analyse conformationnelle basée sur l'utilisation de champs de forces empiriques et la minimisation d'énergie. L'application de la mécanique moléculaire permet de représenter un système à l'échelle atomique et calculer l'énergie en se basant sur la mécanique classique. La mécanique moléculaire est apparue en 1930 [2], mais s'est évoluée à partir des années soixante grâce à la performance des ordinateurs. La MM est le calcul de l'énergie d'interaction d'un système en fonction seulement des positions des noyaux, en ignorant ainsi le mouvement des électrons, elle se repose sur l'approximation de Born- Oppenheimer qui consiste à prendre en compte l'énorme différence de masse qui existe entre les noyaux et les électrons, à ce fait les électrons sont beaucoup plus rapides que les noyaux. En revanche, le mouvement des noyaux n'est plus décrit par l'hamiltonien en mécanique quantique.

La MM est une méthode non quantique employée pour les grands systèmes dont on ne peut pas utiliser les méthodes quantiques. Dans ces méthodes, on associe chaque degré de liberté de la molécule par une fonction d'énergie potentielle empirique tirées de la mécanique classique qui sont l'élongation des liaisons, la variation des angles de valence, les dièdres (rotation autour d'une liaison).

L'optimisation de tous les paramètres nous a permis d'atteindre la géométrie d'équilibre des divers isomères de rotation et leurs énergies relatives. Pour les molécules possédant un grand nombre des isomères de rotation, il existe des procédures automatiques de recherche des minimums locaux d'énergie [3].

➤ Fonction d'énergie potentielle

En mécanique moléculaire classique les atomes sont décrits par des sphères non déformables chargées, possédant une masses ponctuelles (m) et un rayon de van der Waals, et les liaisons chimiques par des ressorts. Les interactions entre particules sont décrites par

une fonction d'énergie potentielle scalaire V . Cette énergie potentielle est fractionnée en un certain nombre de termes additifs indépendants. Chacun de ces termes est représenté par une fonction analytique simple justifiée par des calculs quantiques et incluant des paramètres empiriques. Elle inclut deux classes d'interactions moléculaires qui sont :

* Les interactions liées ou termes internes : définies entre deux ou plusieurs atomes connectés par des liaisons covalentes.

* Les interactions non-liées ou termes externes : calculées entre tous les atomes qui ne sont pas directement connectés ou non liés de manière covalente.

L'ensemble de ces termes et ces paramètres sont employés pour la description de chaque type d'atome qui se traduit par un champ de forces qui comporte cinq contributions principales [4].

$$V(r, t) = E_{\text{total}} = \underbrace{E_{\text{liaison}} + E_{\text{angle}} + E_{\text{diédre}} + E_{\text{impropre}}}_{\text{termes liés}} + \underbrace{E_{\text{vdw}} + E_{\text{elec}}}_{\text{termes non liés}} \quad (\text{I.8}).$$

Les termes liés correspondent aux contributions des liaisons, angles et angles dièdres, les termes de liaisons qui relient les atomes, ainsi que les angles associés, sont représentés par des potentiels harmoniques (E_{liaison} , E_{angle} , E_{impropre}) du type $K(x - x_0)^2$ et le terme des angles dièdres formés par quatre atomes 1-2-3-4 est un terme en cosinus, ces angles définies la torsion autour de la liaison 2-3 (**Figure I.2**). Les termes non liés sont le terme d'énergie de Van der Waals (E_{vdw}) qui est approximée par un potentiel de Lennard-Jones comprenant un terme répulsif en $1/r^{12}$ et un terme attractif en $1/r^6$ et le terme d'énergie électrostatique (E_{elec}) qui est le potentiel classique de Coulomb en $1/r$. ces deux derniers termes représentent les interactions entre atomes éloignés. La figure I.2. montre la représentation d'angle de rotation φ (angle dièdre).

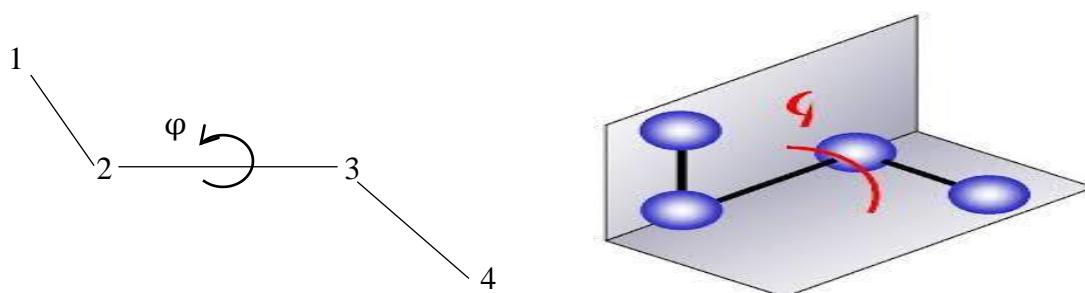


Figure I.2 : Représentation d'angle de rotation φ (angle dièdre)

$$E_{\text{liaison}} = k_x(x - x_{\text{eq}})^2 \quad (\text{I.9}).$$

$$E_{\text{angle}} = k_\theta(\theta - \theta_{\text{eq}})^2 \quad (\text{I.10}).$$

$$E_{\text{diédre}} = \frac{V_n}{2} (1 + \cos(n\varphi - \gamma)) \quad (\text{I. 11}).$$

$$E_{\text{électrostatique}} = \sum_{j>i}^i \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon d_{ij}} \quad (\text{I. 12}).$$

$$E_{\text{vdw}} = 4\epsilon \sum_{i<j} \left(\frac{\sigma_{ij}}{d_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{d_{ij}} \right)^6 \quad (\text{I. 13}).$$

$$E_{\text{impropre}} = k_\zeta (\zeta - \zeta_{\text{eq}})^2 \quad (\text{I. 14}).$$

Avec : E_{liaison} , E_{angle} et $E_{\text{diédre}}$ représentent les énergies de déformations des liaisons et angles considérés et de la rotation de l'angle diédre correspondant.

x_{eq} est la distance entre les atomes concernés à l'équilibre

θ_{eq} représente l'angle entre les atomes à l'équilibre.

φ et γ représentent respectivement la valeur de l'angle diédre et de l'angle de phase.

K_x et k_θ sont les valeurs de la constante de force du potentiel

V_n est la valeur de la constante de force du potentiel dans le cas de l'angle diédre.

Les constantes d'équilibres k et V_n sont proprement proportionnelles aux liaison ou angle de ce potentiel, ce qui résulte une augmentation significative de l'énergie en cas d'éloignement de la valeur d'équilibre.

Les q_i et q_j sont des charges ponctuelles, σ_{ij} est la distance correspondant à un potentiel de Lennard-Jones nul, et ϵ est la profondeur de ce puits.

Le terme énergétique de torsions impropres E_{impropre} donne la contribution énergétique des déformations des torsions impropres formées par trois liaisons. Une torsion impropre est par exemple l'angle formé par les plans 1-2-3 et 2-3-4 (**Figure I.3**). Les torsions sont considérées impropres si les quatre atomes concernés ne sont pas linéairement liés. Ce terme sert à maintenir la planéité de certains groupements tels que le groupement carbonyle. La phase γ des torsions impropres est toujours égale à 180° [5].

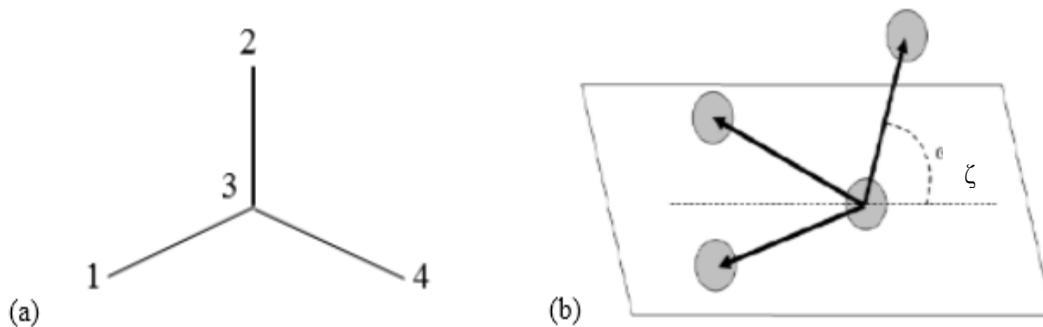


Figure I.3 : Représentation des liaisons (a) et angles (b) d'une torsion impropre 1-2-3-4

Un calcul de la mécanique moléculaire nous amène à une conformation stable de système moléculaire telle que la somme de toutes les contributions énergétiques est minimisée, ses résultats concernent surtout la géométrie et l'énergie du système. L'idée principale de cette méthode est d'établir un modèle mathématique qui représente autant que possible les variations de l'énergie potentielle avec la géométrie moléculaire par le choix des fonctions énergétiques et des paramètres qu'elles contiennent, il s'agit de champ de force [6].

➤ Champs de forces

L'énergie potentielle E_{tot} est calculée avec un modèle empirique "champ de forces", il se compose d'un ensemble de fonctions d'énergie potentielle analytique associée à une série de paramètres numériques expérimentale (RMN, IR, RX,...) ou théorique. Cette énergie potentielle est multidimensionnelle, c'est-à-dire une somme de contributions liantes et non-liantes à N-corps.

Un champ de force est formé de plusieurs fonctions d'énergie potentielle qui font la description des interactions intramoléculaires entre atomes liés et non liés. Les premières interactions sont représentées par les énergies de déformation harmoniques des liaisons, des angles de valence, des angles dièdres impropres et aux énergies de torsion. Par contre les deuxièmes (c'est à dire séparés par plus de deux liaisons) correspondent aux énergies de Van der Waals, électrostatiques et l'énergie des liaisons hydrogène.

$$E_{\text{total}} = E_{\text{liés}} + E_{\text{non-liés}}$$

Notons que E_{total} dépend de $3N$ variables (N étant le nombre d'atomes de la molécule):

$$E_{\text{total}}(\mathbf{X}_N) = E_{\text{total}}(x_1, y_1, z_1, x_2, y_2, z_2, \dots, x_N, y_N, z_N).$$

Il existe un grand nombre de champs de force (AMBER, CHARMM, Martini...), qui sont utilisables selon la nature du système que l'on étudie. Parmi ces champs, deux sont connus et couramment utilisés en simulation de mécaniques moléculaire, il s'agit des champs de forces AMBER (Assisted Model Building with Energy Refinement) et CHARMM (Chemistry at HARvard Molecular Mechanics) [7-8].

Parmi les interactions prises en compte dans la plupart des champs de forces, on trouve :

a) Énergies d'interaction entre atomes liés

-Énergie de déformation du squelette

Cette énergie utilise des potentiels du même type que ceux utilisés en analyse vibrationnelle. Les termes qui décrivent la déformation du squelette sont :

✚ Élongation des liaisons et distorsion des angles de valence

Les déformations sont décrites par les fonctions harmoniques suivantes :

$$E = \frac{1}{2} \sum_{\text{liaison}} k_x (x - x_{\text{eq}})^2 \text{ et } E = \frac{1}{2} \sum_{\text{angle valence}} k_\theta (\theta - \theta_{\text{eq}})^2 \quad (\text{I. 15}).$$

Ces termes consistent en une évaluation du potentiel d'écart à l'équilibre.

✚ Déformation des angles dièdres impropres

Le potentiel d'interaction lié aux angles dièdres impropres définit la déformation d'un groupe d'atomes par rapport à une conformation donnée. Un angle impropre (ζ) est caractérisé par trois atomes liés à un même quatrième atome. Cet atome est soit hybridé sp^2 , soit sp^3 .

$$E = \frac{1}{2} \sum k_\zeta (\zeta - \zeta_{\text{eq}})^2 \quad (\text{I. 16}).$$

Ce terme consiste en une évaluation de déformation hors du plan. Notons que les fonctions de torsion impropre nécessitent la connaissance des coordonnées de quatre atomes.

Le potentiel de torsions impropres peut être représenté sous forme d'un potentiel harmonique, considérons la variable comme un angle ou une distance de projection sur le plan de référence déterminé par trois des quatre atomes (**équation I.16**), comme il peut également être exprimé sous forme d'un potentiel en cosinus, dans ce cas sa relation est la suivante :

$$E = \frac{1}{2} \sum_{\substack{\text{angle} \\ \text{impropre}}} V_k (1 + \cos(k\varphi - \gamma)) \quad (\text{I. 17}).$$

- Énergie de torsion

L'énergie de torsion (angle dièdre) est exprimée sous la forme d'une fonction périodique développée en série de Fourier tronquée :

$$E = \frac{1}{2} \sum_{\substack{\text{angle de} \\ \text{torsion}}} V_n (1 + \cos(n\varphi - \gamma)) \quad (\text{I. 18}).$$

La constante de torsion V_n est la barrière de rotation, sa valeur est de l'ordre de 40 à 70 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, n représente la périodicité de la rotation, pour un atome hybridé (sp^2) cette périodicité est égale à $n = 2$ et égale à $n = 3$ pour un atome (sp^3).

$$E_{\text{torsion}} = \frac{V_1}{2} (1 + \cos \theta) + \frac{V_2}{2} (1 - \cos 2\theta) + \frac{V_3}{3} (1 + \cos 3\theta) \quad (\text{I. 19}).$$

Le terme de variations de dièdre consiste en une évaluation du potentiel de rotation autour d'une liaison.

La définition des potentiels d'élongation demande la connaissance des coordonnées de deux atomes qui forme la liaison, par contre les potentiels de variations d'angle plan nécessitent celles de trois atomes, les fonctions dièdres et de torsion impropre nécessitent celles de quatre atomes.

b) Énergies d'interaction entre atomes non liés

Les interactions non liées conduit à une fonction d'énergie potentielle, cette dernière contienne deux types d'interactions qui sont les interactions coulombiennes et les interactions de van der Waals appelé potentiel 12-6 en raison de la fonction Lennard-Jones).

- Interactions de Van der Waals

Les interactions entre dipôles instables entre deux atomes neutres sont à l'origine d'une énergie attractive qui varie en $(-1/r_{ij}^6)$. Il s'agit de l'énergie de dispersion de London.

$$E_{\text{disp}} = - \frac{C_{ij}}{r_{ij}^6} \quad (\text{I. 20}).$$

Les indices de réfraction du milieu (C_{ij}) sont établis pour les différentes paires d'atomes présents dans la molécule.

Afin de traduire le recouvrement des nuages électroniques à courtes distances, un terme répulsif en $\frac{D_{ij}}{r_{ij}^{12}}$ est associé au terme attractif $\left(-\frac{1}{r_{ij}^6}\right)$. L'ensemble de ces deux termes représente l'énergie de Van der Waals (fonction de Lennard-Jones) :

$$E = \frac{1}{2} \sum_{\text{paires}} \left(\frac{D}{r^{12}} - \frac{C}{r^6} \right) \quad (\text{I. 21}).$$

Notons que des modèles plus raffinés peuvent faire intervenir des différents paramètres σ pour les termes (r^{-6} et r^{-12}). L'utilisation de deux types d'atomes, qui composent une paire, comme référence, nous a permis d'évaluer les termes σ_{ij} et ε_{ij} de cette paire

La relation (I.21) peut être écrite sous cette forme :

$$E = \frac{1}{2} \sum_{ij} 4 \varepsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] \quad (\text{I. 22}).$$

Avec ε_{ij} : est la profondeur de puits

σ : est la distance correspondant à un potentiel de Lennard-Jones nul.

- Interactions électrostatiques

La molécule est considérée comme des charges ponctuelles q_{ij} centrées sur les atomes. Ces charges sont généralement déterminées par des calculs *ab initio* ou semi-empiriques. L'énergie électrostatique est représentée par la relation suivante :

$$E = \frac{1}{2} \sum_{i,j} \frac{q_i q_j}{4\pi \epsilon r_{ij}} \quad (\text{I.23}).$$

Avec ϵ_r est la permittivité relative et ϵ_0 est la permittivité du vide ($\epsilon_0 = 1$).

Il faut déterminer une distribution de charges partielles qui concorde avec les moments dipolaires des liaisons, le moment dipolaire total et la charge globale de la molécule. Le calcul d'une distribution possible des charges partielles de type π peut être effectué par la méthode de Hückel, et celui des charges partielles de type σ est réalisé par la méthode Del Ré [9-11]. La permittivité ϵ est une grandeur microscopique ce qui rend le choix de sa valeur est délicat.

L'énergie totale d'interaction est la somme de toutes ces énergies potentielles (stériques) pour tous les atomes de la molécule.

$$E_{\text{total}} = \frac{1}{2} \sum_{\text{liaison}} k_x (x - x_{\text{eq}})^2 + \frac{1}{2} \sum_{\substack{\text{angle} \\ \text{valence}}} k_\theta (\theta - \theta_{\text{eq}})^2 + \frac{1}{2} \sum k_\zeta (\zeta - \zeta_{\text{eq}})^2 + \frac{1}{2} \sum_{\text{angle de torsion}} V_n (1 + \cos(n\phi - \gamma)) \\ + \frac{1}{2} \sum_{i,j} 4 \epsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] + \frac{1}{2} \sum_{i,j} \frac{q_i q_j}{4\pi \epsilon r_{ij}} \quad (\text{I.24}).$$

Les diverses contributions sont représentées schématiquement sur la figure suivante :

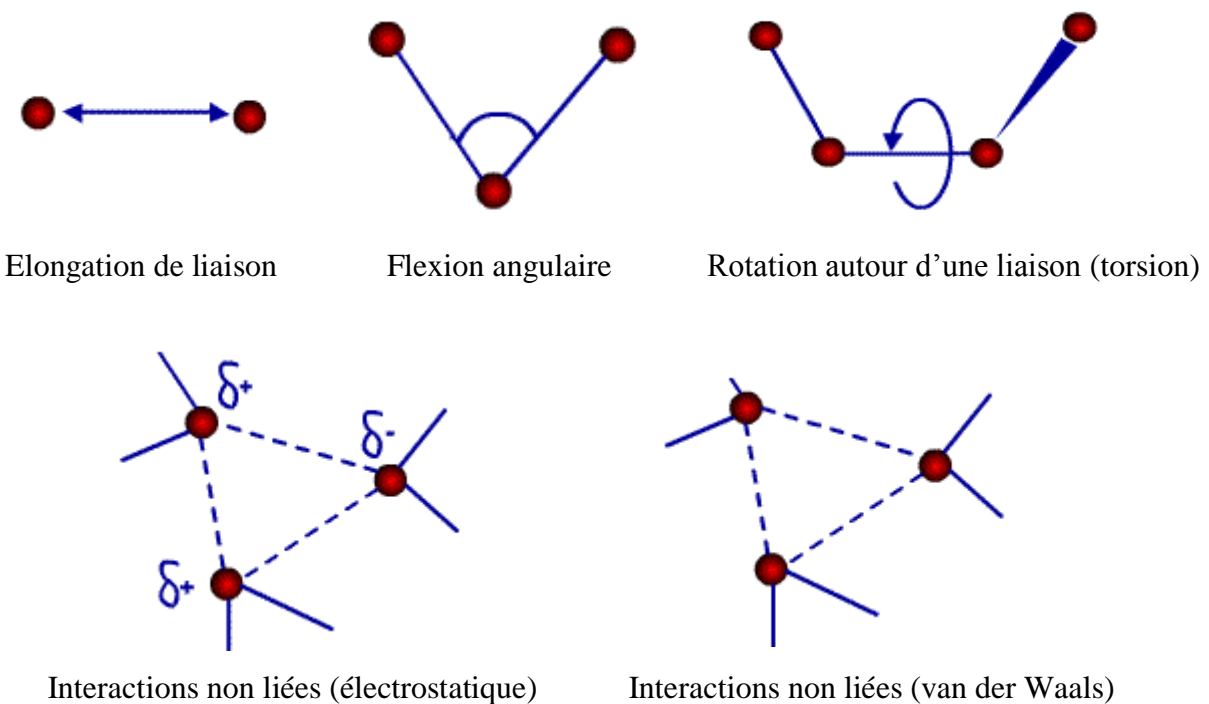


Figure I.4 : Représentation schématique des cinq types de potentiels élémentaires d'un champ de force simple (Source :Tug Sezen).

Un champ doit toujours être considéré comme une entité indivisible et il est exclu de combiner les termes ou les paramètres de deux champs dans l'espoir d'obtenir un meilleur ensemble [12]. Il existe des champs destinés plus spécialement à la modélisation de petites molécules organiques [13] de macromolécule comme les protéines et les acides nucléiques [13], de nucléotides [14] de complexes organométalliques [13]. Pour cette raison avant d'étudier un système, il est important dans un premier temps de vérifier s'il est adapté avec le champ choisi.

➤ **Paramétrisation de champ de force**

- Paramètres de références : les paramètres représentés au sein des formules précédentes des fonctions d'énergie (K_x , K_θ , V_n , moments dipolaires, etc...) sont ajustés généralement à partir de données expérimentales tirées de l'analyse de composés modèles (spectroscopie vibrationnelle, cristallographie, thermodynamique, etc...) ou dans certain cas déduits de calculs de mécanique quantique. L'optimisation de ces paramètres rendre les propriétés calculées (géométries, énergies, chaleurs de formation...) plus proches possible des propriétés expérimentales des composés modèles de la banque de données.

- Paramètres de substitution : souvent les banques de données des différents champs de forces sont très limitées. L'absence de paramètres de référence surtout pour les systèmes hétérocycliques nécessite un choix des paramètres appropriés.

➤ **Différents champs de force en mécanique moléculaire.**

Les différents champs de force utilisent le même type de termes énergétiques mais les manières de paramétrage sont différentes. On peut distinguer les différents champs de force par trois critères principaux qui sont l'expression de la fonction de chaque terme énergétique, le nombre de termes qui reflètent le couplage entre coordonnées internes (c'est-à-dire croisé) ainsi que le genre d'information utilisé pour ajuster les paramètres. En mécanique moléculaire les champs de force qui possèdent seulement les termes harmoniques, les champs de force qui utilisent les termes d'ordre supérieur (cubique, quadratique,...) et ceux suggérés par Allinger et *al.* [15], qui ne prend pas en considération que les termes de la mécanique moléculaire classique mais aussi les effets chimiques comme l'électronégativité sont les trois classes principales de champs de force [16].

Les principaux champs de forces utilisés dans les calculs de la mécanique moléculaire sont :

- **MM2/MM3/MM4** : est largement utilisé pour traiter les petites molécules, MM2 est le premier champ de force introduit par Allinger et *al.* [17-18]. Il a été créé au début pour les

molécules simples (alcane, alcène, alcyne non conjugués, amines...), mais ses versions améliorées en MM3 (1989) [19] et MM4 (1996) [20] qui permettent le traitement des molécules organiques de plus en plus complexes.

- **OPLS** : Le programme OPLS (Optimized Potentials for Liquid Simulations), est utilisé pour l'optimisation du potentiel qui permet la description des propriétés de solvation. Il est introduit par W. L. Jorgensen et J. Tirado Rives [21].

- **GROMOS** : (Groningen Molecular Simulation Program Package), développé par Van Gunsteren [22]. Il est élaboré particulièrement pour les biomolécules en milieu aqueux afin d'étudier les interactions entre les molécules d'eau et les groupements polaires des protéines.

- **CHARM (Bio+)** : (Chemistry at Harvard Macromolecular Mechanics) développé par Karplus et *al.* [8, 23], pour les biomolécules. Son concept est semblable à celui d'AMBER. Ce champ de force est paramétré pour les acides aminés et les protéines, actuellement l'en utilise pour étudier d'autres biomolécules.

- **SPASIBA** : (Spectroscopic Potential Algorithm for Simulating biomolecular conformational Adaptability), introduit par Gérard Vergoten et *al.* (1995). C'est une combinaison du champ de force spectroscopique modifié d'Urey-Bradley-Shimanouchi [24] et le champ de force AMBER. Il nous a permis de déterminer les structures, les énergies de conformation et les fréquences vibrationnelle au minimum énergétique d'une molécule [25].

- **AMBER** : (Assisted Model Building with Energy Refinement) réalisé par Kollman [26]. Ce champ de force est très largement utilisé pour le traitement des protéines et des acides nucléiques (UCSF, 1994). Il a été paramétré pour les polymères et pour d'autres petites molécules.

- **EMO** : Le programme EMO (Energy Of Molecule), est développé par B. Blaive [27-29], il est basé sur le champ de force MM2 qui contient trois menus le premier est l'entrée de la molécule à l'aide d'un clavier, le deuxième menu qui est concerné à la manipulation géométrique sur la molécule et finalement le menu 3 qui s'intéresse à la minimisation de l'énergie par mécanique moléculaire.

Dans notre étude nous nous sommes intéressés au champ de force MM2.

I.2.2.2. Méthodes de minimisation de l'énergie

La minimisation d'énergie consiste à trouver le minimum de la fonction somme des contributions énergétiques (liées + non liées). Elle a pour objectif de trouver la valeur

minimale de l'énergie potentielle approximée par la mécanique moléculaire. Celle-ci est obtenue indépendamment de toute interaction extérieure au système donc considérée dans le vide. Il est cependant possible par des techniques plus ou moins sophistiquées de prendre en considération le milieu extérieur (constante diélectrique du milieu, interactions avec les molécules de solvant, ...). Le but de la minimisation dans les programmes de dynamique moléculaire est principalement de relaxer la structure initiale et de supprimer les mauvais contacts interatomiques. Ceci permet notamment d'éviter les changements de conformation trop brusques dès le début d'une dynamique.

A l'exception de petits systèmes très simples, la fonction d'énergie potentielle d'un système dépend d'un grand nombre de variables et paramètres ce qui la rendre compliquée. En outre pour un système à N atomes, l'énergie potentielle dépend de $3N$ variables de position (coordonnées cartésiennes x , y et z) ou de $3N-6$ variables de géométrie ($3N-5$ pour les molécules linéaires), on parle des coordonnées internes non redondantes (longueurs de liaisons, les angles de valences et de torsion). Pour cette raison, il est impossible de représenter graphiquement l'hypersurface d'énergie potentielle d'une molécule, excepté pour les cas simples où elle n'est fonction que d'une ou deux variables. La fonction de cette énergie totale présente plusieurs minima et maxima. Il n'existe pas de méthode mathématique générale qui permette de trouver le plus bas minimum (minimum global) de cette fonction. On utilise dans ce cas des méthodes d'analyse numérique qui permettent de trouver des minima de plus haut énergie (minima locaux). La modélisation moléculaire s'occupe particulièrement aux points minima de l'hypersurface d'énergie potentielle qui peuvent être plus ou moins nombreux selon la complexité du système. En fait, ces points d'énergies minimales sont en accord aux arrangements des atomes qui présentent les états stables du système. L'identification des géométries du système qui correspond aux points minima de l'hypersurface d'énergie potentielle est réalisée à l'aide d'algorithmes de minimisation. Ces algorithmes génèrent un nouveau jeu de coordonnées correspondant à une énergie potentielle plus basse [30]. Les minima locaux et le minimum global sont représentés dans la Figure I.5.

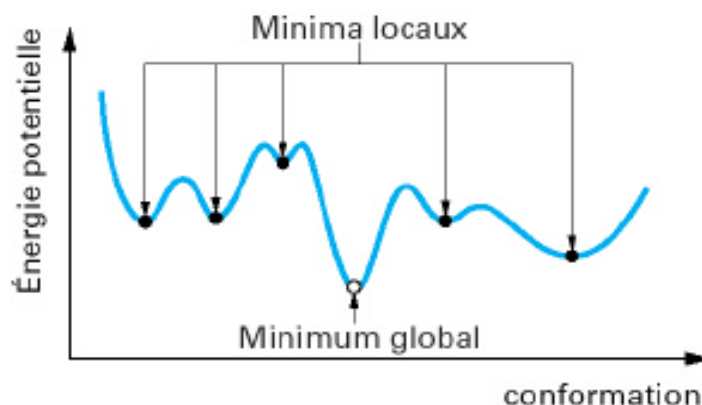


Figure I.5 : Représentation des minima locaux et du minimum global [30].

Notons qu'il est très difficile à trouver le minimum global d'énergie puisque les paramètres conformationnels à partir desquels la minimalisation va être réalisée sont primordiaux, les méthodes de minimisation donc ne font généralement que proposer le minimum d'énergie le plus proche (**Figure I.5**). Presque toutes les méthodes de minimisation utilisent des algorithmes itératifs, elles ont au moins un point en commun, dans ces méthodes on commence en un endroit donné de l'hypersurface, puis on descend vers le plus proche minima, sans savoir s'il est local ou absolu.

Les techniques de minimisation peuvent être classées en trois types principaux

➤ **Méthode de la pente abrupte « Steepest Descent » SD**

Elle s'appelle aussi la méthode de la plus grande pente ou la première dérivée. Cette méthode est employée par Wiberg en 1965 [31]. Cette méthode change graduellement les coordonnées atomiques en rapprochant le système de plus en plus du minimum. Après le calcul de l'énergie de la géométrie initiale, chaque atome va être déplacé individuellement selon ses trois coordonnées cartésiennes, avec le recalcul de l'énergie après chaque déplacement, ensuite tous les atomes vont être déplacés sur une distance qui dépend du gradient $\frac{dE}{dr}$ et ainsi de suite. Le gradient est un vecteur qui indique le sens de l'augmentation d'énergie. Si le gradient est positif, alors l'énergie est proportionnelle avec r et s'il est négatif, l'énergie est inversement proportionnelle avec r . Donc une direction opposée au gradient indique une diminution d'énergie. On essaye alors de faire diminuer très rapidement l'énergie pour arriver au minimum [30, 17]. Cette méthode est considérée très efficace pour l'élimination des problèmes stéréochimiques, ainsi que les contacts stériques entre des atomes trop proches les uns des autres qui peuvent exister dans la structure initiale, sa convergence finale est très lente car le gradient devient vite faible à l'approche du minimum [32]. Elle est employée comme une première

approximation et généralement en association avec l'une des deux autres méthodes décrites ci-dessous.

➤ **Méthode du gradient conjugué**

Cette méthode repose sur le principe de la direction opposée au gradient d'énergie (le même que la méthode SD). Elle est généralement utilisée à la suite de la méthode de la pente abrupte [33]. Cependant elle est une méthode robuste qui converge plus rapidement et en moins d'étapes que la méthode de la plus grande pente, car elle ne possède pas le même comportement oscillatoire au voisinage du point minimum d'énergie. Cette méthode prend en considération les informations de la fonction d'énergie potentielle accumulées au cours des itérations précédentes pour optimiser les itérations suivantes [34]. Lorsque la structure est éloignée du minimum, cette méthode nécessite des temps de calcul importants. Pour cette méthode la minimisation commence par quelques pas de la méthode de la plus grande pente pour qu'on se rapproche très rapidement du minimum, et finalisée par des pas de la méthode de gradient conjugué afin de caractériser le minimum d'énergie potentielle.

Ces deux méthodes nous a permis de faire diminuer très vite l'énergie mais ne trouvent que des extrema (minimum et maximum) et sont peu convergentes dans la mesure où beaucoup des déplacements des atomes sont faits aléatoirement. Actuellement, une bonne stratégie consiste à utiliser la plus grande pente pour 1-5000 itérations (méthode de la plus grande pente) suivie de gradients conjugués quelques centaines de cycles.

➤ **Méthode Newton-Raphson**

Cette méthode utilise à la fois les dérivées premières et secondes des gradients pour localiser les minima d'énergie. Elle évalue les dérivées secondes de l'énergie de la molécule par rapport aux paramètres géométriques et converge donc plus vite au voisinage du minimum d'énergie. On peut avoir des problèmes lorsque la conformation de départ est éloignée du minimum [33]. Elle exige des temps de calcul très important, son utilisation est donc destinée aux petits systèmes (maximum quelques centaines d'atomes) [30, 35]. En plus, avant d'employer cette méthode, de préférence utilisé d'abord la méthode SD pour s'approcher dans un premier temps d'un minimum d'énergie. L'inconvénient majeur est que cette technique est plus coûteuse en temps de calcul, que celui des autres méthodes précédemment décrites mais elle est plus convergente.

L'optimisation complète selon cette méthode exige de calculer la matrice complète des dérivées secondes (matrice des constantes de force) qui contient $3N \times 3N$ éléments

pour une molécule de N atomes. Les trois degrés de mouvement pour chaque atome sont de dimensions $3N$. Tandis que l'optimisation de la géométrie possède seulement $3N-6$ degrés de liberté parce que les translations et les rotations ne sont pas accompagnées par des changements d'énergie.

La minimisation est employée en début (par exemple la génération de molécules de départ en RMN) et en phase finale de la procédure d'optimisation structurale où lors de la modification du champ de force au cours d'optimisation structurale. Elle permet donc de faire diminuer très vite l'énergie moléculaire en le paramétrant au champ de force utilisé. Elle assure de déterminer le plus proche minimum local mais le résultat final dépend fortement du choix de la conformation de départ. La minimisation d'énergie nous ne donne pas des réarrangements structuraux importants, mais elle permet de mieux positionner les chaînes latérales par la minimisation des mauvais contacts. Cependant, elle n'est pas capable de franchir des barrières énergétiques. Lorsque l'énergie d'une molécule est calculée, il faut toujours l'associer au nombre d'atomes, système moléculaire étudié et champ de force utilisé.

I.2.3. Méthodes quantiques

I.2.3.1. Principe de base de la mécanique quantique

La mécanique quantique a été développée au début du 20^{ème} siècle par un ensemble de scientifique, c'est une continuation de la théorie des quanta, qui a servi de pont entre la physique classique et la physique quantique, issue des travaux de Planck, de leur explication par Einstein et de leur application à la théorie atomique par Bohr et Sommerfeld. La quantification de certaines grandeurs telles que l'énergie et le moment cinétique a été expliquée par la mécanique quantique. Cette théorie mathématique fait émerger le principe d'exclusion de Pauli. La nouvelle conception des particules qui résulte de la dualité onde-corpuscule, expliquée dans les travaux de De Broglie (1923) [36] nous amène à la mécanique ondulatoire. Les méthodes de la mécanique quantique, qui utilisent la distribution des électrons localisés en orbitales autour de la molécule exigent des temps de calcul généralement élevés qui limitent leur utilisation à des petites molécules (quelques dizaines d'atomes) ou nécessitent le recours à de nombreuses approximations. De façon particulière ces approximations sont adaptées au calcul des charges et des potentiels électrostatiques, à l'approche des mécanismes réactionnels ou à la polarisabilité. La détermination de l'énergie et de la distribution électronique est l'objectif principal de la

mécanique quantique [37], cette théorie peut aussi expliquer plusieurs propriétés telles que la réactivité chimique des éléments ainsi que la formation des liaisons chimiques [38-41].

La chimie quantique détermine la structure de la molécule comme un noyau autour duquel gravitent les électrons, qui sont définis par leur probabilité de présence en un point et décrits par des fonctions d'onde (orbitales) [42].

En réalité, le comportement électronique et nucléaire des molécules, étant responsable des propriétés chimiques, peut être décrit de façon réaliste à partir de l'équation de Schrödinger ; à cet effet les équations de la chimie quantique reposent sur la résolution de cette équation qui s'écrit pour les états stationnaires [37], pour un système de n électrons et N noyaux :

$$H \Psi (x_1, x_2, \dots) = E \Psi (x_1, x_2, \dots) \quad (\text{I.25}).$$

Dans l'équation (I.25) Ψ : La fonction d'onde associée de la molécule, qui contient toute l'information sur les propriétés dynamiques du système.

E : L'énergie électronique totale de la molécule.

x : sont les positions du noyau et des électrons de la molécule.

H : désigne l'opérateur hamiltonien total de la molécule. Il est déterminé par la somme de cinq termes (cinétique des électrons, cinétique des noyaux, répulsion entre électrons, répulsion entre noyaux et le terme d'attraction électrons-noyaux), si on applique l'approximation de Born-Oppenheimer [43], les termes cinétiques des noyaux et répulsion entre noyaux vont être supprimés.

On peut alors prendre en considération le comportement des électrons dans une molécule en supposant que les noyaux occupent les positions fixes dans l'espace. On aboutit alors à l'équation de l'équation de Schrödinger électronique

$$\hat{H}_{el} \Psi_{el} = E_{el} \Psi_{el} \quad (\text{I.26}).$$

$$\hat{H} = - \sum_{i=1}^n \frac{1}{2} \nabla_i^2 + \sum_{i < j} \frac{1}{r_{ij}} - \sum_{A=1}^N \sum_{i=1}^n \frac{Z_A}{r_{iA}} \quad (\text{I.27}).$$

Où ∇ est l'opérateur énergie cinétique correspondant à l'électron i , Z_A est le numéro atomique de l'atome A et r_{ij} est la distance entre les électrons i et j .

Dans l'équation (I.27) Le premier terme de l'hamiltonien correspond à l'hamiltonien mono électronique, calculé pour chaque électron du système, le second correspond à l'hamiltonien bi-électronique, qui nous permet de déterminer les interactions entre électrons, tandis que le dernier terme représente l'interaction électrostatique entre noyaux et électrons.

Malheureusement, le terme bi-électronique ne peut être calculé de manière exacte dans la plupart des cas, ce qui rend la résolution exacte de cette équation n'est valable que pour l'atome d'hydrogène et les systèmes mono-électroniques (deux orbitales). Pour les systèmes polyélectroniques, on utilise les méthodes d'approximation, pour une résolution approchée de l'équation de Schrödinger. Il s'agit des méthodes *ab initio* (HF, post-HF) ou les méthodes basées sur la densité électronique (DFT).

Un potentiel Hartree-Fock consiste à manipuler en jeu d'orbitales sans paramétrisation. Le calcul s'arrête lorsque la convergence est jugée satisfaisante. On dit que le processus en cours est auto-cohérent (Self-Consistent Field).

On peut exprimer l'hamiltonien électronique (**équation I.27**), sous la forme de deux termes ; un opérateur de cœur \hat{H}^c et un opérateur de répulsion inter-électronique, on obtient donc l'hamiltonien électronique exact qu'on réécrit souvent sous une autre forme :

$$\hat{H}_{elec} = \hat{H}^c + \sum_{i < j} \frac{1}{r_{ij}} \quad (\text{I. 28}).$$

Avec :

$$\hat{H}^c = - \sum_{i=1}^n \frac{1}{2} \nabla_i^2 + V_{Ni} \quad (\text{I. 29}).$$

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

Selon l'approximation orbitale, on peut représenter la fonction d'onde électronique Ψ_{el} par un déterminant de Slater [44-45], définies comme le produit d'une fonction spatiale, ou orbitale moléculaire (OM) Ψ , par une fonction de spin α ou β .

L'opérateur \hat{H}^c est représenté comme l'addition des termes monoélectroniques, et la formule de l'énergie est comme suit :

$$E = \langle \Psi_{ele} | H_{ele} | \Psi_{ele} \rangle = \sum_{k=1}^n H_k^c + \sum_{k=1}^n \sum_{l < k}^n (J_{kl} - K_{kl}) \quad (\text{I. 30})$$

Où Ψ représente la fonction d'onde multiélectronique de n électrons.

La méthode Hartree-Fock [46-47] permet de résoudre approximativement l'équation de Schrödinger, en assimilant les intégrales bi-électroniques en une intégrale d'interaction coulombienne (notée J) et une intégrale d'échange (notée K).

Pour résoudre l'équation (**I.30**) on utilise les méthodes du champ auto-cohérent ou SCF (Self Consistent Field), qui se base sur le principe variationnel. Le meilleur ensemble de

spins orbitales (n spins) est celui qui minimise l'énergie, Avec la vérification du principe d'orthonormalité des autres spins orbitales.

L'approche SCF conduit à la définition de l'hamiltonien de Hartree-Fock, qui est représenté par la relation :

$$F(1) = \hat{H}^c(1) + \sum_{i=1}^N [J_i(1) - K_i(1)] \quad (\text{I.31}).$$

Avec : \hat{H}^c est l'hamiltonien de cœur correspondant à un électron

$J_i(1)$: l'opérateur coulombien, qui définit la force répulsive entre les $j^{\text{-ème}}$ et le $i^{\text{-ème}}$ électrons du système,

$K_i(1)$: l'opérateur d'échange, qui définit les effets de l'échange entre deux électrons.

Les équations de Hartree-Focks (**équation I.32**) déterminent l'ensemble des fonctions qui permis de constituer le déterminant de Slater qui approche mieux la fonction d'onde multiélectronique du système étudié

$$F_{\chi_k} = e_{k\chi_k} \quad (\text{I.32}).$$

Les opérateurs J et K sont défini par les spins orbitales solution de l'équation (**I.33**), la connaissance de ces solutions est indispensable pour résoudre les équations (**I.32**) dans la pratique. C'est donc un processus itératif avec une estimation initiale de la matrice de densité, jusqu'à ce que le système arrive à sa cohérence interne, donc cette méthode s'appelle méthode du champ auto-cohérent.

Pour les systèmes polyélectroniques, l'équation de Schrödinger n'est pas résolue car on traite ici d'un problème à N-corps. Il faut donc faire des approximations orbitales en tenant compte de chaque électron de façon indépendante. Il s'agit d'un développement linéaire de combinaisons d'orbitales atomiques (LCAO) pour chaque électron.

L'emploi de l'approximation combinaison linéaire d'orbitales atomiques LCAO (Linear Combination of Atomic Orbital) aux fonctions propres de l'hamiltonien de Hartree-Fock conduit aux équations de Roothan [48] :

$$FC = SCE \quad (\text{I.33}).$$

Où F : représente la matrice de Fock, qui est la matrice des coefficients des orbitales atomiques dans les orbitales moléculaires.

S : signifie la matrice de recouvrement des orbitales atomiques.

E : la matrice diagonale des énergies.

D'un point de vue physique, la position d'un électron à un temps donné est en réalité dépendante des autres. On dit alors que les électrons sont corrélés entre eux, et ceci peut conduire une différence très importante entre l'énergie de Hartree-Fock et l'énergie exacte d'un système. Certaines méthodes *ab initio*, appelées post-Hartree-Fock, nous amène à une meilleure estimation de l'énergie, et donc de se rapprocher au maximum de l'énergie des solutions exactes, mais sont plus coûteuses en temps de calcul et utilisent beaucoup plus de moyens informatiques.

I.2.3.2. Les méthodes *ab initio*

Les méthodes *ab initio* sont des méthodes non empiriques, toutes les intégrales sont rigoureusement calculées. Dans ces méthodes seulement l'approximation de Born Oppenheimer et l'approximation OM-CLOA qui peuvent intervenir. Ainsi que toutes les particules (noyau et électrons) sont traitées explicitement. Dans le calcul de l'énergie on n'utilise aucun paramètre empirique. Dans les méthodes *ab initio* on peut distinguer deux sous familles : les méthodes Hartree-Fock (HF, RHF, UHF, ROHF) [46-47], et les méthodes post Hartree-Fock, (MPn, CAS, ...) [49]. La différence entre ces deux méthodes est que dans les méthodes Hartree – Fock on néglige les interactions électroniques. Ces méthodes ne peuvent être appliquées qu'à des petits systèmes (quelques dizaines d'atomes pour les méthodes HF et dizaine d'atomes seulement pour les méthodes post HF) [50].

Les calculs *ab initio* proviennent, soit des méthodes de Hartree Fock (et post-Hartree Fock) qui utilisent la fonction d'onde pour décrire le système quantique, soit des méthodes de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) qui est basé sur la densité électronique. Le principal avantage de la DFT est l'économie du temps de calcul.

II.2.3.3. Méthodes semi-empiriques

Ces méthodes sont dites théoriques parce qu'elles reposent sur la théorie des orbitales moléculaires [51]. Les méthodes semi-empiriques de chimie quantique se situent entre la technique *ab initio* et la mécanique moléculaire.

Dans les méthodes *ab initio* le quasi totalité du temps de calcul est consommé par les calculs des intégrales, afin de réduire ce temps de calcul, il est indispensable de simplifier les équations de Hartree-Fock-Roothann. Ces méthodes sont utilisées pour modéliser les systèmes moléculaires de grande dimension.

Une méthode est dite semi-empirique si une partie des calculs nécessaires aux calculs Hartree-Fock est remplacée par des paramètres ajustés sur des valeurs expérimentales (annuler les intégrales de répulsion électroniques multi-centres), dans ce

cas l'hamiltonien est toujours paramétrée par comparaison avec des références. Généralement toutes ces approches sont très précises pour les familles de produits ressemblantes de celles utilisées pour la paramétrisation. Les méthodes semi-empiriques ne prennent en considération que les électrons de la couche de valence ; les électrons des couches internes sont inclus dans le cœur nucléaire.

Quelques méthodes semi-empiriques

Selon la nature des approximations utilisées [52], les principales méthodes semi-empiriques sont les suivantes :

- **Méthode CNDO/2** : (Complète Neglect of Differential Overlap/version 2) : est la 1^{ère} méthode semi empirique, elle a été proposée par Pople, Segal et Santry en 1965-1966 [53]. Elle est basée sur l'approximation valentielle et ZDO (Zero-differential overlap). Méthode présentant certains défauts entre autres : elle ne tient pas compte de la règle de Hund.

- **Méthode INDO** : (intermediate Neglect of Differential Overlap): proposée par Pople Beveridge et Dobosh en 1967 [54]. Elle permet de distinguer entre les états singulets et les états triplets d'un système en conservant les intégrales d'échange, elle est le développement de la méthode CNDO/2, les approximations introduites sont presque les mêmes que celles de CNDO, sauf par l'estimation des intégrales biélectroniques. Actuellement cette méthode est rarement utilisée dans sa forme originale, mais elle constitue la base de plusieurs autres méthodes, telles que MINDO, ZINDO et SINDO.

- **Méthode MINDO/3** : Proposée par Bingham, Dewar et Lo en 1975 [55]. Paramétrisation effectuée en se référant aux résultats expérimentaux et non pas aux résultats *ab initio*, elle utilise l'algorithme d'optimisation Davidon-Fletcher-Powell qui est très efficace. Cependant, elle surestime la chaleur de la formation des systèmes instables et sous-estime celle des molécules contenant des atomes voisins ayant des paires libres. La méthode MINDO a été remplacée par la méthode MNDO.

- **Méthode MNDO**: (Modified Neglect of Diatomic Overlap) Proposée par Dewar et Thiel en 1977 [56]. Méthode basée sur l'approximation NDDO (Neglect of Diatomic Differential Overlap) qui consiste à négliger le recouvrement différentiel entre orbitales atomiques sur des atomes différents. Cette méthode ne traite pas les métaux de transition et présente des difficultés pour les systèmes conjugués. Elle a été essentiellement remplacé par deux nouvelles méthodes, PM3 et AM1, qui sont similaires mais ont des méthodes de paramétrisation différentes. Dans la méthode MNDO on trouve :

✚ **MNDO/d**: introduit par le groupe de W. Thiel [57], qui ajoute les fonctions d, elle est largement utilisée pour les composés organométalliques.

✚ **MNDO/c**: introduit également par le groupe de W. Thiel [58], conçue pour être utilisée avec une correction de la théorie de perturbation pour la corrélation électronique. Par conséquent, cette méthode donne de meilleurs résultats pour les systèmes de corrélation particulièrement importante et différente de celle des molécules de l'état fondamental de l'ensemble de calibrage MNDO. Cette méthode est valable pour les états excités et les états de transition. Elle est uniquement paramétrée pour C, H, N et O.

- **Méthode AM1** : (Austin Model 1) est proposée par Dewar en 1985 [59], elle est basée sur une approche Hartree-Fock. À la différence d'une approche *ab initio*, où toutes les intégrales biélectroniques sont calculées, elle utilise un certain nombre d'approximations pour réduire ce nombre d'intégrales et ainsi alléger le temps de calcul. Dewar a tenté à corriger les défauts de MNDO (terme de répulsion cœur-cœur).

- **Méthode NDDO** : (Neglect of Diatomic Differential Overlap), cette méthode est proposée par Pople en 1965 [53a]. Actuellement elle constitue la base des méthodes semi-empiriques les plus réussies, dans cette méthode toutes les intégrales biélectroniques bicentrées sont retenues.

- **Méthode PM3** : (Parametric Method 3) Proposée par Stewart en 1989 [60], elle présente beaucoup de points en commun avec AM1, D'ailleurs il existe toujours un débat concernant les mérites relatifs de paramétrisation de chacune d'elles. Elle utilise une procédure de paramétrisation automatique au cours des calculs

- **Méthode SAM1** : (Semi-*ab-initio* Model 1) La méthode la plus récente proposée par Dewar en 1993, elle inclut la corrélation électronique [61-62].

L'avantage principal de cette méthode est son utilisation d'un nombre minimal d'approximations et la considération de manière explicite les électrons de la molécule étudiée. En revanche le principal inconvénient est que cette méthode est généralement longue et coûteuse. Cependant elle reste la méthode de référence pour le calcul des propriétés moléculaires.

L'organigramme des méthodes utilisées en chimie quantique est représenté dans la figure I.6.

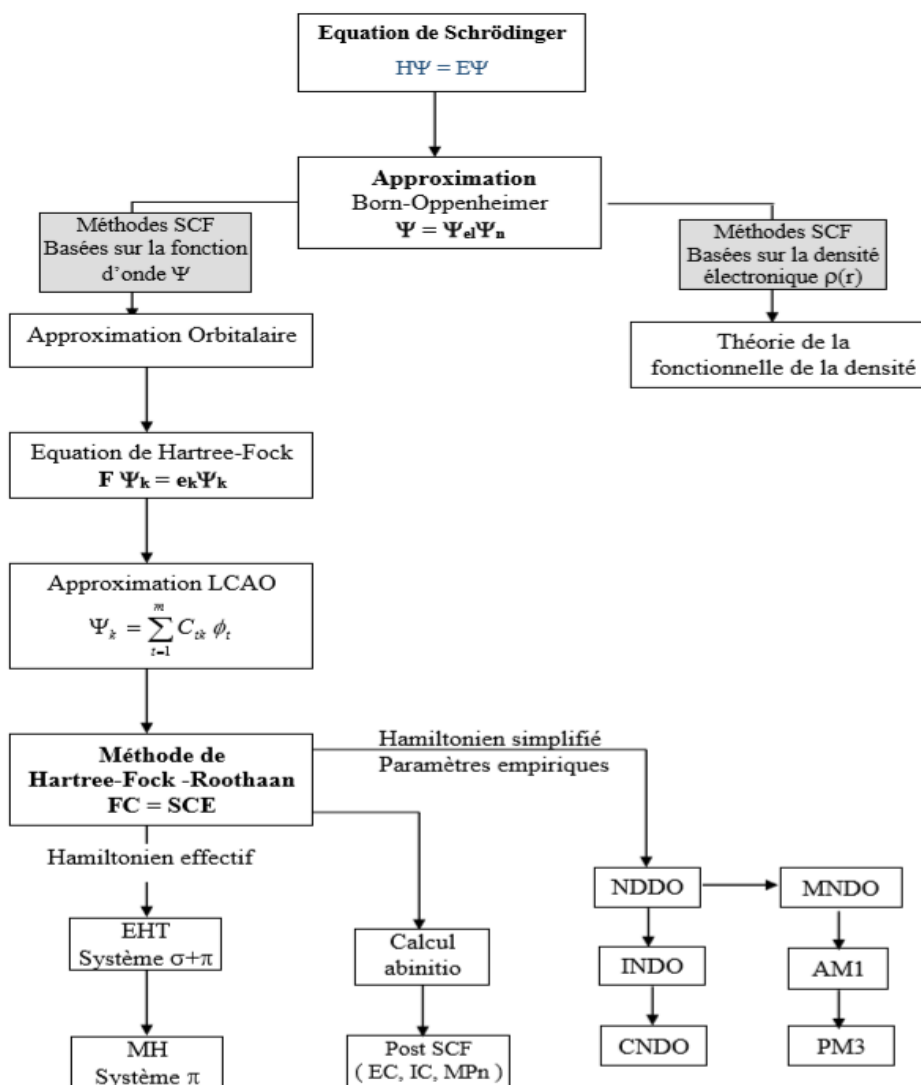


Figure I.6 : Organigramme des méthodes utilisées en chimie quantique.

Conclusion :

Dans ce chapitre, nous avons présenté les définitions et les concepts de base de la chimie quantique, nous avons exposé les différentes méthodes de modélisation moléculaire, la mécanique moléculaire et les champs de force qui décrivent l'énergie potentielle du système. Nous avons défini la méthode de dynamique moléculaire, les différentes techniques de la minimisation d'énergie, et enfin les différentes méthodes quantiques.

Référence

- [1] – J. Debord. *Introduction à la modélisation moléculaire*. Thèse doctorat. Université Nice-Sophia Antipolis, pp. 37-41., **2004**.
- [2] – D. H. *Phys. Rev.*, **1930**, 36, 544-554.
- [3] – P. Chaquin. *Manuel de chimie théorique, application à la structure et à la réactivité en chimie moléculaire*, **2000**.
- [4] – M. Ledecq. *Les complexes métallo-organiques au cuivre (II), une nouvelle famille d'inhibiteurs de la protéase du virus de l'immunodéficience humaine de type 1/Metallo-organiccopper (II) complexes as a new family of HIV-1 proteaseinhibitors*. Thèse doctorat. Université de Notre-Dame de la Paix, pp. 108., **2004**.
- [5] – D. A. Case, D. A. Pearlman, J. W. Caldwell, T. E. Cheatham, III, J. Wang, W. S. Ross, C. L. Simmerling, T. A. Darden, K. M. Merz, R. V. Stanton, A. L. Cheng, J. J. Vincent, M. Crowley, V. Tsui, H. Gohlke, R. J. Radmer, Y. Duan, J. Pitera, I. Massova, G. L. Seibel, U. C. Singh, P. K. Weiner, P. A. Kollman. *AMBER 7 Users' Manual*, **2002**.
- [6] – J.Lomas. *L'actualité chimique*, **1986**, 5, 7-22.
- [7] – W. D. Cornell, P. Cieplak, C. I. Bayly, I. R. Gould, K. M. Merz, D. M. Ferguson, D. C. Spellmeyer, T. Fox, J. W. Caldwell, P. A. Kollman. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 5179-5197.
- [8] - B. R. Brooks, R. E. Bruccoleri, B. D. Olafson, D. J. States, S. Swaminathan, M. Karplus., *J. comput. Chem.*, **1983**, 4, 187-217.
- [9] – G. Delre. *J. Chem. Soc. (Resumed)*., **1958**, 4031-4040.
- [10] – G. Delre, B. Pullman, T. Yonezawa. *Bioch. Biophys. Acta.*, **1963**, 75, 153-182.
- [11] – D. Polland, H. A. Sheraga. *Biochemistry.*, **1967**, 6, 3791-3800.
- [12] – K. B. Lipkowitz. *J. chem. Educ.*, **1995**, 72, 1070-1075.
- [13] – D. San. *Biosym/MSI.*, Discover User Guide., **1995**.
- [14] – W. Yang, W. J. Mortier. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 5708-5711.
- [15] – N. L. Allinger, K. Chen, J. A. Katzenellenbogen, S. R. Wilson, G. M. Anstead. *J. Comp. Chem.*, **1996**, 17, 747-755.
- [16] – U. Dinur, A. T. Hagler. *Reviews in computational chemistry.*, **1991**, 2, 99-164.
- [17] – N. L. Allinger. *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1976**, 13, 1-82.
- [18] – U. Burkert, N. L. Allinger, *Molecular Mechanics*. ACS Monograph 177, American Chemical Society, Washington DC., **1982**.

- [19] – N. L. Allinger, Y. H. Yuh, J-H. Li. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 8551-8566.
- [20] – N. L. Allinger, K. Chen, J-H. Lii. *J. Comp. Chem.*, **1996**, 17, 642-668.
- [21] – W. L. Jorgensen, J. Tirado-rives. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 1657-1666.
- [22] – W. F. Van Gunsteren, M. Karplus. *Biochemistry*, **1982**, 21, 2259-2274.
- [23] – J. C. Smith, M. Karplus. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 801-812.
- [24] – T. Shimanouchi. *Pure. Appl. Chem.*, **1963**, 7, 131-146.
- [25] – F. Tristram, V. Durier, G. Vergoton. *J. Mol. Struct: Theochem.*, **1996**, 378, 249-256.
- [26] – A. Bouraoui, M. Fath allah, B. Blaive, R. Gallo, F. Mhenni. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.*, **1990**, 1211-1214.
- [27] – A. Bouraoui, M. Fath allah, F. Mhenni, B. Blaive, R. Gallo. Proceeding of an International Meeting Nancy, France, *Stud. Phys. Theor. Chem.*, **1989**, 71, 381-393.
- [28] – B. Blaive, G. Legsäi, R. Lai. *J. Mol. Struct.*, **1995**, 354, 245-250.
- [29] – S. J. Weiner, P.A. Kollman, D.T. Nguyen, D.A. Case. *J. Comp. Chem.*, **1986**, 7, 230-252.
- [30] – A. Soldera. *Techniques de l'ingénieur. Sciences fondamentales*, **2003**, Réf : AF6042.
- [31] – K. B. Wiberg. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, 87, 1070-1078.
- [32] – S. Aci. *Etude par simulation de dynamique moléculaire de la variabilité conformationnelle du dimère de la séquence SL1 du génome de VIH-1*. Thèse doctorat. Université d'Orléans, pp. 56., **2004**.
- [33] – E. Leontidis, J. J. de Pablo, M. Laso, U. W. Suter. *A critical evaluation of novel algorithms for the off-lattice monte carlo simulation of condensed polymer phases*. In: Atomistic Modeling of Physical Properties. Springer, Berlin, Heidelberg., **1994**, 283-318.
- [34] – R. Fletcher, C. M. Reeves. *Comput. J.*, **1964**, 7, 149-154.
- [35] – S. Kirkpatrick, C. D. Gellat, M. P. Vecchi. *Science.*, **1983**, 220, 671-680.
- [36] – L. de Broglie. *Nature (London).*, **1923**, 112, 540.
- [37] –a) E. Schrödinger. *Ann. Phys.*, **1926**, 79, 361 -376 b) E. Schrödinger. *Ann. Phys.*, 1926, 79, 489 -527. c) E. Schrödinger. *Ann. Phys.*, **1926**, 79, 734 -756
- [38] - P. A. M. Dirac. *Lectures on quantum mechanics*, belfer graduate school of science, Yeshiva University, New York., **1964**.
- [39] - W. Heisenberg. *The Physical Principles of the Quantum Theory*. Dover, New York., **1949**.
- [40] - L. Landau, E. Lifchitz. *Mécanique quantique*. Editions Mir, Moscou, **1967**.

- [41] - C. M. Marle. *De la mécanique classique à la mécanique quantique : pourquoi et comment quantifier?*. Université Pierre et Marie Curie Paris, France., **2003**.
- [42] – Donald B. Boyd, Kenny B. Lipkowitz. *J. Chem. Educ.*, **1982**, 59, 269.
- [43] – M. Born, J. R. Oppenheimer. *Ann. Physik.*, **1927**, 389, 457-484.
- [44] – J. C. Slater. *Phys. Rev.*, **1929**, 34, 1293-1322.
- [45] – J. C. Slater. *The self-consistent field for molecules and solids*. McGraw-Hill New York., 1974.
- [46] – D. R. Hartree. *Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society.*, Cambridge University Press., **1928**, 89-110.
- [47] – V. FOCK. *Z. Physik.*, **1930**, 61, 126-148.
- [48] – C. C. J. Roothan. *Rev. Mod. Phys.*, **1951**, 23, 69-89.
- [49] – C. MØller, M .S. Plesset. *Phys. Rev.*, **1934**, 46, 618-622.
- [50] - C. Piron. *Mécanique quantique : Bases et applications.*, PPUR presses polytechniques., **1998**.
- [51] - J. A. Pople, D. L. Beveridge. *Approximate Molecular Orbital Theory.*, McGraw-Hill, New York., **1970**.
- [52] – H. Dugas. *Principes de base en modélisation moléculaire, Aspects théoriques et pratiques.*, quatrième édition, Librairie de l'Université de Montréal., **1996**.
- [53] – a) J. A. Pople, D. P. Santry, G. A. Segal. *J. Chem. Phys.*, **1965**, 43, S129-S135. b) J. A. Pople, G. A. Segal. *J. Chem. Phys.*, **1965**, 43, S136-S151. c) J. A. Pople, G. A. Segal. *J. Chem. Phys.*, **1966**, 44, 3289-3296. d) D. P. Santry, G. A. Segal., *J. Chem. Phys.*, **1967**, 47, 158-174.
- [54] – J. A. Pople, D. L. Beveridge, P. A. Dobosh. *J. Chem. Phys.*, **1967**, 47, 2026-2033.
- [55] – a) R. C. Bingham, M. J. S. Dewar, D. H. Lo. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 97, 1285-1293. b) R. C. Bingham, M. J. S. Dewar, D. H. Lo. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 97, 1307-1311.
- [56] – M. J. S. Dewar, W. Thiel. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 4899-4907.
- [57] – a) W. Thiel, A. A. Voityuk. *J. Phys. Chem.*, **1996**, 100, 616-626. b) W. Thiel. *Adv. Chem. phys: New Methods in Computational Quantum Mechanics*, **1996**, 93, 703-757.
- [58] - a) C. J. Cramer. *Essentials of computational chemistry.*, JohnWiley., **2002**, p135. b) W. Thiel. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 1413-1420. c) A. Schweig, W. Thiel. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 1425-1431.

- [59] – M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healy, J. J. P. Stewart. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 3902-3909.
- [60] – J. J. P. Stewart. *J. Comput. Chem.*, **1989**, 10, 209-220.
- [61] – M. J. S. Dewar, C. Jie, J. Yu. *Tetrahedron.*, **1993**, 49, 5003-5038.
- [62] – A.R. Leach. *Empirical force field models: molecular mechanics, in Molecular modeling: principles and applications.*, Longman, A.W., Editor: Harlow, England., **1996**.

CHAPITRE II
GÉNÉRALITÉ SUR LA DFT

II.1. Approches de la structure moléculaire

II.1.1. Approche expérimentale

Il existe deux méthodes physiques pour connaître la géométrie moléculaire

- **la structure aux RX** : lorsqu'elle est accessible, elle nous donne les paramètres de base (longueurs et angles de liaison, angles dièdres) correspondant à une conformation en milieu solide. Elle permet de connaître une conformation à l'état solide, sans qu'elle soit la plus stable en solution, en revanche on peut connaître avec une grande précision ses paramètres géométriques.

- **les spectres de RMN** : En utilisant les valeurs de constantes de couplage, les techniques (RMN) aujourd'hui nous apportent un grand nombre d'informations concernant la structure moléculaire. Cette technique à l'avantage de déterminer avec précision les structures 3D accessibles en solution.

II.1.2. Approche par modélisation moléculaire

La mécanique moléculaire et la mécanique quantique sont les deux méthodes qui peuvent calculer l'énergie d'une molécule. Le principe de la minimisation de l'énergie est de déplacer les atomes afin d'obtenir la conformation la plus stable possible (qui possède une énergie plus basse que le point de départ), elle est obtenue dans le vide. L'utilisation des techniques plus ou moins sophistiquées permettent de prendre en considération les interactions extérieures au système (constante diélectrique du milieu, interactions avec les molécules de solvant, ...).

II.1.3. Tests de validité du modèle

La comparaison des données structurales du modèle obtenu (angles et longueurs de liaison) avec les données expérimentales RX et RMN propres au système lorsque l'on dispose de ces données est indispensable. Il s'agit de la validation des résultats.

Si le modèle est validé, on peut généraliser la méthode de calculs utilisée au problème étudié et l'appliquer à l'étude de structures semblables (hypothétiques ou dont on ne possède pas de données expérimentales).

Un modèle de simulation doit toujours être construit avec un objectif précis, pour atteindre un but précis. Pour valider un modèle, nous avons besoin d'établir un ensemble de critères, reliés à cet objectif.

Pour juger la validité d'un modèle, il faut vérifier sa capacité à reproduire l'ancien comportement du système ou à prédire son futur comportement. Un modèle de simulation

peut exclure volontairement quelques aspects du système qui ne correspondent pas à l'objectif désiré.

Les critères d'évaluation d'un modèle doivent refléter le but achevé par le modèle de simulation. Dans un projet de simulation les critères et les méthodes de validation d'un modèle de simulation doivent être déterminés d'avance. La figure II.1 illustre les approches de la structure moléculaire

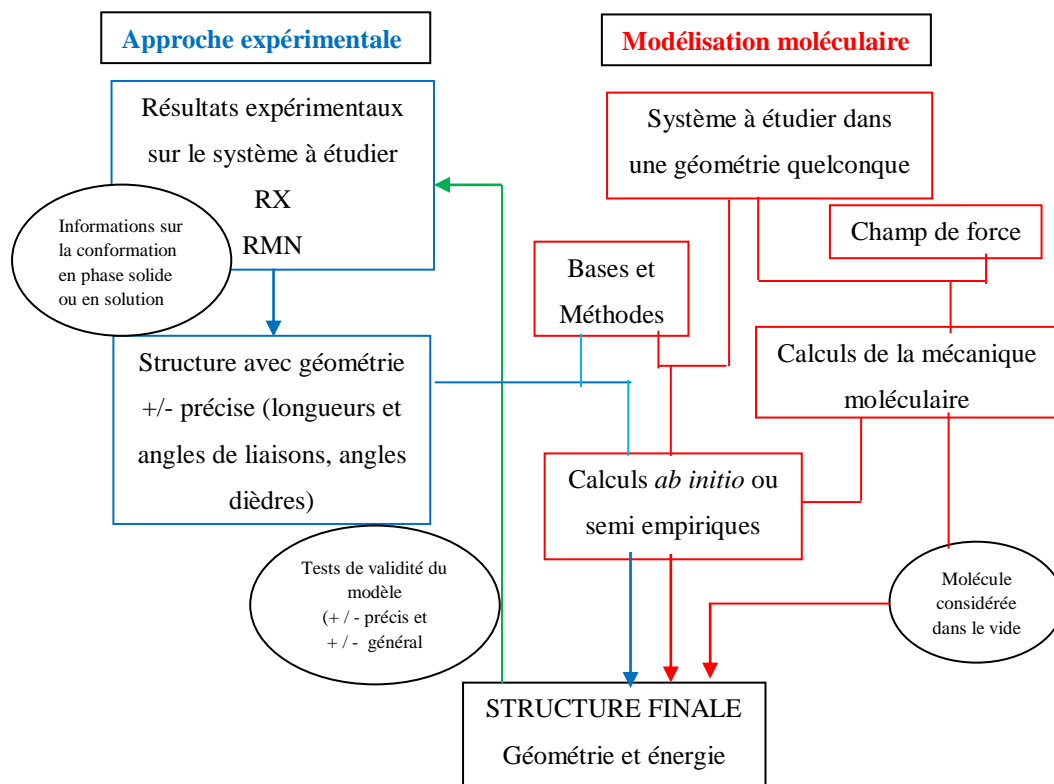


Figure II.1 : Approche de la structure moléculaire.

II.2. La théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT)

La théorie de la fonctionnelle de la densité s'étale sur plusieurs décennies. Elle s'est beaucoup développée ces dernières années. Cette théorie repose sur le postulat proposé par L.H. Thomas (1927) et E. Fermi (1927, 1928) [1, 2] qui affirment que les propriétés électroniques peuvent être décrites en terme de fonctionnelles de la densité électronique, en appliquant localement des relations appropriées à un système électronique homogène [3]. Elle a véritablement débuté avec les théorèmes fondamentaux de Hohenberg et Kohn en 1964 [4] qui établissent une relation fonctionnelle entre l'énergie d'un système dans son état fondamental et sa densité électronique $\rho(\mathbf{r})$, et que toute densité incorrecte $\rho'(\mathbf{r})$, autre que la densité réelle $\rho(\mathbf{r})$ amené nécessairement à une énergie supérieure. De ce fait contrairement aux méthodes *ab initio* basées sur les équations HF, la théorie de la

fonctionnelle de la densité n'a pas pour but à chercher une fonction d'onde multiélectronique, ψ , à $3N$ -dimensions qui décrit le système à étudier, mais plutôt une simple fonction à trois dimensions, il s'agit de la densité électronique totale ρ [5]. Cette densité est plus facilement manipulable que la fonction d'onde dans l'équation de Schrödinger. Où nous n'avons besoin que d'un ensemble d'équations dont les solutions donnent la densité électronique du système, ρ , et son énergie, E .

L'allégement de calcul conduit par la méthode DFT fut la raison de son succès depuis les années 1970 en physique du solide, qui étudie les systèmes contenant souvent un nombre d'atomes empêchant l'utilisation des méthodes *ab initio*. Par contre, en chimie quantique, des approximations rendent la méthode DFT suffisamment précise face aux méthodes *ab initio* sont introduit au cours des années 1990.

II.2.1. Principe

Il existe différentes méthodes pour le calcul de la structure électronique, on peut citer la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), la méthode Hartree-Fock, les méthodes dites « post-Hartree-Fock », et les méthodes semi-empiriques.

Dans la méthode de Hartree-Fock la fonction d'onde multiélectronique est représentée par le déterminant de Slater de N fonctions d'onde monoélectroniques, Elle implique l'approximation de champ moyen, qui prend en considération la corrélation électronique entre électrons de spins parallèles (corrélation de Fermi), cependant elle néglige cette corrélation pour les électrons de spins opposés (corrélation de Coulomb). Les méthodes post-Hartree Fock sont celles qui calculent une fonction d'onde multiélectronique et prennent en considération la corrélation de Coulomb.

La théorie de la fonctionnelle de la densité consiste à estimer l'énergie électronique totale et la distribution de densité électronique, en partant de l'idée que l'énergie électronique totale peut être exprimé en fonction de la densité électronique.

Commençons par rappeler les principes fondamentaux qui sont les deux théorèmes de Hohenberg et Kohn [4].

Sachant que le système moléculaire possède N électrons soumis au potentiel externe V_{ext} exercés par les noyaux de charge Z_I .

II.2.1.1. Premier théorème de Hohenberg et Kohn

Les propriétés de l'état fondamental du système ne sont liées que de la densité électronique totale et qu'en particulier l'énergie peut s'écrire comme une fonctionnelle de la densité :

$$E = E[\rho(r)] \quad (II.1).$$

Le premier théorème a démontré une correspondance biunivoque entre la fonction d'onde à plusieurs corps $\Psi(r)$ à l'état fondamental et la densité électronique (ρ) à l'état fondamental. L'énergie totale d'un système peut s'écrire comme une fonction de la densité électronique, $\rho(r)$.

$$E[\rho(r)] = \int \rho(r) V_{ext}(r) dr + F[\rho(r)] \quad (II.2)$$

Le premier terme, $\int \rho(r) V_{ext}(r) dr$, résulte des interactions des électrons avec un potentiel externe.

Dans l'approximation de Born-Oppenheimer, $V_{ext}(r)$ représente l'interaction de Coulomb électrons-noyau.

Le deuxième terme, $F[\rho(r)]$, est la fonctionnelle de Hohenberg et Kohn, il représente la somme d'énergie cinétique des électrons et l'énergie potentielle des interactions électron-électron. Cependant, la forme exacte est inconnue. Puisque l'expression de l'énergie de Hartree en tant que fonctionnelle de la densité est connue, on peut écrire $F[\rho(r)]$ comme :

$$F[\rho(r)] = E_H[\rho(r)] + E_{inconnue}[\rho(r)] \quad (II.3)$$

Où : $E_H[\rho(r)]$: est l'énergie de Hartree

$E_{inconnue}[\rho(r)]$: est une fonction universelle de la densité, elle est inconnue et indépendante du potentiel externe.

Alors on peut réécrire l'énergie totale comme:

$$E[\rho(r)] = \int \rho(r) V_{ext}(r) dr + E_H[\rho(r)] + E_{inconnue}[\rho(r)] \quad (II.4)$$

II.2.1.2. Second théorème de Hohenberg et Kohn

Le second théorème de Hohenberg et Kohn permet d'introduire un principe variationnel, c'est-à-dire la densité électronique exacte d'un système polyélectronique est celle qui minimise l'énergie de ce système. Ce théorème a montré que l'énergie électronique exacte à l'état fondamentale correspond à un minimum global de $E[\rho(r)]$, et que la densité électronique $\rho(r)$ qui minimise cette fonctionnelle est la densité électronique exacte à l'état fondamental $\rho_0(r)$

$$\frac{\partial E[\rho(r)]}{\partial \rho(r)} = 0 \quad (II.5).$$

D'après ce théorème on peut conclure que l'énergie associée à toute densité à un potentiel $V_{ext}(r)$, est supérieure ou égale à l'énergie associée à la densité électronique de l'état fondamental.

Ces deux théorèmes ne permettent pas de calculer l'énergie E à partir de la densité électronique ρ , et ne décrit pas comment déterminer la densité ρ sans déterminer, au préalable la fonction d'onde.

II.2. 1.3. Equation de Kohn et Sham

En 1965 Kohn et Sham ont développés une méthode pratique pour calculer E à partir de ρ [6] qui est basé sur une résolution de problèmes à un électron pour résoudre le système d'électrons non homogènes. Ils ont imaginés un système fictif de référence indépendant des électrons, noté s , constitué par N électrons non interagissant, dans un champ effectif moyen.

$$\rho_s(\mathbf{r}) = \rho(\mathbf{r}) \quad (II.6).$$

Le potentiel V_{eff} est choisi de sorte que la densité électronique du système fictif soit identique à celle du système réel. La résolution de l'équation de Schrödinger dans cette théorie implique des fonctions électron-espace orthonormales, appelées orbitales de Kohn-Sham. La densité du système fictif est alors construite à partir d'une somme de probabilités à un électron. Cette méthode permet une première évaluation de l'énergie cinétique électronique. La différence entre l'énergie cinétique électronique réelle et celle des électrons non interagissant est alors prise en compte dans le terme qui reste inconnu, c'est-à-dire l'énergie d'échange et la corrélation $E_{XC}[\rho(r)]$ qui se trouve dans l'expression universelle de la fonction de Hohenberg et de Kohn.

$$F[\rho(r)] = E_{KE}[\rho(r)] + E_H[\rho(r)] + E_{XC}[\rho(r)] \quad (II.7)$$

Où : $E_{KE}[\rho(r)]$: est l'énergie cinétique.

$E_H[\rho(r)]$: est l'énergie de coulomb électron-électron.

$E_{XC}[\rho(r)]$: est la somme des contributions des interactions d'échange et de corrélation.

La densité électronique à l'état fondamental est comme suit :

$$\rho(r) = \sum_{i=1}^n n_i |\varphi_i(r)|^2 \quad (II.8).$$

Où n_i : est le numéro d'occupation du $i^{\text{ème}}$ état.

$|\varphi_i(r)|$: représente l'orbitale Kohn-Sham.

Le premier terme de l'équation (II.7) $E_{KE}[\rho(r)]$ est l'énergie cinétique du système :

$$E_{KE}[\rho(r)] = \sum_{i=1}^N \psi_i(r) \left(-\frac{v_i^2}{2} \right) \psi_i(r) dr \quad (II.9).$$

Où : v_i est la vitesse du $i^{\text{ème}}$ électron.

Le deuxième terme $E_H[\rho(r)]$ est l'énergie de Hartree. Dans l'approche de Hartree, cette énergie électronique résulte des interactions classiques entre deux densités de charge, lorsqu'elle est additionnée pour toutes les interactions par paires possibles, ce qui donne:

$$E_H[\rho(r)] = \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{|r_1 - r_2|} dr_1 dr_2 \quad (II.10).$$

La difficulté majeure pour les calculs DFT, selon le schéma de Kohn et Sham, est de trouver une bonne approximation pour l'énergie échange-corrélation (Exc). Il faut chercher des approximations qui permettent de décrire convenablement les propriétés étudiées.

II.2.2. Approximations utilisées en DFT

II.2.2.1 Fonctionnelles d'échange-corrélation

Bien que si les méthodes post-Hartree Fock sont les seules approches de chimie quantique qui prennent en considération complètement et exactement la corrélation électronique, la fonctionnelle d'échange-corrélation comporte les effets approchés de la corrélation, dont celle entre électrons de spins opposés, en ce sens la DFT peut être intéressante par rapport à la méthode Hartree-Fock. La forme exacte de la fonctionnelle d'échange-corrélation est inconnue, elle résulte donc d'une approximation. Différents types de fonctionnelles ont été développés afin de représenter au mieux les contributions d'échange et de corrélation. Il existe trois principaux types de fonctionnelles d'énergies d'échange-corrélation qui sont LDA, GGA et l'approche hybride. Nous pouvons citer :

1 - Les fonctionnelles locales LDA (Local density approximation)

Basées sur un gaz uniforme d'électron, elles dépendent uniquement de la densité électronique en chaque point du système et négligent toute inhomogénéité du système. Cette approximation est correcte lorsque la densité électronique varie suffisamment lentement, mais ces fonctionnelles ne sont plus utilisées de nos jours. Son extension aux systèmes sans contrainte de spin (unrestricted) prend le nom de LSDA (Local Spin Density Approximation).

La construction de fonctionnelle échange-corrélation est la principale difficulté pour développer le formalisme de Kohn-Sham. L'approximation LDA [7], est la base de

toute fonctionnelle échange-corrélation. Il faut considérer la densité fonctionnelle en un point comme un local défini et constant. Il est défini comme suit :

Hohenberg et Khon ont montré que si ρ varie extrêmement lentement avec la position, l'énergie d'échange-corrélation $E_{xc}[\rho]$ peut s'écrire comme suit:

$$E_{XC}^{LDA}(\rho) = \int \rho(r) \varepsilon_{XC}[\rho(r)] dr \quad (II. 11).$$

ε_{XC} : représente l'énergie d'échange-corrélation par électron. Elle est exprimée comme la somme des deux contributions :

$$\varepsilon_{XC}[\rho(r)] = \varepsilon_X[\rho(r)] + \varepsilon_C[\rho(r)] \quad (II. 12).$$

En pratique, cette approximation conduit généralement à de très mauvaises données énergétiques telles que les énergies des liaisons...etc. Mais elle reste efficace et fournit souvent d'assez bonnes propriétés moléculaires (géométrie, fréquence).

2 - Les fonctionnelles à correction de gradient GGA (Generalized gradient approximation)

La méthode de LDA utilise le modèle du gaz d'électron uniforme. Néanmoins, de manière générale la densité n'est pas uniforme. Cette méthode peut être améliorée afin d'avoir une méthode qui prend en considération ces variations, il s'agit des méthodes GGA (Generalized Gradient Approximation ou approximation du gradient généralisé). On considère alors un gaz d'électron uniformément variant. L'énergie d'échange dépend à la fois de la densité de spin et son gradient à chaque point de référence, ce qui permet de considérer l'inhomogénéité de la distribution électronique. L'énergie d'échange-corrélation s'écrit alors:

$$E_{XC}^{GGA}[\rho(r)] = \int \rho(r) \varepsilon_{XC}[\rho(r), \nabla \rho(r)] dr \quad (II. 13).$$

Ces fonctionnelles améliorent dans de nombreux cas les résultats structuraux et énergétiques. Les plus utilisées sont celles proposées par Perdew (P86) [8], Becke (B88) [9], Perdew et Wang (PW86 et PW91) [10,11], Perdew, Burke et Ernzerhof (PBE) sous sa forme initiale [12] ainsi que sous sa forme modifiée [13], et LYP. L'échange fonctionnel GGA le plus populaire est le fonctionnel PBE (Perdew-Burke-Ernzerhof) qui donne de bons résultats au point de vue géométrique et énergétique à la fois, ainsi qu'il n'est pas trop coûteux en temps de calcul.

3 – Les fonctionnelles méta-GGA

Dans le but d'augmenter la précision de la méthode, ces fonctionnelles font intervenir le laplacien de la densité électronique au lieu du gradient. Parmi les fonctionnelles de ce type nous pouvons citer B95 [14].

4 – Fonctionnelles hybrides

Une autre méthode pour augmenter la précision des résultats est l'approche hybride DFT/Hartree-Fock. Quoique la limite de la méthode Hartree-Fock soit l'absence de corrélation électronique entre électrons de spins opposés, contrairement aux approximations LDA et GGA dans la méthode DFT qui traitent l'échange de façon approchée à travers la partie échange, Hartree-Fock traite l'échange électronique de façon exacte. Les fonctionnelles hybrides associent l'échange Hartree-Fock (exact) et les parties « échange » et « corrélation » dans l'approximation LDA et/ou GGA, elles calculent l'énergie d'échange avec un pourcentage de l'énergie Hartree-Fock (qui calcule de manière exacte la contribution d'échange), cependant que l'énergie de corrélation est calculée par DFT. Ces fonctionnelles sont généralement plus précises que les fonctionnelles GGA, les plus robustes et les plus fiables. Mais elles sont plus coûteuses en temps de calcul. Ainsi, jusqu' à nos jours elles ne peuvent pas être employées pour des simulations de dynamique moléculaire de systèmes de plusieurs centaines d'atomes.

Il existe plusieurs fonctionnelles hybrides tels que la fonctionnelle hybride PBE0 [15-16], B3 [17-18], la fonctionnelle la plus connue est la B3LYP [19], de nouvelles fonctionnelles de ce type ont été développées par Zhao et Truhlar [20] (M06-2X, M06-HF...) et montrent une grande précision dans le calcul de l'énergie.

5 - Les fonctionnelles hybrides HF-DFT

Décrites récemment, elles calculent l'énergie d'échange par un mélange Hartree-Fock et DFT. Ces fonctionnelles apparaissent comme étant les plus fiables du moment [21].

5.1. La fonctionnelle B3LYP

La B3LYP représente la fonctionnelle hybride la plus populaire de la chimie Computationnelle. Elle a été proposée par Becke et son équipe en 1993 [19]. Elle appartient à la famille des fonctionnelles GGA hybrides (H-GGA), cette fonctionnelle présente une combinaison linéaire entre des fonctionnelles d'échange-corrélation GGA et l'échange exact Hartree-Fock [22]. L'énergie d'échange calculée par cette méthode représente 80% de DFT et de 20% HF.

L'énergie B3LYP échange-corrélation est comme suit :

$$E_{XC}^{B3LYP} = E_{XC}^{LDA} + a_0(E_X^{HF} - E_X^{LDA}) + a_x(E_X^{GGA} - E_X^{LDA}) + a_c(E_C^{GGA} - E_C^{LDA}) \quad (II.14).$$

Les indices X et C désignent l'énergie d'échange et de corrélation respectivement.

Lorsque les trois paramètres empiriques $a_0 = 0,20$, $a_x = 0,72$ et $a_c = 0,81$ sont déterminés par ajustement à un ensemble d'énergies d'atomisation mesurées. E_X^{HF} est l'énergie d'échange exacte de Hartree-Fock. E_X^{GGA} et E_C^{GGA} sont respectivement la fonctionnelle d'échange de Becke 88 et la fonctionnelle de corrélation de Lee, Yang et Parr. E_C^{LDA} est la fonctionnelle de corrélation de l'approximation de la densité locale VWN.

Cette fonctionnelle est considérée jusqu'à nos jours relativement efficace pour traiter la plupart des systèmes moléculaires, vue la robustesse de cette méthode, plus de 80 % des calculs de DFT dans le monde utilisent la B3LYP. Néanmoins, cette méthode présente quelques limitations telles que:

- la sous-estimation des hauteurs de barrières énergétiques [23].
- Elle ne prend pas en considération les interactions non-covalentes (incapable de décrire des liaisons de van der Waals pour des composés liés par des interactions de portée moyenne).

Malgré ces inconvénients, cette méthode reste la base de calculs pour la plupart des composés chimiques et l'outil le plus utilisé en modélisation moléculaire.

5.2. La fonctionnelle PBE0

La fonctionnelle PBE0 [16] a été introduite par Adamo et Barone. Elle appartient à la famille des fonctionnelles dites GGA hybrides et construite à partir des fonctionnelles d'échange et de corrélation GGA de Perdew, Burke et Ernzerhof [12]. En 1996, Adamo a augmenté le pourcentage d'échange Hartree-Fock à 25% et 75% de corrélation. L'énergie d'échange-corrélation de la fonctionnelle PBE0 est donnée ci-dessous :

$$E_{XC}^{PBE0} = \frac{1}{4}E_X^{HF} + \frac{3}{4}E_X^{PBE} + E_C^{PBE} \quad (II.15).$$

E_X^{HF} : est la partie échange Hartree-Fock.

E_X^{PBE} : est la partie échange de la fonctionnelle PBE développée par Perdew, Burke et Ernzerhof.

E_C^{PBE} : est la partie corrélation de la fonctionnelle PBE développée par Perdew, Burke et Ernzerhof.

PBE0 nous fournit à la fois de bons résultats géométrique et énergétique pour la structure moléculaire.

Comme dans les méthodes de type Hartree-Fock, il convient en DFT de faire d'abord un bon choix de base d'états. Quelques fonctionnelles d'échanges disponibles et utilisées dans la chaîne de programme Gaussian sont regroupés dans le tableau II.1.

Tableau II.1 : Quelques fonctionnelles d'échanges disponibles et utilisées dans la chaîne de programme Gaussian.

Nom	Description	Mots clés
VWN	La fonctionnelle de corrélation Vosko, Wilk, et Nusaire 1980 est bien appropriée pour traiter des gaz d'électron uniforme souvent connu sous le nom de densité de spin local (LSD)	VWN5
LYP	La fonctionnelle de corrélation Lee Yang et Parr associe à la fois des termes locaux et non- locaux.	LYP
Becke 1988 Les trois paramètres hybrides de la fonctionnelles Becke utilisant la fonctionnelle de corrélation LYP.	<p>La fonctionnelle Becke 1988 associe le terme d'échange avec des corrections portant sur le gradient de densité.</p> <p>L'expression de la fonctionnelle Becke à la forme :</p> $A E_x^{slater} + (1 - A) E_x^{HF} + B \Delta E_x^{Becke} + E_c^{VWN} + C \Delta E_c^{non-local}$ <p>ou le terme de corrélation non locale est fourni par l'expression de LYP, et VWN est une autre fonctionnelle. Les constantes A, B et C sont déterminées par Becke.</p> <p>LYP associe à la fois les termes local et non local. La fonctionnelle de corrélation utilisée est :</p> $C E_c^{LYP} + (1 - C) E_c^{VWN}$ <p>En d'autres termes, VWN est utilisé pour fournir le terme de corrélation local excessif, de corrélation, alors que LYP contient un terme local essentiellement équivalent</p>	HFB
Un paramètre de fonctionnelle hybride avec une fonctionnelle modifié Echange – corrélation de Perdew Wang modifié	Fonctionnelles basées sur des gaz uniformes utilisant les fonctionnelles d'échanges-corrélations de Perdew-Wang91 modifiées	MPW1PW91

II.2.2.2 Ensembles de base

Les fonctions d'onde artificielles utilisées dans Kohn-Sham DFT sont représentées comme un ensemble d'orbitales moléculaires de Kohn-Sham, chacune de ces orbitales est une combinaison linéaire des fonctions de base, $\chi(r)$:

$$\psi_i(r) = \sum_{v=1}^k c_{vi} \chi_v(r) \quad (II.16).$$

Avec: v est l'indice des fonctions de base.

K : est le nombre total de fonctions de base.

c_{vi} : est un coefficient qui représente la contribution de chaque fonction de base dans l'orbitale moléculaire. Ce sont les coefficients ajustés lors de l'optimisation de la fonction d'onde pour la minimisation de l'énergie électronique. Les fonctions de base elles-mêmes restent inchangées. On peut représenter les différentes formes de fonctions de base Slater et Gaussiennes sous n'importe quelle forme mathématique, mais certaines formes sont plus populaires que d'autres. Voici quelques exemples de bases classiquement utilisées :

- **La base STO-3G** : Elle contient 1 fonction de base décrite par 3 gaussiennes, elle est utilisée pour décrire une orbitale de type Slater. Il y a une possibilité d'utiliser plus de primitives mais le calcul serait plus long sans pour autant augmenter fortement la précision des résultats.

- **La base 6-31G** : Où les orbitales de cœurs sont représentées par une contraction de 6 primitives gaussiennes, , tandis que les électrons de valence sont représentées à l'aide de deux fonctions de base différentes (base double zéta), l'une étant une fonction gaussienne simple et l'autre étant une fonction gaussienne qui découle de la contraction de trois gaussiennes, avec «zêta» est le nombre de chiffres de chaque terme

- **La base 3-21G** : contient 1 fonction de base pour les états de cœur décrite par 3 gaussiennes et les orbitales de valence sont représentées par un base double zéta où l'une des orbitales découle de la contraction de deux gaussiennes et l'autre est une gaussienne simple.

- **La base 4-31G** : contient 1 fonction de base pour les états de cœur décrite par 4 gaussiennes, et les orbitales de valence sont représentées par un base double zéta où l'une des orbitales découle de la contraction de trois gaussiennes et l'autre est une gaussienne simple.

- **La base 6-311G** : est un jeu de base de valence triple zêta. Les ensembles mono-zêta sont rarement utilisés car leur précision est assez faible et ne convient que pour des calculs qualitatifs rapides.

Deux autres type de fonction permettant une meilleure représentation des hétéroatomes, des systèmes chargés ou radicalaires sont ajoutées à ces bases :

a) **Fonction de polarisation**

L'objectif de ces orbitaux est la description d'une modification de la forme de la densité électronique autour d'un noyau. Il s'agit de modifier la forme des orbitales atomiques. Pour cela, il suffit d'ajouter des orbitales de type p aux atomes d'hydrogène, des orbitales de type d au carbone.... Pour indiquer l'ajout des orbitales de polarisation nous rajouterons un * à la base considérée, parmi ces bases nous citons :

- **La base 6-31G (d) ou 6-31G***

Cette base décrit une orbitale atomique par la combinaison de six fonctions gaussiennes pour les orbitale de cœur, de trois autres pour la description des électrons de valence et d'une dernière pour description des électrons de valence les plus éloignés du noyau (externe). L'astérisque signifie l'utilisation d'orbitales de polarisation pour les atomes lourds c'est à dire d pour les orbitales p, f pour les orbitales d (métaux de transition), etc.

- **La base 6-31G**** : ajout d'une orbitale d pour les éléments de la deuxième ligne, d'une orbitale f pour les métaux de transition et d'une orbitale de type p pour les atomes d'hydrogène.

b) **Fonction diffuse**

L'objectif de ces orbitaux est la description d'une modification de la densité électronique à longue distance du noyau. Ceci est vérifié pour les atomes chargés ou radicalaire pour lesquels ces électrons sont généralement localisés dans des orbitales plus diffuses. Il s'agit d'ajouter une fonction avec un plus petit exponentiel qui permet d'une « extinction » moins rapide de la fonction. Pour cela, il suffit d'ajouter à l'orbitale considéré un orbitale de même type mais de nombre quantique principal (n) plus grand. Pour indiquer l'ajout des orbitales diffuses nous rajouterons un + à la base considérée, parmi ces bases on trouve :

- **La base 6-31+G** : orbitales diffuses ajoutées sur les atomes lourds.

- **La base 6-31++G** : ajout supplémentaires sur les atomes d'hydrogène.

Dans notre recherche nous nous intéressons à la base 6-31G (d).

II.2.2.3 Performances de la DFT

La Théorie de la fonctionnelle de la densité ne permet pas d'étudier les états multi-référentiels. Cependant, elle est employée pour l'étude de la géométrie des structures des systèmes de grande taille et où le calcul *ab initio* peut le réaliser avec difficulté, vu le nombre d'orbitales prise en compte.

Les méthodes de la mécanique quantique peuvent généralement être classées comme des méthodes *ab initio* ou des méthodes semi-empiriques. La première méthode, *ab initio* est une approche qui ne contient aucun paramètre empirique. Cette catégorie comprend les approches Hartree-Fock (HF), l'interaction de configuration (CI), la théorie des perturbations à plusieurs corps (MBPT), la théorie du cluster couplé et d'autres approches. La deuxième catégorie, semi-empirique, comprend des méthodes qui acceptent les approximations des lois de la mécanique quantique, elles emploient quelques paramètres empiriques. Parmi ces méthodes, on peut citer MNDO, AM1 et bien d'autres. Les méthodes de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) sont des approches de la mécanique quantique difficiles à classer parmi les méthodes *ab initio* ou les méthodes semi-empiriques. Certaines méthodes DFT ne contiennent aucun paramètre empirique, tandis que d'autres reposent fortement sur le calibrage expérimental. La tendance actuelle dans la recherche DFT consiste à utiliser un nombre croissant de facteurs empiriques, ce qui rend les techniques récentes de DFT semi-empiriques.

II.2.2.4. Logiciels utilisés pour les calculs DFT

Les différents logiciels de chimie quantique, utilisés pour les calculs DFT sont présentés dans le tableau II.2:

Tableau II.2 : Différents logiciels de chimie quantique, utilisés pour les calculs DFT

Logiciel	Provenance	Fonctionnalités
Gaussian [24]	USA	<ul style="list-style-type: none"> - Le plus populaire et le plus usité - Idéal pour les systèmes à couches fermées - Plusieurs méthodes disponibles : HF : (RHF, UHF, ROHF), DFT (LDA, GGA, hybrides), Moller-Plesset, CI, CASSCF

Logiciel	Provenance	Fonctionnalités
Orca [25]	Allemagne	- Plusieurs méthodes disponibles : HF (RHF, UHF, ROHF), DFT (LDA, GGA, hybrides), Moller-Plesset, CI, CASSCF, Semi-empiriques (AM1, PM3, ZINDO, MNDO). - Prédiction des propriétés moléculaires, électroniques et magnétiques d'atomes, molécules et clusters : calculs des états excités (TDDFT), modélisation de paramètres spectroscopiques (RPE, RMN, Mössbauer, IR et Raman).
deMon [26]	Canada	Calculs précis et rapides des systèmes de grande taille incluant des métaux de transition avec optimisation de géométrie et recherche des états de transition
DGauss [27]	USA	Prédiction des propriétés moléculaires, électroniques et magnétiques d'atomes, molécules et clusters : calcul des fréquences IR et Raman, simulation de spectres RMN et photoélectroniques, densités d'états en chimie du solide.
Dmol [28]	Suisse	Code utilisé en recherche dans l'industrie pharmaceutique : Prédiction des propriétés thermochimiques et optiques

Dans notre travail de recherche nous avons utilisé les logiciels suivant :

II.2.2.4.1. ChemDraw Professional 16

Le logiciel ChemDraw Professional 16 [29] est un outil essentiel et préféré pour illustrer les notions chimiques et biologiques, il est puissant, mais facile à utiliser, il offre aux scientifiques, étudiants et auteurs scientifiques un dessin et une analyse de la structure chimique. Ce logiciel dessine soigneusement les structures, lutte avec les angles de liaison et obtient l'épaisseur de liaison juste afin de produire une très belle image. Le ChemDraw Professional 16 aide à préparer des graphiques de qualité pour les publications dans les revues scientifiques. Il est utilisé également pour dessiner les éléments biologiques tels que les membranes, l'ADN, les enzymes, les récepteurs... etc.

À l'aide de l'outil Rétro-synthèse améliorée, on peut analyser comment une molécule peut être construite.

A – Avantage de ChemDraw12.0, 16.0

- Présentation claire et simple des options.
- Menus complets pour la modification des structures.
- Sauvegarde des structures tracées.

- Exportation possible vers d'autres logiciels (traitement de texte par exemple).

B - Caractéristiques de ChemDraw12.0, 16.0

- Connaître la structure chimique des molécules à partir de leur nomenclature.
- Connaître la nomenclature des molécules à partir de leur structure chimique.
- La simulation RMN (^1H et ^{13}C).
- La simulation spectre de masse.
- Calcul de propriété physicochimique.

II.2.2.4.2. Gaussian

A - GaussView

GaussView est l'interface graphique la plus avancée et puissante disponible pour gaussian. Il est utilisé afin d'importer ou construire les structures moléculaires, lancer, surveiller et contrôler les calculs de Gauss, ainsi que pour récupérer et afficher les résultats. GaussView 5 [30] comprend de nombreuses nouvelles fonctionnalités conçues pour rendre le travail avec les grands systèmes d'intérêt chimique pratiques et simples. Il fournit également un soutien complet pour toutes les nouvelles méthodes et fonctions de modélisation de Gaussian 09.

B –Gaussian09

Gaussian09 est un programme utilisé par les chimistes, biochimistes, physiciens et autres pour leur recherche scientifiques à travers le monde. A partir des lois fondamentales de la mécanique quantique, Gaussian09 prédit les énergies, les structures des molécules, les fréquences de vibration, les propriétés moléculaires et électroniques des molécules, ainsi que les propriétés des réactions. Les Modèles de Gaussian09 peuvent être appliqués aux intermédiaires de courte durée et les structures de transition qui sont difficiles ou impossibles à observer par l'expérience.

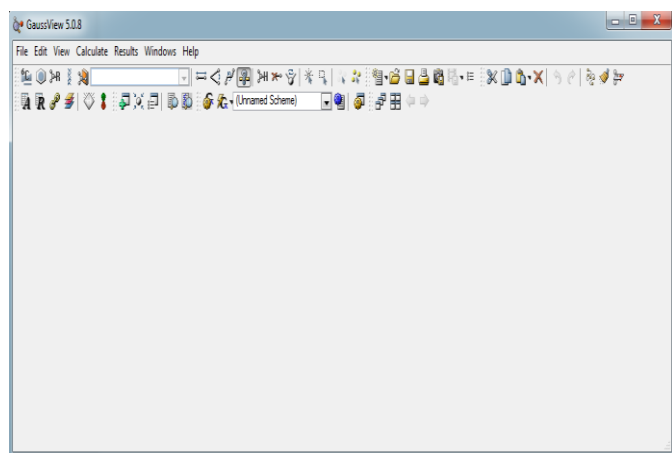
Dans nos jours Gaussian09 est rapidement devenu un logiciel de structure électronique très populaire et largement utilisé. Il offre des fonctionnalités de modélisation très avancées, qui comprend de nombreuses améliorations afin d'élargissent considérablement le champ d'étude des problèmes et des systèmes. Même avec du matériel informatique modeste, Gaussian09 peut modéliser des importants systèmes et des problèmes très complexes. Il peut étudier les molécules et les réactions dans une large gamme de conditions pour des espèces stables, composés complexes ainsi que les composés où impossibles de l'étudier expérimentalement tels que les intermédiaires de courte durée de vie et les états de transition. Il permet de calculer les propriétés

magnétiques, les rotations optiques des molécules chirales, les énergies et les spectres de vibrations. Il permet également l'étude des composants et des réactions en trois phases gazeuse, solution et solide. En outre il peut analyser les états excités employant un ensemble de méthodes éprouvées et largement reconnues comme SAC-CI et TDDFT.

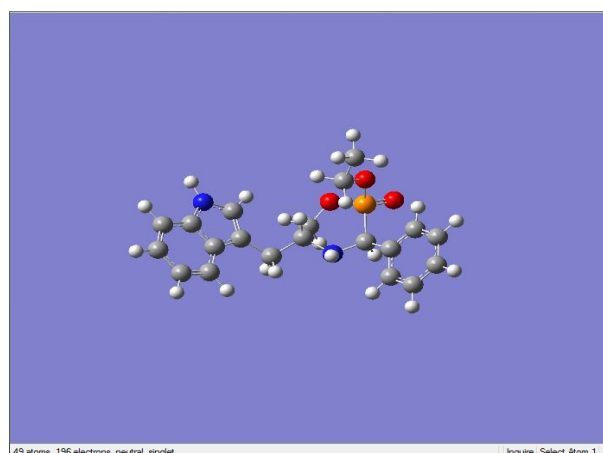
Le logiciel Gaussian09 à travers son interface Gausview05 propose un ensemble de méthodes de solvation, c'est-à-dire que toutes les abréviations sont des modèles et des équations de chimie quantique appliquée.

B - 1 - Utilisation

La manipulation du Gaussian09 sera plus simplifiée par l'utilisation de l'interface graphique Gausview05, d'abord il faut représenter la structure spatiale de la molécule étudiée, cette structure sera visualisée en trois dimensions (3D) dans un fichier « in-put ».



(a)



(b)

Figure II.2 : Représentation de Gausview05 (a) et la structure 3D de l'oxazaphosphinane (b).

Après la représentation de la molécule, sa structure doit être optimisée par la base et la méthode choisies, ainsi que le mode opératoire désiré tel que la fréquence IR, RMN et solvation.

À la fin du calcul un fichier « out-put » qui contient les informations du calcul est obtenu. Ces informations sont directement accessibles à la lecture.

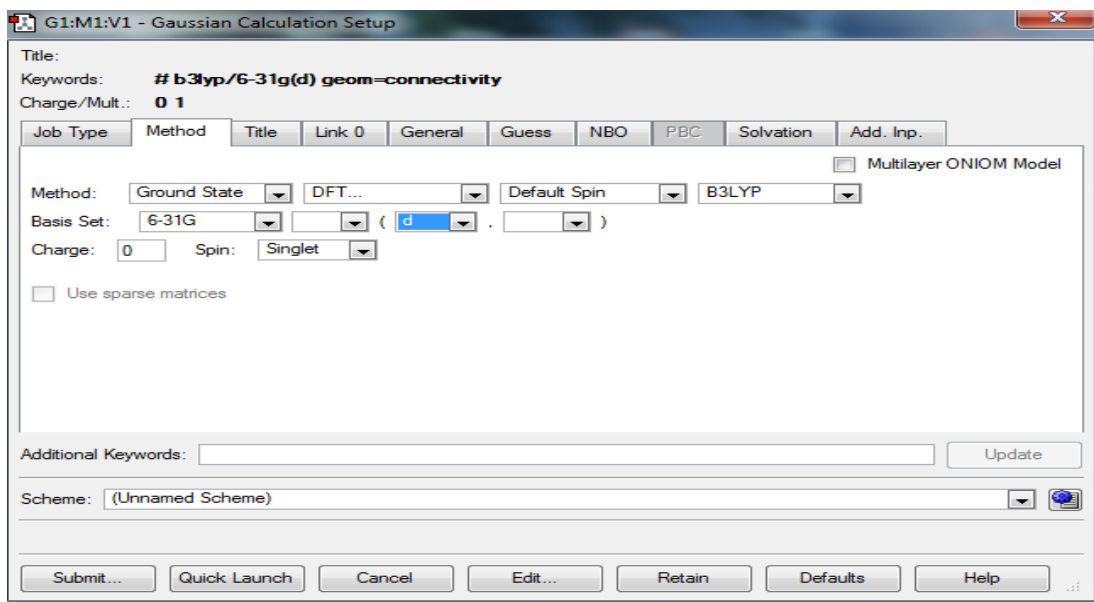


Figure II.3 : Représentation des étapes de calcul du logiciel Gaussian09.

B – 2 - Avantages du logiciel Gaussian09

- Les modèles du logiciel Gaussian09 sont précis et fiables.
- Gaussian09 offre une grande variété de méthodes de Gauss, 09 parmi eux sont applicable à l'ensemble des conditions chimiques et tailles et sur l'ensemble du tableau périodique.
- Exécution des calculs simples et directs, les techniques complexes sont entièrement automatisées. Les options faciles à utiliser sont flexibles, ce qui donne un contrôle total sur les détails du calcul en cas de besoin.
- Les résultats de tous les types de calcul sont présentés sous forme graphique naturelle et intuitive par Gaussview05.

II.2.2.5. calcul de descripteurs

II.2.2.5.1. Concept général des règles de comptage électronique : Principe de la couche fermée (closed-shell requirement principle)

Toutes les règles de décomptage électronique découlent d'une règle générale de stabilité qui stipule que la stabilité d'une molécule est atteinte lorsque toutes les orbitales moléculaires (OM) liantes et non liantes sont occupées, ainsi que toutes les OM antiliantes sont vacantes et que l'écart HOMO-LUMO est suffisamment grand. Cette règle, se comprend aisément dans la mesure où occuper des OM antiliantes est déstabilisant sur le plan thermodynamique, alors qu'occuper des OM liantes est favorable. Cette règle est illustrée sur la figure II.4.

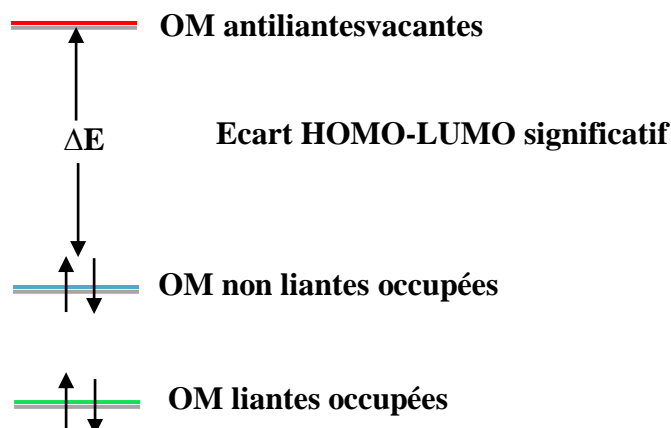


Figure II.4 : Diagramme d'OM d'une molécule stable selon le principe (Closed Shell).

Un écart HOMO-LUMO significatif est donc nécessaire pour garantir la stabilité thermodynamique de la molécule. Cette condition est généralement atteinte lorsque toutes les OM non liantes sont occupées.

II.2.2.5.2. Plus haut orbitale moléculaire occupé (HOMO) et plus bas orbitale moléculaire inoccupé (LUMO)

L'HOMO et LUMO sont des paramètres très importants pour une réaction chimique. L'HOMO est l'orbitale qui traduit le caractère électro-donneur (nucléophile) de la molécule et LUMO est l'orbitale qui traduit le caractère électro-accepteur (électrophile), et l'écart entre HOMO et LUMO appelé "gap énergétique" est un indice important de la stabilité chimique des structures [31]. Cette absorption électronique correspond à la transition de l'état fondamental au premier état excité, elle est définie comme une excitation d'un électron du l'HOMO vers LUMO. Alors que l'énergie de l'HOMO est correspond directement au potentiel d'ionisation, l'énergie LUMO est correspond directement à l'affinité électronique.

Le gap énergétique entre les orbitales moléculaires HOMO et LUMO mesure la conductivité électronique, pour cela, il est un paramètre critique pour la détermination des propriétés de transport électrique moléculaire.

Les orbitales HOMO et LUMO, dites orbitales frontières se trouvent aux limites les plus externes des électrons des molécules. Le gap orbitaire frontalier permet de décrire la réactivité chimique et la stabilité de la molécule. Une molécule présentant orbital frontalier étroit est associée à une réactivité chimique élevée et à une faible stabilité, Elle est appelée molécule molle [32].

II.2.2.5.3. Le Moment dipolaire

On utilise le moment dipolaire d'une molécule pour étudier les interactions intermoléculaires électrostatiques. Il mesure la susceptibilité d'interaction avec les molécules voisines à proximité d'un champ électrique. Plus le moment dipolaire d'une molécule est élevé, plus elle sera capable d'interagir fortement avec ses voisines en induisant à sa proximité un champ électrique [33].

II.2.2.5.4. La polarisabilité

La polarisabilité (α) désigne un phénomène causé par le moment des charges électriques de l'atome. Une molécule placée dans un champ électrique E (par exemple à proximité d'une molécule polaire) subit une déformation de son nuage électronique et acquiert un moment électrique dipolaire induit proportionnel au champ E [34], les polarisabilités sont exprimées en Å^3 . Elle est utilisée pour étudier les interactions intermoléculaires faibles du type dipôle-dipôle. La polarisabilité atomique augmente avec la taille des atomes.

$$P(e) = \varepsilon_0 \alpha E \quad (II.17).$$

Où : $P(e)$: représente le coefficient de polarisabilité.

ε_0 : est la constante diélectrique.

α : est le moment électrique dipolaire induit.

II.2.2.5.5. hydrophobicité (log p)

Généralement le caractère lipophile d'une molécule explique les propriétés biologiques comme le métabolisme, la distribution dans les tissus, la liaison avec le site récepteur... Une variation de la lipophilie conduit à une modification de la concentration de la molécule sur le site récepteur. Elle est une variable importante dans les équations de corrélation utilisées pour la prédiction de l'activité biologique (QSAR).

Le coefficient de partage ou coefficient de partition P est un paramètre utilisé pour évaluer les effets imputables à la lipophilie. Le partage d'une molécule entre une phase aqueuse et une phase lipidique détermine partiellement ses propriétés biologiques telles que le transport, le passage à travers les membranes, la distribution et accumulation, l'affinité pour un récepteur, la fixation par une protéine, l'activité pharmacologique ou encore la toxicité; le partage est donc une propriété physicochimique importante qui est peut être utilisée pour déterminer la lipophilie ou l'hydrophilie d'une molécule.

Le coefficient de partage P d'une molécule dans un mélange de deux solvants non-miscibles (le plus souvent le système *n*-octanol/eau) est la tendance d'une molécule à se

dissoudre dans les membranes biologiques. Pour des solutions diluées, ce coefficient de partage *n*-octanol/eau le log décimal du rapport de la concentration du composé dans le *n*-octanol sur sa concentration dans l'eau lorsque les deux phases sont en équilibre [35].

Ce coefficient permet d'estimer la biodisponibilité d'une molécule

- Si $0 < \text{Log } P < 3$: Activité biologique optimale (perméabilité, solubilité).
- Si $\text{Log } P < 0$: Composés trop hydrophiles (mauvaise perméabilité de bicouche lipidique).
- Si $\text{Log } P > 3$: Composés trop lipophiles (mauvaise solubilité aqueuse).

II.2.2.5.6. Descripteurs de réactivité

La théorie de la fonctionnelle de densité (DFT) constitue actuellement une vraie source de concepts chimiques comme le potentiel chimique électronique, l'électronégativité [36], la dureté [37], la mollesse, l'électrophilicité [38].

Parr a défini le potentiel chimique électronique par :

$$\mu = \left(\frac{\delta E}{\delta N} \right) v(r) = -\chi \quad (II.18).$$

Dans la DFT, le concept de la dureté a trouvé son identification mathématique, c'est la dérivée seconde de l'énergie totale par rapport au nombre d'électrons [39, 40].

$$\eta = \left(\frac{\delta^2 E}{\delta N^2} \right) v(r) = \left(\frac{\delta \mu}{\delta N} \right) v(r) \quad (II.19).$$

La mollesse *S* désignée par fois par σ est l'inverse de la dureté :

$$\sigma = \frac{1}{\eta} \quad (II.20).$$

Le potentiel d'ionisation (*I*) est défini comme étant l'énergie nécessaire pour arracher un électron d'une molécule [39]. Il est lié à E_{HOMO} par l'équation :

$$I = -E_{HOMO} \quad (II.21).$$

L'affinité d'électrons (*A*) est définie comme l'énergie libérée à la suite de la capture d'un électron [39]. Elle est liée à E_{LUMO} par l'équation

$$A = -E_{LUMO} \quad (II.22).$$

La quantité $-\frac{(I+A)}{2}$ n'est autre que l'électronégativité de Mulliken :

$$\chi = \frac{I + A}{2} \quad (II.23).$$

$$\eta = \frac{I - A}{2} \quad (II.24).$$

Les énergies des orbitales moléculaires frontières E_{HOMO} et E_{LUMO} peuvent être utilisés pour le calcul de potentiel chimique électronique μ et la dureté globale η [39, 40] :

$$\mu = \frac{E_{HOMO} + E_{LUMO}}{2} \quad (II.25).$$

$$\eta = \frac{E_{LUMO} - E_{HOMO}}{2} \quad (II.26).$$

L'indice d'électrophilicité (ω) est défini comme suit :

$$(\omega) = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (II.27).$$

Conclusion

Dans ce chapitre nous avons présenté la méthode de densité de la fonctionnelle (DFT) qui est l'une des méthodes les plus utilisées dans les calculs quantiques de structure électronique de la matière (atomes, molécules, solides) aussi bien en physique de la matière condensée qu'en chimie quantique. Cette théorie a été mise en œuvre pour le calcul des descripteurs électroniques et de réactivité des molécules. Ceci fait l'objet du chapitre V ou nous présenterons nos résultats de calcul des descripteurs électroniques et de réactivité des molécules étudiées par logiciel Gaussian09.

Dans une deuxième partie de ce chapitre nous avons défini les logiciels utilisés dans notre travail, ChemDraw Professional 16 et le logiciel Gaussian09 qui constitue un outil puissant pour l'étude des molécules.

Référence

- [1] – E. Fermi. *Z. Physik.*, **1928**, 48, 73-79.
- [2] – L. H. Thomas. *Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society*, **1927**, 23, 542-548.
- [3] – L. R. Domingo, E. Chamorro, P. Perez. *J.Org. Chem.*, **2008**, 73, 4615-4624.
- [4] – P. Hohenberg, W. Kohn. *Phys. Rev.*, **1964**, 136, B864.
- [5] – W. Kohn, A. D. Becke, R. G. Parr. *J. phys. Chem.*, **1996**, 100, 12974-12980.
- [6] – W. Kohn, L. J. Sham. *Phys. Rev.*, **1965**, 140, A1133.
- [7] – L. J. Sham, W. Kohn. *Phys. Rev.*, **1966**, 145, 561.
- [8] – J. P. Perdew. *Phys. Rev. B.*, **1986**, 33, 8822.
- [9] – A. D. Becke. *Phys. Rev. A.*, **1988**, 38, 3098.
- [10] – J. P. Perdew, Y. Wang. *Phys. Rev. B.*, **1986**, 33, 8800.
- [11] – J. P. Perdew, Y. Wang. *Phys. Rev. B.*, **1992**, 45, 13244.
- [12] – J. P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof. *Phys. Rev. Lett.*, **1996**, 77, 3865.
- [13] – E. Fermi. *Rend. Accad. Naz. Lincei.*, **1927**, 6, 602-607.
- [14] – A. D. Becke. *J. Chem. Phys.*, **1996**, 104, 1040-1046.
- [15] – J. P. Perdew, M. Ernzerhof, K. Burke. *J. Chem. Phys.*, **1996**, 105, 9982-9985.
- [16] – C. Adamo, V. Barone. *J. Chem. Phys.*, **1999**, 110, 6158-6170.
- [17] – A. D. Becke. *J. Chem. Phys.*, **1993**, 98, 1372-1377.
- [18] – A. D. Becke. *Int. J. Quantum Chem. Symp.*, **1994**, 52, 625-632.
- [19] – P. J. Stevens, J. F. Devlin, C. F. Chabalowski, M. J. Frisch. *J. Phys. Chem.*, **1994**, 98, 11623-11627.
- [20] – Y. Zhao, D. Truhlar. *Theor. Chem. Acc.*, **2008**, 120, 215-241.
- [21] – S. Fiorucci. *Thèse doctorat*. Université Nice-Sophia Antipolis., **2006**.
- [22] – a) D. R. Hartree. *Proc. Cambridge Phil. Soc.*, Cambridge University Press., **1928**, 24, 89-110. b) V. Fock. *Z. Physik.*, **1930**, 61, 126-148.
- [23] – Y. Zhao, N. González-García, D. G Truhlar. *J. Phys. Chem. A.*, **2005**, 109, 2012-2018.
- [24] - M. J. Frisch. Gaussian-09 Revision A.02 Wallingford CT: Gaussian Inc., **2009**.
- [25] – F. Neese. Software update: The ORCA program system, version 4.0. *Wiley Interdiscip. Rev.: Comput. Mol. Sci.*, **2018**, 8, e1327
- [26] - M. E. Casida, deMon Software, Montréal, **2001**.

- [27] - U. DGauss, Cray Research Inc., Cray Research Park, 655 Lone Oak Drive, Eagan, MN 55121.
- [28] J. E. Ridley, M. C. Zerner. Triplet states via intermediate neglect of differential overlap: benzene, pyridine and the diazines. *Theoret. Chim. Acta.*, **1976**, 42, 223-236.
- [29] - http://www.cambridgesoft.com/Ensemble_for_Chemistry/ChemDrawChemDrawProfessional/Default.aspx.
- [30] Æ. Frisch, H. P. Hratchian, R. D. Dennington II, T. A. Keith, J. Millamwith, A. B. Nielsen, A. J. Holder, J. Hiscocks, Gaussian, Inc. 340 Quinnipiac Street, Building 40 Wallingford, CT 06492 USA.
- [31] – D. F. V. Lewis, C. Ioannides, D. V. Parke. *Xenobiotica.*, **1994**, 24, 401-408.
- [32] – I. Fleming. *Frontier orbitals and organic chemical reactions.*, Wiley, John Wiley & Sons, New York., **1977**.
- [33] – J. P. Conde, M. J. Ramos. *J. chem. Ed.*, **1986**, 63, 823-826.
- [34] – Tammo. *Theoretical analysis of molecular membrane organization.*, Editions CRC, Press: Boca Raton, Florida, USA., **1995**.
- [35] – A. Carpy. ANALUSIS© EDP Sciences. Wiley-VCH., **1999**.
- [36] – L. Pauling. *J. Am. Chem. Soc.*, **1932**, 54, 3570-3582.
- [37] – R. G. Pearson. *Chemical Hardness–Applications from Molecules to Solids.*, VCH Wiley. **1997**.
- [38] – R. G. Parr, L. V. Szentpály, S. Liu. *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 1922-1924.
- [39] – R. G. Parr, W. Wang. *Density Theory for atoms and Molecules.*, Oxford University Press: Oxford., **1989**.
- [40] – T. M. Lowry. *Chem. Ind.*, **1923**, 42, 43-47.

CHAPITRE III

INTÉRÊT PHARMACOLOGIQUE DES SULFONAMIDES ET PHOSPHONATES

Actuellement les composés organophosphorés sont de plus en plus présents dans la chimie organique en raison de leur utilisation dans des différents domaines tels que biologique [1], thérapeutique [2] et agricole [3]. Ces dérivés présentent également un grand intérêt en synthèse organique par leur emploi comme précurseurs [4] ou comme auxiliaires chiraux [5]. Les P-hétérocycles sont des composés organophosphorés décrits pour leurs effets pharmacologiques [6] notamment ceux utilisés en tant qu'agents anti-inflammatoire [7], anti-égouttage [8] et antibiotiques [9], ils sont également utilisés comme ligand en catalyse asymétrique [10]. En particulier, les aminophosphonates ont été décrits en tant qu'insecticides et herbicides [11-12], et les α -sulfamidophosphonates en tant que herbicides [13].

Certains P-hétérocycles ont été employés également en agrochimie [14] notamment les oxazaphospholidines et les oxaphosphinanes qui ont été utilisés en tant qu'insecticides [15], herbicides [16] et fongicides [9]. Ils ont été évalués comme une enzyme impliquée dans les maladies cardiovasculaires [17].

III-1-Intérêt pharmacologique des amidophosphonates

Les aminophosphonates présentent une classe importante des composés organophosphorés d'une structure analogue aux acides aminés dans les quels le fragment carboxylique est remplacé par un acide phosphonique ou des groupes reliés [18]. Agissant contre les aminoacides, ils inhibent les enzymes impliquées dans le métabolisme des acides aminés et affectent ainsi l'activité physiologique cellulaire.

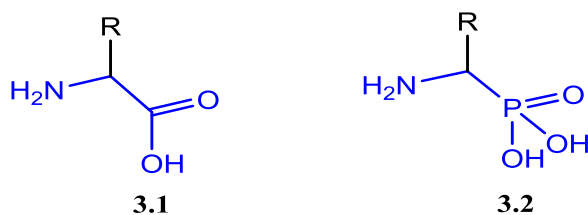


Figure III. 1 : Structure d'un acide aminé et son analogue aminophosphonate.

Le groupe phosphonate lorsqu'il est associé à une amine il forme un pharmacophore émergent, pour cette raison, les aminophosphonates représentent la classe des composés les plus actives et les plus puissantes avec un large intervalle d'activités biologiques et pharmacologiques [19, 9]. Leurs structures acquies une grande importance en chimie médicinale, car ses dérivés couvrent un large spectre d'utilisation, en agriculture telles que insecticide [11] et herbicides [12], ainsi que des composés plus intéressants pour l'homme en médecine telles que antibiotique [20], antibactérien [21], antiviral [22].

Les amidophosphonates et les phosphonamides sont des dérivés de la famille des acides aminophosphoniques, ils contiennent un groupe amide en position α , β ou γ du phosphonates. Les α -amidophosphonates ont été utilisés comme précurseurs dans la synthèse des α -aminophosphonates chiraux [23] et les β -amidophosphonates ont été choisis comme intermédiaires clés en raison de leur potentiel élevé de conversion en γ -aminophosphonates [24].

III.1.1. Activités antivirales contre TMV1 des amidophosphonates

Les molécules ayant un groupe amidophosphonate ont un très large spectre d'activités biologiques. Parmi les nombreux exemples cités dans la littérature, nous avons trouvé des composés qui ont démontré une puissante activité antivirale contre TMV1 [25].

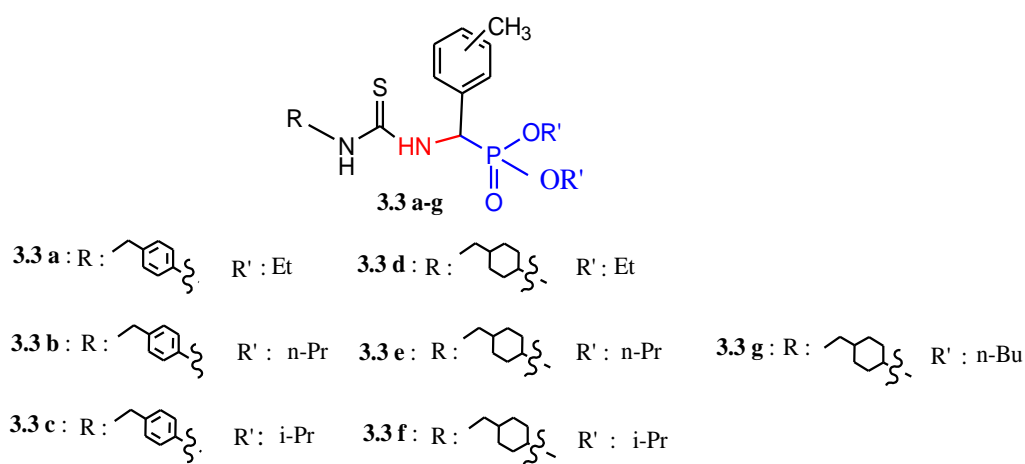


Figure III. 2: Structures des amidophosphonates à activité antivirale contre TMV1.

III.1.2. Activité inhibitrice de la métalloprotéases matricielles MMP

Des nouveaux acides phosphonamide cycliques à base hydroxamiques dans lesquels l'atome d'azote d'amide est relié au carbone α de l'acide hydroxamique ont été décrit par M. Sørensen et *al.* [26], ces composés sont également des inhibiteurs puissants de la MMP [27], l'atome x pour le phosphonamide est un atome d'oxygène (O).

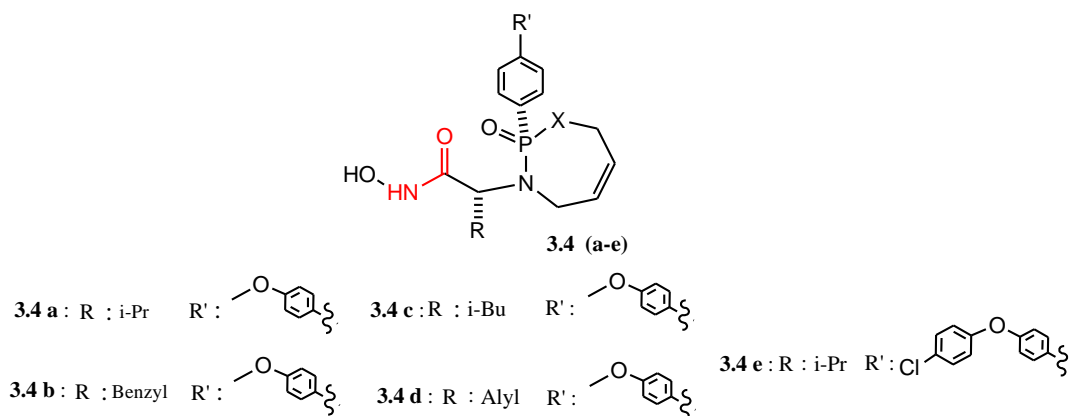


Figure III. 3 : Structures d'amidophosphonates inhibiteurs à la MMP.

III.1.3. Activité antibactérienne des aminophosphonates

Des nouveaux aminophosphonates ont été synthétisés par M. V. Narayana Reddy et *al.* [28], ces dérivés possèdent une activité antibactérienne contre la croissance des bactéries à Gram positif (*Staphylococcus aureus*) et à Gram négatif (*Escherichia coli*). Les résultats obtenus ont montré que l'activité la plus élevée vis-à-vis les deux bactéries est celle des composés (3.5 et 3.6), ces activités sont supérieures à celle de la pénicilline (médicament utilisé dans le traitement d'infections bactériennes).

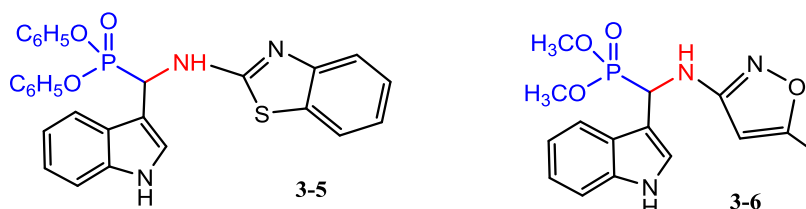


Figure III. 4 : Structures d'aminophosphonates à activité antibactérienne.

III-1.4. Activité anti-tumorale des α -aminophosphonates

E. F. Ewies et *al.* [29] ont décrits une nouvelle série des α aminophosphonates, Certains produits obtenus (3.7 et 3.8) ont enregistré une activité anti-tumorale lors de tests sur les lignées cellulaires tumorales solides humaines de cancers du côlon (HCT116), du sein (MCF7) et du foie (HepG2), la Doxorubicine est prise comme un médicament de référence.

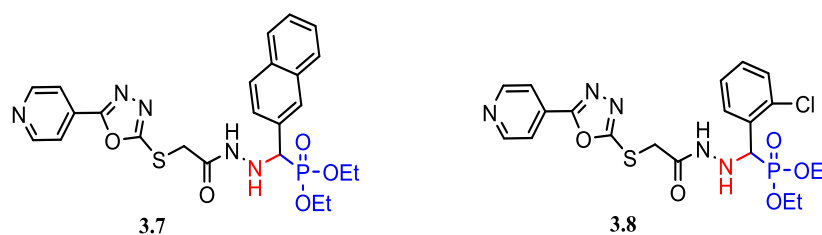


Figure III. 5 : Structure d' α amidophosphonates à activité anti-tumorale.

III-2-Intérêt pharmacologique des oxazaphosphinanes

Les dérivés d'oxazaphosphinane sont des composés phosphoriques avec un hétéroatome d'azote ou d'oxygène sur le carbone qui se situe en position α du phosphore.

Au cours des dernières décennies, les dérivés d'oxazaphosphinane parmi les composés organophosphorés synthétisés qui ont montrés des propriétés biologiques intéressantes, notamment antimicrobienne [30], pesticide [31] et matrice inhibitrice de métalloprotéinase [32]. Ils peuvent être utilisés comme médicament anti-tumorale [33]. Le

système cyclique oxazaphosphinane est présent dans les médicaments anticancéreux alkylants (cyclophosphamide et ifosfamide), dont de nombreux dérivés ont été préparés pour déterminer leurs relations structure-activité [34]. Ce cycle joue le rôle de "porteur" d'un groupe pharmacophorique vers une cellule à travers des membranes cellulaires [35].

III.2.1. Activité anti-tumorale des oxazaphosphinanes

Le représentant le plus connu des composés organophosphorés appartenant à la série des 1,3,2-oxazaphosphinanes est le cyclophosphamide (**3.9**), c'est un médicament anti-tumorale largement utilisé comme médicament chimiothérapeutique en pratique clinique depuis plus de 50 ans. Le cyclophosphamide, similaire à l'ifosfamide (**3.10**), est un agent d'alkylation dérivé de la moutarde et d'azote, il présente une forte activité contre un large éventail de cancers humains et a été découvert pour la première fois en 1958 [36]. L'oxazaphosphinane de la structure (**3.11**) peut être utilisé comme un médicament anti-tumorale [33].

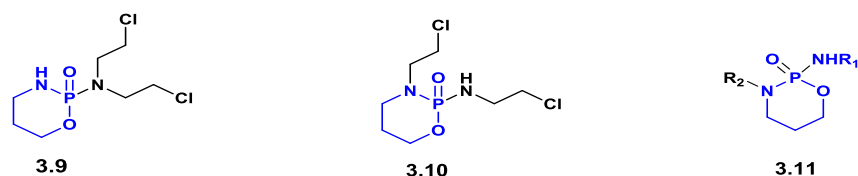


Figure III. 6 : Structures des oxazaphosphinanes à activité anti-tumorale.

III.2.2. Activité antibactérienne et antifongique des oxazaphosphinanes

Une nouvelle classe des composés hétérocycliques phosphoriques a été synthétisée par P.Vasu Govardhana Reddy et *al.* [30], cette série contient trois composés de la famille oxazaphosphinane. Les composés de cette série ont été testés pour leur activité antibactérienne contre *Staphylococcus aureus* et *Escherichia coli* et leur activité antifongique sur *Aspergillus niger* et *Helminthosporium oryzae*. Les résultats ont été comparés à des antibiotiques classiques tels que la pénicilline et la streptomycine (250 mg / disque) pour l'activité antibactérienne et la griséofulvine a été utilisée comme composé de référence pour l'activité antifongique. Les résultats obtenus ont montré une activité significative contre les bactéries et les champignons pour les trois composés.

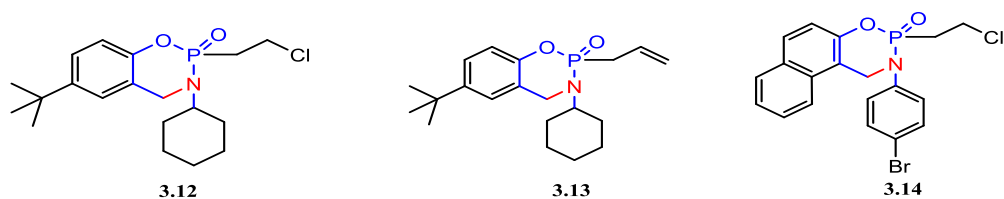


Figure III. 7 : Structures des oxazaphosphinane à activité antibactérienne.

III-3-Intérêt pharmacologique des sulfonamides :

Les sulfonamides sont des médicaments d'importance thérapeutique qui empêchent la croissance des bactéries, ils sont donc bactériostatiques [37]. Les sulfonamides peuvent être utilisés pour éliminer un large éventail d'infections chez l'homme et l'animal. Ils possèdent un groupement SO_2NH qui est une fonction toxophorique importante [38]. Ils inhibent l'incorporation de l'acide p-aminobutyrique dans l'acide folique [39]. Ils inhibent donc la synthèse de l'ADN.

Il est démontré qu'un grand nombre de dérivés sulfonamides sont biologiquement active, antimicrobiennes [40], antifongiques [41], inhibitrices de l'anhydrase carbonique [42], anti-inflammatoires [43] anti-tumorales [44], anti-mycobactérienne, anticonvulsive, anti-hypoglycémique, anticancéreuse et inhibiteur enzymatique (par exemple protéase VIH-1, élastase, carboxypeptidase A) [45–47]. Certaines sulfonamides actives en tant qu'agent antibactériens sont également connues pour leurs effets immunodifiants [48].

La figure III.8 illustre quelques exemples des médicaments sulfonamides biologiquement active, S M. Hassan et *al.* [49] ont démontrés que le 4-(2-bromoacetyl)-N,N-diméthylbenzenesulfonamide (**3.15**) présente une activité antibactérienne intéressante contre les bactéries à Gram positif (*B. subtilis*, *S. aureus*, *S. maxima*) et à Gram négatif (*K. pneumonia*, *Salmonella*, *P. aeruginosa*), il présente également une activité antifongique contre les champignons unicellulaires (*C. abicans*) et les champignons filamenteux (*Rhizopus*, *A. fumigatus*).

C. Temperini et *al.* [50] ont suggérés que les composés métolazone (**3.16**), chlorthalidone (**3.17**), indapamide (**3.18**), furosémide (**3.19**) et bumétanide (**3.20**) ont été testés en tant qu'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique de l'enzyme de zinc (AC, EC 4.2.1.1).

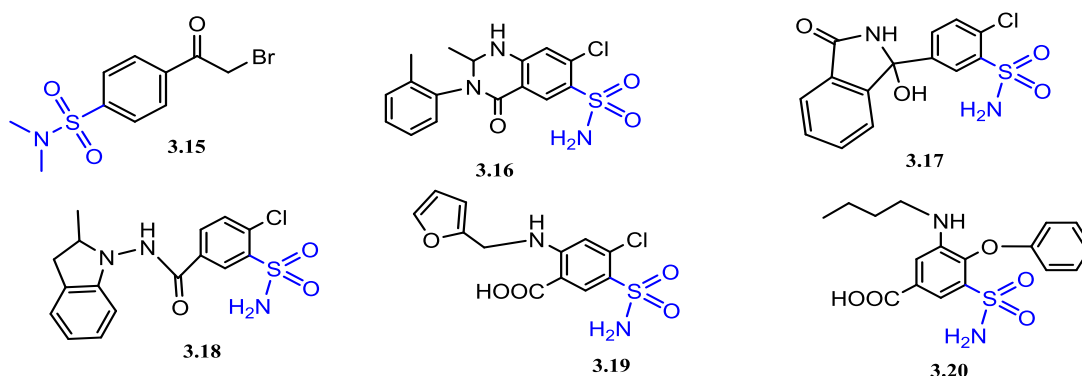


Figure III. 8 : Structures des sulfonamides biologiquement actifs.

III.3.1. Activité antibactérienne des sulfonamides

F. Zani et *al.* [51] ont étudiés certains dérivés sulfonamide in vitro pour leurs propriétés antimicrobiennes. Les composés (3.21) et (3.22) ont présentés une bonne activité antibactérienne contre les bactéries à Gram positif (*Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923). Une forte synergie a été observée lorsque leur effet inhibiteur de croissance a été testé en association avec le triméthoprime.

Une nouvelle série de sulfonamide ont été synthétisée par F. F. Mahmoud [52], six composés ont été évalués pour leur activité antibactérienne contre deux bactéries à Gram positif *Staphylococcus aureus* (NCTC-7447), *Bacillus subtilis* (NCIB 3610) et deux bactéries à Gram négatif, *Escherichia coli* (NCTC-10416) et *Pseudomonas aeruginosa* (NCIB-9016). Il a été constaté que les composés (3.23 a-f) présentent une activité antibactérienne. Les résultats montrent aussi que ses composés possèdent une activité antifongique contre deux champignons, *Candida albicans* (CBS-562) et *Aspergillus niger* (LTV 131), utilisant Flucoral comme composé de référence.

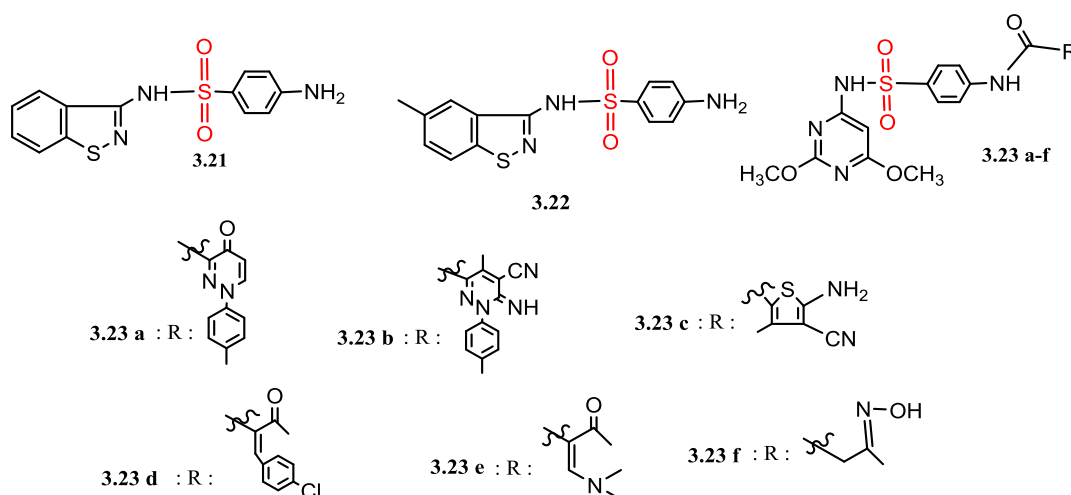


Figure III. 9 : Structures des sulfonamides à activité antibactérienne.

Les phosphonates contenant un groupe sulfonamide possèdent des propriétés biologiques intéressantes. Ils agissent comme de puissants inhibiteurs de la protéine tyrosine phosphatase 1B et des inhibiteurs de la protéase VIH [53, 54].

III.3.2. Intérêt pharmacologique des sulfamidophosphonates

La chimie organique moderne s'intéresse de plus en plus aux dérivés sulfonamide-phosphonate grâce à leurs activités biologiques étendues [55-57], qu'ils exercent plusieurs activités pharmacologiques telles que peptides imitateurs [58], antibiotiques et agents pharmacologiques [59], herbicides [13].

Les structures représentées dans la figure **III.10** sont décrites par Biasone et *al.* [60]. Ces structures ont démontrés que les analogues du composé α -biphénylsulfonylamino 2-méthylpropyl phosphonate (**3.24**) présentent une efficacité contre plusieurs métalloprotéinases matricielles (MMP). Un nouvel analogue de sildénafil (**3.25**) contenant un groupe phosphonate dans le fragment 5'-sulfonamide du cycle phényle a montré une activité inhibitrice in vitro de la PDE5 [61]. Le dérivé de sulfonamide (**3.26**) contenant un seul groupe difluorométhylène phosphonate s'est révélé être un puissant inhibiteur de la protéine tyrosine phosphatase PTP1B [41]. Une série de dérivés phosphonates de l'acide mycophénolique (**3.27**) ont été décrits comme agents anticancéreux, antiviraux et anti-inflammatoires [62]. Le composé (**3.28**) présente l'activité insecticide la plus élevée contre les parasites des plantes [63]. Enfin, Winum et *al.* [64] ont décrits des analogues sulfonamides de la fotémustine (**3.29**) avec une évaluation préliminaire in vitro sur deux lignées cellulaires humaines de mélanome.

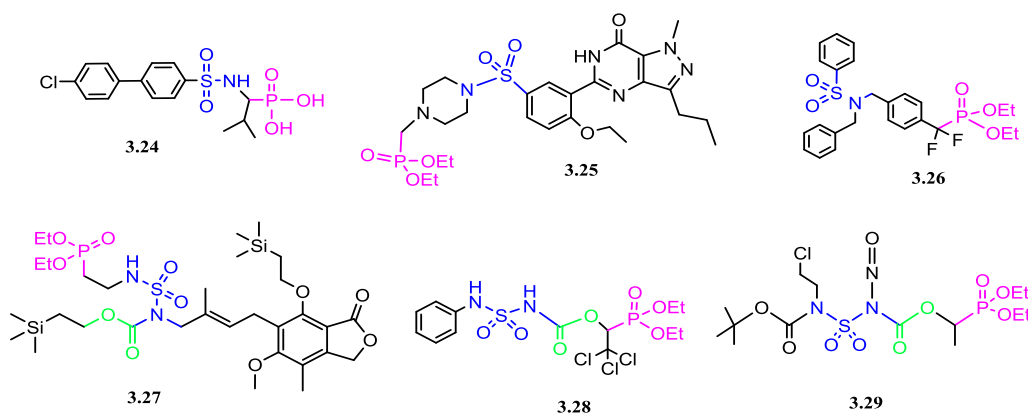


Figure III. 10 : Structures des α -sulfamidophosphonates biologiquement actifs.

III.3.3. Activité antibactérienne des sulfamidocarbonyloxyphosphonates

Une nouvelle série de 12 sulfamidocarbonyloxyphosphonates a été synthétisée par A. Bouzina et *al.* [65], huit composés ont été évalués pour leur activité antibactérienne in vitro contre quatre bactéries de référence, notamment *Staphylococcus aureus* (Gram positif) (ATCC 25923), *Escherichia coli* (Gram négatif) (ATCC 25922), *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 700603) et *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853). D'après les résultats obtenus les composés (**3.30 a-g**), (**3.31**) ont montré une activité antibactérienne significative par rapport au médicament de référence utilisé dans cette étude sulfaméthoxazole/triméthoprime.

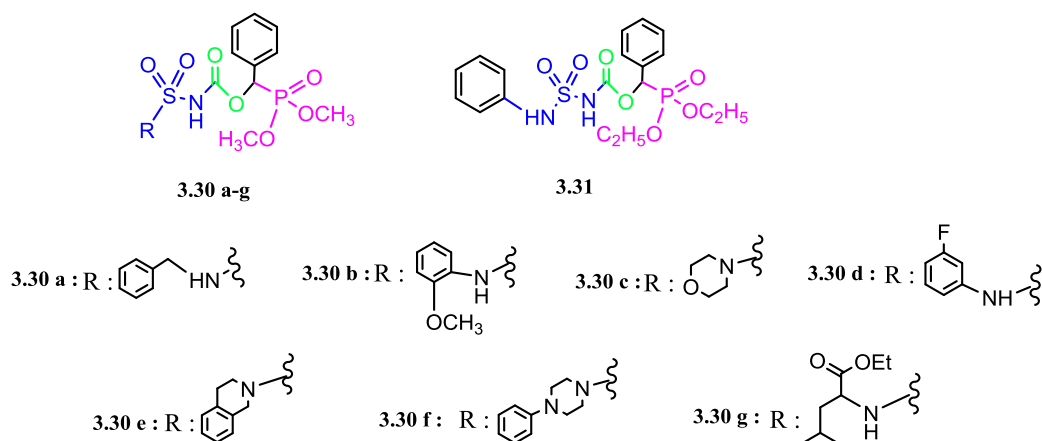


Figure III. 11 : Structures des Sulfamidocarbonyloxyphosphonates à activité antibactérienne.

III-4-Intérêt pharmacologique des *N*-sulfonylphthalimides

Le sulfonamide associé au phthalimide a également été testé pour ses activités anti-VIH, anti-inflammatoire, anti-convulsif, anti-oxydant, antibactérien, antifongique, anti-cancérigène et anti-histaminique [66-67].

III.4.1. Activité antimycobactérien tuberculose des *N*-sulfonylphthalimides

Une série des quatre dérivés de phthalimide a été synthétisée par K. P. West et *al.* [67], l'activité antimycobactérienne des phthalimides synthétisés a été évaluée, Un des quatre nouveaux composés, le 4- (1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl) -N- (1,3-thiazole -2-yl) benzènesulfonamide (**3.32 a**) a montré une activité significative contre la souche de mycobactérien tuberculose H37Rv.

Jean L. Santos et *al.* [68] ont synthétisés une série de dérivés de sulfamidophthalimide. Ces composés ont été évalués contre la mycobactérien tuberculose HRV en utilisant la sensibilité au bleu Alamar. Ils ont suggérés que les composés (**3.32 b**), (**3.32 c**) étaient les plus puissants que les autres dérivés du phthalimide dans l'inhibition de la croissance de mycobactérien tuberculose.

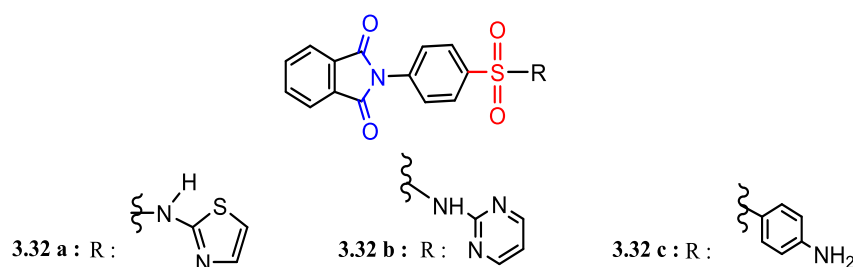


Figure III. 12 : Structures des *N*-sulfonylphthalimides à activité antimycobactérien tuberculose.

III.4.2. *N*-sulfonylphthalimides inhibiteurs de TNF- α

M. L. de Castro Barbosa et *al.* [66] ont réalisés la synthèse et l'évaluation pharmacologique d'une nouvelle série de dérivés de phénylsulfonamide à partir d'une modification structurale sur le prototype anti-inflammatoire 2-(4-(Thiomorpholinosulfonyl) phényl) isoindoline-1,3-dione. Les résultats montrent que le composé tétrafluorophthalimide (**3.33**) se distingue par un effet *in vitro* anti-TNF- α similaire au composé analogue thalidomide.

A. L. Machado et *al.* [69] ont synthétisés de nouveaux dérivés de phthalimide contenant le groupement sulfonamide (**3.34**), (**3.35**), d'une structure liée à la thalidomide. Ces composés sont capables d'inhiber la production de TNF- α .

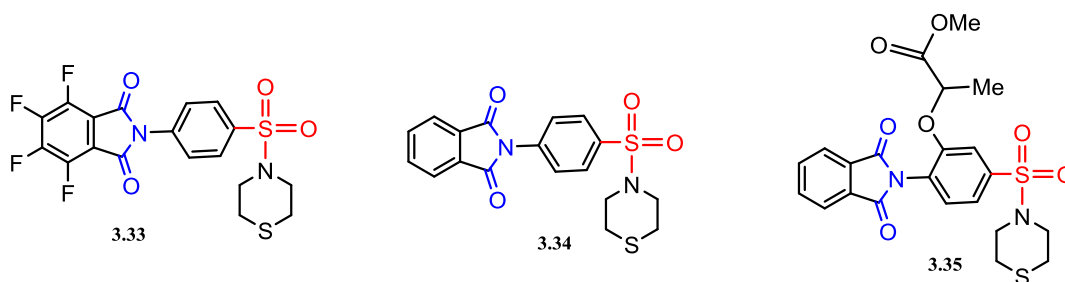


Figure III. 13 : Structures des *N*-sulfonylphthalimides inhibiteurs de TNF- α .

III.4.3. Activité anti-inflammatoire des *N*-sulfonylphthalimides

L'importance de la tétrafluorination du noyau phthalimide a également été confirmée par le profil anti-inflammatoire du composé (**3.33**), par voie orale, dans un modèle murin d'inflammation pulmonaire. Le correspondant du métabolite de tétrafluorocarboxamide (**3.36**), issu de l'hydrolyse partielle du dérivé (**3.33**), présente une bonne activité anti-inflammatoire *in vivo* [66].

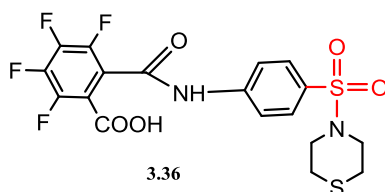


Figure III. 14 : Structure des *N*-sulfonylphthalimides à activité anti-inflammatoire.

Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons exposé l'intérêt pharmacologique des composés étudiés, nous avons constatés que les quatre familles possèdent un rôle très important pour le vivant à cause de ses applications dans divers domaines ainsi que leur activité pharmacologique, la présence du groupement phosphonate dans les trois premières

familles amidophosphonates, oxazaphosphinanes et α -sulfamidophosphonates, et du sulfonamide associé au phthalimide dans les *N*-sulfonylphthalimides rend les propriétés biologiques et pharmacologiques des composés plus intéressantes.

L'objectif de cette thèse est d'étudier théoriquement par modélisation moléculaire la réactivité chimique de ces quatre familles biologiquement actives en utilisant la méthode DFT.

Références bibliographiques

- [1] - Z. J. Mudryk, P. Perliński, J. Antonowicz, D. Robak. *Mar. Pollut. Bull.*, **2015**, 101, 566-574.
- [2] – M. Dabrzalska, M. Zablocka, S. Mignani, J. P. Majoral, B. K. Maculewicz. *Int. J. Pharm.*, **2015**, 492, 266-274.
- [3] – M. Eddleston, N. A. Buckley, P. Eyer, A. H. Dawson. *The Lancet.*, **2008**, 371, 597-607.
- [4] – N. Bricklebank. In: *Organophosphorus Chem.*, **2003**, 33, 289-320.
- [5] – X. Jiang, A. J. Minnaard, B. Hessen, B. L. Feringa, A. L. L. Duchateau, J. G. O. Andrien, J. A. F. Boogers, J. G. de Vries. *Org. Lett.*, **2003**, 5, 1503-1506.
- [6] – L. Clarion, C. Jacquard, O. Sainte-catherine, S. Loiseau, D. Filippini, M. H. Hirlemann, J. N. Volle, D. Virieux, M. Lecouvey, J. L. Pirat, N. Bakalara. *J. Med. Chem.*, **2012**, 55, 2196-2211.
- [7] - W. M. Abdou, A. A. Kamel, A. A. Shaddy. *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, 45, 5217-5224.
- [8] – Y. Zhang, Y-P. Ni, M-X. He, X-L. Wang, L. Chen, Y-Z. Wang. *Polymer.*, **2015**, 60, 50-61.
- [9] – J. Grembecka, A. Mucha, T. Cierpicki, P. Kafarski. *J. Med. Chem.*, **2003**, 46, 2641-2655.
- [10] - Börner, A. Editons A. Börner, Wiley-VCH, Weinheim, Germany., **2008**.
- [11] – E. Bakuniak, I. Bakuniak, B. Borucka, J. Ostrowski. *J. Environ. Sci. Heal. B.*, **1983**, 18, 485-496.
- [12] - T. Chen, P. Shen, Y. J. Li, H. W. He. *J. Fluorine Chem.*, **2006**, 127, 291-295.
- [13] – L. Maier, P. Diel. *PhosphorusSulfurSiliconRelat. Elem.*, **1991**, 57, 57-64.
- [14] - N. G. Clark, A. F. Hams, B. E. Leggetter. *Nature.*, **1963**, 200, 171.
- [15] - S. Y. Wu, A. Hirashima, R. Takeya, M. Eto. *Agric. Biol. Chem.*, **1988**, 52, 2911-2917.
- [16] - D. Q. Shi, Z-L. Sheng, X. P. Liu, H. Wu. *Heteroat. Chem.*, **2003**, 14, 266-268.
- [17] – A. Bayes-Genis, C. A. Conover, M. T. Overgaard, K. R. Bailey, M. Christiansen, D. R. Holmes, J. R. Virmani, C. Oxvig, A. S. Schwartz. *N. Engl. J. Med.*, **2001**, 345, 1022-1029.
- [18] – P. Merino, E. Marques-Lopez, R. P. Herrera. *Adv. Synth. Catal.*, **2008**, 350, 1195-1208.

- [19] - M. C. Allen, W. Fuhrer, B. Tuck, R. Wade, J. M. Wood. *J. Med. Chem.*, **1989**, 32, 1652-1661.
- [20] - M. K. Awad, M. F. Abdel-Aal, F. M. Atlam, H. A. Hekal. *Curr. Org. Chem.*, **2018**, 15 286-296.
- [21] - B. Lejczak, P. Kafarski, H. Sztajer, P. Mastalerz. *J. Med. Chem.*, **1986**, 29, 2212-2217.
- [22] - J. Huang, R. Chen. *Heteroatom. Chem.*, **2000**, 11, 480-492.
- [23] - J. W. Huber III, W. F. Gilmore. *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 20, 3049-3052.
- [24] - G. Castelot-Deliencourt, E. Roger, X. Pannecoucke, J. C. Quiron. *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, 2001, 3031-3038.
- [25] - M. H. Chen, Z. Chen, B. A. Song, P. S. Bhadury, S. Yang, X. J. Cai, D. Y. Hu, W. Xue, S. Zeng. *J. Agric. Food Chem.*, **2009**, 57, 1383-1388.
- [26] – M. D. Sørensen, L. K. Blæhr, M. K. Christensen, T. Høyer, S. Latini, P. J. V. Hjarnaa, F. Björkling. *Bioorg. Med. Chem.*, **2003**, 11, 5461–5484.
- [27] – M. Sawa, T. Kiyoi, K. Kurokawa, H. Kumihara, M. Yamamoto, T. Miyasaka, Y. Ito, R. Hirayama, T. Inoue, Y. Kirii, E. Nishiwaki, H. Ohmoto, Y. Maeda, E. Ishibushi, Y. Inoue, K. Yoshino, H. Kondo. *J. Med. Chem.*, **2002**, 45, 919-929.
- [28] - M. V. Narayana Reddy, B. Siva Kumar, A. Balakrishna, C. S. Reddy, S. K. Nayak, C. D. Reddy. *Arkivoc.*, **2007**, 15, 246-254.
- [29] – E. F. Ewies, M. El-Hussieny, N. F. El-Sayed, M. A. Fouad. *Eur. J. Med. Chem.*, **2019**, 180, 310-320.
- [30] – P. V. G. Reddy, Y. B. R. Kiran, C. S. Reddy, C. D. Reddy. *Chem. Pharm. Bull.*, **2004**, 52, 307-310.
- [31] - A. E. Shipov, G. K. Genkina, O. I. Artyushin, Z. O. Mndzhoyan, B. E. Gushchin, E. I. Chumakova, S. A. Roslavl'tseva, O. Y. Eremina, E. I. Bakanova, Y. S. Kagan, E. A. Ershova, T. A. Mastryukova, M. I. Kabachnik. *Russ. Chem. Bull.*, **1995**, 44, 2147-2156.
- [32] – M. K. Christensen, L. K. A. Blæhr. *Int Patent Appl (WO 03.059921) Chem. Abstr.*, **2003**, 139, 117538.
- [33] - V. Gilard, R. Martino, M. Malet-Martino, U. Niemeyer, J. Pohl. *J. Med. Chem.*, **1999**, 42, 2542-2560.
- [34] – Z. Zalán, T. A. Martinek, L. Lázár, R. Sillanpää, F. Fülöp. *Tetrahedron.*, **2006**, 62, 2883-2891.

- [35] – W. J. Stec. In: *Organophosphorus Chem.*, **1982**, 13, 145-174.
- [36] – H. Arnold, F. Bourseaux. *Angew. Chem.*, **1958**, 70, 539-544.
- [37] - J. A. Obaleye. *Nig. J. Pure. and Applied Sciences.*, **1996**, 11, 441-448.
- [38] - M. Jain, R. V. Singh. *Bioorganic Chem. Application.*, **2006**, 2006, 1-10.
- [39] - G. M. Brown. *J. boil. Chem.*, **1962**, 237, 536-540.
- [40] - M. S. A. El-Gaby, N. M. Taha, J. A. Micky, M. A. M. El-Sharief. *Acta.Chim. Solv.*, **2002**, 49, 159-171.
- [41] - M. S. A. El-Gaby, A. M. Gaber, A. A. Atalla, K. A. Abdel-Wahab. *II. Farmaco.*, **2002**, 57, 613-617.
- [42] - C. T. Supuran, A. Scozzafava, B. C. Jurca, M. A. Ilies. *Eur. J. Med. Chem.*, **1998**, 33, 83-93.
- [43] - J. J. Li, G. D. Anderson, E. G. Burton, J. N. Gogburn, J. T. Collins, D. J. Garland, S. A. Gregory, H. C. Huang, P. C. Isakson, C. M. Koboldt, E. W. Logusch, M. B. Norton, W. E. Perkins, E. J. Reinhard, K. Seibert, A. W. Veenhuizen, Y. Zhang, D. B. Reitz. *J. Med. Chem.*, **1995**, 38, 4570-4578.
- [44] - H. Yoshino, N. Ueda, J. Nijijima, H. Sugumi, Y. Kotake, N. Koyanagi, K. Yoshimatsu, M. Asada, T. Watanabe, T. Nagasu, K. Tsukahara, A. Lijima, K. Kitoh. *J. Med. Chem.*, **1992**, 35, 2496-2497.
- [45] – I. Becheker, H. Berredjem, W. Boufas, M. Berredjem. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.*, **2016**, 39, 125–133.
- [46] – E. Berrino, S. Bua, M. Mori, M. Botta, V. S. Murthy, V. Vijayakumar, Y. Tamboli, G. Bartolucci, A. Mugelli, E. Cerbai, C. T. Supuran, F. Carta. *Molecules.*, **2017**, 22, 1049-1065.
- [47] - J. H. Jun, V. Kumar, T. S. Dexheimer, I. Wedlich, M. C. Nicklaus, Y. Pommier, S. V. Malhotra. *Eur. J. Pharm. Sci.*, **2018**, 111, 337–348.
- [48] - M. T. Labro. *Drugs.*, **1993**, 45, 319-328.
- [49] – S. M. Hassan, A. A. El-Maghraby, M. M. Abdel Aal, M. S. Bashandy. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **2009**, 184, 291–308.
- [50] – C. Temperini, A. Cecchi, A. Scozzafava, C. T. Supuran. *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, 6, 2499–2506.
- [51] – F. Zani, P. Vicini. *Arch. Pharm.*, **1998**, 331, 219–223.
- [52] - F. F. Mahmoud. *J. Chem. Pharm. Res.*, **2012**, 4, 4087-4096.

- [53] - T. Cihlar, G. X. He, X. Liu, J. M. Chen, M. Hatada, S. Swaminathan, M. J. McDermott, Z. Y. Yang, A. S. Mulato, X. Chen, S. A. Leavitt, K. M. Stray, W. A. Lee. *J. Mol. Biol.*, **2006**, 363, 635-647.
- [54] - C. P. Holmes, X. Li, Y. Pan, C. Xu, A. Bhandari, C. M. Moody, J. A. Miguel, S. W. Ferla, M. N. De Francisco, B. T. Frederick, S. Zhou, N. Macher, L. Jang, J. D. Irvine, J. R. Grove. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, 15, 4336-4341.
- [55] - E. Y. Vel'tishchev, E. A. Yur'eva, A. N. Kudrin, A. M. Korytnyi, O. G. Arkhipova, N. V. Alekseeva, L. V. Krinitskaya, V. K. Shcherbakov, E. A. Varsanovich. *Pharm. Chem. J.*, **1983**, 17, 175-182.
- [56] - J. Oleksyszyn. V. P. Kukhar. H. R. Hudson (Eds), John Wiley & Sons, *Chichester, Appl. Organometal Chem.*, **2000**, 14, 537-555.
- [57] - H. Kleszczyńska, J. Sarapuk. *Cell. Mol. Biol. Lett.*, **2001**, 6, 83-92.
- [58] - M. Ordóñez, H. Rojas-Cabrera, C. Cativiela. *Tetrahedron.*, **2009**, 65, 17-49.
- [59] - F. R. Atherton, C. H. Hassall, R. W. Lambert. *J. Med. Chem.*, **1986**, 29, 29-40.
- [60] - A. Biasone, P. Tortorella, C. Campestre, M. Agamennone, S. Preziuso, M. Chiappini, E. Nuti, P. Carelli, A. Rossello, F. Mazza, C. Gallina. *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, 15, 791-799.
- [61] - D. K. Kim, J. Y. Lee, H. J. Park, K. M. Thai. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, 14, 2099-2103.
- [62] - W. J. Watkins, A. Cho. *WO2006047661.*, **2006**.
- [63] - H. Timmler, R. Wegler, G. Unterstenhafer. *French Patent (FR1).*, **1965**, 403, 523 A.
- [64] - J. Y. Winum, J. L. Bouissiere, I. Passagne, A. Evrard, V. Montero, P. Cuq, J. L. Montero. *Eur. J. Med. Chem.*, **2003**, 38, 319-324.
- [65] - A. Bouzina, K. Bechlem, H. Berredjem, B. Belhani, I. Becheker, J. Lebreton, M. Le Borgne, Z. Bouaziz, C. Marminon, M. Berredjem. *Molecules.*, **2018**, 23, 1682-1696.
- [66] - M. L. De Castro Barbosa, T. J. F. Ramos, A. C. S. De Arantes, M. A. Martins, P. M. R. Silva, E. J. Barreiro, L. M. Lima. *Molecules.*, **2012**, 17, 14651-14672.
- [67] - W. K. Paraiso, G. V. Alea. *MJS.*, **2013**, 8, 27-34.
- [68] - J. L. Santos, P. R. Yamasaki, C. M. Chin, C. H. Takashi, F. R. Pavan, C. Q. Leite. *Bioorg. Med. Chem.*, **2009**, 17, 3795-3799.
- [69] - A. L. Machado, L. M. Lima, J. X. Araújo-Jr, C. A. M. Fraga, V. L. G. Koatz, E. J. Barreiro. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, 15, 1169-1172.

CHAPITRE IV
MATÉRIELS ET MÉTHODES

La Modélisation Moléculaire est destinée aux chimistes organiciens intéressés par les problèmes de réactivité et de structure des grosses molécules ainsi qu'aux biochimistes et pharmaciens préoccupés par la relation structure-activité (QSAR). Certains principes de base doivent être retenus pour exploitation intelligente des programmes disponibles pour le calcul et la visualisation, il s'agit de connaître les origines de la méthode, ses potentialités et ses limites. Cette méthode empirique, ne s'applique bien que lorsqu'on étudie des molécules voisines de celles qui ont servi à établir le champ de force. Plus on sophistique le champ de force de la mécanique moléculaire (MM2, MM3, MM⁺) plus on a besoin de paramètres ; il est difficile d'avoir un champ de force général et on s'oriente plutôt vers des champs de force spécifiques, sur les hydrocarbures conjugués, les protéines, les peptides [1] et les polymères,...etc. Enfin l'étude de modélisation moléculaire doit être toujours validée par une confrontation avec l'expérience (RX, RMN....) sur des molécules types.

La mécanique moléculaire est appliquée pour l'obtention d'une géométrie qui sert à interpréter les résultats provenant des études de structure par rayons X par modélisation, elle sert aussi à interpréter les effets stériques sur la réactivité, ou sur la stabilité relative des isomères en tant qu'énergie stérique ou de tension. La mécanique moléculaire peut traduire les informations structurales sous forme d'un profil énergétique (en fonction d'un angle dièdre par exemple) ou des cartes énergétiques 3D.

IV.1 Programmes et matériels utilisés

Notre travail a été effectué au sein de l'équipe de synthèse des biomolécules et modélisation moléculaire (SBMM), laboratoire de chimie organique appliquée (LCOA) à l'université de Badji Mokhtar, Annaba.

IV.1.1. Logiciels et programmes de calcul

IV.1.1.1. Logiciel ChemDraw professional 16.0

Le ChemDraw professional 16.0 [2] est un logiciels utiliser pour dessiner les structures moléculaires, prédire les spectres RMN, calcul des propriétés physicochimiques et thermodynamiques, il peut également représentés les structures moléculaires en 3D. Il existe actuellement trois versions de ce logiciel qui sont ChemDraw prime, ChemDraw professional et ChemOffice professional.

IV.1.1.2. Logiciel Guassian

Le Gaussian est un logiciel de chimie computationnelle, créé à l'origine par John Pople en 1970 (Gaussian70) [3]. Il a été depuis sans cesse mis à jour [4-5], ce

programme est utilisé pour l'optimisation des géométries moléculaires, la prédiction de charges, la visualisation des orbitales moléculaires et la prédiction de spectres IR et RMN. Dans notre travail on a employés deux versions de Gaussian :

- **Le programme Gaussview5.0** : pour la construction et la visualisation des molécules [6].
- **Le programme Gaussian09** : pour l'optimisation des géométries et le calcul de descripteurs [7].

IV.1.1.3. Programme Petra/Osiris/Molinspiration (POM)

Les analyses POM sont des outils modernes de chimie computationnelle pour analyser le score de bioactivité et la ressemblance aux médicaments des composés, ce qui aide les chimistes qui s'intéressent à la synthèse à étudier le potentiel de bioactivité des composés synthétisés ou à prédire les caractéristiques de médicament similaire des composés, on gagnant le temps d'essayage ou des tentatives infructueuses pour obtenir les caractéristiques moléculaires ou les activités biologiques souhaitées. Les analyses POM aident à améliorer l'activité des molécules par la prédiction de leur toxicité, lipophilie et bioactivité, elles constituent un outil complémentaire pour la conception de médicaments [8]

A - Programme Petra

Petra est un progiciel comprenant diverses méthodes empiriques de calcul des propriétés physicochimiques des molécules organiques. Toutes les méthodes sont de nature empirique et ont été développées au cours des 20 dernières années dans le groupe de recherche du professeur J. Gasteiger. Il peut calculer plusieurs paramètres tels que la chaleur de formation, l'énergie de dissociation des liaisons, les distributions de charge sigma, et π , l'effet inductif, l'effet de résonance et de délocalisation et l'effet de polarisabilité.

En raison de la non disponibilité du programme Petra, nous avons utilisé le programme Marvin. L'interface du programme Marvin est représentée dans la figure IV. 1.

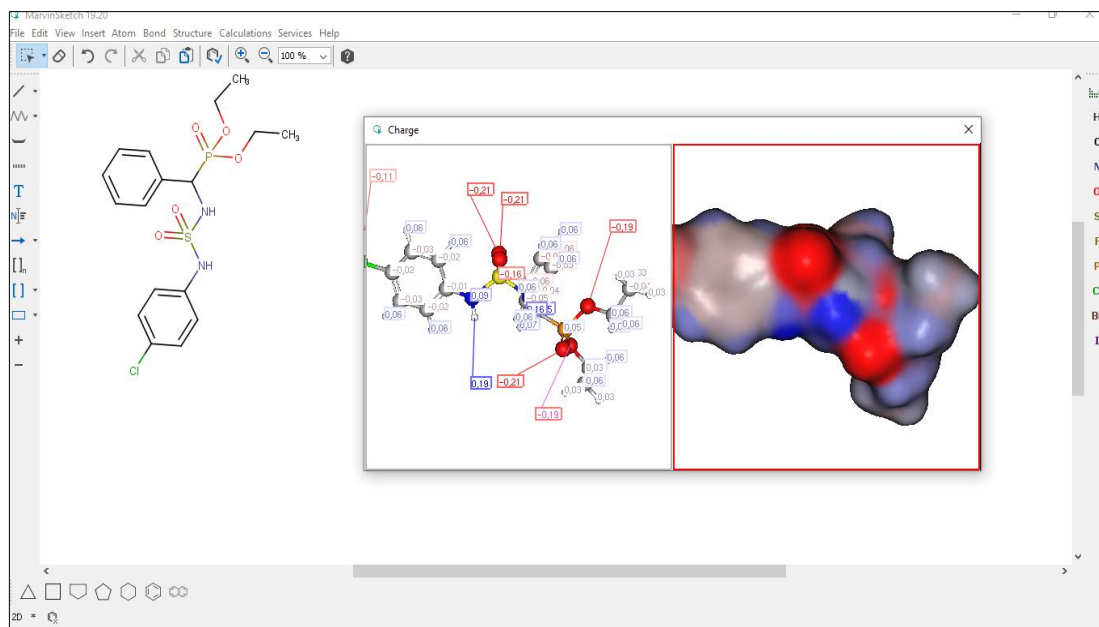


Figure IV. 1 : Interface du programme Marvin

B – Programme Osiris

Le programme Osiris est conçu comme un logiciel général de manipulation et d'analyse de structures médicales dessinées, il s'adresse aux médecins et aux utilisateurs non informaticiens, ce logiciel nous permet de dessiner les structures chimiques et de calculer à la volée les diverses propriétés d'un médicament. Les résultats prévus sont estimés et codés par couleur. Les propriétés qui ont des risques des effets indésirables élevés, tels que la mutagénicité ou une mauvaise absorption intestinale, sont indiquées en rouge. Alors qu'une couleur verte indique un comportement conforme au médicament.

Osiris a été lancé par Berserker, issu de KeyForum, il a été officiellement annoncé en 2006 après 2 ans de développement. L'équipe est composée de 2 développeurs (Clodo et Berserker), de deux employés (Daniel. Z et Rei. Andrea). À partir de la version 0.12 Osiris est devenu multiplateforme. Il est utilisé pour l'évaluation du risque de toxicité, la prédiction des valeurs de cLogP, de la solubilité, du degré de ressemblance au médicament et du Score global par rapport au médicament. L'interface du programme Osiris est représentée dans la figure IV. 2.

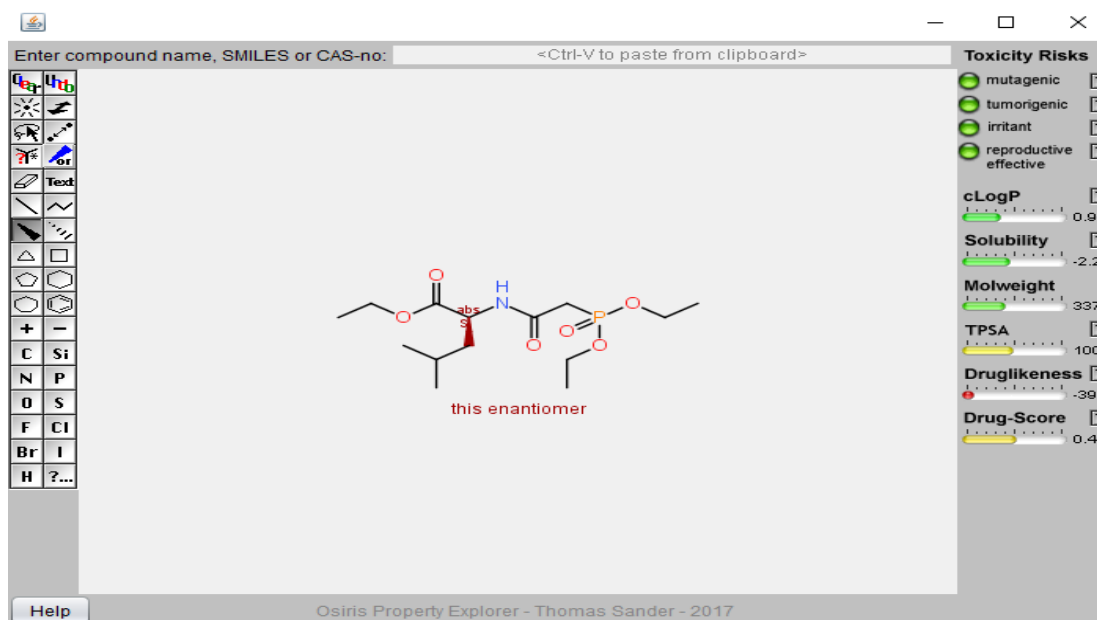


Figure IV. 2 : Interface du programme Osiris

C – Programme Molinspiration

Le programme Molinspiration s'adresse aux experts en chimie informatique dans l'industrie pour produire des résultats scientifiques fiables. Il propose une large gamme d'outils des logiciels chimie informatiques pour la manipulation et le traitement de molécules, tels que la normalisation de molécules, la génération des tautomères, la fragmentation des molécules, le calcul de diverses propriétés moléculaires nécessaires en QSAR, la modélisation moléculaire et la conception de médicaments, ainsi que la haute qualité de description moléculaire. Ce programme peut calculer en ligne gratuitement différents propriétés moléculaires importantes, telles que logP, surface moléculaire polaire totale, nombre de donneurs et accepteurs de liaisons hydrogène et autres, il peut également prédire le score de bioactivité des médicaments ciblés les plus importants (ligands de GPCR, inhibiteurs de kinases, modulateurs de canal ionique, ligand du récepteur nucléaire). Ce programme peut traiter plus que 80.000 molécules par mois. L'interface du programme Molinspiration est représentée dans la figure IV. 3.

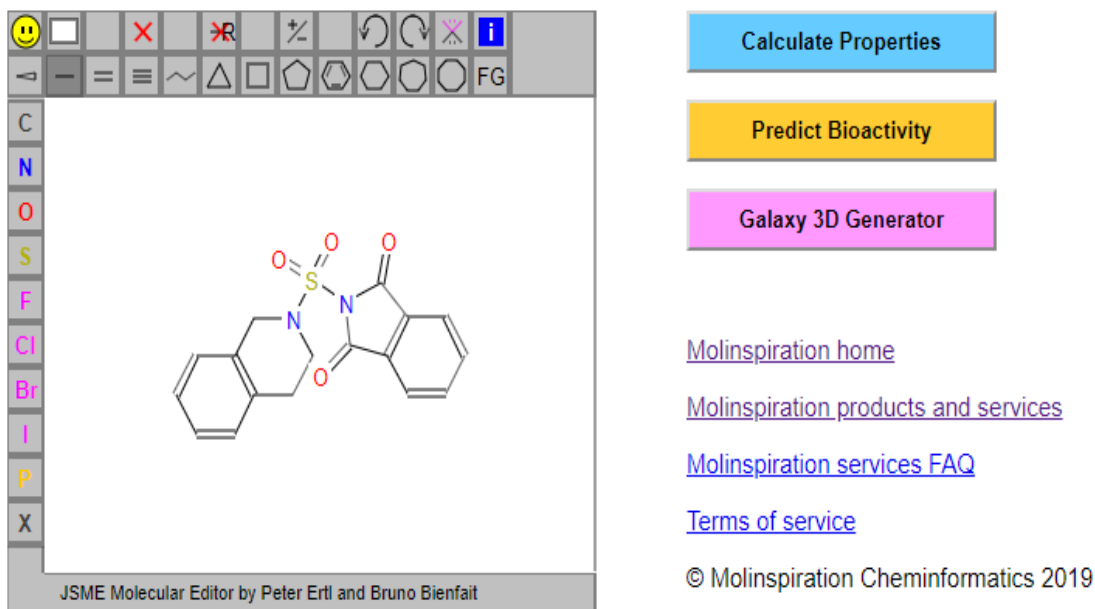


Figure IV. 3 : Interface du programme Molinspiration

IV.1.1.4. Logiciel Openbabel

Openbabel [9] est un logiciel gratuit utilisé pour lire, écrire, analyser et modifier les structures chimiques et biochimiques, il est destiné aux programmeurs pour le développement des logiciels de chimie. C'est un programme multiplateforme (Windows, Linux et Mac) conçu pour l'inter-conversion de structures chimiques/conformères (2D/3D) et de différents formats de fichiers chimiques utilisés dans la modélisation moléculaire, la chimie computationnelle et les domaines correspondants, il est conçu également pour le calcul de champs de force, l'extraction des informations stéréochimiques et le calcul d'empreintes digitales.

IV.1.1.5. Programme DOCK

DOCK [10] est un programme de modélisation moléculaire utilisé pour identifier les géométries des liaisons potentielles et les interactions d'une molécule avec une cible. En particulier, docking est l'identification de mode de liaison de basse énergie d'une petite molécule, ou ligand, dans un site actif d'une macromolécule, ou d'un récepteur, dont la structure est connue. Un composé qui interagit fortement ou se lie avec un récepteur associé à une maladie peut inhiber sa fonction et agir comme un médicament. La résolution computationnelle du problème docking nécessite une représentation précise de l'énergie moléculaire et un algorithme efficace de recherche des modes de liaison potentiels.

Avec la création de DOCK 6, des nouvelles fonctionnalités ont été ajoutées telles que l'évaluation du champ de force, l'amélioration des modèles de solvation, ce qui

améliore la capacité de l'algorithme à prédire les poses de liaison de ligands. Avec la version 6.9, Les nouvelles fonctionnalités incluent une méthode de recherche chimique améliorée appelée : novo DOCK (DOCK_DN), qui est une méthode de conception (de novo) peut être utilisée pour construire les molécules de néant ou pour modifier les structures moléculaires existantes [11].

IV.2 Optimisation de la géométrie

Les structures de départ ont été dessinées à partir du logiciel ChemDraw Professional 16.0. Le processus d'optimisation (condition d'énergie minimale globale) a été appliqué en utilisant la méthode de la mécanique moléculaire avec le champ de force MM2 a pour une racine du carré moyen du gradient (rms) égale à 0,01 kcal. mol⁻¹ [12-13]. Dans l'étape suivante les structures obtenues ont été ré-optimisés en employant la méthode de la théorie de la fonctionnelle de la densité (en anglais : DFT pour Density Functional Theory) [14], avec la fonctionnelle B3LYP [15] en appliquant la base, 6-31G (d) [16], utilisant le logiciel gaussien 09 [7].

IV.3 Calcul des descripteurs

Les techniques habituelles relient la structure moléculaire par un ensemble de descripteurs (nombres réels mesurés ou calculés) qui traduisent les propriétés des structures moléculaires. De nos jours, des milliers de descripteurs peuvent être générés, tandis que seulement un petit nombre peut se révéler appropriés pour modéliser une activité biologique donnée. Pour sélectionner les descripteurs les plus efficaces pour les composés, les méthodes de sélection de descripteur pertinent sont nécessaires [17-18].

Les descripteurs moléculaires peuvent être classés par deux grands schémas, l'un selon leurs origines (constitutionnels, topologiques, géométriques, thermodynamiques, quantiques, ...), et l'autre selon leur dimensionnalité (1D, 2D ou 3D) [19]. Selon cette classification on peut distinguer plusieurs types de descripteurs, tels que Les descripteurs 1D qui sont appelés «descripteurs constitutionnels», ils peuvent être calculés à partir de la formule brute de la molécule [20-21], par exemple nombre d'atome, de liaison et de cycles.... Une deuxième classe comporte les descripteurs de type 2D, ces derniers utilisent la représentation des molécules comme des graphes, dans cette classe on trouve les descripteurs topologiques. La dernière classe est celle des descripteurs 3D, Ces descripteurs sont coûteux en temps de calcul, mais sont souvent nécessaires à la modélisation d'activités biologiques [22], parmi ces descripteurs on peut trouver :

Les descripteurs géométriques (volume, surface, angles et angles dièdres, surface et volume de Van der Waals...), descripteurs physico-chimiques (log P, indice de réfraction, polarisabilité...), descripteurs spectroscopiques qui donnent des informations sur la conformation de la molécule, descripteurs thermodynamiques (la constante de Henry, l'enthalpie), descripteurs quantiques ou électroniques qui ont une grande influence sur l'activité biologique (HOMO, LUMO...). L'utilisation des descripteurs quantiques est moins fréquente alors qu'ils présentent l'avantage de pouvoir exprimer les propriétés de la densité électronique des systèmes moléculaires.

De nombreux logiciels ont été développés pour le calcul des différents descripteurs moléculaires tels que : Gaussian [23], ChemOffice [24], ChemSketch [25], Marvin Sketch [26], QSARIS [27], Cerius2 [28], Vol Surf [29], Dragon [30], Codessa [31], ISIDA [32].

Dans notre travail les descripteurs le plus haut orbitale occupé (HOMO), le plus bas orbitale inoccupé (LUMO), l'énergie totale (E), le moment dipolaire (μ) et la polarisabilité (α_{tot}) ont été calculés par la méthode DFT (B3LYP/(6-31G(d)) en utilisant le logiciel Gaussian09 [7], par contre le coefficient de partage (logP) a été calculée par le logiciel ChemDraw professional 16.0 [2].

IV.4. Synthèse des molécules

IV.4.1. Synthèse des α -amidophosphonates

Dans un tube en verre de 10 mL, on introduit 1 mmol de N-acylamine et 1 mmol de triéthylphosphite ou triméthylphosphite. La réaction est soumise à l'irradiation ultrasonique à température de 90°C pendant 15 min. L'évolution de la réaction est suivie par chromatographie sur couche mince qui montre l'apparition d'un produit plus polaire que le produit de départ. Le mélange réactionnel est refroidi à température ambiante puis la purification des produits a été réalisée par chromatographie de gel de silice éluée au (dichlorométhane/méthanol) [33]. La Synthèse des α -amidophosphonates est illustrée dans le Schéma IV. 1.

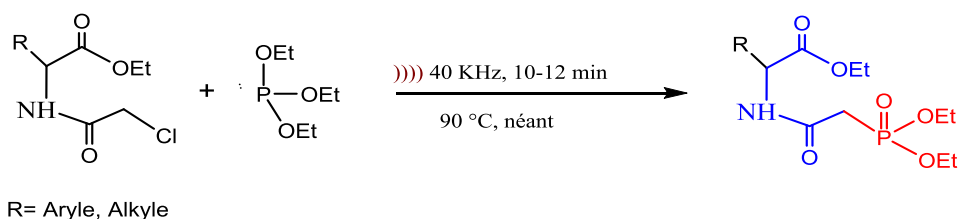


Schéma IV. 1 : Synthèse des α -amidophosphonates.

Les Structures des amidophosphonates synthétisés sont représentées dans la figure IV. 4.

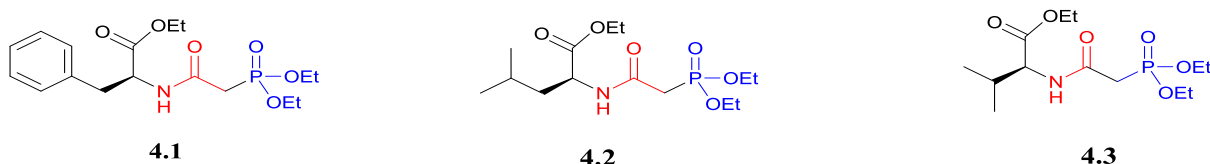


Figure IV. 4 : Structures chimiques des amidophosphonates synthétisés.

IV.4.2. Synthèse des oxazaphosphinanes

La préparation des hétérocycles phosphoriques a fait l'objet de nombreuses études dans des vastes domaines pendant des années. En règle générale, cette préparation implique des séquences en plusieurs étapes avec des rendements globaux faibles [34–36].

Une synthèse in-situ, efficace et sans solvant dans un temps entre 30 à 90 min des nouveaux oxazaphosphinanes a été effectuée sous irradiation ultrasonique. Cette réaction a été réalisée par une réaction de condensation à trois composants utilisant l'aminoalcool (1 mmol), l'aldéhyde aromatique et le triéthylphosphite (1 mmol). Les effets ultrasoniques nous amène à des nombreux avantages, notamment les rendements élevés, les plus courts temps de réaction et l'isolation facile et rapide des produits [37]. Le schéma IV. 2 et la Figure IV. 5 représentent respectivement la synthèse des oxazaphosphinanes sous irradiations ultrasoniques et les structures chimiques des oxazaphosphinanes synthétisés.

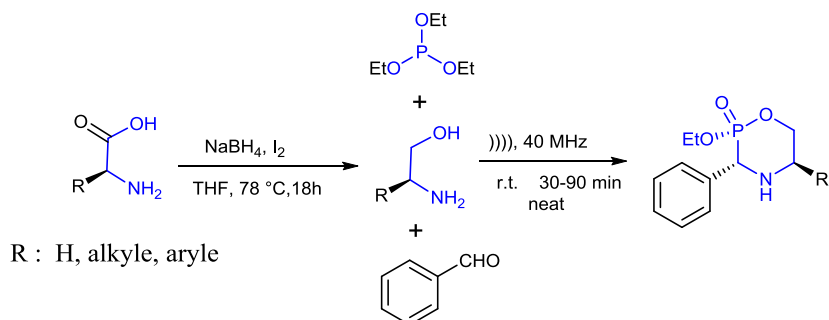


Schéma IV. 2 : Synthèse des oxazaphosphinanes sous irradiations ultrasoniques

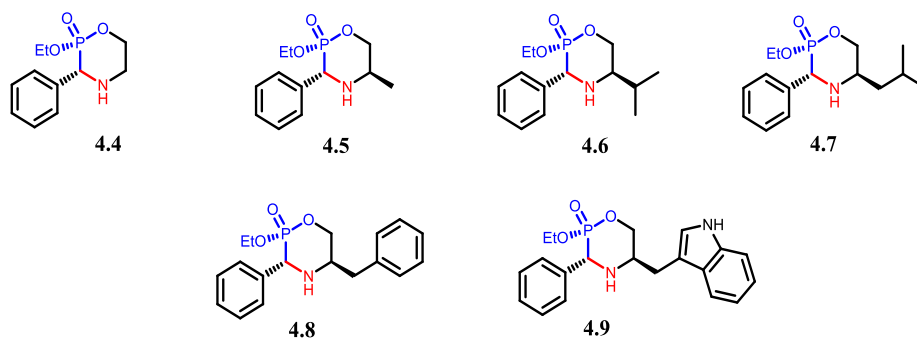


Figure IV. 5 : Structures chimiques des oxazaphosphinanes synthétisés.

IV.4.3. Synthèse des α -sulfamidophosphonates

Une série de α -sulfamidophosphonates a été synthétisée à partir de sulfonamide, l'aldéhyde aromatique et le triéthylphosphite par application de deux méthodes sous ultrason (Schéma IV. 3) et classique (Schéma IV. 4).

A -Méthode sous irradiation ultrasonique

Une synthèse in-situ, efficace et pratique du nouveaux α -sulfamidophosphonates a été effectuée à partir d'une réaction à trois composants. Cette réaction a été réalisée par une réaction de condensation à trois composants utilisant le sulfonamide (1 mmol), l'aldéhyde aromatique (1 mmol) et le triéthylphosphite (1 mmol), selon des techniques conventionnelles/ultrasoniques, sans catalyseur et sans solvant. Cette méthodologie nous amène à de nombreux avantages, notamment les conditions de réaction modérées, les temps courts de la réaction, les procédures simples du traitement et la bonne protection de l'environnement. Le rendement de la réaction est entre 82 % et 93 % [38].

La réaction est représentée dans le schéma IV. 3.

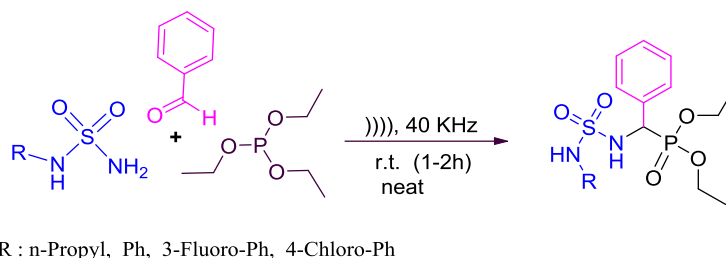


Schéma IV. 3 : Synthèse des α -sulfamidophosphonates sous irradiations ultrasoniques.

B -Méthode classique

La synthèse de ces même composés avec des rendements plus élevés et des temps plus courts, mais en utilisant le micro-onde au lieu de l'ultrason comme source d'énergie. Le rendement de la réaction est entre 88 % et 95 % [39]. La réaction est représentée dans le schéma IV. 4, ainsi que Les structures des α -sulfamidophosphonates synthétisés sont représentées dans la figure IV. 6.

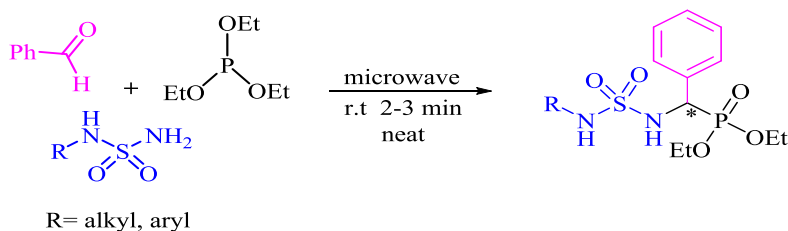


Schéma IV. 4 : Synthèse in-situ des α -sulfamidophosphonates par micro-ondes.

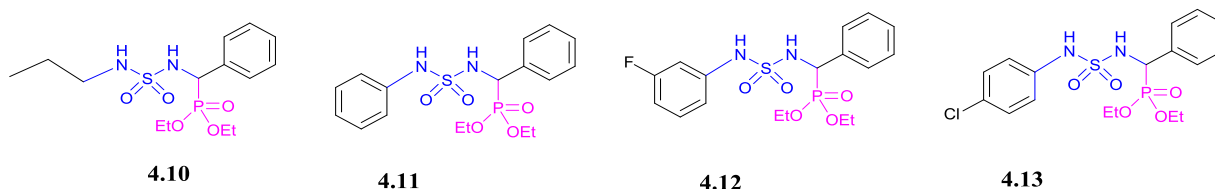


Figure IV. 6 : Structures chimiques des α -sulfamidophosphonates synthétisés.

IV.4.4. Synthèse des *N*-sulfonylphthalimides

Une série de *N*-sulfonylphthalimides a été préparée à partir d'anhydride phtalique et divers sulfonamides préparés auparavant à partir d'amines secondaires par deux méthodes; classique (Schéma IV. 5) et sous ultrason (Schéma IV. 6).

A - Méthode classique

Dans un ballon de 100 mL contenant 10 mL de toluène, on introduit 1 mmol du sulfonamide déprotégé synthétisé précédemment à partir d'amines primaires et 1 mmol d'anhydride phtalique. 1.5 équivalents de triéthylamine sont ajoutés. Le ballon est surmonté d'un réfrigérant, la température du milieu réactionnel est fixée de 130-150 °C, l'évolution de la réaction est suivie par ccm. La réaction est complète après une heure. Après l'évaporation de toluène, la solution est diluée au dichlorométhane, lavée par une solution d'HCl 0,1N jusqu'à pH acide puis à l'eau jusqu'à pH neutre. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium anhydre. Après évaporation du solvant sous vide, le produit est purifié par purification sur colonne de gel de silice éluée au CH₂Cl₂. Les produits désirés sont obtenus avec de bons rendements (80-90%) [40] schéma IV. 5.

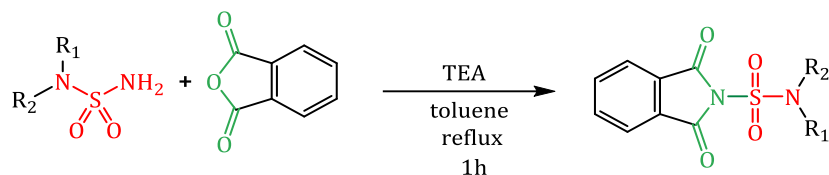


Schéma IV. 5 : Synthèse de *N*-sulfonylphthalimides par la méthode classique.

B -Méthode sous irradiation ultrasonique

Dans un tube on place 1 équivalent de sulfonamide et 1 équivalent d'anhydride phtalique. On ajoute 1.5 équivalents de triéthylamine à température ambiante. Le mélange réactionnel est exposé aux irradiations ultrasoniques sans solvant pendant 20- 30 minutes. L'évolution de la réaction est suivie par ccm qui montre l'apparition d'un nouveau produit moins polaire par rapport au sulfonamide de départ. Une chromatographie sur colonne de gel de silice éluée au dichlorométhane est nécessaire pour purifier le *N*-sulfonylphthalimide. La réaction sous irradiation ultrasonique est la plus rentable et la plus efficace par rapport à la

réaction classique, tenant compte de la température élevée de celle-ci et l'absence de solvant [40]. Le Schéma IV. 6 illustre la synthèse de *N*-sulfonylphthalimides sous irradiations ultrasoniques.

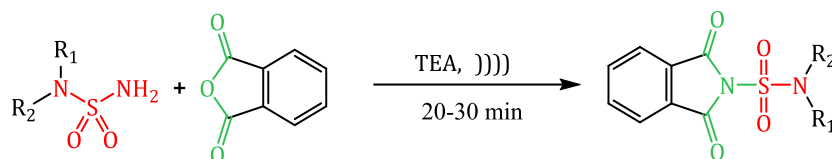


Schéma IV. 6 : Synthèse de *N*-sulfonylphthalimides sous irradiations ultrasoniques.

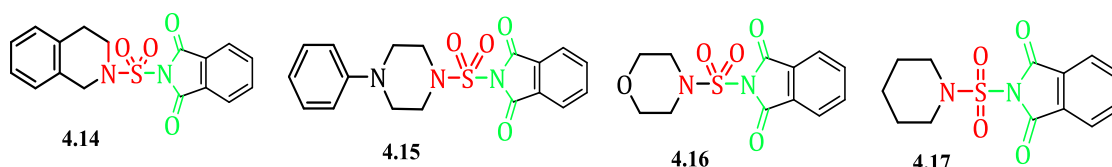


Figure IV. 7 : Structures chimiques des *N*-sulfonylphthalimides synthétisés.

IV.4. Activité biologique :

L'évaluation *in vitro*, de l'activité antibactérienne des *N*-sulfonylphthalimides a été réalisée au sein du laboratoire de virologie-bactériologie, centre hospitalo-universitaire Touhami Benflis, Batna.

L'évaluation de l'activité cytotoxique des α -amidophosphonates et α -sulfamido-phosphonates ont été effectuées au laboratoire peirene, université de Limoges, France.

Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons présenté les méthodes de calculs utilisées ainsi que les programmes et les logiciels employés. Pour cette étude théorique nous avons utilisés les logiciels Gaussian09 qui constitue un outil puissant pour l'étude des molécules. Nous avons utilisé également le logiciel ChemDraw professional 16.0 pour le dessin des molécules, ainsi que le Petra/Osiris/Molinspiration (POM), Openbabel et le programme Dock v6.9. Pour l'optimisation de la géométrie, la méthode DFT (B3LYP/(6-31G(d)) du logiciel Gaussian09 a été effectuée. Les différentes méthodes de calculs permettent de prédire la réactivité et la stabilité des composés étudiés. Les détails de résultats obtenus sont démontrés dans le chapitre V.

References bibliographiques

- [1] - D. F. Mierke, O. E. Said-Nejad, P. W. Schiller, M. Goodman. *Biopolymers.*, **1990**, 29, 179-196.
- [2] - ChemDraw Professional, **2016**, review by chemjobber, ChemDraw Professional 16.
- [3] - W. J. Hehre, W. A. Lathan, R. Ditchfield, M. D. Newton, J. A. Pople, Gaussian70 (Quantum Chemistry Program Exchange, Program No. 237, 1970).
- [4] - D. Young. Appendix A. A.2.4 Gaussian. *Computational Chemistry*, Wiley-Interscience, **2001**. p. 336.
- [5] - J. A. Pople. *J. Comput. Chem.*, **2004**, 25, Wiley Interscience.
- [6] – Æ. Frisch, H. P. Hratchian, R. D. Dennington II, T. A. Keith, J. Millam, A. B. Nielsen, A. J. Holder, J. Hiscocks. Gaussian, Inc. 340 Quinipiac Street, Building 40 Wallingford, CT 06492 USA.
- [7] - M. J. Frisch. Gaussian-09 Revision A. 02 Wallingford CT: Gaussian Inc, **2009**.
- [8] - Organic Chemistry Portal, **2012**, <http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>, accessed on 15 January 2016.
- [9] - N. M. O'Boyle, M. Banck, C. A. James, C. Morley, T.V. Andermeersch, G. R. Hutchison. *J. Chem. inf.*, **2011**, 3, 33.
- [10] - I. D. Kuntz, J. M. Blaney, S. J. Oatley, R. Langridge, T .E. Ferrin. *J. Mol. Biol.*, **1982**, 161, 269–288.
- [11] - W. J. Allen, B. C. Fochtman, T. E. Balius, R. C. Rizzo. *J. Comput. Chem.*, **2017**, 38, 2641-2663.
- [12] - N. L. Allinger. *Adv. Phys .Org. Chem.*, **1976**, 13, 1-82.
- [13] - U. Burkert, N. L. Allinger, *Molecular Mechanics*. ACS Monograph 177, American Chemical Society, Washington DC., **1982**.
- [14] - G. Klopman. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, 223–234.
- [15] - A. D. Becke. *J. Chem. Phys.*, **1993**, 98, 5648-5652.
- [16] - M. M. Francl, W. J. Pietro, W. J. Hehre, J. S. Binkley, M. S. Gordon, D. J. DeFrees, J. A. Pople. *J. Chem. Phys.*, **1982**, 77, 3654-3665.
- [17] – M. Götte M, J. W. Rausch, B. Marchand, S. Sarafianos, S. F. Le Grice. *Biochim. Biophys. Acta.*, **2010**, 1804, 1202-1212.
- [18] – W. S. Hu, S. H. Hughes. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, **2012**, 2, a 006882.
- [19] – R. Todeschini, V. Consonni, V. *Handbook of molecular descriptors.*, 11, John Wiley & Sons., **2000**.

- [20] - S. W. Benson, J. H. Buss. *J. Chem. Phys.*, **1958**, 29, 546-572.
- [21] - H. Wiener. *J. Am. Chem. Soc.*, **1947**, 69, 17-20.
- [22] - P. Labute. *J. Mol. Graph.*, **2000**, 18, 464–477.
- [23] - M. J. Frisch. Gaussian-03 Revision B.04 Pittsburgh PA: Gaussian Inc, **2003**.
- [24] - ChemOffice, Perkin Elmer Informatics, **2010**.
- [25] - ACDLABS 10, Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, ON, Canada, **2015**.
- [26] - Marvin Sketch 5.11.4, Chem Axon, **2012**.
- [27] - QSARIS. www.scivision.com/qsaris.html.
- [28] - Cerius2. www.accelrys.com/products/cerius2.
- [29] - Vol Surf. www.moldiscovery.com/softvolsurf.php.
- [30] - DRAGON. <http://www.taletе.mi.it/products/dragondescription.htm>.
- [31] - A. R. Katritzky, M. Karelson, R. Petrukhin. CODESSA PRO, University of Florida 2001-2005. <http://www.codessa-pro.com>.
- [32] - <http://openmopac.net/>
- [33] – A. Bouzina, B. Belhani, N. E. Aouf, M. Berredjem. *RSC Advances.*, **2015**, 5, 46272-46275.
- [34] - F. Mathey. *Phosphorus-Carbon Heterocyclic Chemistry: The Rise of a New Domain.*, Oxford, Elsevier., **2001**.
- [35] - L. D. Quin. *A Guide to organophosphorus chemistry.*, John Wiley and Sons., **2000**.
- [36] – K. B. Dillon, F. Mathey, J. F. Nixon. *Phosphorus: the carbon copy.* Chichester., John Wiley and Sons., **1998**.
- [37] - B. Belhani, A. Bouzina, M. Berredjem, N. E. Aouf. *Monatsh. Chem.*, **2015**, 146, 1871–1875.
- [38]– B. Belhani, M. Berredjem, M. Le Borgne, Z. Bouaziz, J. Lebreton, N. E. Aouf. *RSC Advances.*, **2015**, 5, 39324-39329.
- [39]- B. Belhani, K. Bechlem, I. Grib, H. Cheloufi, M. Berredjem. *J. Mater. Environ. Sci.*, **2018**, 9, 613-618.
- [40] I. Grib, M. Berredjem, K. Otmane Rachedi, S. E. Djouad, S. Bouacida, R. Bahadi, T. S. Ouk, M. Kadri, T. Ben Hadda, B. Belhani. *JMS.*, **2020**, 1217, 128423.

CHAPITRE V

RÉSULTATS ET DISCUSSIONS

La géométrie moléculaire des composés étudiés et la nature de leurs substituants sont souvent corrélées à leur stabilité et à leur réactivité. Afin de préciser la relation entre les résultats expérimentaux des activités avec la structure des molécules et d'évaluer cette relation, des études théoriques ont été réalisées par modélisation moléculaire. Ainsi, la modélisation fournit des informations importantes et nécessaires sur la structure et la réactivité de ces composés. Les analyses POM (Petra/Osiris/Molinspiration) ont été réalisées dans le but d'évaluer les performances des propriétés physico-chimiques des composés testés, et identifier les sites pharmacophores. Finalement l'étude Docking a été effectuée dans le but de prédire l'interaction sur le site actif.

En appliquant la mécanique quantique ou moléculaire, il est possible d'obtenir plusieurs paramètres tels que les paramètres structuraux (longueurs de liaison, angles de valence, angles de torsion), paramètres énergétiques (énergie de liaison, etc.), paramètres électroniques (charges, etc.), énergies orbitales (HOMO, LUMO), E_{gap} , électronégativité (χ), polarisabilité (α), paramètres hydrophobes (LogP). Dans cette étude, la modélisation moléculaire a été utilisée pour étudier la réactivité des composés étudiés, afin de déterminer la structure la plus stable.

Les deux orbitales moléculaires frontières appelées HOMO (le plus haut orbitale occupée) et LUMO (le plus bas orbitale inoccupée) jouent un rôle très important dans les mécanismes réactionnels. Ils désignent respectivement le caractère électro-donneur (nucléophile) et le caractère électro-accepteur (électrophile) de la molécule. Plus l'énergie de l'orbitale HOMO est élevée, plus la molécule perd facilement les électrons. D'autre part, plus cette énergie est basse, plus la molécule accepte facilement les électrons. La formation du composé résulte d'un échange d'électrons entre l'orbitale moléculaire donneur HOMO (nucléophile) et l'orbitale moléculaire accepteur LUMO (électrophile). La réaction correspondante à la plus faible différence d'énergie entre les deux orbitales HOMO et LUMO (E_{gap}) est toujours favorisée. Plus le niveau de l'orbitale moléculaire HOMO est élevé, plus le potentiel d'ionisation est faible et plus la réduction de son caractère est importante [1-2].

La définition quantitative de la dureté est strictement corrélée à la polarisabilité. Une diminution de l'énergie du gap entraîne généralement une polarisation plus facile de la molécule. Ce descripteur permet de distinguer les vitesses de réaction sur différents sites de la molécule.

Dans notre travail nous avons étudiés la réactivité chimique et l'activité biologique des quatre différentes familles des composés organiques.

V.1. Les α -amidophosphonates

Dans cette partie, nous nous sommes intéressés à la cytotoxicité des α amidophosphonates (**5.1-5.3**) [3] et à l'identification de leurs sites pharmacophores en utilisant la méthode de la théorie de la densité fonctionnelle (DFT) et l'analyse POM (Petra/Osiris /Molinspiration). Les structures des composés étudiés sont présentées dans la figure **V. 1**

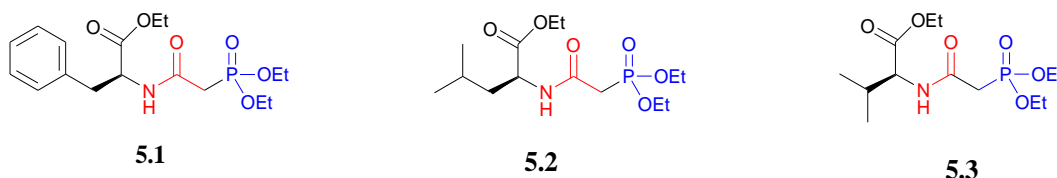


Figure V. 1 : Structures chimiques des α -amidophosphonates étudiés

V.1.1 Activité antitumorale

Les effets cytotoxiques des α -amidophosphonates ont été déterminés dans les cellules LCL B (PRI), les cellules de Leucémie myéloïde chronique (K562) et les cellules de *lymphocyte T* (*Jurkat*) par dosage MTT. Le Chlorambucil (CLB) a été utilisé comme référence. Les valeurs de CI₅₀ [4-5] ont été calculées par analyse de régression logistique des courbes tracés dose-réponse entre le pourcentage de viabilité et la concentration des composés testés. Les résultats sont résumés dans le tableau **V. 1**.

Tableau V.1 : Résultats de l'activité antitumorale des α -amidophosphonates testés

Composés	CI ₅₀ (mM)		
	PRI	K562	JURKAT
5.1	1.416 ± 0.064	1.29 ± 0.14	1.35 ± 0.41
5.2	1.495 ± 0.08	1.32 ± 0.172	1.21 ± 0.06
5.3	2.56 ± 0.104	1.46 ± 0.212	1.91 ± 0.26
CLB	0.015 ± 0.001	0.167 ± 0.073	0.106 ± 0.065

Ces résultats montrent que les différents composés ont présentés une cytotoxicité modérée vis-à-vis les lignes cellulaires testées.

V.1.2. Etudes DFT

V.1.2. 1. Optimisation de la géométrie

La structure des composés (**5.1-5.3**) a été optimisée par DFT en utilisant la méthode (B3LYP) /6-31G (d) [6-7]. Tous les calculs ont été effectués en utilisant le programme de

visualisation moléculaire de Gauss view [8] et le Gaussian09 [9] à la fois dans le vide et dans le solvant (DMSO). Les niveaux d'énergie HOMO, LUMO et E_{gap} ont été calculés à partir des structures optimisées. La figure V. 2 illustre les structures des trois composés obtenus après optimisations géométriques dans le solvant DMSO

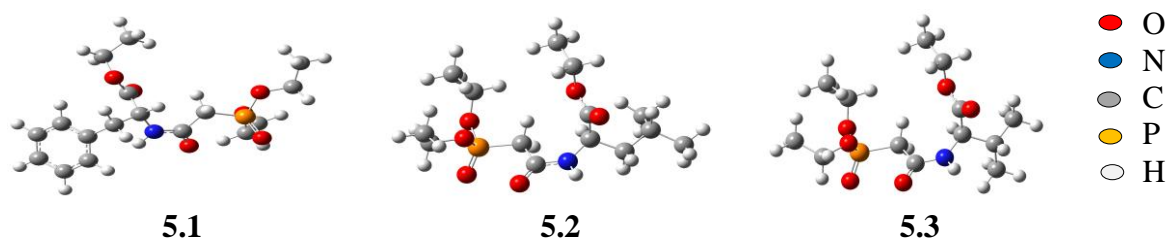


Figure V. 2 : Structures optimisées de **5.1**, **5.2** et **5.3** obtenues par B3LYP / 6-31G (d) dans le DMSO.

Les valeurs des descripteurs; niveau d'énergie (HOMO, LUMO), l'énergie gap, l'énergie totale, moment dipolaire (μ) et polarisabilité linéaire (α_{Tot}) calculées par la méthode DFT, utilisant la B3LYP / 6-31G (d) dans le vide et dans le solvant DMSO, ainsi le coefficient d'hydrophobicité (LogP) sont représentés dans le tableau V.2.

Tableau V.2 : Paramètres calculés des différents composés obtenus par la méthode B3LYP / 6-31G (d) dans le vide et DMSO.

Descripteurs Moléculaire	Vide			DMSO		
	5.1	5.2	5.3	5.1	5.2	5.3
LogP	1.72	1.23	0.91	-	-	-
α_{Tot} (Bohr ³)	216.60	192	181	272	237	224
μ (D)	5.31	6.34	6.14	7.82	10.06	9.46
E_{HOMO} (eV)	- 6.754	- 6.982	- 6.966	- 6.806	- 7.051	- 7.034
E_{LUMO} (eV)	- 0.484	- 0.370	- 0.318	- 0.419	- 0.215	- 0.182
ΔE_{gap} (eV)	6.270	6.612	6.648	6.387	6.836	6.852
E (u.a)	- 1511	- 1398	- 1359	- 1511	- 1398	- 1359

Le composé **5.1** est le plus lipophile et possède le plus faible gap. Donc, il est moins stable et plus réactif. Les résultats du tableau V.2 montrent que l'énergie ΔE_{gap} est strictement proportionnelle à l'énergie totale (E).

V.1.2.2. Analyse des orbitales moléculaires frontières

La figure V. 3 représente les orbitales moléculaires frontières HOMO et LUMO pour les différents composés étudiés dans le vide et dans le solvant DMSO.

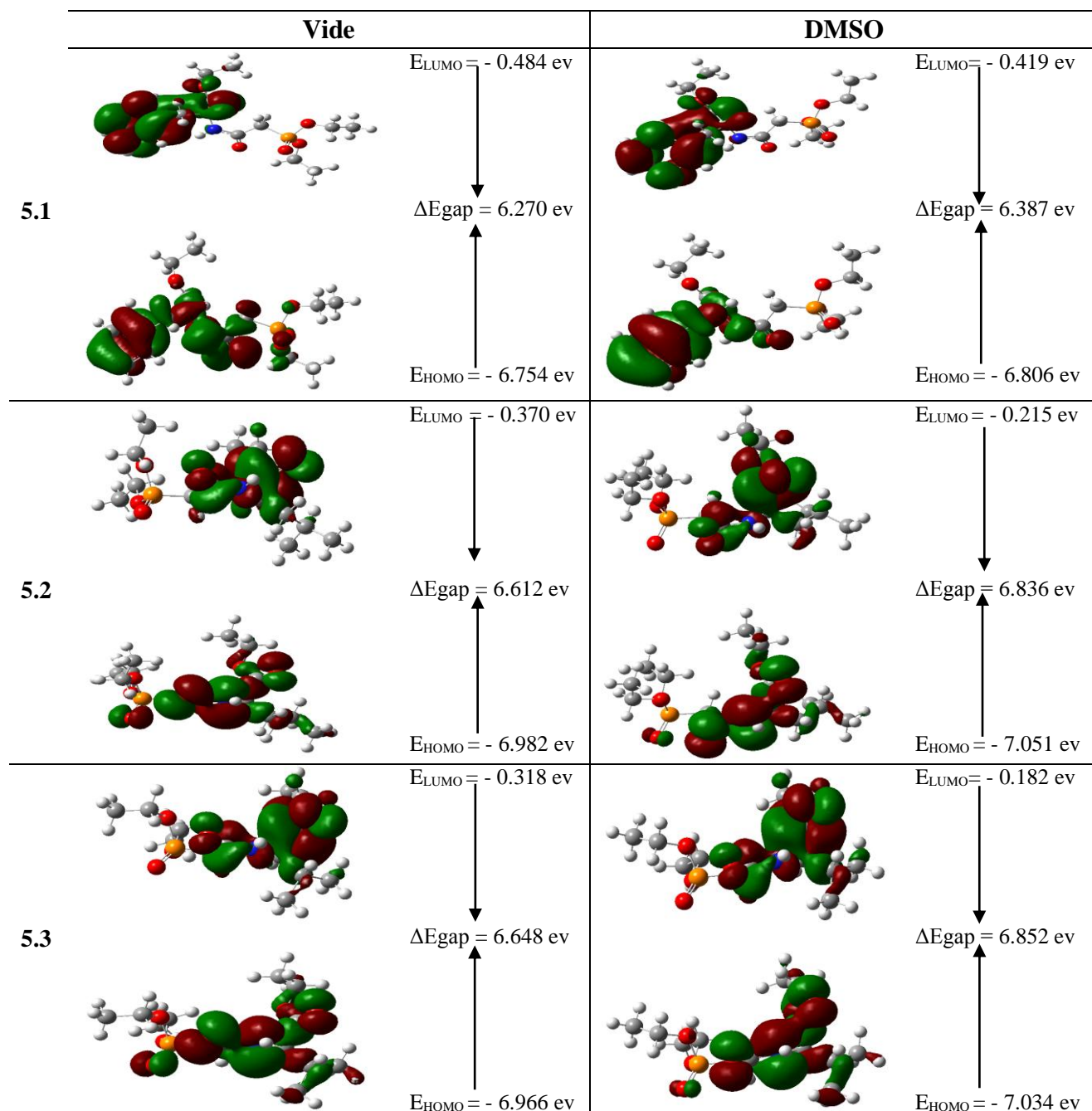


Figure V. 3 : Les orbitales HOMO, LUMO et leur gap d'énergie (ΔE_{gap}) des composés **5.1-5.3** obtenues par la méthode B3LYP / 6-31G (d).

V.1.2.3. Réactivité chimique

Les niveaux d'énergie calculés HOMO et LUMO peuvent être utilisés pour calculer d'autres paramètres qui nous renseignent sur la stabilité de la molécule, tels que l'affinité électronique, l'électronégativité, le potentiel électronique, la dureté et la mollesse moléculaire, ainsi l'indice d'électrophilicité [10-13].

L'électronégativité, notée (χ), est une propriété chimique qui décrit la tendance d'un atome à attirer des électrons (ou une densité électronique) vers lui-même. La dureté

chimique, notée (η), est la résistance à la modification de la densité de nuage d'électrons d'un système chimique, son réciproque est la mollesse, notée (S). L'indice d'électrophilicité, noté (ω), est utilisé pour caractériser la capacité d'une molécule à générer un transfert d'électrons. Ces paramètres peuvent être calculés en utilisant les équations suivantes :

Énergie d'ionisation (I) = $-E_{\text{HOMO}}$, affinité électronique (A) = $-E_{\text{LUMO}}$, électronégativité (χ) = $-(E_{\text{HOMO}} + E_{\text{LUMO}}) / 2$, potentiel chimique électronique (μ) = $-\chi = (E_{\text{HOMO}} + E_{\text{LUMO}}) / 2$, dureté chimique (η) = $(E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}) / 2$, indice d'électrophilicité (ω) = $\mu^2 / 2\eta$, mollesse moléculaire (S) = $1 / \eta$. Ces différentes valeurs sont indiquées dans le tableau **V.3**.

Tableau V.3 : Valeurs calculées de descripteurs de réactivité des composés étudiés par la méthode B3LYP / 6-31G (d).

	Vide					DMSO				
	η	s	μ	χ	ω	η	s	μ	χ	ω
5.1	3.1347	0.31900	- 3.6191	3.6191	2.0892	3.1932	0.3132	- 3.6123	3.6123	2.0432
5.2	3.3061	0.3025	- 3.6762	3.6762	2.0439	3.4177	0.2926	- 3.6327	3.6327	1.9306
5.3	3.3239	0.3008	- 3.6422	3.6422	1.9956	3.4259	0.2919	- 3.6082	3.6082	1.9001

D'après les résultats du tableau **V. 3**, le composé **5.3** est le composé le plus stable.

V.1.2.4. Étude vibrationnelle

Les mouvements des atomes peuvent être classés en trois catégories : translation, rotation et vibration. Actuellement, les études spectroscopiques vibrationnelles sont étroitement complétées par les calculs de la chimie quantique [14-15]. La coordination des spectres vibrationnels avec les descripteurs quantiques calculés est efficace pour comprendre le mode de vibration fondamental du composé. Généralement, le Gaussian09 est considéré comme le meilleur logiciel de chimie computationnelle qui permet de prédire les énergies, les structures moléculaires et les fréquences de vibration de systèmes moléculaires complexes, ainsi que de prédire leurs autres propriétés chimiques. Les spectres vibrationnelles peuvent être des outils très efficaces pour l'étude des structures des composés organiques [16-19]. Dans cette étude les fréquences de vibration ont été calculées par la méthode B3LYP / 6 31G (d). Les principales bandes IR sont reportées dans le tableau **V.4**.

Tableau V.4 : Principales bandes infrarouges expérimentales et calculées (cm^{-1}) du composé **5.1**.

Bandes	Bandes Expérimentales ($\bar{\nu}_{\text{exp}}$)	Bandes Théorétiques ($\bar{\nu}_{\text{th}}$)	$\Delta\bar{\nu}$
P=O	1246, 1028	1246, 1050	- 22
P-O	977	950	27
N-H	3452	3550	- 98
C-N	1099	1075	24
C=O amide	1671	1750	- 79
C=O ester	1740	1850	- 110
C=C aromatique	1547	1500	47

Ce tableau montre que les résultats donnés par la méthode B3LYP / 6 31G (d) sont en bon accord avec l'expérience.

V.1.2.5. Potentiel électrostatique moléculaire (MESP)

Le potentiel électrostatique moléculaire est important pour dessiner les structures des médicaments par ordinateur car il joue un grand rôle dans l'optimisation des interactions électrostatiques entre la protéine et le ligand. Il donne des informations sur les régions moléculaires qui sont préférées par un électrophile ou un nucléophile. Tout système chimique crée un potentiel électrostatique autour de lui-même [20, 21], ce potentiel montre les distributions de charge des molécules en 3D. La connaissance de ces distributions explique les réactions des molécules entre elles. Les régions de la molécule à charge négative et à charge positive sont respectivement colorées en rouge et en bleu. La couleur verte correspond à un potentiel intermédiaire situé entre les deux extrêmes (rouge et bleu foncé). Les couleurs jaune et bleu clair partagent la différence entre la couleur moyenne (vert) et les extrêmes (rouge / bleu foncé). Basant sur ces considérations, d'après la figure **V. 4**, l'oxygène sera associé à la région rouge du diagramme et l'azote sera associé à la région bleue, le phosphore, le carbone et l'hydrogène se situent entre ces deux extrêmes, le phosphore dans la région jaune et la région verte pour le carbone et l'hydrogène.

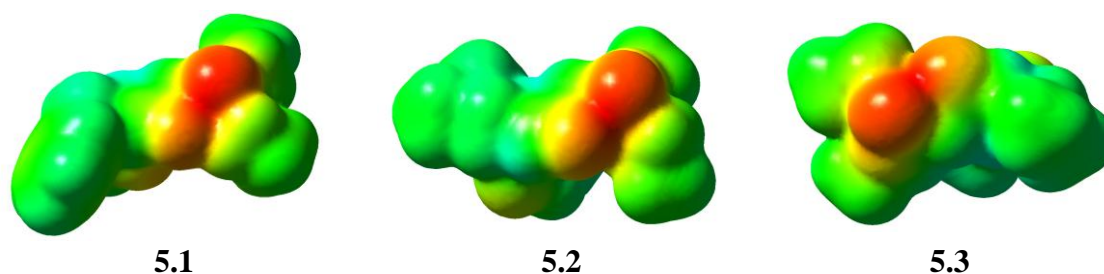


Figure V. 4 : Potentiel électrostatique moléculaire des densités totales des composés **5.1-5.3**.

La représentation de potentiel électrostatique moléculaire des composés étudiés montre que la forte densité électronique correspondante à l'attaque électrophile est située sur l'atome d'oxygène (région rouge). D'autre part, le calcul de la charge de Mulliken dans le DMSO a été effectué, la charge d'atome d'oxygène porté par le phosphore, d'azote amide et de l'hydrogène lié à l'azote sont présentés dans le tableau V.5. Les représentations de MESP montrent un site actif nucléophile majeur à proximité de l'atome d'hydrogène lié à l'atome d'azote. Ils révèlent également un second site nucléophile (oxygène) dans tous les composés.

Tableau V.5 : Charges de Mulliken des composés 5.1-5.3.

Atomes	5.1	5.2	5.3
Oxygène phosphonyle	- 0.617	- 0.600	- 0.606
Azote amide	- 0.582	- 0.591	- 0.592
hydrogène lié à l'atome d'azote	0.349	0.353	0.353

V.1.3. Analyse POM des composés (5.1-5.3) et CLB

Pour qu'une molécule puisse être considérée un médicament potentiel, elle doit avoir une bonne activité biologique, et elle doit aussi posséder de bonnes propriétés pharmacocinétiques dans les systèmes biologiques humains. Pour accéder au profil pharmacocinétique des composés testés, nous avons utilisé les analyses de Petra/Osiris/Molinspiration (POM). L'analyse POM est importante pour qualifier les médicaments et leur efficacité en tant que principaux candidats contre diverses maladies [19, 22-25]. Les calculs physico-chimiques de POM tels que le coefficient de partage (cLogP), la solubilité dans l'eau, nombre de donneurs d'hydrogène et le degré de ressemblance au médicament (Drug-Likeness), qui sont évalués selon la règle de cinq de Lipinski. Pour qualifier la biodisponibilité orale, la surface polaire topologique (TPSA), c'est-à-dire la surface des atomes polaires doit être $< 140 \text{ \AA}^2$.

Le caractère hydrophile de chaque composé a été exprimé en termes de valeur cLogP. Il a été établi que l'absorption ou la perméabilité est fortement affectée par le caractère hydrophile (valeur de cLogP). En conséquence, lorsque cLogP est supérieur à 5, l'absorption ou la perméabilité diminue. Un autre paramètre critique a été pris en considération, ce paramètre est lié à la conformation géométrique du site pharmacophore [26-28] (**Figure V. 5**). En effet, il est flexible pour tous les composés. L'absorption, la

distribution, les caractéristiques et la bioactivité sont révélées être dépendants du paramètre géométrique et de la solubilité dans l'eau de chaque composé.

Le DS combine la ressemblance au médicament, cLogP, cLogS, poids moléculaire et le risque de toxicité dans une valeur pratique qui peut être utilisée pour évaluer la capacité globale du composé à qualifier un médicament.

La surface moléculaire polaire totale (TPSA) et le poids moléculaire sont les descripteurs corrélés avec le transport moléculaire passif à travers les membranes, ce qui permet de prédire la voie de transport des médicaments à travers la barrière membranaire, l'intestin et la barrière sang-cerveau.

L'analyse des risques de toxicité théorique pour la série (5.1-5.3) utilisant le programme Osiris a montré que tous les composés de la série (Tableau V. 6) sont moins toxiques que le médicament clinique standard Chlorambucil (CLB). D'après les données évaluées dans le tableau V.6, les structures sont supposées être non mutagènes lors de l'évaluation de la mutagénicité du système moléculaire. En ce qui concerne les effets irritants et reproductifs, tous les composés présentent un risque faible, comparable à celui du médicament standard utilisé. Tous les composés ont des valeurs de cLogP appartenant aux critères acceptables (cLogP < 5).

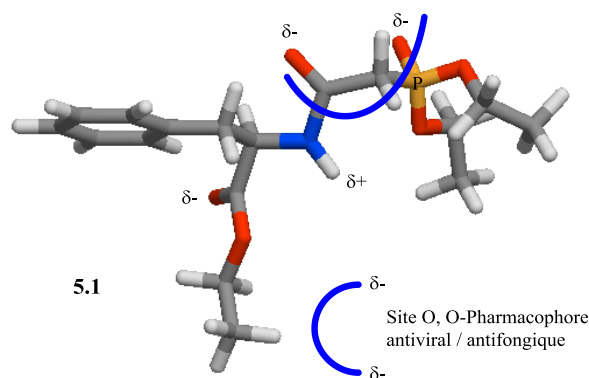


Figure V. 5 : Identification des sites *O*, *O*-pharmacophore du composé 5.1.

En outre, le tableau V. 6 montre que le degré de ressemblance au médicament (DL) des composés ne sont pas comparables avec le médicament standard utilisé. Nous avons calculé le score global du médicament (DS) pour les composés et nous l'avons comparé à celui du médicament standard CLB (Chlorambucil). Les composés étudiés ont montré une capacité élevée à une excellente DS par rapport au médicament standard utilisé CLB (Tableau V.6).

Tableau V.6 : Calculs Osiris des risques de toxicité des composés 5.1-5.3.

Composés	MW	risques de toxicité ^[a]				Calculs Osiris ^[b]			
		MUT	TUM	IRRI	REP	cLogP	cLogS	DL	DS
5.1	371	+++	+++	+++	+++	1.26	- 2.72	- 38.70	0.43
5.2	323	+++	+++	+++	+++	0.54	- 1.99	- 39.39	0.46
5.3	323	+++	+++	+++	+++	0.49	- 2.02	- 40.00	0.46
CLB ^[c]	303	---	---	+++	---	3.22	- 3.57	- 1.23	0.11

Très toxique: (---), légèrement toxique: (+), non toxique : (+++).

[a] MUT : mutagénique, TUM : tumorigénique, IRRIT : irritant, REP : effet sur la reproductivité

[b] S : solubilité, DL : le degré de ressemblance au médicament (Druglikness), DS : score de médicament (Drug-Score).

[c] CLB = chlorambucil.

Tableau V.7 : Calculs Molinspiration des composés 5.1-5.3 et du CLB.

Composés	Calculs Molinspiration ^[a]				Ressemblance au médicament ^[b]					
	TPSA	NONH	NV	VOL	GPCRL	ICM	KI	NRL	PI	EI
5.1	91	1	0	340	0.15	0.26	- 0.17	- 0.20	0.68	0.55
5.2	91	1	0	319	0.08	0.31	- 0.30	- 0.21	0.76	0.64
5.3	91	1	0	302	-0.05	0.22	- 0.30	- 0.45	0.62	0.59
CLB ^[c]	41	1	0	269	0.03	- 0.09	- 0.03	0.19	0.02	0.17

[a] TPSA : surface moléculaire polaire totale, NONH : nombre de donneurs d'hydrogène OH--N ou O---NH, NV : nombre de violations pour les règles de Lipinsky, VOL : volume moléculaire.

[b] GPCRL : ligand de GPCR, ICM : modulateur de canal ionique, KI : inhibiteur de kinase, NRL : ligand du récepteur nucléaire, PI : inhibiteur de protéase, EI : inhibiteur d'enzyme.

V.2. Les Oxazaphosphinanes

V.2.1. Étude DFT

Pour cette partie une étude théorique de six nouveaux oxazaphosphinanes [29] a été effectuée pour étudier leur réactivité, en utilisant la méthode de la théorie de la densité fonctionnelle (DFT). Des analyses POM (Petra / Osiris / Molinspiration) ont été réalisées dans le but d'évaluer les performances des propriétés physico-chimiques des composés testés. En conséquence, un site antifongique *O*, *N*-pharmacophore est identifié. L'étude

docking a été réalisée dans le but de prédire l'interaction sur le site actif. Les structures des composés étudiés sont présentées dans la figure V. 6.

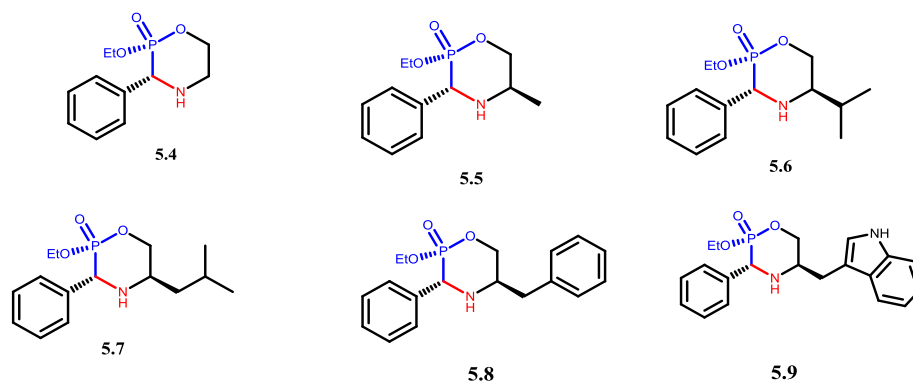


Figure V. 6 : Structures chimiques des oxazaphosphinanes étudiés.

V.2.1.1. Optimisation de la géométrie

Les structures des six composés obtenus après optimisations géométriques dans le DMSO sont présentées dans la figure V.7.

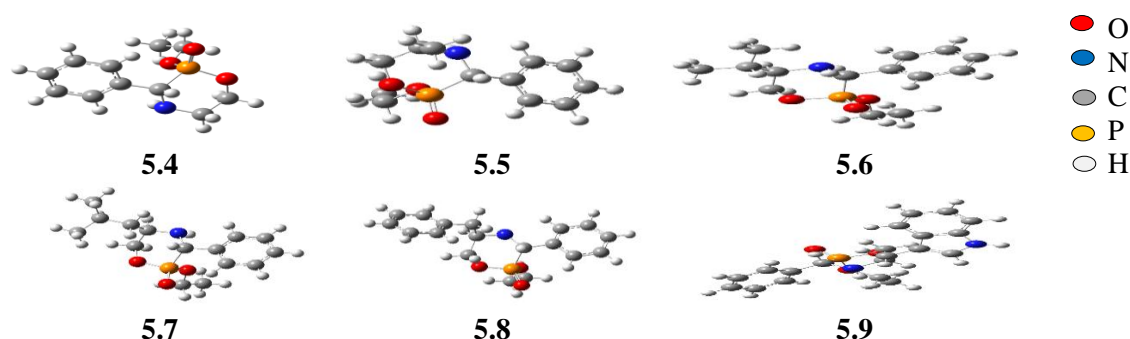


Figure V. 7 : Structures optimisées des composés **5.4-5.9** dans le DMSO.

Les valeurs de coefficient de partage (LogP), les niveaux énergétiques de (HOMO, LUMO), gap, et l'énergie totale, ainsi que les valeurs du moment dipolaire (μ), polarisabilité linéaire (α_{Tot}) calculées par la méthode DFT à l'aide de B3LYP / 6-31G (d) dans le vide et le solvant DMSO sont présentés dans le tableau V. 8.

Tableau V.8 : Paramètres calculés des composés dans le vide et DMSO.

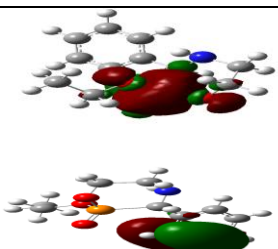
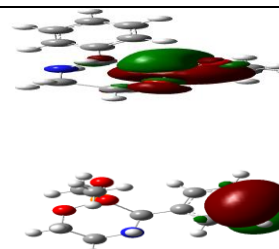
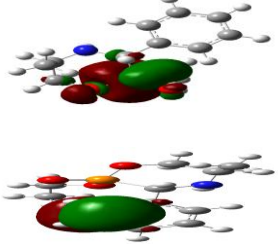
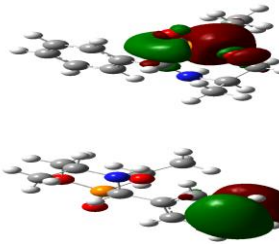
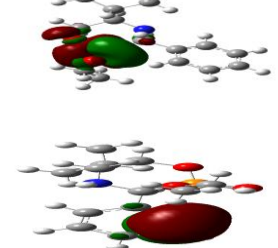
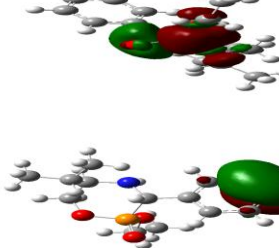
Descripteurs Moléculaire	Vide					
	5.4	5.5	5.6	5.7	5.8	5.9
Logp	1.87	2.29	3.16	3.84	3.97	3.28
α_{Tot} (Bohr ³)	141.33	151.78	173.78	185.18	211.95	239.34
μ (D)	4.0263	3.9571	3.9546	3.9755	2.7887	6.9136
E _{HOMO} (eV)	- 6.414	- 6.422	- 6.409	- 6.402	- 6.548	- 6.239
E _{LUMO} (eV)	-1.377	- 1.342	- 1.328	- 1.332	- 0.697	- 0.863
ΔE_{gap} (eV)	5.037	5.080	5.081	5.069	5.851	5.376
E (u.a)	-1050.634	- 1089.9483	- 1168.573	- 1207.884	- 1320.994	- 1452.557

Descripteurs Moléculaire	DMSO					
	5.4	5.5	5.6	5.7	5.8	5.9
α_{Tot} (Bohr ³)	182.41	196.09	224.11	237.84	272.91	313.01
μ (D)	5.8327	5.8691	5.7702	5.8942	4.5032	10.0717
E_{HOMO} (eV)	- 6.642	- 6.641	- 6.640	- 6.642	- 6.590	- 6.273
E_{LUMO} (eV)	- 1.597	- 1.578	- 1.572	- 1.574	- 1.305	- 3.109
ΔE_{gap} (eV)	5.045	5.063	5.068	5.068	5.285	3.164
E (u.a)	- 1050.648	- 1089.962	- 1168.587	- 1207.898	- 1321.008	- 1452.577

Le composé **5.8** possède l'énergie gap la plus élevée dans le vide et en DMSO, donc il est le plus stable et le moins réactif. Dans le vide, **5.4** est le composé le plus réactif, en revanche dans le solvant DMSO, le composé le plus réactif est le **5.9**. Les résultats du tableau **V.8** montrent que l'énergie gap est inversement proportionnelle au moment dipolaire.

V.2.1.2. Analyse des orbitales moléculaires frontières

La figure **V. 8** représente les orbitales moléculaires frontières HOMO et LUMO pour les différents composés étudiés dans le vide et dans le solvant DMSO.

	Vide	DMSO
5.4	 <p>$E_{LUMO} = -1.377$ eV</p> <p>$\Delta E_{gap} = 5.037$ eV</p> <p>$E_{HOMO} = -6.6414$ eV</p>	 <p>$E_{LUMO} = -1.597$ eV</p> <p>$\Delta E_{gap} = 5.045$ eV</p> <p>$E_{HOMO} = -6.642$ eV</p>
5.5	 <p>$E_{LUMO} = -1.342$ eV</p> <p>$\Delta E_{gap} = 5.080$ eV</p> <p>$E_{HOMO} = -6.6422$ eV</p>	 <p>$E_{LUMO} = -1.578$ eV</p> <p>$\Delta E_{gap} = 5.063$ eV</p> <p>$E_{HOMO} = -6.641$ eV</p>
5.6	 <p>$E_{LUMO} = -1.328$ eV</p> <p>$\Delta E_{gap} = 5.081$ eV</p> <p>$E_{HOMO} = -6.6409$ eV</p>	 <p>$E_{LUMO} = -1.572$ eV</p> <p>$\Delta E_{gap} = 5.068$ eV</p> <p>$E_{HOMO} = -6.640$ eV</p>

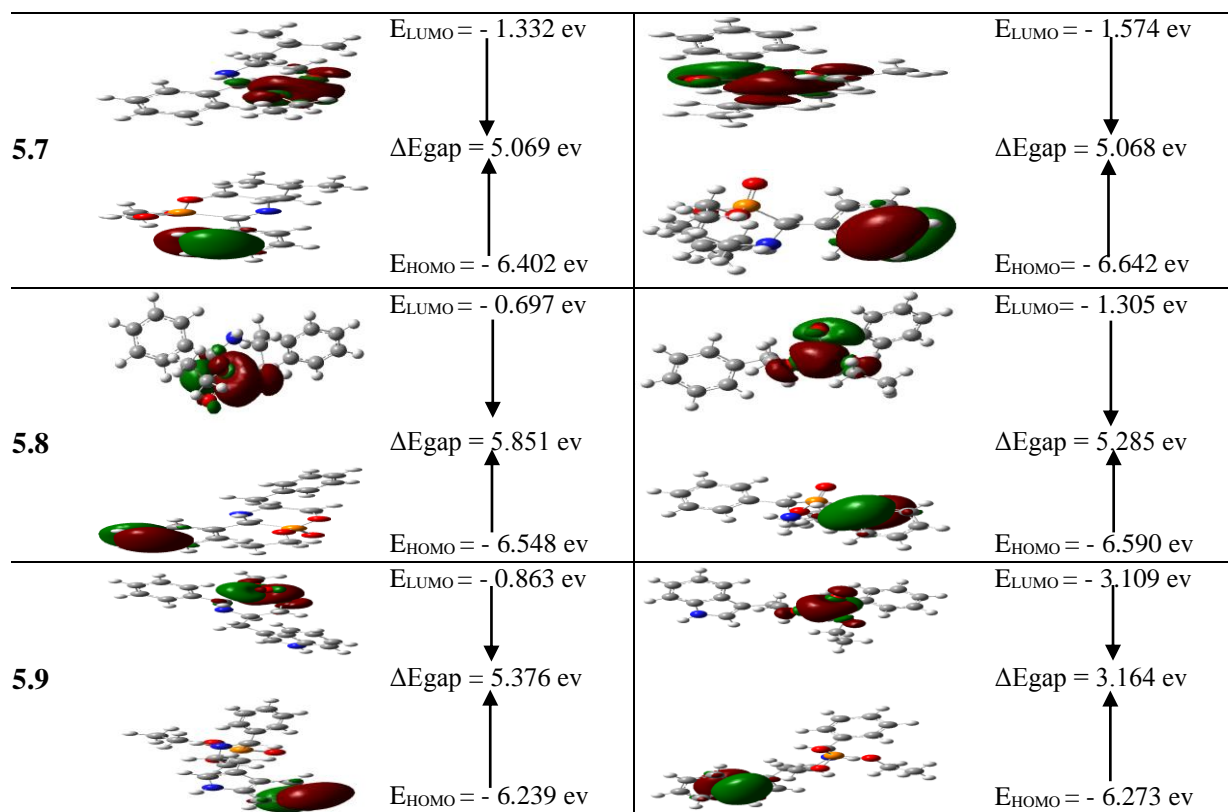


Figure V. 8 : Les orbitales HOMO, LUMO et leur gap d'énergie (ΔE_{gap}) des composés **5.4-5.9** obtenues par la méthode B3LYP / 6-31G (d).

V.2.1.3. Etude de la réactivité

Les différentes valeurs de descripteurs de réactivité chimique (l'électronégativité (χ), la dureté chimique (η), la mollesse (S), le potentiel chimique (μ), et l'indice d'électrophilicité (ω)) sont illustrées dans le tableau **V. 9**.

Tableau V.9 : Valeurs calculées des descripteurs de réactivité des composés étudiés.

	Vide					DMSO				
	η	s	μ	χ	ω	η	s	μ	χ	ω
5.4	2.5198	0.3969	- 3.8967	3.8967	3.0123	2.5226	0.3964	- 4.1198	4.1198	3.3633
5.5	2.5415	0.3935	- 3.8831	3.8831	2.9660	2.5306	0.3952	- 4.1089	4.1089	3.3361
5.6	2.5415	0.3934	- 3.8695	3.8695	2.9443	2.5334	0.3947	- 4.1062	4.1062	3.3252
5.7	2.5361	0.3943	- 3.8667	3.8667	2.9497	2.5334	0.3947	- 4.1089	4.1089	3.3307
5.8	2.9252	0.3419	- 3.6218	3.6218	2.2422	2.6422	0.3785	- 3.9483	3.9484	2.9497
5.9	2.6885	0.3720	- 3.5511	3.5511	2.3456	1.5810	0.6325	- 4.6912	4.6912	6.9552

Selon le tableau **V.9**, le composé **5.8** a la plus grande dureté chimique, donc il est le plus stable. D'autre part, le composé le plus réactif dans le vide est le composé **5.4** et celui

dans le DMSO est le composé **5.9**. Dans le vide, le composé **5.4** possède les valeurs de ω et μ les plus élevées, alors cette molécule est la plus susceptible aux attaques nucléophiles.

V.2.1.4. Potentiel électrostatique moléculaire (MESP)

D'après la figure **V. 9** l'oxygène est associé à la région rouge du diagramme et l'azote à la région bleue, le phosphore, le carbone et l'hydrogène situés entre ces deux extrêmes, le phosphore dans la région jaune, tandis que la région verte pour le carbone et l'hydrogène.

Selon le potentiel électrostatique moléculaire, l'atome d'oxygène (région rouge) constitue le site d'attaque électrophile avec une haute densité électronique. En outre, le calcul de la charge NBO dans le DMSO a été effectué, la charge de l'atome d'oxygène porté par le phosphore, d'azote et de l'hydrogène lié à l'azote sont présentés dans le tableau **V.10**. Les représentations de MESP montrent un centre actif nucléophile majeur à proximité de l'atome d'hydrogène lié à l'atome d'azote. Ils révèlent également un autre centre nucléophile (oxygène) dans tous les composés.

Tableau V.10 : Charge NBO des composés **5.4-5.9**.

Atomes	5.4	5.5	5.6	5.7	5.8	5.9
Oxygène phosphonyle	- 0.599	- 0.599	- 0.599	- 0.598	- 0.591	- 0.575
Azote	- 0.699	- 0.704	- 0.703	- 0.702	- 0.702	- 0.629
hydrogène lié à l'atome d'azote	0.399	0.401	0.403	0.401	0.409	0.428

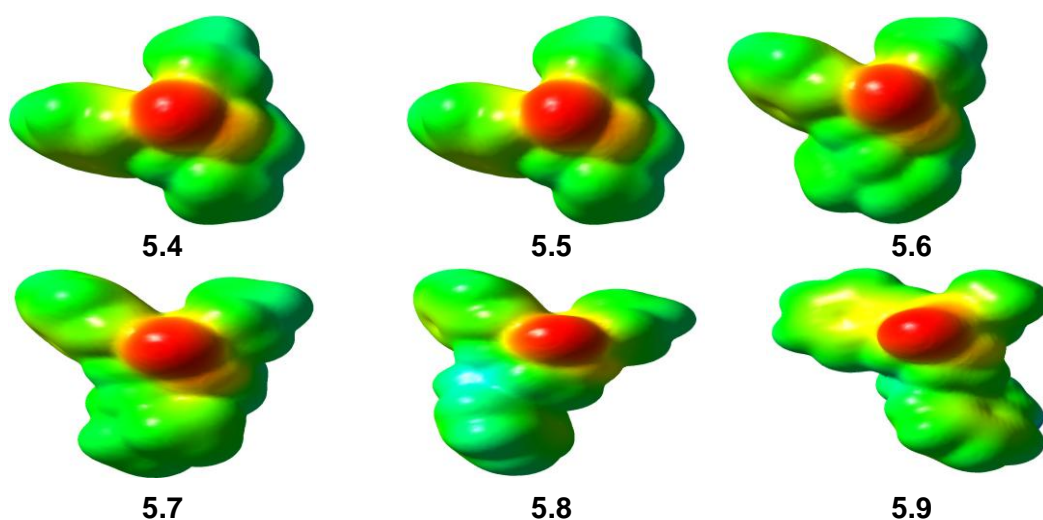


Figure V. 9 : Potentiel électrostatique moléculaire MESP des densités totales pour les composés **5.4-5.9**.

V.2.2. Analyse POM des composés et de l'Ifosfamide

Le tableau V.11 présente les résultats des risques de toxicité théorique des composés calculés à l'aide du programme Petra/Osiris/Molinspiration (POM). Nos résultats montrent que tous les composés testés ne sont pas toxiques et peuvent être utilisés comme des agents thérapeutiques en particulier les composés 5.4 et 5.5 qui possèdent une pharmacomodulation (DS = 47%). Le caractère d'hydrophilie de chaque composé a été calculé. Les valeurs de cLogP de tous les composés sont acceptables (cLogP < 3). La conformation géométrique du site du pharmacophore est prise en considération (Figure V. 10).

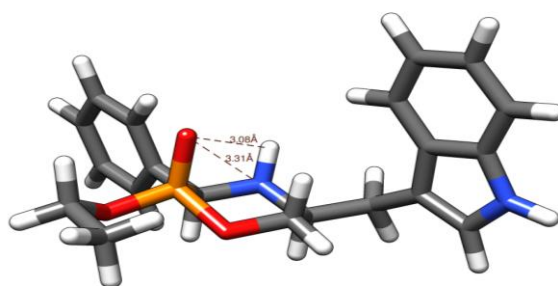


Figure V. 10 : Identification des sites antifongiques *O*, *N*-pharmacophore du composé 5.9.

Par contre, la ressemblance au médicament (DL) des composés ne sont pas comparables avec le médicament standard utilisé. Ces composés ont montrés une capacité élevée avec une DS excellente par rapport à l'ifosfamide (Tableau V.11).

Tableau V.11 : Calculs Osiris des risques de toxicité des composés 5.4-5.9.

Composés	MW	risques de toxicité [a]				Calculs Osiris [b]			
		MUT	TUM	IRRI	REP	cLogP	cLogS	DL	DS
5.4	241	■	■	■	■	1.01	- 1.93	- 30.92	0.47
5.5	255	■	■	■	■	1.34	- 2.31	- 29.71	0.47
5.6	283	■	■	■	■	2.01	- 2.74	- 31.38	0.45
5.7	297	■	■	■	■	2.46	- 3.01	- 30.71	0.43
5.8	331	■	■	■	■	2.78	- 3.44	- 30.32	0.41
5.9	370	■	■	■	■	2.82	- 3.98	- 29.06	0.38
Ifosfamide (Holoxan®)	260	■	■	■	■	1.06	- 1,89	- 10,7	0.1

Très toxique : (■), légèrement toxique : (■), non toxique : (■).

[a] MUT : mutagène, TUM : tumorigène, IRRIT : irritant, RE : efficace pour la reproduction.

[b] Sol : solubilité, DL : ressemblance au médicament (Drug likeness), DS : score de médicament (Drug-Score).

Tous les composés testés n'ont pas de violation des règles de Lipinski (NV = 0). Les résultats prédits des propriétés moléculaires (GPCRL, ICM et inhibiteurs d'enzyme) des composés sont reportés dans le tableau V.12.

Tableau V.12 : Calculs Molinspiration des composés 5.4-5.9 et de l'Ifosfamide.

Composés	Calculs Molinspiration ^[a]				Ressemblance au médicament ^[b]					
	TPSA	NONH	NV	VOL	GPCRL	ICM	KI	NRL	PI	EI
5.4	48	1	0	216	- 0.62	0.39	- 0.64	- 0.90	0.04	0.26
5.5	48	1	0	232	- 0.52	0.25	- 0.69	- 0.86	0.06	0.27
5.6	48	1	0	266	- 0.34	0.18	0.50	- 0.68	0.34	0.32
5.7	48	1	0	282	- 0.22	0.21	- 0.44	- 0.43	0.46	0.37
5.8	48	1	0	304	- 0.04	0.31	- 0.19	- 0.39	0.45	0.36
5.9	63	1	0	333	0.15	0.37	0.04	- 0.35	0.45	0.41
Ifosfamide(Holoxan®)	42	1	0	209	- 0.71	- 0.45	- 0.65	- 1.02	- 0.29	0.55

[a] **TPSA** : surface moléculaire polaire totale, **NONH** : nombre de donneurs d'hydrogène OH--N ou O---NH, **NV** : nombre de violations pour les règles de Lipinsky, **VOL** : volume moléculaire.

[b] **GPCRL** : ligand de GPCR, **ICM** : modulateur de canal ionique, **KI** : inhibiteur de kinase, **NRL** : ligand du récepteur nucléaire, **PI** : inhibiteur de protéase, **EI** : inhibiteur d'enzyme.

V.2.3. Etude de Docking moléculaire

À partir des résultats précédents du programme POM, et dans le but de prédire l'interaction sur le site actif, une étude docking a été réalisée. L'utilisation des outils informatique pour le docking moléculaire peut faciliter les premières étapes de la découverte de médicaments par la présélection systématique de ligands (c.-à-d. de petites molécules) pour la forme et la compatibilité énergétique avec un récepteur (c.-à-d. une protéine) avant l'évaluation expérimentale [30-32]. Récemment, des petits ligands chimiques ont été rapportés comme des inhibiteurs du cytochrome P450 sterol 14 α -demethylase dans un large spectre d'espèces fongiques [33-35]. Pour comprendre le mécanisme d'action et l'activité antifongique de nos composés étudiés, des études docking moléculaire ont été employées utilisant la structure cristalline du cytochrome humain P450 2E1, choisie à partir de la banque de données protéiques (CYP2E1; code pdb: 3e4e) [36]. La protéine a été préparée, optimisée et minimisée en utilisant l'assistant de préparation de protéines de Schrodinger. Suite en appliquant le champ de force OPLS3 [37].

Dans cette étude les 6 composés étudiés ont été préparés à l'aide du logiciel openbabel [38] et docked dans le site catalytique du cytochrome humain P450 (**Figure V. 11**). Les études docking ont révélé que les dérivés d'oxazaphosphinanes

démontraient une stabilité intéressante à l'intérieur de la cavité, avec une superposition remarquable (**Figure V. 12**). Tous les composés ont été classés selon leur énergie totale de la pose prévue dans le site de liaison (**Tableau V. 13**). Sinon, les 6 dérivés interagissent avec les résidus du site actif principalement par l'intermédiaire des liaisons hydrogène, ainsi que par les interactions hydrophobes.

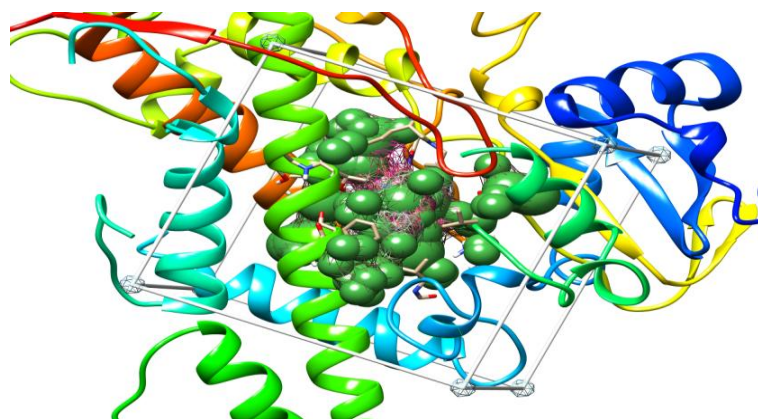


Figure V. 11 : Site actif du cytochrome humain P450 (sphères vertes)

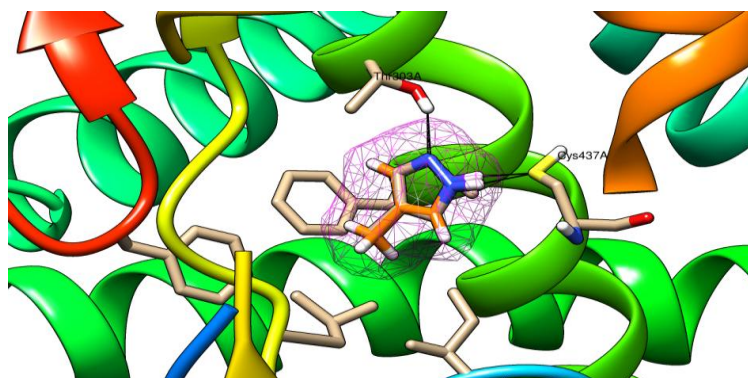


Figure V. 12 : Superposition de 6 dérivés des oxazaphosphinanes dans la cavité après le calcul docking.

Tableau V. 13 : Classement de 6 dérivés d'oxazaphosphinanes après l'étude docking.

Composés	Energie totale (kcal/mol)	Score docking
5.4	- 22.892	- 4.728
5.5	- 28.506	- 4.457
5.6	- 32.580	- 5.112
5.7	- 33.413	- 4.271
5.8	- 38.496	- 6.219
5.9	- 41.319	- 9.949
Ref ligand (4PZ)	- 37.21	7.123

Avant l'analyse docking, une évaluation auto-docking des principaux rayons X des complexes d'inhibiteurs du cytochrome a été réalisée à l'aide du programme Dockv6.9 [39]

L'utilisation de ce programme est la plus fiable, car elle montre la plus faible moyenne de la déviation quadratique moyenne (**Figure V. 13**).

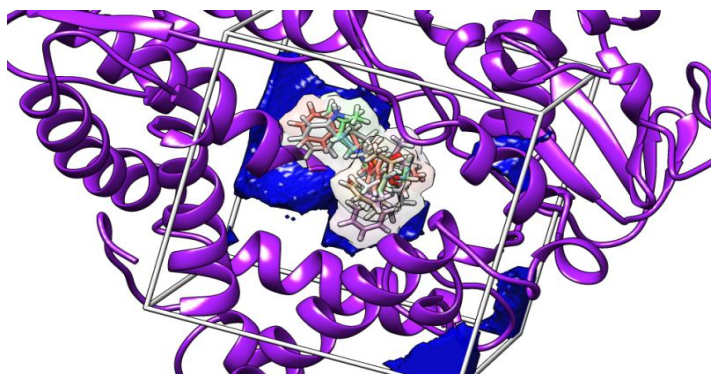


Figure V. 13 : Architecture de site actif conservée après auto-docking pour le ligand co-cristallisé (4PZ). Les interactions de liaison hydrogène sont indiquées en noir.

Le composé (**5.9**) qui possède la plus petite énergie totale (- 41,319 kcal/ mol) est le plus favorable, avec l'interaction la plus intéressante se trouve à l'intérieur de la poche. La figure **V. 14** montre que le composé (**5.9**) qui a été amarré à la poche de cytochrome humain P450. Ce composé a formé quatre liaisons hydrogènes avec les résidus Cys437 et Thr303, deux liaisons hydrogènes sous forme donneur avec l'atome d'azote et deux autres en tant qu'accepteur avec l'atome d'oxygène. Sinon, 3 interactions hydrophobiques avec les résidus, Phe430, Phe298 et Ile115, c'est qui lui fait le ligand le plus stable.

Les résidus d'acides aminés et le composé (**5.9**) ont été représentés sous forme de modèles en bâtonnets, les liaisons hydrogène étant représentées par des lignes pointillées noires (**Figure V. 14**).

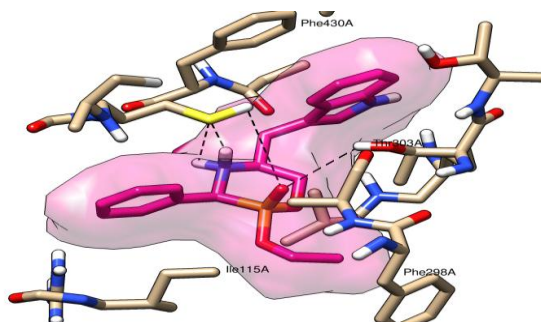


Figure V. 14 : Modèle de liaison du composé **5.9** dans la poche de liaison du cytochrome humain P450.

V.3. Les α -sulfamidophosphonates

Dans ce travail, une série de quatre α -sulfamidophosphonates (**5.10-5.13**) ont été évalués pour leur activité antitumorale in vitro contre des lignes cellulaires humaines *HeLa* (ligne cellulaire de cancer épithélial cervical) (ATCC, Manassas, VA, USA). Les propriétés des molécules étudiées, telles que l'énergie totale, le gap énergétique, le moment dipolaire, la mollesse et la dureté ainsi que les cartes de potentiel électrostatique ont été utilisées pour comprendre l'activité. Des analyses bioinformatique complémentaire du calcul de la DFT ont été réalisées dans le but d'évaluer les performances des propriétés physico-chimiques des composés testés. Il s'agit des analyses POM (Petra/Osiris/Molinspiration), en conséquence, divers sites pharmacophores combinés sont identifiés. Les α -sulfamidophosphonates étudiés sont représentés dans la figure **V. 15**

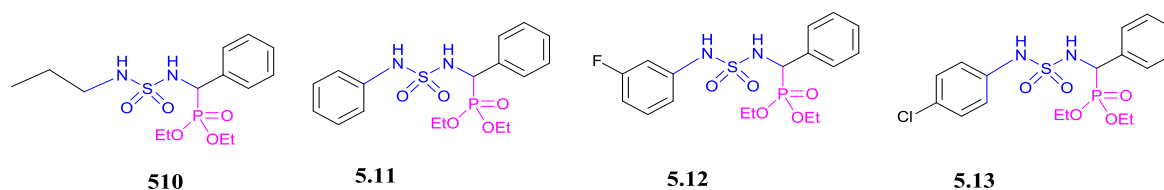


Figure V. 15 : Structures chimiques des α - sulfamidophosphonates.

V.3.1. Activité antitumorale

Les effets de cytotoxicité des composés étudiés ont été déterminés dans les lignées cellulaires humaines continues *HeLa* (ligne cellulaire de cancer épithélial cervical) (ATCC, Manassas, VA, USA). Le chlorambucil (CLB) a été utilisé comme référence. Les valeurs de CI₅₀ [4-5] ont été calculées par analyse de régression logistique des courbes tracés dose-réponse entre le pourcentage de viabilité et la concentration des composés testés. Les résultats sont résumés dans le tableau **V. 14**.

Tableau V.14 : Résultats de l'activité antitumorale des α -sulfamidophosphonates testés

Composés	CI ₅₀ (mg/mL)
5.10	1.020
5.11	> 1
5.12	> 1
5.13	1.002
Chlorambucil	0.680

Les composés (5.10) et (5.13) ont une cytotoxicité moyenne alors que les deux autres (5.11, 5.12) ne montrent aucune toxicité dans la gamme des concentrations utilisées.

V.3.2. Caractérisation des cristaux

La résolution structurale montre que l'unité asymétrique consiste en une molécule de diéthylphényl (*N*-phénylsulfamoylamino) méthylphosphonate, qui se cristallise dans le système cristallin monoclinique avec un groupe d'espace *C2/c* (Tableau V. 15).

Tableau V.15 : Données cristallographiques et paramètres de l'affinement du composé 5.11.

Formule brute	C ₁₇ H ₂₃ N ₂ O ₅ P S	coefficient d'absorption (mm ⁻¹)	0.278
Masse molaire	398.4	F(000)	1680
Forme du cristal, couleur	Prisme, Incolor	Taille du Crystal (mm)	0.08×0.12×0.15
système cristallin	Monoclinique	Gamme θ pour la collecte de données (°)	2.00 - 32.44
Groupe d'espace	P C 2/c	Réflexions collectées	26 059
a (Å)	22.4432 (17)	Réflexions indépendante	6981
b (Å)	9.0013 (7)	R _{int}	0.0365
c (Å)	21.2330 (17)	Réflexions avec I ≥ 2σ(I)	5203
α (°)	90	Nombre de paramètres	243
β (°)	114.586 (4)	Qualité d'ajustement sur F ²	1.035
γ (°)	90	R indices Finales [I ≥ 2σ(I)]	R ₁ = 0.0553, wR ₂ = 0.1615
Volume (Å ³)	3900.6 (5)	R indices [toutes les données]	R ₁ = 0.0748, wR ₂ = 0.1810
Z, Z'	8, 8	Plus grande différence pic et creux (Å ⁻³)	0.825, -0.578
Densité (g cm ⁻³)	1.357	CCDC deposition no	CCDC 1536001

Le diagramme ORTEP de ce composé est illustré dans la figure V. 16

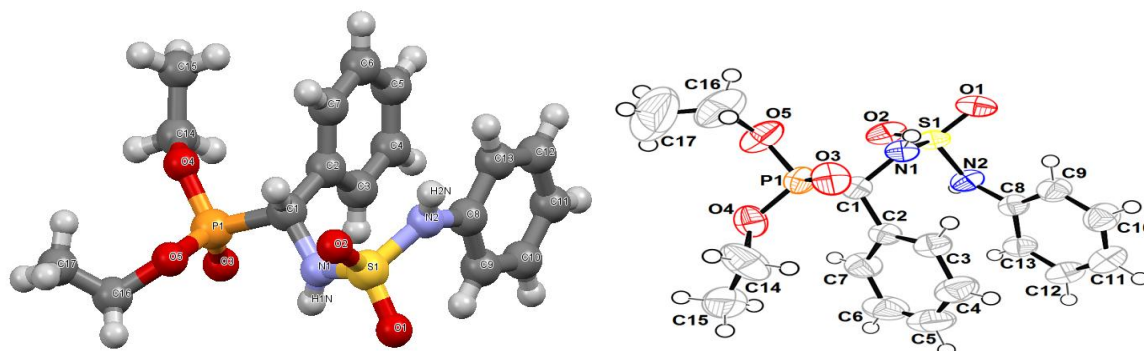


Figure V. 16 : Diagramme ORTEP du composé 5.11.

L'angle dièdre entre les plans moyens des deux cycles phényle est de $6,63(7)^\circ$. Le tassement cristallin peut être décrit comme une alternance de couches parallèles au plan (100) qui sont connectées ensemble avec des liaisons hydrogène N-H ... O (**Figure V. 17**, **Tableau V. 16**).

Tableau V. 16 : Distances (Å) et angles ($^\circ$) des liaisons hydrogène du composé **5.11**.

D-H...A	$d(\text{D-H})$	$d(\text{H...A})$	$d(\text{D-A})$	D-H-A	Symétrie
N1-H1N...O3	0.80	2.00	2.8093(2)	179	-x,y,1/2-z
N2-H2N...O2	0.82	2.15	2.9569(2)	169	1/2-x,1/2-y,1-z

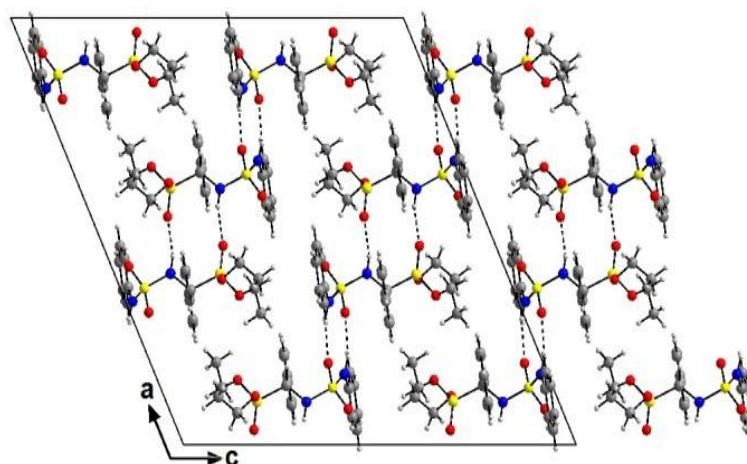


Figure V. 17 : Schéma de tassement de **5.11** selon le long d'axe b projections des couches parallèles au plan (b, c).

Dans ces couches, l'arrangement de chaque molécule induit de fortes interactions intermoléculaires d'empilement π - π . La plus courte distance centroïde-centroïde est de $3,6989(14)$ Å entre les cycles phényle. La structure cristalline est également maintenue par des faibles interactions intermoléculaires C-H ... π et des interactions intramoléculaires C-H ... O (**Tableau V. 17**).

Tableau V. 17 : Interactions intermoléculaires et intramoléculaires C-H ... Cg (C-H ... π ; Å, $^\circ$) du composé **5.11** (Å, $^\circ$).

C-H...Cg	$d(\text{C-H})$	$d(\text{H...Cg})$	$d(\text{C-Cg})$	C-H-Cg	Symétrie
C14-H14...Cg1 (C8-C13)	0.97	2.81	3.1527(3)	157	X,-Y,-1/2+Z
C9-H9...O1	0.93	2.52	3.156(2)	125	x,y,z

V.3.3. Analyse POM des composés et de CLB

Les résultats des analyses physico-chimiques POM des composés (5.10-5.13) sont présentés dans les tableaux (V. 18) et (V. 19), ces composés ont montrés une bonne biodisponibilité orale (intervalle de TPSA = 92–94).

Les résultats de score de médicament (DS) sont dans les limites demandées, ils sont très proche du médicament (CLB). Les données de comparaison sont présentées dans le tableau (V. 18).

Tableau V.18 : Calculs Osiris des risques de toxicité des composés 5.10-5.13.

Composés	MW	risques de toxicité ^[a]				Calculs Osiris ^[b]			
		MUT	TUM	IRRI	REP	cLogP	cLogS	DL	DS
5.10	364	+++	+++	+++	+++	2.11	- 2.85	- 33.20	0.42
5.11	398	+++	+++	+++	+++	2.42	- 4.06	- 33.60	0.37
5.12	416	+++	+++	+++	+++	2.52	- 4.38	- 36.01	0.34
5.13	432	+++	+++	+++	+++	3.03	- 4.8	- 33.10	0.31
CLB ^[c]	303	---	---	+++	---	3.22	- 3.57	- 1.23	0.11

Très toxique : (---), légèrement toxique : (+), non toxique : (+++).

[a] MUT : mutagénique, TUM : tumorigénique, IRRIT : irritant, REP : effet sur la reproductivité

[b] S : solubilité, DL : le degré de ressemblance au médicament (Druglikness), DS : score de médicament (Drug-Score).

[c] CLB = chlorambucil.

Tableau V. 19 : Calculs Molinspiration des composés 5.10-5.13 et CLB.

Composés	Calculs Molinspiration ^[a]				Ressemblance au médicament ^[b]					
	TPSA	NONH	NV	VOL	GPCRL	ICM	KI	NRL	PI	EI
5.10	92	2	0	320	- 0.05	- 0.03	- 0.29	- 0.20	0.48	0.36
5.11	94	2	0	342	- 0.08	- 0.07	- 0.28	- 0.23	0.41	0.31
5.12	94	2	0	346	- 0.08	- 0.08	- 0.23	- 0.22	0.36	0.28
5.13	94	2	0	355	- 0.08	- 0.07	- 0.29	- 0.25	0.35	0.26
CLB ^[c]	41	1	0	269	0.03	- 0.09	- 0.03	0.19	0.02	0.17

[a] TPSA : surface moléculaire polaire totale, NONH : nombre de donneurs d'hydrogène OH--N ou O---NH, NV : nombre de violations pour les règles de Lipinsky, VOL : volume moléculaire.

[b] GPCRL : ligand de GPCR, ICM : modulateur de canal ionique, KI : inhibiteur de kinase, NRL : ligand du récepteur nucléaire, PI : inhibiteur de protéase, EI : inhibiteur d'enzyme.

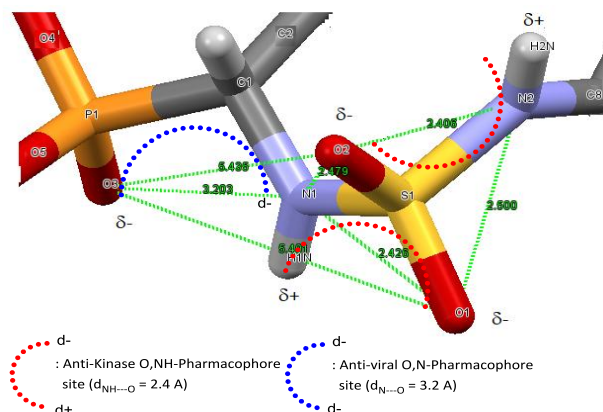


Figure V. 18 : Identification des divers sites combinés *O, O, O, NH* et *O, N*-pharmacophore du composé **5.11**.

V.3.4. Etude DFT

V.3.4.1. Optimisation de la géométrie

L'optimisation de différentes structures a été réalisée par le logiciel Gaussian09 à l'aide de la méthode B3LYP / 6-31G (d). Les structures optimisées obtenues par B3LYP / 6-31G (d) dans le solvant (DMSO) sont présentés dans la figure **V. 19**.

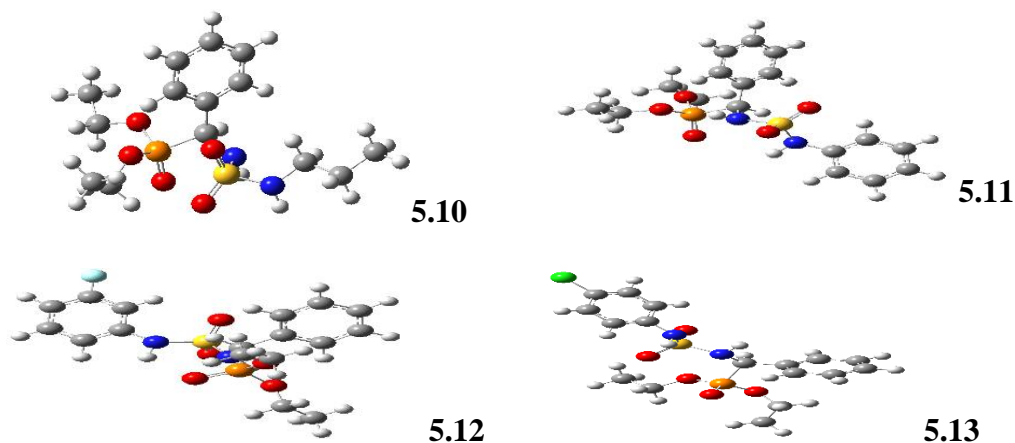


Figure V. 19 : Structures optimisées des composés dans le DMSO.

Les sphères grises représentent les atomes de carbone, l'oxygène est représenté par le rouge, l'azote par le bleu, le soufre par le jaune et l'hydrogène par les sphères blanches.

Tout d'abord l'analyse structurale des composés a été effectuée à partir des rayons X. Les paramètres optimisés (longueurs de liaison, angles de liaison et angles de torsion) du composé (**5.11**) sont regroupés dans le tableau **V. 20** et comparés aux données expérimentales de ce composé.

Tableau V. 20 : Paramètres structuraux sélectionnés par rayons X et calculés par DFT pour le composé **5.11**.

Logeur de liaison				Angle de liaison			
Paramètre	rayons X	DFT	ΔL	Paramètre	rayons X	DFT	$\Delta \theta$
N2 - S1	1.6323 (14)	1.6736	- 0.0413	N2-S1-O2	103.02 (8)	115.19	- 12.17
N2 - H2N	0.86	1.02	- 0.16	N2-S1-N1	110.07 (7)	95.92	14.15
S1 - O1	1.4244 (14)	1.4665	- 0.0421	S1-N2-C8	126.67 (12)	125.33	1.34
N1 - C1	1.467 (2)	1.473	- 0.006	N1-C1-P1	109.31 (10)	104.01	5.3
C1 - P1	1.8190 (16)	1,8523	- 0.0333	C1-P1-O3	114.10 (8)	111.84	2.26
C2 - C3	1.383 (3)	1.405	- 0.022	C1-P1-O4	109.31 (10)	108.17	1.14
P1 - O3	1.4653 (14)	1.4940	- 0.0287	O5-C16-H16a	109.4	108.56	0.84
P1 - O4	1.5724 (15)	1.6164	- 0.044				

Angle de torsion

Paramètre	rayons X	DFT	$\Delta \phi$
N1 - C1 - C2 - C3	48.4 (2)	73.6	- 25.2
N1 - C1 - P1 - O3	- 59.62 (14)	- 56.05	-3.57
N1 - C1 - P1 - O5	67.02 (13)	69.19	- 2.17
P1 - C1 - N1 - S1	- 155.15 (9)	- 116.67	- 38.48
O1 - S1 - N2 - H2N	- 118.97	- 144.56	25.59
O1 - S1 - N1 - H1N	4.16	27.064	- 22.904
O2 - S1 - P1 - O3	- 162.74	- 84.63	- 78.11
O1 - S1 - P1 - O3	- 36.07	- 23.20	- 12.87

D'après ce tableau les paramètres structuraux calculés théoriquement et obtenus expérimentalement sont en bonne accord. Selon les longueurs de liaison, la plupart des valeurs prédites sont plus longues que les valeurs expérimentales (**Tableau V.20**).

Les valeurs cLogp, ainsi que Les descripteurs quantiques calculés par la méthode DFT dans le vide et dans le solvant (DMSO) sont présentées dans le tableau **V.21**.

Tableau V. 21 : Valeurs de descripteurs cLogp, E_{HOMO} , E_{LUMO} et ΔE_{gap} des composés.

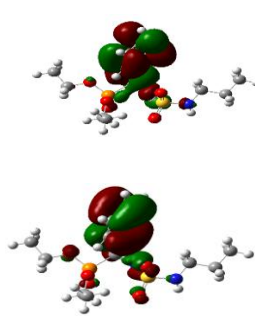
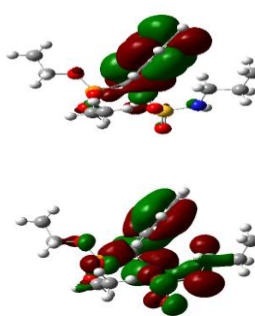
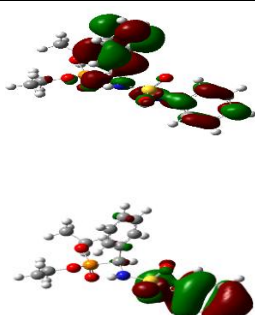
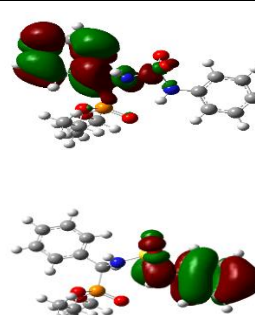
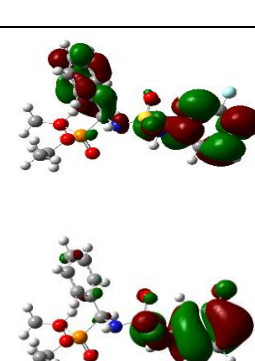
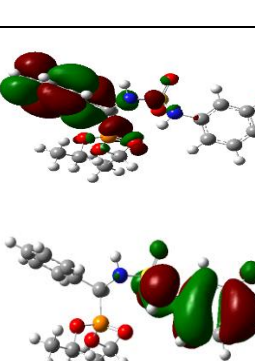
Descripteurs Moléculaire	Vide			
	5.10	5.11	5.12	5.13
CLogp	2.4924	2.8372	2.9802	3.5502
μ (Deby)	5.1622	6.5923	7.4654	4.2377
E_{HOMO} (ev)	- 6.791	- 5.725	- 6.001	- 6.424
E_{LUMO} (ev)	- 0.495	- 0.504	- 0.684	- 0.702

ΔE gap (ev)	6.296	5.221	5.317	5.722
DMSO				
	5.10	5.11	5.12	5.13
μ (Deby)	3.7219	5.4998	6.4165	3.7750
E_{HOMO} (ev)	- 6.818	- 6.531	- 6.567	- 6.399
E_{LUMO} (ev)	- 0.420	- 0.477	- 0.580	- 0.582
ΔE gap (ev)	6.398	6.054	5.987	5.817

En DMSO le composé (**5.10**) possède l'écart (ΔE gap) le plus important et (**5.13**) le plus bas. Ce qui résulte (**5.10**) est plus stable et moins réactif, et (**5.13**) est moins stable et plus réactif.

V.3.4.2. Analyse des orbitales moléculaires frontières

La figure V. 20 représente les orbitales HOMO et LUMO dans le vide et dans le DMSO.

	DMSO		Vide	
5.10		$E_{LUMO} = - 0.420$ ev ΔE gap = 6.398 ev $E_{HOMO} = - 6.818$ ev		$E_{LUMO} = - 0.495$ ev ΔE gap = 6.296 ev $E_{HOMO} = - 6.791$ ev
5.11		$E_{LUMO} = - 0.477$ ev ΔE gap = 6.054 ev $E_{HOMO} = - 6.531$ ev		$E_{LUMO} = - 0.504$ ev ΔE gap = 5.221 ev $E_{HOMO} = - 5.725$ ev
5.12		$E_{LUMO} = - 0.580$ ev ΔE gap = 5.987 ev $E_{HOMO} = - 6.567$ ev		$E_{LUMO} = - 0.684$ ev ΔE gap = 5.317 ev $E_{HOMO} = - 6.001$ ev

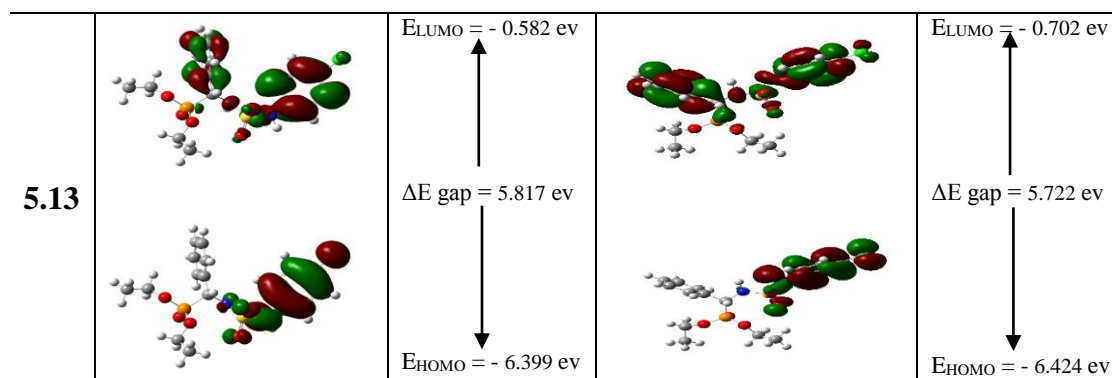


Figure V. 20 : Distribution des orbitales moléculaire HOMO, LUMO des composés dans le vide et dans le DMSO.

D'après la figure **V. 20** nous remarquons que l'orbitale moléculaire LUMO pour tous les composés dans le solvant DMSO est distribué sur tout le système conjugué. Cependant, dans le cas des orbitales moléculaires dans le vide seulement l'orbitale moléculaire LUMO du composé **(5.13)** qui s'étend sur tout le système conjugué.

V.3.4.3. Potentiel électrostatique moléculaire (MESP)

Afin d'étudier la réactivité des composés étudiés **(5.10-5.13)**, particulièrement pour révéler les régions actives des molécules en attaque électrophile, nous avons utilisé le potentiel électrostatique moléculaire.

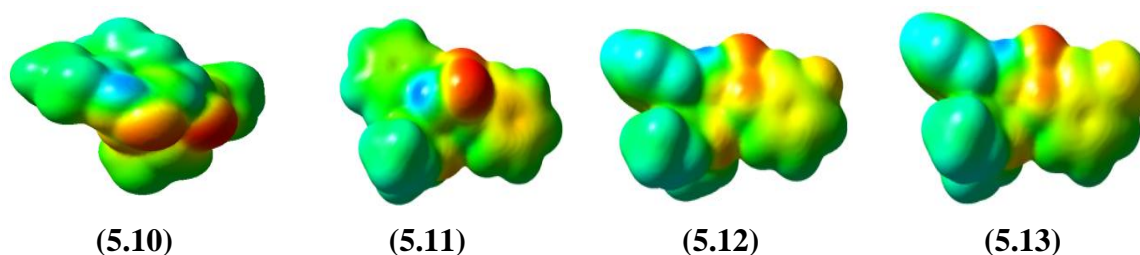


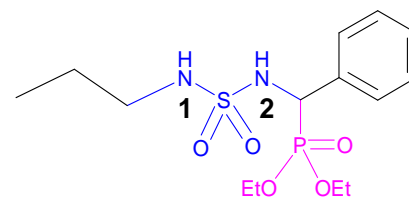
Figure V. 21 : Potentiel électrostatique moléculaire MESP des densités totales pour les composés **5.10-5.13**.

Dans la figure **V. 21**, la couleur verte indique les régions électrophiles, tandis que la couleur rouge indique les régions nucléophiles. Selon cette figure tous les MESP sont très similaires. L'atome d'azote représenté par la région bleu est le site nucléophile. D'autre part le calcul de la charge de Mulliken dans le DMSO a été effectué, la charge moyenne des atomes d'oxygène porté par le soufre, des azotes (1 et 2) ainsi que l'atome d'oxygène porté par le phosphore sont présentés dans le tableau **V.22**. Les représentations de MESP

montrent que l'oxygène du groupement sulfonyl est un centre actif nucléophile majeur. Ils révèlent également un second centre nucléophile (oxygène) dans tous les composés.

Tableau V.22 : Charges de Mulliken des composés **5.10-5.13**.

Atomes	5.10	5.11	5.12	5.13
Oxygène sulfonyl	- 0.560	- 0.539	- 0.535	- 0.544
Azote (N1)	- 0.677	- 0.767	- 0.772	- 0.787
Azote (N2)	- 0.701	- 0.710	- 0.710	- 0.694
Oxygène phosphoryle	- 0.615	- 0.600	- 0.600	- 0.625



V.4. Les *N*-sulfonylphthalimides

Une étude théorique a été effectuée pour étudier la réactivité des composés (**5.14-5.17**), leur structure a été optimisée par la méthode DFT (B3LYP)/6-31G (d), utilisant le programme Gaussian09. Les structures des composés sont illustrées dans la figure **V. 22**.

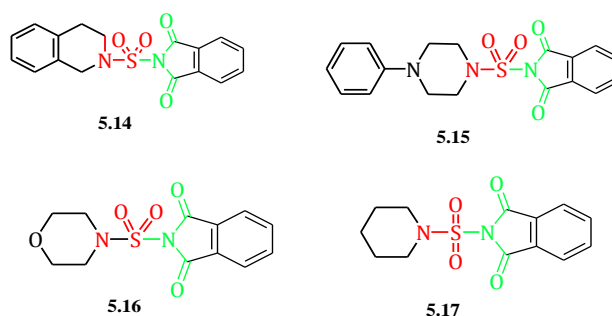


Figure V. 22 : Structures des *N*-sulfonylphthalimides étudiés.

V.4.1. Activité antibactérienne

Tous les composés ont été évalués pour leur activité antibactérienne, quatre types de souches cliniques isolées à partir d'échantillons distaux pariétaux (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* (coagulase négatif), *Morganella morganii* et *Klebsiella pneumoniae*) ont été obtenus à partir du laboratoire de virologie-bactériologie du centre hospitalier et universitaire Benflis Touhami Batna, en Algérie. Nous avons également utilisé, à titre de contrôle, trois souches *Staphylococcus aureus subsp. Aureus* (ATCC® 25923™), *Escherichia coli* (ATCC® 25922™) et *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC® 27853™) comme souches de références.

Les résultats de l'activité antibactérienne ont montré que la majorité de ces composés présentent une inhibition modérée contre l'espèce bactérienne testée. Les composés (**5.15**) et (**5.17**) ont présentés une activité inhibitrice significative à des concentrations inférieures (inférieures à 0,1 mg/mL) vis-à-vis les bactéries à Gram positif

et à Gram négatif, à l'exception de *S. typhimurium*. Le composé (5.14) a été efficace dans l'intervalle de concentrations de 0,1 à 1 mg/ml pour toutes les espèces bactériennes testées. Cependant, les composés (5.16) et (5.17) étaient moins actifs contre la souche *S. typhimurium*.

Au cours de cette étude, les résultats de la zone d'inhibition obtenue par la technique de diffusion en milieu Mueller-Hinton ont montré que la plupart des souches testées présentent une résistance contre les quatre sulfamidophthalimides (5.14-5.17). En effet, cette faible activité antibactérienne est due au caractère multi-résistant des bactéries. Le sulfamidophthalimide (5.15) présente une activité antibactérienne moyenne sur les souches *E.coli*(3) et *P.aeruginosastrains* avec un diamètre d'inhibition allant de 12 à 14 mm.

L'activité antibactérienne moyenne du composé (5.16) sur la souche *E.coli*(1) est présentée par un diamètre d'inhibition de 13 mm. La détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI) par la méthode de dilution en milieu liquide a donné de très bons résultats sur certaines souches bactériennes avec des CMI jusqu'à 16 µg / ml, ce qui permet de considérer la possibilité d'utiliser autant que possible les substituants potentiels aux antibiotiques inefficaces contre les germes.

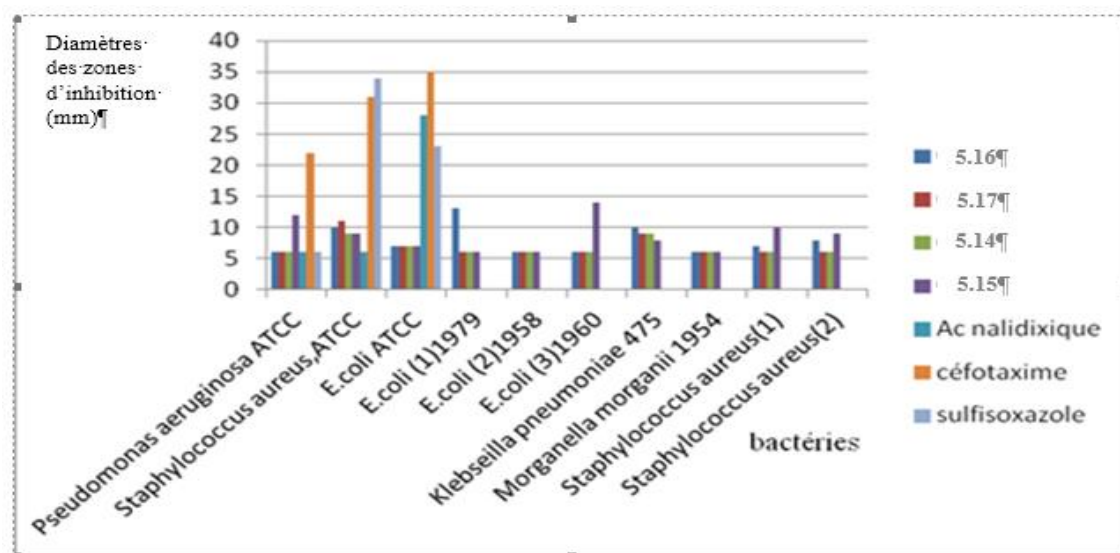


Figure V. 23 : Diamètres des zones d'inhibition des souches bactériennes vis-à-vis les quatre sulfamidophthalimides.

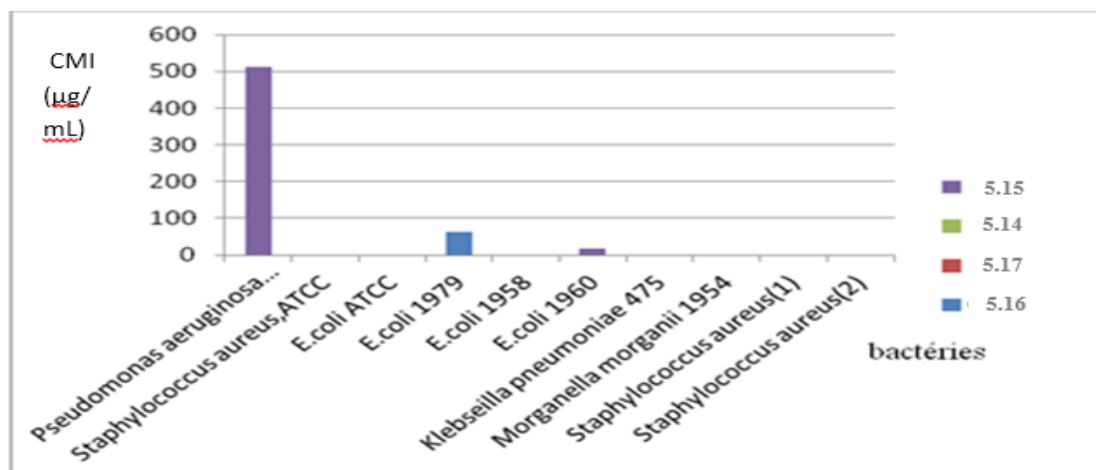
Détermination de CMI des différents *N*-sulfonylphthalimides

Figure V. 24 : Résultats de CMI des différentes souches bactériennes pour les quatre sulfamidophthalimides.

V.4.2. Etude DFT

V.4.2.1. Optimisation de la géométrie

Les structures des *N*-sulfonylphthalimides étudiés (5.14-5.17) ont été optimisée, en appliquant la méthode DFT (B3LYP)/6-31G (d). Les structures optimisées dans le solvant DMSO sont illustrées dans la figure V. 25.

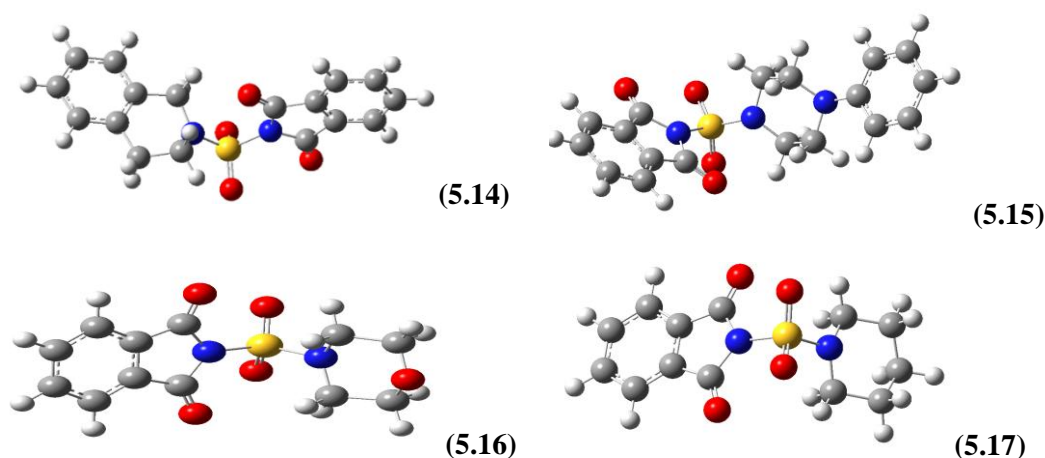


Figure V. 25 : Structures des quatre *N*-sulfonylphthalimides étudiés après l'optimisation de la géométrie.

Les descripteurs quantiques calculés par la méthode DFT dans les milieux gaz et le DMSO sont présentés dans le tableau V. 23.

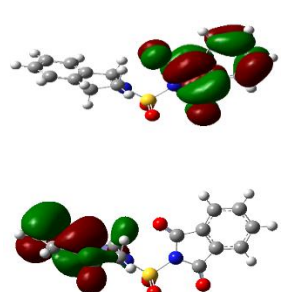
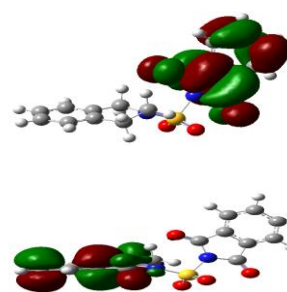
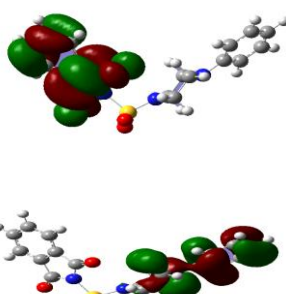
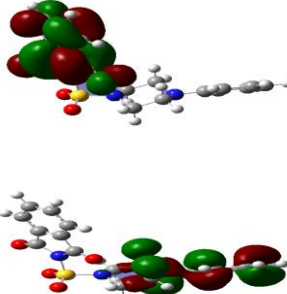
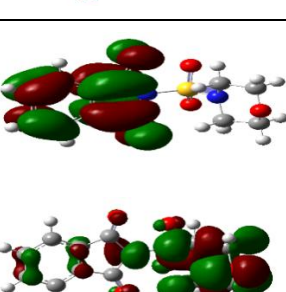
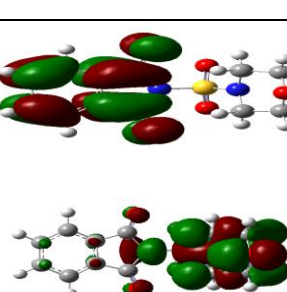
Tableau V. 23 : Résultats des composés obtenus par la méthode DFT (B3LYP / 6-31G (d))

	Vide				DMSO			
	5.14	5.15	5.16	5.17	5.14	5.15	5.16	5.17
Logp	2,30	2,42	0,19	1,32	-	-	-	-
α_{Tot} (Bohr ³)	212,70	230,94	163,47	173,27	278,09	301,97	214,85	225,18
μ (D)	5,879	5,833	5,258	5,874	8,256	8,011	7,470	8,575
E_{HOMO} (eV)	- 6,629	- 5,590	- 7,100	- 7,199	- 6,663	- 5,595	- 7,123	- 7,260
E_{LUMO} (eV)	- 2,505	- 2,511	- 2,527	- 2,452	- 2,566	- 2,531	- 2,541	- 2,508
ΔE_{gap} (eV)	4,124	3,079	4,573	4,747	4,097	3,064	4,582	4,752

Les plus petites valeurs de polarisabilité de (5.16) et (5.17), ainsi que les valeurs de Gap les plus élevées, ont montré que (5.16) et (5.17) sont les composés les plus stables, donc moins réactifs.

V.4.2.2. Analyse des orbitales moléculaires frontières

La figure V. 26 représente les orbitales moléculaires frontières HOMO et LUMO pour les différents composés étudiés dans le vide et dans le solvant DMSO.

	DMSO	Vide
5.14	 <p>$E_{\text{LUMO}} = - 2.566 \text{ ev}$</p> <p>$\Delta E_{\text{gap}} = 4.097 \text{ ev}$</p> <p>$E_{\text{HOMO}} = - 6.663 \text{ ev}$</p>	 <p>$E_{\text{LUMO}} = - 2.505 \text{ ev}$</p> <p>$\Delta E_{\text{gap}} = 4.124 \text{ ev}$</p> <p>$E_{\text{HOMO}} = - 6.629 \text{ ev}$</p>
5.15	 <p>$E_{\text{LUMO}} = - 2.531 \text{ ev}$</p> <p>$\Delta E_{\text{gap}} = 3.064 \text{ ev}$</p> <p>$E_{\text{HOMO}} = - 5.595 \text{ ev}$</p>	 <p>$E_{\text{LUMO}} = - 2.511 \text{ ev}$</p> <p>$\Delta E_{\text{gap}} = 3.079 \text{ ev}$</p> <p>$E_{\text{HOMO}} = - 5.590 \text{ ev}$</p>
5.16	 <p>$E_{\text{LUMO}} = - 2.541 \text{ ev}$</p> <p>$\Delta E_{\text{gap}} = 4.582 \text{ ev}$</p> <p>$E_{\text{HOMO}} = - 7.123 \text{ ev}$</p>	 <p>$E_{\text{LUMO}} = - 2.527 \text{ ev}$</p> <p>$\Delta E_{\text{gap}} = 4.573 \text{ ev}$</p> <p>$E_{\text{HOMO}} = - 7.100 \text{ ev}$</p>

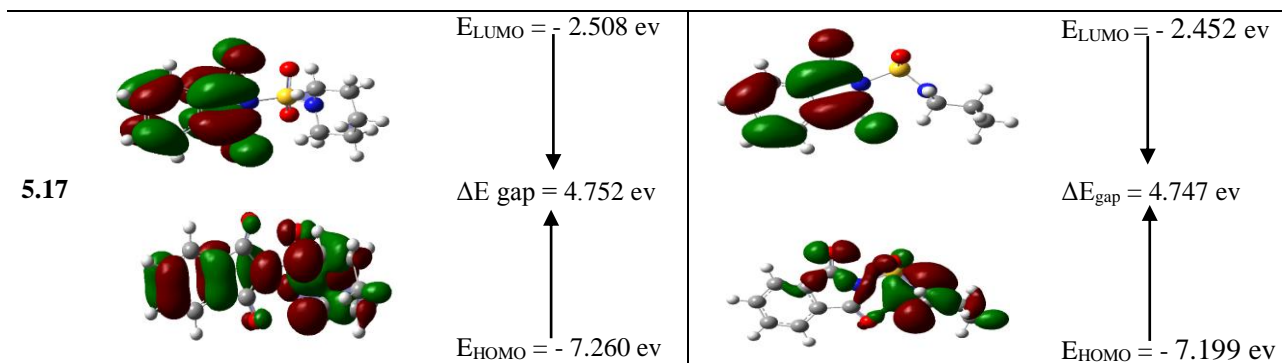


Figure V. 26 : Distribution des orbitales moléculaires HOMO, LUMO des composés dans le vide et solvant DMSO.

Selon la figure **V. 26**, l'orbitale moléculaire HOMO des composés (**5.16**) et (**5.17**) dans le DMSO est répartie sur toute la molécule. En revanche, LUMO est principalement située sur le système conjugué.

V.4.2.3. Potentiel électrostatique moléculaire (MESP)

Le potentiel électrostatique moléculaire a été utilisé pour étudier la réactivité des composés (**5.14-5.17**).

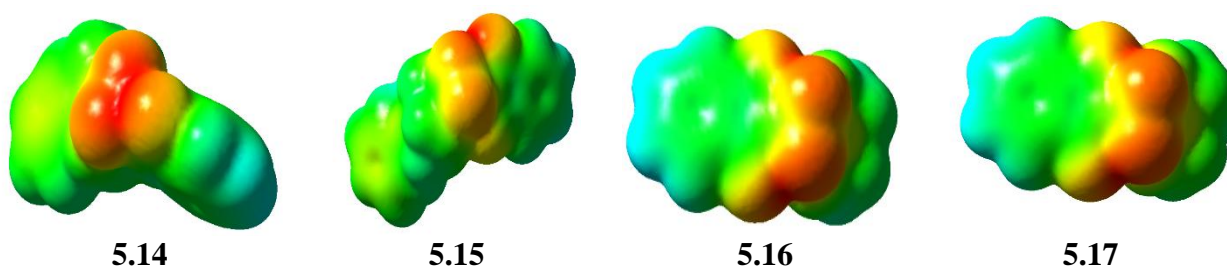
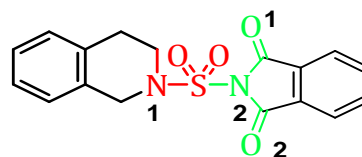


Figure V. 27 : Potentiel électrostatique moléculaire MESP des densités totales pour les composés **5.14-5.17**.

Sur la figure **V. 27**, la couleur verte indique les régions électrophiles, tandis que la couleur rouge indique les régions nucléophiles. Selon cette figure, tous les MESP sont très similaires. Les atomes d'oxygène porté par le soufre et l'atome d'azote représentent les régions respectivement rouge et bleu sont les sites nucléophile. D'autre part le calcul de la charge de Mulliken dans le DMSO a été réalisé, le tableau **V.24** montre la charge moyenne des atomes d'oxygène porté par le soufre, des azotes (1 et 2), ainsi que des atomes d'oxygènes (1 et 2). Le groupement sulfonyl a été révélé par les représentations de MESP comme un centre actif nucléophile majeur. Ces représentations indiquent également un second centre nucléophile (oxygène O1) dans tous les composés.

Tableau V.24 : charges de Mulliken des composés **5.14-5.17**.

Atomes	5.14	5.15	5.16	5.17
Oxygène sulfonyl	- 0.533	- 0.533	- 0.536	- 0.539
Azote (N1)	- 0.537	- 0.599	- 0.537	- 0.525
Azote (N2)	- 0.534	- 0.736	- 0.758	- 0.757
Oxygène (O1)	- 0.499	- 0.492	- 0.482	- 0.484
Oxygène (O2)	- 0.491	- 0.477	- 0.490	- 0.492



V.4.3. Analyse POM des *N*-sulfamidophthalimides

Les résultats des risques de toxicité théorique des composés étudiés à l'aide du programme Petra/Osiris/Molinspiration (POM) sont regroupés dans le tableau **V.25**.

Tableau V.25 : Calculs Osiris des risques de toxicité des composés **5.14-5.17**.

Composés	MW	risques de toxicité ^[a]				Calculs Osiris ^[b]			
		MUT	TUM	IRRI	REP	cLogP	cLogS	DL	DS
5.14	342	■	■	■	■	1.84	- 3.03	- 4.36	0.17
5.15	371	■	■	■	■	1.9	- 2.77	- 1.05	0.21
5.16	296	■	■	■	■	0.29	- 1.43	- 5.78	0.18
5.17	294	■	■	■	■	1.46	- 2.32	- 6.87	0.18
SD-1 ^[c]	443	■	■	■	■	- 5.72	- 1.02	12.49	0.82
SD-2 ^[c]	267	■	■	■	■	0.78	- 3.36	4.52	0.19

Très toxique : (■), légèrement toxique : (■), non toxique : (■).

[a] **MUT** : mutagène, **TUM** : tumorigène, **IRRI** : irritant, **RE** : efficace pour la reproduction.

[b] **Sol** : solubilité, **DL** : ressemblance au médicament (Druglikness), **DS** : Score de médicament (Drug-Score). ^[c] **SD-1** : cefotaxime; **SD-2** : sulfosoxazole

Le caractère d'hydrophilie de chaque composé a été calculé. Tous les composés ont des valeurs cLogP acceptables (cLogP < 2) [40]. Les valeurs de Score de médicament DS sont comprises entre 0,17 et 0,82 (**Tableau V.25**), ce qui montre la bonne activité des composés étudiés [41]. L'étude de la toxicité par le programme Osiris indique que les valeurs de cLogS des composés étudiés sont supérieures à celle de médicament clinique standard (Céfotaxime), ce qui montre que les sulfonamidophthalimides sont moins toxiques que ce médicament.

Les résultats prédits des propriétés moléculaires (GPCRL, ICM, NRL et inhibiteurs d'enzyme) des composés sont présentés dans le tableau **V.26**.

Tableau V.26 : Calculs Molinspiration des composés 5.14-5.17.

Composés	Calculs Molinspiration ^[a]				Ressemblance au médicament ^[b]					
	TPSA	NONH	NV	VOL	GPCRL	ICM	KI	NRL	PI	EI
5.14	76	0	0	279	- 0.05	- 0.23	0.03	- 0.03	0.06	- 0.02
5.15	80	0	0	309	- 0.14	- 0.21	0.04	0.10	0.11	0.01
5.16	86	0	0	333	- 0.31	- 0.42	- 0.03	- 0.24	- 0.16	0.12
5.17	76	0	0	241	- 0.22	- 0.34	- 0.06	- 0.14	- 0.12	- 0.07
SD-1 ^[c]	163	0	0	360	- 0.32	- 0.51	- 1.12	- 0.90	0.45	0.12
SD-2 ^[c]	98	3	0	221	0.03	- 0.71	- 0.61	- 1.01	- 0.72	- 0.39

[a] **TPSA** : surface moléculaire polaire totale, **NONH** : nombre de donneurs d'hydrogène OH--N ou O--NH, **NV** : nombre de violations pour les règles de Lipinsky, **VOL** : volume moléculaire.

[b] **GPCRL** : ligand de GPCR, **ICM** : modulateur de canal ionique, **KI** : inhibiteur de kinase, **NRL** : ligand du récepteur nucléaire, **PI** : inhibiteur de protéase, **EI** : inhibiteur d'enzyme.

^[c] **SD-1**: cefotaxime; **SD-2**: sulfosoxazole.

Les valeurs de TPSA des composés testés sont comprises entre 76 Å² et 163 Å², ce qui est bon pour une utilisation orale (**Tableau V.26**). Les composés ont six sites accepteurs de protons (2 O et 1 N d'anhydride phtalique, 2 O de groupement sulfonyle et 1 N de substituant), ce qui confirme que la règles de Lipinski est vérifiée [42].

Conclusion

Grace à la modélisation moléculaire, nous avons pu prédire la réactivité chimique des composés qui appartient à quatre différentes familles. L'étude théorique effectuée à l'aide du logiciel Gaussian 09 par la méthode DFT qui nous a permis de déterminer les différentes propriétés de ces composés, tels que les propriétés structurales ou géométriques (distances, angles, angles dièdraux), ainsi que les propriétés électroniques (énergie, orbitales frontières HOMO et LUMO...etc).

L'activité biologique des composés étudiés telle que l'activité antitumorale et antibactérienne a été évaluée. Pour confirmer cette activité la théorie de Petra/Osiris/Molinspiration (POM) a été employée afin d'identifier leurs sites pharmacophores, ainsi qu'une étude docking utilisant le programme Dock v6.9 a été employée dans le but de réaliser l'interaction sur le site actif. Nous avons présenté dans ce chapitre les différents résultats obtenus par modélisation moléculaire. Les résultats montrent que les composés de la série des α -amidophosphonates présentent une cytotoxicité modérée vis-à-vis les lignes cellulaires testées et les composés de la série des *N*-sulfonyphthalimides présentent une inhibition modérée contre l'espèce bactérienne testée.

Référence bibliographique

- [1] – O. Dangles. *Propriétés chimiques des polyphenols, Les polyphenols en agroalimentaire.*, TEC&DO, Editor, Paris., **2006**, 29-54.
- [2] - R. C. T. Ghiotto, F. C. Lavarda, F. J. B. Ferreira. *Int. J. Quantum Chem.*, **2004**, 97, 949-952.
- [3] - K. O. Rachedi, T. S. Ouk, R. Bahadi, A. Bouzina, S. E. Djouad, K. Bechlem, R. Zerrouki, T. Ben Hadda, F. Almalki, M. Berredjem. *J. Mol. Struct.*, **2019**, 1197, 196–203.
- [4] - D. Wang, S. J. Lippard. *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2005**, 4, 307-320.
- [5] - F. Muggia. *Gynecol. Oncol.*, **2009**, 112, 275-281.
- [6] - A. D. Becke. *J. Chem. Phys.*, **1993**, 98, 5648-5652.
- [7] - M. M. Francl, W. J. Pietro, W. J. Hehre, J. S. Binkley, M. S. Gordon, D. J. DeFrees, J. A. Pople. *J. Chem. Phys.*, **1982**, 77, 3654-3665.
- [8] - Æ. Frisch, H. P. Hratchian, R. D. Dennington II, T. A. Keith, J. Millam, A. B. Nielsen, A. J. Holder, J. Hiscocks. Gaussian, Inc. 340 Quinipiac Street, Building 40 Wallingford, CT 06492 USA.
- [9] - M. J. Frisch. Gaussian-09 Revision A.02 Wallingford CT: Gaussian Inc, **2009**.
- [10] - P. Senet. *Chem. Phys. Lett.*, **1997**, 275, 527-532.
- [11] - R. G. Parr, R. G. J. *Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 7512-7516.
- [12] - L. Pauling. *The Nature of the Chemical Bond.*, Cornell University Press, Ithaca, NY, USA., **1960**.
- [13] - W. Boufas, N. Dupont, M. Berredjem, K. Berrezag, I. Bechecker, H. Berredjem, N. E. Aouf. *J. Mol. Struct.*, **2014**, 1074, 180-185.
- [14] - E. B. Wilson. *Molecular vibrations: the theory of infrared and Raman vibrational spectra.*, Courier Dover Publications., **1955**.
- [15] - X. Zhou, L. Wang, P. Qin. *J. Comput. Theor. Nanosci.*, **2012**, 9, 814-818.
- [16] - S. Jia, Z. Mo, Y. Dai, X. Zhang, H. Yang, Y. Qi. *Int. J. Mol. Sci.*, **2009**, 10, 3358-3370.
- [17] - J. S. Singh. *Spectrochim. Acta A. Mol. Biomol. Spectrosc.*, **2015**, 137 625-640.
- [18] - M. K. Murali, V. Balchandranb. *Indian J. Pure Appl. Phys.*, **2012**, 50, 19-25.
- [19] - S. Bouzakraoui, H. Zgou, S. M. Bouzzine, R. A. Dasilva, J. P. Lère-Porte, F. Serein-Spirau, K. Alimi, M. Hamidi, M. Bouachrine. *Phys. Chem. News.*, **2010**, 51, 111-121.

- [20] J. S. Murray, K. Sen. *Molecular electrostatic potentials, Concepts and Applications.*, Elsevier, Amsterdam., **1996**.
- [21] B. Abhisek, D. Apoorva, P. Subodh, Anoopande, V. Narayan. *I. J. E. T. T.*, **2013**, 6, 168-173.
- [22] - Z. Hakkou, A. Maciuk, V. Leblais, N. E. Bouanani, H. Mekhfi, M. Bnouham, M. Aziz, A. Ziyat, A. Rauf, T. Ben Hadda, U. Shaheen, S. Patel, R. Fischmeiste, A. Legssyer. *Biomed.Pharmacother.*, **2017**,93, 62-69.
- [23] - Y. N. Mabkhot, F. Alatibi, N. El-sayed, S. Al-Showiman, N. Kheder, A. Wadood, A. Rauf, S. Bawazeer, T. Ben Hadda. *Molecules.*, **2016**, 21, 222-238.
- [24] - Y. N. Mabkhot, M. Arfan, H. Zgou, Z. K. Genc, M. Genc, A. Rauf, S. Bawazeer, T. Ben Hadda. *Res. Chem. Intermed*, **2016**, 42, 8055–8068.
- [25] - Z. Sajid, M. Ahmad, S. Aslam, U. A. Ashfaq, A. F. Zahoor, F. A. Saddique, M. Parvez, A. Hameed, S. Sultan, H. Zgou., T. BenHadda. *Pharm. Chem. J.*, **2016**, 50,172–180.
- [26] - A. Rauf, G. Uddin, B. S. Siddiqui, H. Khan, M. Rehman, I. Warad, T. Ben Hadda, S. Patel, A. Khan, U. Farooq. *Curr. Bioact. Compd.*, **2015**, 11, 231-238.
- [27] - T. Ben Hadda, Z. K. Genc, V. H. Masand, N. Nebbache, I. Warad, S. Jodeh, M. Genc, Y. N. Mabkhot, A. Barakat, H. S. Zamora. *Acta. Chim. Slov.*, **2015**, 62, 679-688.
- [28] - K. Hatzade, J. Sheikh, V. Taile, A. Ghatole, V. Ingle, M. Genc, S. Lahsasni, T. Ben Hadda. *Med. Chem. Res.*, **2015**, 24, 2679-2693.
- [29] - B. Belhani, A. Bouzina, M. Berredjem, N. E. Aouf. *Monatsh. Chem.*, **2015**, 146, 1871–1875.
- [30] - I. D. Kuntz. *Science.*, **1992**, 257, 1078–1082.
- [31] -B. K. Shoichet. *Nature.*, **2004**, 432, 862–865.
- [32] - W. L. Jorgensen. *Science.*, **2004**,303, 1813–1818.
- [33] -M. R. Aouad, M. M. Mayaba, A. Naqvi, S. K. Bardaweel, F. F. Al-Blewi, M. Messali, N. Rezki. *Chem. Cent. J.*, **2017**, 11, 117.
- [34] - S. M. Hashemi, H. Badali, M. A. Faramarzi, N. Samadi, M. H. Afsarian, H. Irannejad, S. Emami. *Mol. Diversity.*, **2015**, 19, 15–27.
- [35] – J. Wu, T. Ni, X. Chai, T. Wang, H. Wang, J. Chen, Y. Jin, D. Zhang, S. Yu, Y. Jiang. *Eur. J. Med. Chem.*, **2018**, 143, 1840–1846.
- [36] - <http://www.rcsb.org/pdb>.

-
- [37] - G. M. Sastry, M. Adzhigirey, T. Day, R. Annabhimoju, W. Sherman. *J. Comput-Aided Mol. Des.*, **2013**, 27, 221–234.
- [38] - N. M. O'Boyle, M. Banck, C. A. James, C. Morley, T. Vandermeersch, G. R. Hutchison. *J. Cheminf.*, **2011**, 3, 33.
- [39] - I. D. Kuntz, J. M. Blaney, S. J. Oatley, R. Langridge, T. E. Ferrin. *J. Mol. Biol.*, **1982**, 161, 269–288.
- [40] - R. Barret, *Principes fondamentaux de chimie thérapeutique: Médicaments, propriétés physico-chimiques, prodrogues, pharmacophore.*, ISTE Group, **2018**, p. 157.
- [41] - S. K. Paramashivam, K. Elayaperumal, B. B. Natarajan, M. deviRamamoorthy, S. Balasubramanian, K. N. Dhiraviam. *Bioinformation*, **2015**, 4573-84
- [42] - C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney. *Adv Drug Deliv Rev.*, **2001**, 46, 3-26.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Le travail présenté dans cette thèse a pour objectif la prédiction de la réactivité chimique ainsi que l'influence des substituants sur cette réactivité à l'aide de quelques descripteurs quantiques (HOMO, LUMO, E, ΔE_{gap} , α_{tot} et μ) et des indices de réactivité ($\eta, s, \mu, \chi, \omega$) dérivant de la théorie de la fonctionnelle de densité (DFT). L'étude théorique effectuée a été réalisée en appliquant la méthode de la fonctionnelle de la densité (DFT), à l'aide du logiciel Gaussian0.9 sur quatre familles de composés organiques synthétisées (α -amidophosphonates, oxazaphosphinanes, α -sulfamidophosphonates et *N*-sulfonyphthalimides). Pour cette étude nous avons utilisé les méthodes suivantes:

- La méthode B3LYP qui présente l'avantage de prendre en considération la corrélation électronique d'une part et d'être plus rapide par rapport à d'autres méthodes d'autre part.
- La base 'Split valence double zeta' de type 6-31G (d) ou 6-31G* qui est employée pour la description d'une modification de la forme de la densité électronique autour d'un noyau.
- Les analyses de populations de Mulliken (MPA), et l'analyse des orbitales naturelles (NBO) ont été employées pour le calcul des charges atomiques.
- La prédiction des sites d'attaques a été effectuée par la surface de potentiel électrostatique moléculaire (MESP).

A travers cette étude théorique, nous avons montré que :

- Le composé le plus actif pour la série des α -amidophosphonates, est le composé **5.1** car il présente la plus faible énergie gap (ΔE_{gap}) en phase gazeuse et en DMSO. Les charges négatives les plus importantes se trouvent sur l'oxygène phosphonylé (- 0.617) et l'azote d'amide (- 0,582). Ces derniers sont les plus privilégiés pour subir une attaque nucléophile. La charge positive la plus importante est celle de l'atome d'hydrogène lié à l'atome d'azote, (0,349), de ce fait, cet hydrogène est le plus privilégié pour faire des interactions.
- pour la série des oxazaphosphinanes, le composé qui possède la plus faible énergie gap, donc le plus actif en phase gazeuse et en DMSO sont respectivement le composé **5.4** et **5.9**. Le calcul des charges NBO montrent que les atomes d'oxygène porté par le phosphore et l'azote peuvent subir des attaques nucléophiles. En revanche, les principaux sites actifs nucléophiles sont à proximité des atomes d'hydrogène liés à l'azote.
- Les résultats de la modélisation moléculaire par DFT ont confirmé que le composé le moins stable et plus actif biologiquement pour la série des α -sulfamidophosphonates en DMSO est le composé **5.13**. ($\Delta E_{\text{gap}} = 5.817$ eV).

- Concernant la famille des *N*-sulfonyphthalimides, les valeurs de ΔE_{gap} ont montré que le composé (**5.15**) est le composé le moins stable et plus actif en phase gazeuse et en DMSO. Les MESP montrent que les atomes d'oxygène sulfonyle représentés par la région rouge sont privilégiés pour subir des attaques nucléophiles.

Le deuxième objectif de notre travail est l'étude de l'activité biologique des composés précédents, l'activité antitumorale a été évaluée pour les α -amidophosphonates et α -sulfamidophosphonates, par contre l'activité antibactérienne a été évaluée pour les *N*-sulfonyphthalimides. Une étude docking employant le programme Dockv6.9 a été effectuée afin d'étudier les interactions avec la cible biologique. Pour confirmer l'activité biologique de ces composés la théorie de Petra/Osiris/Molinspiration (POM) a été employée afin d'identifier leurs sites pharmacophores. Notre étude montre que l'activité biologique de ces composés est prometteuse.

ANNEXE

Le travail rapporté dans cette thèse, en vue de l'obtention du titre de docteur à l'université d'Annaba, a fait l'objet de 4 articles publiés dans des revues internationales, et 3 communications dont 2 dans des congrès internationaux et 1 dans 1 congrès national :

Publications

1 - Khadidja OTMANE RACHEDI, Tan-Sothea OUK, Rania BAHADI, Abdeslem BOUZINA, Seif-Eddine DJOUAD, Khaoula BECHLEM, Rachida ZERROUKI, Taibi BEN HADDA, Faisal ALMALKI, Malika BERREDJEM, *Synthesis, DFT and POM analyses of cytotoxicity activity of α -amidophosphonates derivatives: Identification of potential antiviral O,O-pharmacophore site*, J. Mol. Struct., 1197, 196-203, **2019**.

2 - Khadidja OTMANE RACHEDI, Rania BAHADI, Mohamed AISSAOUI, Taibi BEN HADDA, Billel BELHANI, Abdeslem BOUZINA, Malika BERREDJEM, *DFT study, POM analyses and molecular docking of novel oxazaphosphinanes : Identification of antifungal pharmacophore site*, Indones J. Chem., 1210, 440-450, **2020**.

3 - Khaoula BECHLEM, Mohamed AISSAOUI, Billel BELHANI, **Khadidja OTMANE RACHEDI**, Sofiane BOUACIDA, Rania BAHADI, Seif-Eddine DJOUAD, Riadh BEN MANSOUR, Mohamed BOUAZIZ, Faisal ALMALKI, Taibi BEN HADDA, Malika BERREDJEM, *Synthesis, X-ray crystallographic study and molecular docking of new α -sulfamidophosphonates : POM analyses of their cytotoxic activity*, J. Mol. Struct., 1210, **2020**.

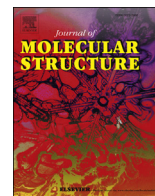
4 - Ismahene GRIB, Malika BERREDJEM, **Khadidja OTMANE RACHEDI**, Seif-Eddine DJOUAD, Sofiane BOUACIDA, Rania BAHADI, Tan-Sothea OUK, Mekki KADRI, Taibi Ben HADDA, Billel BELHANI, *Novel N-sulfonylphthalimides: Efficient synthesis, X-ray characterization, spectral investigations, POM analyses, DFT computations and antibacterial activity*, J. Mol. Struct., 1217, **2020**.

Communications

1 – Khadidja Otmane rachedi, Khaoula Bechlem, Meriem Guerfi, Abdeslem Bouzina, Malika Berredjem. *Etude théorique par DFT des amidophosphonates*. 1^{ère} Journée Rencontre LPCM-Industries, Eltarf, **21 Mars 2018**.

2 – Khadidja Otmane Rachedi, Billel Belhani, Khawla Bechlem, Meriem Guerfi, Malika Berredjem. *Analyse structurale et calcul théorique de la réactivité des sulfamidophosphonates*. 4èmes Journées Internationales de Chimie Organique d'Annaba, **1, 2 et 3 Décembre 2018**.

3 - Khadidja Otmane rachedi, Rania Bahadi, Abdeslem Bouzina, Billel Belhani, Meriem Guerfi, Malika Berredjem. *Etude théorique DFT des oxazaphosphinanes*. Vème Colloque International de Chimie (CIC-5), Batna, **4-6 Décembre 2018**.



Synthesis, DFT and POM analyses of cytotoxicity activity of α -amidophosphonates derivatives: Identification of potential antiviral O,O-pharmacophore site

Khadidja Otmane Rachedi ^{a, b}, Tan-Sothea Ouk ^c, Rania Bahadi ^a, Abdeslem Bouzina ^a, Seif-Eddine Djouad ^a, Khaoula Bechlem ^a, Rachida Zerrouki ^c, Taibi Ben Hadda ^{d, e, **}, Faisal Almalki ^d, Malika Berredjem ^{a, *}

^a Laboratory of Applied Organic Chemistry LCOA, Synthesis of Biomolecules and Molecular Modelling Group, Badji-Mokhtar - Annaba University, Box 12, 23000, Annaba, Algeria

^b Université El-Tarf, Faculté des sciences et de la technologie, BP 73, Algeria

^c Laboratoire PEIRENE, EA7500 Université de Limoges, 123 avenue Albert Thomas, 87000, Limoges cedex, France

^d Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Umm Al-Qura University, Makkah Almukarramah, Saudi Arabia

^e Laboratoire Chimie Matériaux, FSO, Université Mohammed 1ER, Oujda, 60000, Morocco

ARTICLE INFO

Article history:

Received 19 February 2019

Received in revised form

9 July 2019

Accepted 11 July 2019

Available online 12 July 2019

Keywords:

Amidophosphonate

Cytotoxicity activity

DFT calculations

Descriptors

POM analyses

ABSTRACT

In the present study, we investigated the cytotoxic activity of three compounds prepared starting from amino acids. These derivatives were evaluated for their *in vitro* antitumor activity against human cell lines (**PRI**, **K562** and **JURKAT**). Their cytotoxicity was also evaluated at different concentrations on several cell lines. On the other hand, DFT calculation has been used to analyze the electronic and geometric characteristics. The HOMO, LUMO and gap energies were also deduced for the stable structure for each compound. These results will be correlated with the experimental values. The bioinformatic POM (Petra/Osiris/Molinspiration) analyses of the relative cytotoxicity of these derivatives are reported in comparison to Chlorambucil.

© 2019 Published by Elsevier B.V.

1. Introduction

Aminophosphonates are an important class of organophosphorus compounds and were identified as the most active and potent classes of compounds with a wide range of biological and pharmacological activities [1–3]. They are considered as structural analogues of the corresponding α -amino acids [4]. This structural moiety has gained potential importance in medicinal chemistry, as its derivatives exhibited a wide applications, such as enzyme inhibitors [5–8], antibiotics [9], antibacterial [10], antiviral [11], insecticide [12] and herbicides [13].

The amidophosphonates or phosphoramides are derivatives of the aminophosphonic acid family, they are the less known in this family, they contain an amide group in position α , β or γ phosphonates.

α -amidophosphonates have been used as precursors in the synthesis of chiral α -aminophosphonates [14], and β -amidophosphonates have been chosen as key intermediates because of their high potential for conversion to γ -aminophosphonates [15]. The molecules having an amidophosphonate group have a very wide spectrum of biological activities. Among the numerous examples cited in the literature we have found compounds which have shown potent antiviral activities against TMV1 [16].

In recent years, molecular modeling has become a very practical and powerful tool. This approach offers competitive alternative for the interpretation of the experimental data arising from industrial interests and developments. It allows the study and treatment of chemical problems on a computer without going through the experience. These theoretical calculations are increasingly used to

* Corresponding author.

** Corresponding author. Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Umm Al-Qura University, Makkah Almukarramah, Saudi Arabia.

E-mail addresses: taibi.ben.hadda@gmail.com (T. Ben Hadda), malika.berredjem@univ-annaba.org (M. Berredjem).

interpret results from IR, UV spectroscopies and NMR spectra which are sometimes very complicated and impossible to be experimentally interpreted. This technique is an application of theoretical calculation methods to explain the molecular structure problems and chemical reactivity [17]. The simplicity and speed of these methods depends on the nature and size of the molecule. Sometimes, they are extremely complex and require a huge calculation time even on a supercomputer [18]. In the science of phosphonates compounds, a quick overview on literature shows that modeling has established a very important place as evidenced by the studies published on it every year [19,20].

The description of the formation and/or the destruction of the bonds of a molecule during a chemical reaction require to take into consideration clearly the electronic structure of system and this could be possible only with a quantum description [21]. For this description, quantum modeling methods intervene, including *ab-initio* (Hartree-Fock (HF) and Post-HF), DFT and semi-empirical methods. Currently, the density functional theory method (DFT) is the only method, allowing the study of big size molecules taking into consideration the electronic correlation effects in a satisfactory manner. This method includes, in its formalism, the major part of the electronic correlation and it is applied to different systems (covalent, ionic, and metallic). These computer tools and software are less important than those of « post Hartree-Fock » calculations, so the capacity to study big size molecular systems becomes easier. For these reasons, DFT represents an interesting theoretical method for chemistry.

In the domain of the study of the reactivity of organic and pharmaceutical molecules, the researchers have encountered two main problems. The first problem concerns the explanation of the reactivity of some compounds in comparison to others. In addition, the second difficulty is to explain why some sites of the molecule are more reactive than other sites. To solve these problems, several theories have been established for the study of the chemical reactivity. Such as the transition state theory (developed by Eyring in 1931) [22,23], Frontier Molecular Orbital Theory (initiated by K. Fukui in 1952) [24,25], Hard and Soft Acids and Bases Theory (introduced by R. G. Pearson in 1963) [26,27], and the density functional theory (DFT) (proposed by G. Klopman in 1968) [28].

In this work, we are interested in cytotoxicity of compounds α -amidophosphonates **1a-1c** (Fig. 1) and the identification of their pharmacophore sites by using density functional theory method (DFT) and Petra/Osiris/Molinspiration (POM) theory.

2. Experimental procedure

In a glass tube a mixture of *N*-acylaminoesters (1 mmol) and

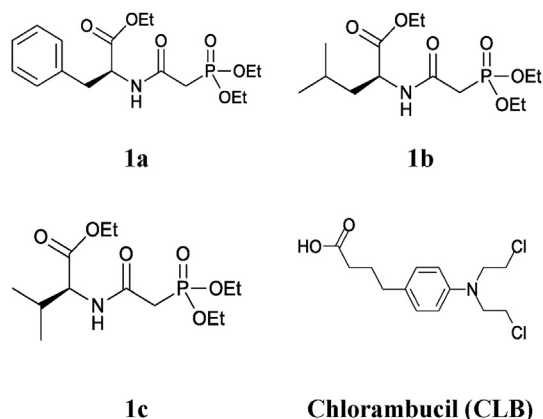


Fig. 1. Molecular structure of amidophosphonates **1a-1c** and reference drug **CLB**.

triethylphosphite (3 mmol) was taken at room temperature. Then reaction mixture was exposed to ultrasound irradiation during 10–12 min at 90 °C. After completion of the reaction, as indicated by TLC, silica gel dichloromethane: methanol (9.5:0.5), surplus reactants were removed by column chromatography eluted with dichloromethane.

Supplementary data supporting information associated with this article can be found via the “Supplementary Content” section of this article’s webpage.

2.1. (S)-Ethyl 2-(2-(diethoxyphosphoryl)acetamido)-3-phenylpropanoate (1a)

Oil. Yield 81%. $R_f = 0.54$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}:95/05$). ν_{max} (KBr)/ cm^{-1} 3452, 1740, 1671, 1246, 1026. δ_{p} (161.9 CDCl_3) 21.31. δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) 1.24 (t, 3H, J 7.10 Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{O}$), 1.30 (2t, 6H, J_1 7.08, J_2 7.10 Hz, $2\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{O}$), 2.82 (d, 1H, J_1 1.2, $\text{CH}_2\text{-CO}$), 2.97 (s, J_1 1.4, 1H, $\text{CH}_2\text{-CO}$), 3.05–3.25 (2dd, 2H, J_1 7.10, J_2 5.80 Hz, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.15–4.25 (m, 6H, 2 $\text{CH}_2\text{-O-P+CH}_2\text{-CH}_3$), 4.55–4.65 (m, 1H, *CH), 7.26 (d, 1H, J 10.20, NH). δ_{C} (100 MHz, CDCl_3) 14.20, 16.25, 16.34, 21.90, 37.77, 51.35, 53.94, 62.54, 62.60, 127.85, 128.51, 129.20, 136.50, 163.15, 173.02. Anal. Calc. for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{NO}_6\text{P}$: C 54.98, H 7.08, N 3.77. Found: C 54.89, H 7.04, N 3.81%. $M = 371.15$.

2.2. (S)-Ethyl 2-(2-(diethoxyphosphoryl)acetamido)-4-methylpentanoate (1b)

Oil. Yield 81%. $R_f = 0.45$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}:95/05$). ν_{max} (KBr)/ cm^{-1} 3272, 1740, 1668, 1247, 1097. δ_{p} (161.9 CDCl_3) 22.47. δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) 0.93 (2d, 6H, J 9.01 Hz, $2\text{CH}_3\text{-iBu}$), 1.25 (t, 3H, J 7.10 Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{O}$), 1.33 (2t, 6H, J 7.10 Hz, $2\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{O}$), 1.50–1.75 (m, 3H, $\text{CH-iBu, CH}_2\text{-iBu}$), 2.83 (d, 1H, J_1 1.2, $\text{CH}_2\text{-CO}$), 2.90 (d, 1H, J_1 1.6, $\text{CH}_2\text{-CO}$), 4.10–4.20 (m, 6H, $2\text{CH}_2\text{-O-P+CH}_2\text{-CH}_3$), 4.40–4.50 (m, 1H, *CH), 7.1 (d, 1H, J 10.40, NH). δ_{C} (100 MHz, CDCl_3) 14.26, 16.38, 16.41, 16.44, 21.88, 22.96, 24.88, 34.51, 41.35, 51.37, 61.3, 62.84, 63.01, 163.92, 172.64. Anal. Calc. for $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{NO}_6\text{P}$: C 49.84, H 8.37, N 4.15. Found: C 49.78, H 8.31, N 4.19%. $M = 337.2$.

2.3. (S)-Ethyl 2-(2-(diethoxyphosphoryl)acetamido)-3-methylbutanoate (1c)

Oil. Yield 84%. $R_f = 0.65$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}:95/05$). ν_{max} (KBr)/ cm^{-1} 3282, 1740, 1678, 1250, 1071. δ_{p} (161.9 CDCl_3) 22.57. δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) 0.94 (2d, 6H, J 6.90 Hz, $2\text{CH}_3\text{-iPr}$), 1.25 (t, 3H, J 7.10 Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{O}$), 1.34 (2t, 6H, J 7.07 Hz, $2\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{O}$), 2.17–2.19 (m, 1H, CH-iPr), 2.83 (d, 1H, J 0.90 Hz, $\text{CH}_2\text{-CO}$), 2.90 (d, 1H, J 1.20 Hz, $\text{CH}_2\text{-CO}$), 4.10–4.22 (m, 6H, 2 $\text{CH}_2\text{-O-P+CH}_2\text{-CH}_3$), 4.43 (d, 1H, J 4.20 Hz, *CH), 7.15 (d, 1H, J 8.4 Hz, NH). δ_{C} (100 MHz, CDCl_3) 14.32, 16.39, 16.67, 19.07, 31.20, 34.57, 35.87, 57.71, 61.28, 61.57, 62.74, 62.95, 63.01, 164.03, 171.57. Anal. Calc. for $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{NO}_6\text{P}$: C 48.29, H 8.11, N 4.33. Found: C 48.35, H 8.05, N 4.27%. $M = 323.2$.

2.4. Antitumor activity

2.4.1. Cell lines and culture conditions

Jurkat (acute T cell Leukaemia, ATCC TIB-152), K562 (chronic myelogenous leukaemia, ATCC CLL-243) and PRI (LCL, Lymphoblastic Cell Lines) were routinely cultured in RPMI-1640 supplemented with 10% Fetal Bovine Serum (FBS, IDBIO, Limoges, France), 100 U/mL penicillin, 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ streptomycin, 2 mM L-glutamine, 1 mM sodium pyruvate, 1% vitamins, and 1% non-essential amino acids. All reagents for cell culture were purchased from Gibco-BRL Life Technologies, Cergy-Pontoise, France.

2.4.2. Cell viability assay

Cytotoxicity activity was evaluated using the MTT assay (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-phenyl-tetrazolium bromide) [29,30]. Briefly, tumor cell lines were added into 96-well tissue culture plates in culture medium. Compounds were prepared at a concentration of 4000 μM in 10% DMSO in complete culture medium (v/v). The solutions were used at the concentration range from 2000 μM to 3.9 μM . Cells were incubated with or without drugs for 72h. Then, the MTT solution was added at a final concentration of 0.5 mg/mL per well and cells were incubated for 3 h at 37 °C. The purple formazan crystals were dissolved by adding 200 μL DMSO. The absorbance was read using a microplate spectrophotometer iMark™ (Biorad) at 595 nm. All measurements were carried in triplicates. The results were compared with those of a control reference plate fixed on the treatment day, and the growth inhibition percentage was calculated for each drug contact period. The concentration required for 50% inhibition of cell viability (IC50) was calculated using the software Origin Pro (Origin Lab, Northampton, the USA). Assays were performed in hexaplicate on three independent experiments.

3. Results and discussion

3.1. Synthesis

The condensation of *N*-acylaminoesters (1 mmol) and triethylphosphite (3 mmol) was examined under ultrasound irradiation to give the target compounds **1a–1c** at 40 KHz during 10–12 min [31–33] (Scheme 1).

3.2. Antitumor activity

The cytotoxic effects of the new products were determined in LCL B cells (PRI), Chronic Myelogenous Leukaemia cells (K562) and T cells lymphoma (Jurkat) by MTT assay. Chlorambucil was used as reference. IC₅₀ [34,35] values were calculated by logistic regression analysis of dose-response curves plotting between percentage of viability and the concentration of the test compounds. The results are summarized in Table 1. Globally, the different compounds presented a moderated cytotoxicity against tested cell lines (Table 1).

3.3. DFT studies

The molecular geometry of α -amidophosphonates and the nature of their substituents are often correlated with their stability and their reactivity. In order to specify the relationship between the

Table 1
Antitumor profile of compounds (**1a–1c**) and standard drug (**CLB**).

Compound	IC ₅₀ (mM)		
	PRI	K562	JURKAT
1a	1.416 ± 0.064	1.29 ± 0.14	1.35 ± 0.41
1b	1.495 ± 0.08	1.32 ± 0.172	1.21 ± 0.06
1c	2.56 ± 0.104	1.46 ± 0.212	1.91 ± 0.26
CLB	0.015 ± 0.001	0.167 ± 0.073	0.106 ± 0.065

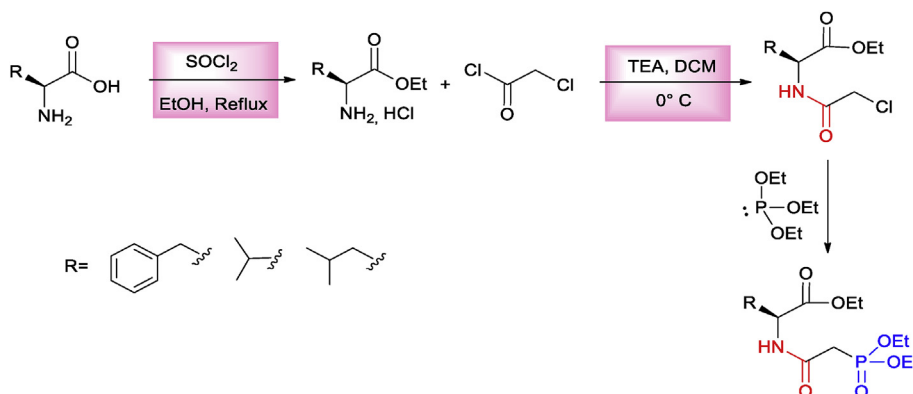
experimental results of the activities with the structure of the molecules and to evaluate this relationship, theoretical studies were carried out by molecular modeling. Thus, modeling gives some important and necessary information on the structure and reactivity of α -amidophosphonates.

Applying the quantum or molecular mechanics, it is possible to obtain several parameters such as structural parameters (bond lengths, valence angles, torsion angles, hydrogen bonds), the energy parameters (binding energy, enthalpy of formation), the electronic parameters (charges, orbital energies (HOMO, LUMO), E_{gap} (difference between E_{HOMO} and E_{LUMO}), electronegativity (χ), electro-affinity (A), polarizability (α), steric parameters (volume and molecular surface) hydrophobic parameters (logP). In the present work, molecular modeling has been used to study the reactivity of three molecules from the electronic and hydrophobic properties. These compounds **1a–1c** have similar properties and belong to amidophosphonate families. This theoretical study allows to determine the most stable structure.

The two frontier molecular orbitals called HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) and LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital) play a very important role in the reactional mechanisms. The molecular orbitals HOMO and LUMO respectively designate the electro-donor character (nucleophilic) and the electro-acceptor character (electrophilic) of the molecule. The higher the energy of HOMO orbital is, the more easily the molecule will lose electrons. On the other hand, the lower the energy of this orbital is, the more easily molecule will accept electrons. The formation of the complex results by an exchange of electrons between the two-molecular orbital HOMO of the donor (nucleophile) and LUMO of the acceptor (electrophile). The reaction corresponding to the lowest difference of energy between the two orbital HOMO and LUMO is always favored.

The higher the level of HOMO orbital molecular is, the lower potential of ionization is and the more important its character reduction is [36,37].

The quantitative definition of hardness is strictly correlated to polarizability. A decrease in the gap energy generally leads to easier



Scheme 1. Ultrasound assisted phosphorylation of various structurally *N*-acylaminoalcohols

polarization of the molecule. This descriptor leads to a distinction between the reaction speeds at different sites in the molecule.

3.3.1. Geometry optimization

The optimization of different structures was carried out by Gaussian 09 [38] using B3LYP/6-31G (d) [39,40]. The level of energy HOMO, LUMO and gap were calculated from the optimized structure.

The Fig. 2 show the structures of the three compounds obtained after geometric optimizations in DMSO solvent.

The values of (HOMO, LUMO)level of energy, gap energies, total energy, dipolar moment (μ) and linear polarizability (α_{Tot}) calculated by DFT method using B3LYP/6-31G(d)in gas phase and DMSO solvent thus hydrophobicity coefficient ($\log P$) are reported in Table 2.

The compound **1a** is the most lipophilic and it has the lowest gap. So, it is less stable and more active.

The results of Table 2 show that the gap energy ΔE_{gap} is strictly proportional to the total energy.

3.3.2. Frontier molecular orbital (FMO) analysis

The representation of the frontier molecular orbital HOMO and LUMO for the different compounds studied in gas phase and DMSO solvent is represented in Fig. 3.

3.3.3. Chemical reactivity

Electronegativity, noted χ , is a chemical property that describes the tendency of an atom to attract electrons (or electron density) towards itself. Chemical hardness, noted η , is the resistance to change the electron cloud density of a chemical system, its reciprocal softness, noted S . The electrophilicity index, noted ω , is used to characterize the capacity of a molecule to generate an electron transfer.

The calculated levels of energy of HOMO and LUMO can be used for the calculation of other parameters which informs us about the stability of the molecule such as ionization energy, electron affinity, electronegativity, electronic chemical potential, molecular hardness molecular softness, and electrophilicity index [41–44] using the following equations: Ionization Energy (I) = $-E_{\text{HOMO}}$, Electron Affinity (A) = $-E_{\text{LUMO}}$, Electronegativity (χ) = $-(E_{\text{HOMO}} + E_{\text{LUMO}})/2$, Electronic Chemical Potential (μ) = $-\chi = (E_{\text{HOMO}} + E_{\text{LUMO}})/2$, Chemical Hardness (η) = $(E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}})/2$, Electrophilicity Index (ω) = $\mu^2/2\eta$, molecular softness (S) = $1/\eta$. These different values are indicated in Table 3.

According to the results of Table 3, the compound **1c** has the highest chemical hardness and is more stable.

3.3.4. Vibrational study

The movements of the atoms can be classified into three categories: translation, rotation and vibration. Nowadays, vibrational spectroscopy studies are closely completed by quantum chemistry calculations [45,46]. The coordination of vibrational spectra with calculated quantum descriptor is effective for understanding the fundamental mode of vibration of the compound. Generally,

Table 2

The calculated parameters of different compounds obtained by the B3LYP/6-31G (d) method in gas phase and DMSO solvent.

Descriptors Molecule	Gas phase			DMSO solvent		
	1a	1b	1c	1a	1b	1c
Log P	1,72	1,23	0,91	–	–	–
α_{Tot} (Bohr ³)	216,60	192	181	272	237	224
μ (D)	5,31	6,34	6,14	7,82	10,06	9,46
E_{HOMO} (eV)	- 6,76	- 6,98	- 6,96	- 6,81	- 7,05	- 7,03
E_{LUMO} (eV)	- 0,48	- 0,37	- 0,31	- 0,42	- 0,22	- 0,182
ΔE_{gap} (eV)	6,27	6,61	6,65	6,39	6,84	6,852
E (u.a)	- 1511	- 1398	- 1359	- 1511	- 1398	- 1359

Gaussian 09 is considered as the best computational chemistry software allowing the prediction of energies, molecular structures and vibration frequencies of complex molecular systems and the prediction of their other chemical properties. Vibrational spectra can be very effective tools for the study of organic compounds structures [47–50].

The vibration frequencies were calculated by the method B3LYP/6-31G(d). The principal IR bands are reported in Table 4. The method B3LYP/6-31G(d) gives according to our previous studies. Results are in very good agreement with experience.

3.3.5. Molecular electrostatic potential surface

Electrostatic potential maps, also known as electrostatic potential energy maps, or molecular electrical potential surfaces, are important for drawing drug structures by computer because they have an essential role in the optimization of electrostatic interactions between the protein and the ligand. It shows the charge distributions of molecules in three dimensions. The knowledge of these distributions can be used to explain the reactions of the molecules with each other. The regions of the molecule with negative charge and with positive charge are respectively colored red and colored blue. The green color corresponds to an intermediate potential situated between the two extremes (red and dark blue). The yellow and light blue color split the difference between the medium color (green) and the extremes (red/dark blue). Based on these considerations, oxygen would be affiliated with the red region of the diagram, and nitrogen would be affiliated with the blue region; the phosphorus, carbon and hydrogen fall between these two extremes, phosphorus in the yellow region and the green region for carbon and hydrogen (Fig. 4).

The molecular electrostatic potential's representation of the title compounds shows the high electron density that corresponds to the electrophilic attack is located on the oxygen atom (red region). On the other hand, the analysis of the Mulliken charge in DMSO shows that phosphoryl oxygen atoms have an average charge of -0.547 in **1a**, -0.554 in **1b** and -0.555 in **1c**, while nitrogen amide bear a charge of -0.582 in **1a**, -0.591 in **1b** and -0.592 in **1c**. On the other hand, MESP's reveal one major nucleophilic active center at the proximity of hydrogens atoms linked to nitrogen atom, with a Mulliken charge of 0.349 in **1a**, 0.353 in **1b** and 0.353 in **1c**. They

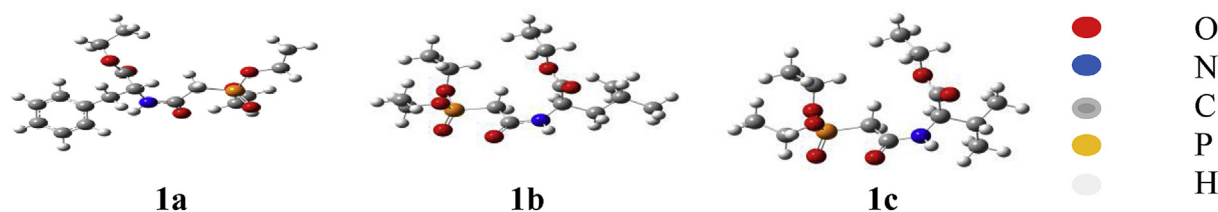


Fig. 2. Optimized structures of **1a**, **1b**, and **1c** obtained at B3LYP/6-31G (d) level in DMSO.

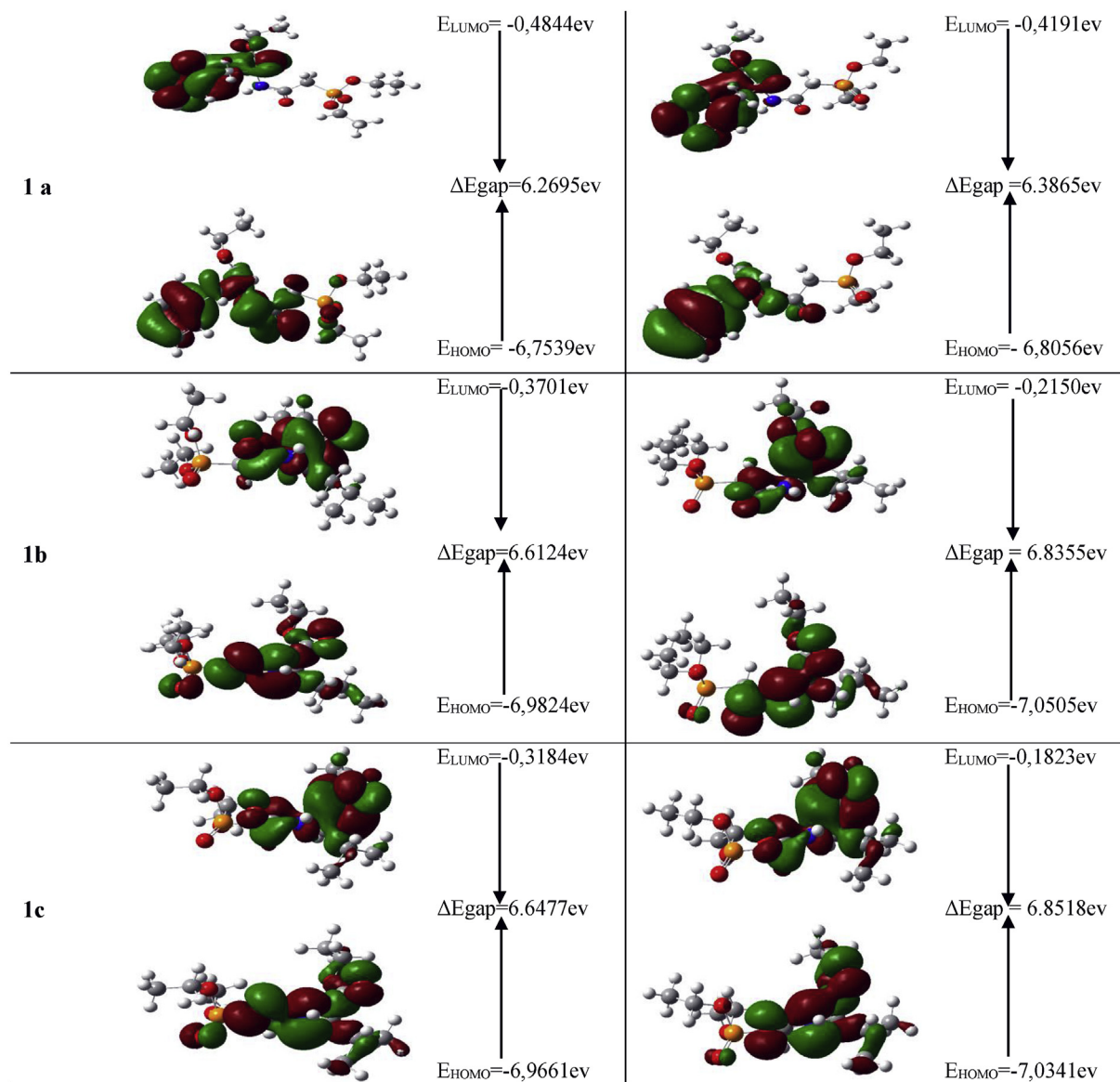


Fig. 3. HOMO, LUMO orbitals and their energy gap (ΔE_{gap}) for 1a, 1b and 1c obtained at the B3LYP/6-31G(d) level using a contour threshold of 0.02 a. u in gas phase and DMSO solvent.

Table 3
Calculated values of chemical hardness, electronegativity, Electronic chemical potential and global values electrophilicity index for the compounds studied by B3LYP/6-31G (d).

	Gas phase					DMSO solvent				
	(η)	(S)	(μ)	(χ)	(ω)	(η)	(S)	(μ)	(χ)	(ω)
1a	3.1347	0.31900	-3.6191	3.6191	2.0892	3.1932	0.3132	-3.6123	3.6123	2.0432
1b	3.3061	0.3025	-3.6762	3.6762	2.0439	3.4177	0.2926	-3.6327	3.6327	1.9306
1c	3.3239	0.3008	-3.6422	3.6422	1.9956	3.4259	0.2919	-3.6082	3.6082	1.9001

Table 4
Principal experimental and theoretical infrared bands (cm^{-1}).

Bond	Experimental bands	Theoretical bands
P=O	1246, 1028	1246, 1050
P-O	977	950
N-H	3452	3550
C-	1099	1075
C=O amide	1671	1750
C=O ester	1740	1850
C=Caromatic	1547	1500

also reveal a second nucleophilic center (oxygen) in all compounds due to the presence of ethoxy group.

4. POM analyses of compounds (1a-1c and CLB)

The analysis of the theoretical toxicity risks for series (1a-1c) using the Osiris program showed that all of series 1a-1c (Table 5) are less toxic than standard clinical drug Chlorambucil (CLB). It also showed that compound 1b can be used as antibiotics with

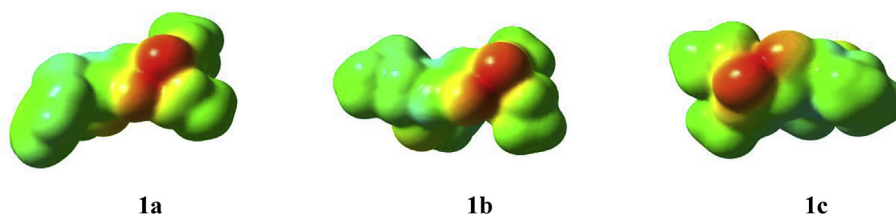


Fig. 4. Molecular electrostatic potential MESP for **1a**, **1b** and **1c** on total density (Isovalue = 0.0004 a. u.).

Table 5
Osiris calculations of toxicity risks of compounds (**1a-1c**).

Compd.	MW	Toxicity Risks ^a				Osiris calculations ^b			
		MUT	TUM	IRRI	REP	cLogP	cLogS	DL	DS
1a	371	+++	+++	+++	+++	1.26	-2.72	-38.70	0.43
1b	323	+++	+++	+++	+++	0.54	-1.99	-39.39	0.46
1c	323	+++	+++	+++	+++	0.49	-2.02	-40.00	0.46
CLB^c	303	-	-	+++	-	3.22	-3.57	-1.23	0.11

Hightly toxic: (-), Slightly toxic: (+), Not toxic: (+++).

^a MUT: Mutagenic, TUM: Tumorigenic, IRRIT: Irritant, RE: Reproductive effective.

^b Sol: Solubility, DL: Druglikeness, DS: Drug-Score.

^c CLB = Chlorambucil.

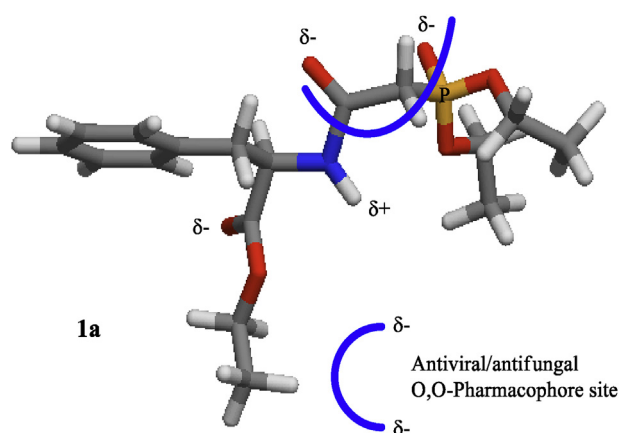


Fig. 5. Identification O,O-pharmacophore sites of compound **1a**.

some pharmacomodulation (DS = 0.46). From the data evaluated in Table 5, the structures are supposed to be non-mutagenic when run through the mutagenicity assessment of the molecular system. As far as irritating and reproductive effects are concerned, all the compounds (**1a-1c**) are at low risk comparable with the used standard drug. The hydrophilicity character of each compound has been expressed in terms of the cLogP value. It has been established that the absorption or permeation is greatly affected by the hydrophilicity (value of cLogP). Accordingly, when cLogP is higher

than 5, the absorption or permeation decreases. On this basis, all of the compounds (**1a-1c**) have cLogP values inside the acceptable criteria. Another crucial parameter was taken into consideration which is related to the geometrical conformation of pharmacophore site [51–57] (Fig. 5), this is because it is flexible for all compounds (**1a-1c**). The absorption, distribution, characteristics and bioactivity were proved to be dependent on the geometrical parameter and the aqueous solubility of each compound.

Further, Table 6 shows that drug-likeness (DL) of the compounds (**1a-1c**) is not in the comparable zone with the used standard drug. We have calculated the overall drug-score (DS) for the compounds (**1a-1c**) and we have compared it with that of standard drug CLB (Chlorambucil). The DS combines drug-likeness, cLogP, cLogS, molecular weight, and toxicity risks in one handy value that may be used to judge the compound's overall ability to qualify for a drug. The reported compounds (**1a-1c**) showed high capacity to excellent DS as compared with the used standard drug CLB (Tables 5 and 6).

5. Conclusion

Three α -amidophosphonates were synthesized in good yields from unusual α -aminoacids via an unusual phosphorylation in the presence of triethylphosphite. The molecular structure of the studied compounds has been optimized using the DFT/B3LYP method and 6–31 G(d) basis set. The atomic charges, molecular electrostatic potential (MEP) map, as well as the HOMO and LUMO level analyses were discussed. Based on hyperpolarizability calculations, compound **1a** is the best candidate for Mulliken applications. On the other hand, the synthesized α -amidophosphonates were evaluated as antitumor agents. The biological data showed that most of the investigated compounds exhibited a moderated cytotoxicity. The bioinformatic POM analyses of the relative cytotoxicity of these derivatives are reported in comparison to Chlorambucil. It seems that series **1a-1c** represent a less cytotoxic activity. On the other hand, series **1a-1c** represent an important antiviral/antifungal O,O-pharmacophore site which needs a separate supplementary antiviral/antifungal screening. These α -amidophosphonates compounds can bring up a great contribution. Who knows? Other hits are waiting for us.

Table 6
Molinspiration calculations of compounds (**1a-1c**) and CLB.

Compd.	Molinspiration calculations ^a				Drug-likeness ^b					
	TPSA	NONH	NV	VOL	GPCRL	ICM	KI	NRL	PI	EI
1a	91	1	0	340	0.15	0.26	-0.17	-0.20	0.68	0.55
1b	91	1	0	319	0.08	0.31	-0.30	-0.21	0.76	0.64
1c	91	1	0	302	-0.05	0.22	-0.30	-0.45	0.62	0.59
CLB^c	41	1	0	269	0.03	-0.09	-0.03	0.19	0.02	0.17

^a TPSA: Total molecular polar surface area; NONH: number of OH...N or O...NH interaction, NV: number of violation of five Lipinsky rules; VOL: volume.

^b GPCRL: GPCR ligand; ICM: Ion channel modulator; KI: Kinase inhibitor; NRL: Nuclear receptor ligand; PI: Protease inhibitor; EI: Enzyme inhibitor.

^c CLB = Chlorambucil.

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Conflicts of interest

All authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements

This work was financially supported by The General Directorate for Scientific Research and Technological Development (DG-RSDT). We thank Pr. Jaques Lebreton from the University of Nantes for his help in the identification for products.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.07.053>.

References

- [1] M.C. Allen, W. Fuhrer, B. Tuck, R. Wade, J.M. Wood, Renin inhibitors. Synthesis of transition-state analogue inhibitors containing phosphorus acid derivatives at the scissile bond, *J. Med. Chem.* 32 (1989) 1652–1661. <https://doi.org/10.1021/jm00127a041>.
- [2] E.K. Baylis, C.D. Campbell, J.G. Dingwall, Aminoalkylphosphonous acids. Part 1. Isosteres of the protein amino acids, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* (1984) 2845–2853. <https://doi.org/10.1039/P19840002845>.
- [3] J. Grembecka, A. Mucha, T. Cierpicki, P. Kafarski, The Most Potent Organophosphorus inhibitors of leucine aminopeptidase. Structure-Based design, chemistry, and activity, *J. Med. Chem.* 46 (2003) 2641–2655. <https://doi.org/10.1021/jm030795v>.
- [4] P. Kafarski, B. Lejczak, V.P. Kukhar, H.R. Hudson, *Aminophosphoric & Aminophosphoric Acids*, John Wiley and Sons., New York, 2000, p. 407 (Chapter 12).
- [5] F.R. Atherton, C.H. Hassall, R.W. Lambert, Synthesis and structure-activity relationships of antibacterial phosphonopeptides incorporating (1-aminoethyl)phosphonic acid and (aminomethyl) phosphonic acid, *J. Med. Chem.* 29 (1986) 29–40. <https://doi.org/10.1021/jm00151a005>.
- [6] E. Alonso, E. Alonso, A. Solis, C. del pozo, Synthesis of N-Alkyl-(α -Aminoalkyl) Phosphine oxides and phosphonic esters as potential HIV-Protease inhibitors, starting from α -aminoacids 2000, 2000, pp. 698–700. Synlett, <https://doi.org/10.1055/s-2000-6615>.
- [7] P. Kafarski, B. Lejczak, Biological activity of aminophosphonic acids, phosphorus sulfur silicon, *Relat. Elem.* 63 (1991) 193–215. <https://doi.org/10.1080/10426509108029443>.
- [8] W.S. Liu, C.J. Rogers, A.J. Fischer, M.D. Toney, Aminophosphonate inhibitors of dialkylglycine decarboxylase: Structural basis for slow binding inhibition, *Biochemistry* 41 (2002) 12320–12328. <https://doi.org/10.1021/bi026318g>.
- [9] M.K. Awad, M.F. Abdel-Aal, F.M. Atlam, H.A. Hekal, Synthesis of new α -amino phosphonates containing 3 – amino – 4(3H) quinazolinone moiety as anticancer and antimicrobial agents: DFT, NBO, and vibrational studies, *Curr. Org. Chem.* 15 (2018) 286–296. <https://doi.org/10.2174/157017941466617070314629>.
- [10] B. Lejczak, P. Kafarski, H. Sztajer, P. Mastalerz, Antibacterial activity of phosphono dipeptides related to alafosfalin, *J. Med. Chem.* 29 (1986) 2212–2217. <https://doi.org/10.1021/jm00161a014>.
- [11] J. Huang, R. Chen, An overview of recent advances on the synthesis and biological activity of α -aminophosphonic acid derivatives, *Heteroat. Chem.* 11 (2000) 480–492. [https://doi.org/10.1002/1098-1071\(2000\)11:7<480::AID-HC6>3.0.CO;2-J](https://doi.org/10.1002/1098-1071(2000)11:7<480::AID-HC6>3.0.CO;2-J).
- [12] E. Bakuniak, I. Bakuniak, B. Borucka, J. Ostrowski, Further studies on biological activity of aminophosphonates structurally related to N-(phosphonomethyl) glycine, *J. Environ. Sci. Health. B* 18 (1983) 485–496. <https://doi.org/10.1080/03601238309372383>.
- [13] T. Chen, P. Shen, Y.J. Li, H.W. He, Synthesis and herbicidal activity of O,O-dialkyl phenoxy acetoxyalkyl phosphonates containing fluorine, *J. Fluorine Chem.* 127 (2006) 291–295. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2005.11.013>.
- [14] J.W. Huber III, W.F. Gilmore, Optically active α -aminophosphonic acids from ureidophosphonates, *Tetrahedron Lett.* 33 (1979) 3049–3052. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)95316-X](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)95316-X).
- [15] G. Castelot-Deliencourt, E. Roger, X. Pannecoucke, J.C. Quiron, Diastereoselective synthesis of chiral amidophosphonates by 1,5-asymmetric induction, *Eur. J. Org. Chem.* 23 (2001) 3031–3038. [https://doi.org/10.1002/1099-0690\(200108\)2001](https://doi.org/10.1002/1099-0690(200108)2001).
- [16] M.H. Chen, Z. Chen, B.A. Song, P.S. Bhadury, S. Yang, X.J. Cai, D.Y. Hu, W. Xue, Zeng, Synthesis and antiviral activities of chiral thiourea derivatives containing α -aminophosphonate moiety, *J. Agric. Food Chem.* 57 (2009) 1383–1388. <https://doi.org/10.1021/jf803215t>.
- [17] D. Liotta, *Advances in Molecular Modeling*, JAI Press, 1988.
- [18] J. Debord, Introduction à la modélisation moléculaire, 2004, pp. 37–41.
- [19] L. Ouksel, S. Chafaa, R. Bourzami, N. Hamdouni, M. Sebais, N. Chafai, Crystal structure, vibrational, spectral investigation, quantum chemical DFT calculations and thermal behavior of Diethyl [hydroxy (phenyl) methyl] phosphonate, *J. Mol. Struct.* 1144 (2017) 389–395. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.05.029>.
- [20] A. Hellal, S. Chafaa, N. Chafai, L. Touafri, Synthesis, antibacterial screening and DFT studies of series of α -aminophosphonates derivatives from aminophenols, *J. Mol. Struct.* 1134 (2017) 217–225. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2016.12.079>.
- [21] J. Sauer, Structure and reactivity of zeolite catalysts: Atomistic modeling using *ab initio* techniques, *Stud. Surf. Sci. Catal.* 84 (1994) 2039–2057. [https://doi.org/10.1016/S0167-2991\(08\)63765-9](https://doi.org/10.1016/S0167-2991(08)63765-9).
- [22] H. Eyring, The energy of activation for bimolecular reactions involving hydrogen and the halogens, according to the quantum mechanics, *J. Am. Chem. Soc.* 53 (1931) 2537–2549. <https://doi.org/10.1021/ja01358a014>.
- [23] H. Eyring, The activated complex and the absolute rate of chemical reactions, *Chem. Rev.* 17 (1935) 65–77. <https://doi.org/10.1021/cr60056a006>.
- [24] K. Fukui, Theory of Orientation and Stereoselection, Springer, 1975.
- [25] K. Fukui, T. Yonezawa, H. Shingu, A molecular orbital theory of reactivity in aromatic hydrocarbons, *J. Chem. Phys.* 20 (1952) 722–725. <https://doi.org/10.1063/1.1700523>.
- [26] R.G. Pearson, Hard and Soft acids and Bases, *J. Am. Chem. Soc.* 85 (1963) 3533–3539. <https://doi.org/10.1021/ja00905a001>.
- [27] R. Pearson, Hard and Soft acids and Bases, HSAB, Part I, *J. Chem. Educ.* 45 (1968) 581–587. <https://doi.org/10.1021/ed045p581>.
- [28] G. Klopman, Chemical reactivity and the concept of charge-and frontier controlled reactions, *J. Am. Chem. Soc.* 90 (1968) 223–234. <https://doi.org/10.1021/ja01004a002>.
- [29] A.L. Niles, R.A. Moravec, T.L. Riss, Update on in vitro cytotoxicity assays for drug development, *Expert Opin. Drug Discov.* 3 (2008) 655–669. <https://doi.org/10.1517/17460441.3.6.655>.
- [30] J. Hatok, E. Babusikova, T. Matakova, D. Mistuna, D. Dobrota, P. Racay, In vitro assays for the evaluation of drug resistance in tumor cells, *Clin. Exp. Med.* 9 (2009) 1–7. <https://doi.org/10.1007/s120238-008-0011-3>.
- [31] A. Bouzina, B. Belhani, N. E. Aouf, M. Berredjem, A novel, rapid and green method of phosphorylation under ultrasound irradiation and catalyst free conditions, *RSC Adv.* 5 (2015) 46272–46275. <https://doi.org/10.1039/C5RA06380A>.
- [32] A. Saib, H. Berrebah, M. Berredjem, M.R. Djebar, Cytotoxic study of three derivatives amidophosphonates on alternative cellular model: *Paramecium tetraurelia*, *Toxicol. Res.* 3 (2014) 395–399. <https://doi.org/10.1039/C4TX00033A>.
- [33] L.S. Guezane, M. Berredjem, N.E. Aouf, Efficient method for the synthesis of α -amidophosphonates via the michaelis-arbuzov reaction, phosphorus, sulfur, silicon, *relat. Elements* 187 (2012) 762–768. <https://doi.org/10.1080/10426507.2011.645173>.
- [34] D. Wang, S.J. Lippard, Cellular processing of platinum anticancer drugs, *Nat. Rev. Drug Discov.* 4 (2005) 307–320. <https://doi.org/10.1038/nrd1691>.
- [35] F. Muggia, Platinum compounds 30 years after the introduction of cisplatin: Implications for the treatment of ovarian cancer, *Gynecol. Oncol.* 112 (2009) 275–281. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.09.034>.
- [36] O. Dangles, Propriétés chimiques des polyphénols, Les polyphénols en agro-alimentaire, TEC&DO, Paris, 2006, pp. 29–54.
- [37] R.C.T. Ghiotto, F.C. Lavarda, F.J.B. Ferreira, Antioxidant activity of flavonols, *Int. J. Quantum Chem.* 97 (2004) 949–952. <https://doi.org/10.1002/qua.10798>.
- [38] M.J. Frisch, *Gaussian-09 Revision A.02*, Gaussian Inc, Wallingford CT, 2009.
- [39] A.D. Becke, Density-functional thermochemistry III. The role of exact exchange, *J. Chem. Phys.* 98 (1993) 5648–5652. <https://doi.org/10.1063/1.464913>.
- [40] M.M. Francl, W.J. Pietro, W.J. Hehre, J.S. Binkley, M.S. Gordon, D.J. De Fries, J.A. Pople, Self-consistent molecular orbital methods. Xxiii. A polarization-type basis set for second-row elements, *J. Chem. Phys.* 77 (1982) 3654–3665. <https://doi.org/10.1063/1.444267>.
- [41] P. Senet, Chemical hardnesses of atoms and molecules from frontier orbitals, *Chem. Phys. Lett.* 275 (1997) 527–532. [https://doi.org/10.1016/S0009-2614\(97\)00799-9](https://doi.org/10.1016/S0009-2614(97)00799-9).
- [42] R.G. Parr, R.G. Pearson, Absolute hardness: Companion parameter to absolute electronegativity, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 7512–7516. <https://doi.org/10.1021/ja00364a005>.
- [43] L. Pauling, *The Nature of the Chemical Bond*, Cornell University Press, Ithaca, NY, USA, 1960.
- [44] W. Boufas, N. Dupont, M. Berredjem, K. Berrezag, I. Bechecker, H. Berredjem, N.E. Aouf, Synthesis and antibacterial activity of sulfonamides. SAR and DFT studies, *J. Mol. Struct.* 1074 (2014) 180–185. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2014.05.066>.
- [45] E.B. Wilson, *Molecular Vibrations: The Theory of Infrared and Raman Vibrational Spectra*, Courier Dover Publications, 1955.
- [46] X. Zhou, L. Wang, P. Qin, Free vibration of micro- and nano-shells based on modified couple stress theory, *J. Comput. Theor. Nanosci.* 9 (2012) 814–818. <https://doi.org/10.1166/jctn.2012.2101>.
- [47] S. Jia, Z. Mo, Y. Dai, X. Zhang, H. Yang, Y. Qi, Computational study on the

- conformation and vibration frequencies of β -Sheet of ϵ -Polylysine in vacuum, *Int. J. Mol. Sci.* 10 (2009) 3358–3370. <https://doi.org/10.3390/ijms10083358>.
- [48] J.S. Singh, FT-IR and Raman spectra, *ab initio* and density functional computations of the vibrational spectra, molecular geometries and atomic charges of uracil and 5-methyluracil (thymine), *Spectrochim. Acta A. Mol. Biomol. Spectrosc.* 137 (2015) 625–640. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2014.08.060>.
- [49] M.K. Murali, V. Balchandranb, F.T.-I.R., FT-Raman, DFT structure, vibrational frequency analysis and Mulliken charges of 2-chlorophenylisothiocyanate, *Indian J. Pure Appl. Phys.* 50 (2012) 19–25.
- [50] S. Bouzakraoui, H. Zgou, S.M. Bouzzine, R. Augusta Dasilva, J.P. Lère-Porte, F. Serein-Spirau, K. Alimi, M. Hamidi, M. Bouachrine, Synthesis and theoretical study of a new conjugated copolymer based on Thiophene and Phenylene, *Phys. Chem. News* 51 (2010) 111–121.
- [51] Z. Hakkou, A. Maciuk, V. Leblais, N.E. Bouanani, H. Mekhfi, M. Bnouham, M. Aziz, A. Ziyat, A. Rauf, T. Ben Hadda, U. Shaheen, S. Patel, R. Fischmeister, A. Legssyer, Antihypertensive and vasodilator effects of methanolic extract of *Inulaviscosa*: Biological evaluation and POM analysis of cynarin, chlorogenic acid as potential hypertensive, *Biomed. Pharmacother.* 93 (2017) 62–69. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.06.015>.
- [52] Y.N. Mabkhot, F. Alatibi, N. El-sayed, S. Al-Showiman, N. Kheder, A. Wadood, A. Rauf, S. Bawazeer, T. Ben Hadda, Antimicrobial Activity of Some Novel Armed Thiophene Derivatives and Petra/Osiris/Molinspiration (POM) Analyses, *Molecules* vol. 21 (2016) 222–238. <https://doi.org/10.3390/molecules21020222>.
- [53] Y.N. Mabkhot, M. Arfan, H. Zgou, Z.K. Genc, M. Genc, A. Rauf, S. Bawazeer, T. Ben Hadda, How to improve antifungal bioactivity: POM and DFT study of some chiral amides derivatives of diacetyl-L-tartaric acid and amines, *Res. Chem. Intermed.* 42 (2016) 8055–8068. <https://doi.org/10.1007/s11164-016-2578-8>.
- [54] A. Rauf, G. Uddin, B.S. Siddiqui, H. Khan, M. Rehman, I. Warad, T. Ben Hadda, S. Patel, A. Khan, U. Farooq, POM analysis of phytotoxic agents from *pistacia integerrima* stewart, *Curr. Bioact. Compd.* 11 (2015) 231–238. <https://doi.org/10.2174/1573407211666151012191902>.
- [55] Z. Sajid, M. Ahmad, S. Aslam, U.A. Ashfaq, A.F. Zahoor, F.A. Saddique, M. Parvez, A. Hameed, S. Sultan, H. Zgou, T. Ben Hadda, Novel armed pyrazolobenzothiazine derivatives: Synthesis, X-ray crystal structure and POM analyses of biological activity against drug resistant clinical isolate of *staphylococcus aureus*, *Pharm. Chem.* 50 (2016) 172–180. <https://doi.org/10.1007/s11094-016-1417-y>.
- [56] T. Ben Hadda, Z.K. Genc, V.H. Masand, N. Nebbache, I. Warad, S. Jodeh, M. Genc, Y.N. Mabkhot, A. Barakat, H. Salgado-Zamora, Computational POM and DFT evaluation of experimental *in-vitro* cancer inhibition of staurosporine-ruthenium(II) complexes: The power force of organometallics in drug design, *Acta Chim. Slov.* 62 (2015) 679–688. <https://doi.org/10.17344/acs.2015.1357>.
- [57] K. Hatzade, J. Sheikh, V. Taille, A. Ghatole, V. Ingle, M. Genc, S. Lahsasni, T. Ben Hadda, Antimicrobial/antioxidant activity and POM analyses of novel 7-O- β -D-glucopyranosyloxy-3-(4,5-disubstituted imidazole-2-yl)-4H-chromen-4-ones, *Med. Chem. Res.* 24 (2015) 2679–2693. <https://doi.org/10.1007/s00044-015-1326-8>.

DFT Study, POM Analyses and Molecular Docking of Novel Oxazaphosphinanes: Identification of Antifungal Pharmacophore Site

Khadidja Otmane Rachedi¹, Rania Bahadi¹, Mohamed Aissaoui¹, Taibi Ben Hadda^{2,3}, Billel Belhani¹, Abdeslem Bouzina¹, and Malika Berredjem^{1,*}

¹Laboratory of Applied Organic Chemistry LCOA, Synthesis of Biomolecules and Molecular Modeling Group, Badji-Mokhtar - Annaba University, Box 12, 23000 Annaba, Algeria

²Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Umm Al-Qura University, Makkah Almukarramah, Saudi Arabia

³Laboratoire de Chimie des Matériaux, FSO, Université Mohammed 1er, Oujda 60000, Morocco

* Corresponding author:

email: malika.berredjem@univ-annaba.org

Received: May 29, 2019

Accepted: July 21, 2019

DOI: 10.22146/ijc.46375

Abstract: A computational Petra/Osiris/Molinspiration/DFT(POM/DFT) based model has been developed for the identification of physico-chemical parameters governing the bioactivity of series of oxazaphosphinanes derivatives **1a-1f** containing potential antifungal O,N-pharmacophore. A molecular docking study was performed in order to evaluate synthesized compounds, their possible antifungal properties, and their interactions in the binding site. Molecular docking studies revealed that the compounds **1a-1f** have the potential to become lead molecules in the drug discovery process. The six compounds **1a-1f** analyzed here were previously synthesized by our group.

Keywords: oxazaphosphinane; DFT; Petra/Osiris/Molinspiration (POM) analyses; molecular docking

INTRODUCTION

The 6-membered P-heterocycles have attracted considerable attention from the scientific community because of their wide biological activities spectrum [1]. Examples cited in the literature include oxazaphosphinanes **1** with antiproliferative properties [2-3], azaphosphinane **2**, which has been shown to be effective as a biodegradable insecticide [4], and antitumoral [5-6] as alkylating agent drugs such as cyclophosphamide and ifosfamide **5**, **6**.

Research teams have described the synthesis of a series of oxazaphosphinane **3**, an analog of hydroxybupropion, which has been evaluated as an antidepressant agent [7]. In the past 20 years, significant effort has been devoted to the synthesis of a particular family of organophosphorus compounds: such as **4** [8] and (\pm)-2-aryl-3,3,5,5-tetramethyl-[1,4,2]-oxazaphosphinanes **7** [6].

Among methods used of quantum mechanics, density functional theory (DFT) methods that have been

widely used in many studies because of the smaller computational resources needed to describe very large systems. Specially, they have been found to be efficient in the description of systems dominated by hydrogen bonding interactions [9].

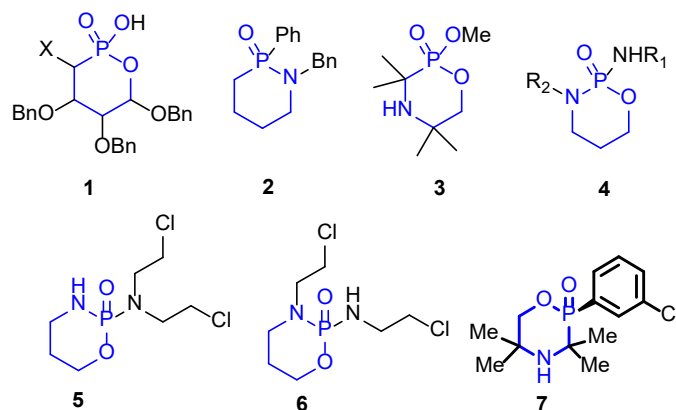


Fig 1. Examples of important bioactive oxazaphosphinanes and their derivatives

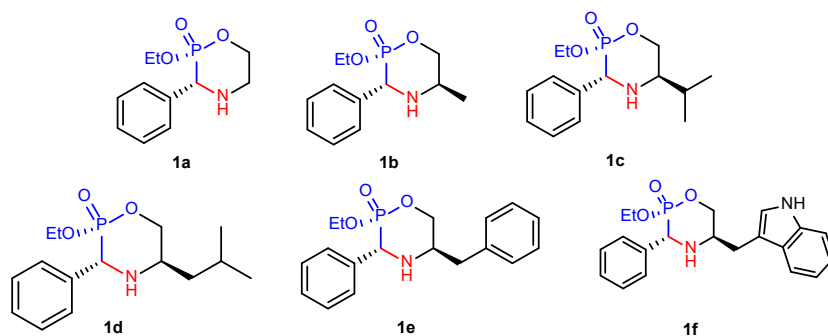


Fig 2. Chemical structure of studied compounds

Recently, DFT has been accepted by the quantum chemistry community as a cost-effective approach for the computation of molecular structure, vibration frequencies, and energies of chemical reactions. Many studies have shown that molecular modeling has had a profound effect on procedure modeling through a better understanding of the fundamental physical and chemical interactions, through forming the basis for predicting physico-chemical properties of molecules that are difficult to calculate using experimental procedures [10].

The most important orbitals in determining chemical reactivity are the highest occupied molecular orbital (HOMO) and the lowest unoccupied molecular orbital (LUMO). The energy difference between the HOMO and LUMO, means the band gap, can sometimes be useful to measure of the molecule excitability, the smaller energy, the more easily it will be excited [11-14]. In the past few years, there have been some theoretical studies of oxazaphosphinane using molecular modeling [15-16].

The aim of our work is the theoretical study of reactivity and to determine energies, dipole moments and vibrational study of six novel oxazaphosphinanes [17] (Fig. 2), using the density functional theory method (DFT). POM (Petra/Osiris/Molinspiration) analyses have been executed with the aim of evaluating the performance of physico-chemical properties of tested compounds. As a result, an antifungal *O,N*-pharmacophore site is identified. A docking study was carried out to achieve the interaction on the active site.

■ COMPUTATIONAL METHODS

The studied compounds were optimized with DFT by program package GAUSSIAN 09 using the B3LYP/6-

31G(d) method. The B3LYP density functional method is one of the most commonly Hybrid functional used, which stands for Becke, 3 parameters, Lee-Yang-Parr [18]. We employed well established *in silico* tools POM Osiris, Petra, and Molinspiration, validated with about 7000 drug molecules available in databases [19].

The inaugural molecular docking program, DOCK, developed by Kuntz and co-workers, has a long history of new advances and accomplishments in the field of structure-based design. We briefly present methods for preparing the system and performing pose reproduction experiments in the program DOCK. First, the molecular surface of the receptor absent hydrogen atoms and the ligand was determined using the DMS [20] program, then, the DOCK accessory programs sphgen [21] and show box were used to generate spheres and box within the ligand binding site. The DOCK accessory program GRID [22] was used to precompute energy interactions between a dummy probe atom and all receptor atoms on a 0.3 Å resolution grid within the box. Finally, for pose reproduction experiments, the ligands were treated as flexible based on the FLX protocol (standard flexible docking) by Mukherjee et al. [23].

■ RESULTS AND DISCUSSION

DFT Studies

The molecular geometry of oxazaphosphinanes and the nature of their substituents are often correlated with their stability and their reactivity. In order to specify the relationship between the experimental results of the activities with the structure of the molecules and to evaluate this relationship, theoretical studies were carried out by molecular modeling. Thus, modeling

gives some important and necessary information on the structure and reactivity of oxazaphosphinane.

Geometry optimization

The optimization of different structures has been obtained by Gaussian 09 [24] using the B3LYP/6-31G(d) [25-26] method. The optimized geometries were used to calculate the level of energy HOMO, LUMO, and gap. The structures of the six compounds obtained after geometric optimizations in the DMSO solvent are shown in Fig. 3.

The values of hydrophobicity coefficient (log P) thus energetic levels of the (HOMO, LUMO), gap energies, total energy, dipolar moment (μ) and linear polarizability

(α_{Tot}) calculated by DFT method using B3LYP/6-31G(d) in the gas phase and DMSO solvent are presented in Table 1.

The compound **1e** has the highest gap energy in both gas phase and DMSO; it is more stable and less active. In the gas phase, **1a** is the more active compound, while in the DMSO solvent, the more active compound is **1f**. The results in Table 1 show that the gap energy (ΔE_{gap}) is inversely proportional to the dipolar moment.

Chemical reactivity

In order to understand the activities of titled compounds, the conceptual density functional theory (DFT) was employed to obtain the chemical reactivity

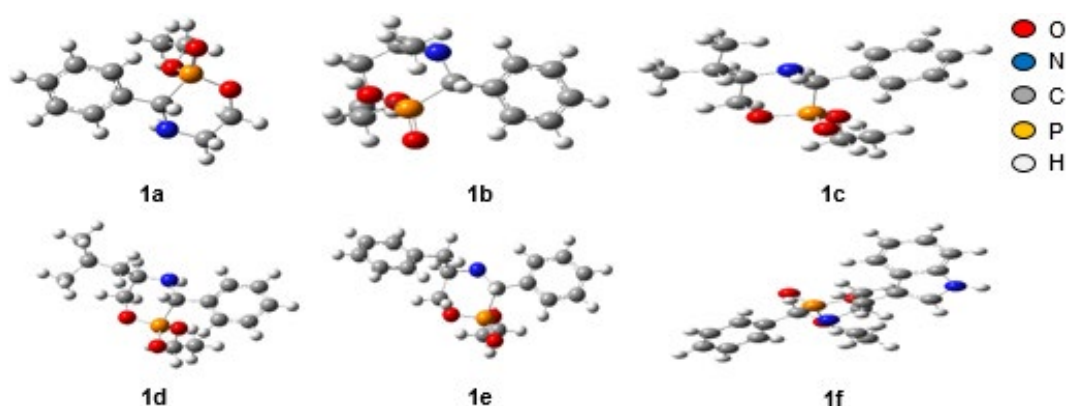


Fig 3. Optimized structures of titled compounds obtained at B3LYP/6-31G(d) level in DMSO

Table 1. The calculated parameters of compounds **1a-1f** obtained by the B3LYP/6-31G(d) method in the gas phase and DMSO solvent

Descriptors	Gas phase					
	1a	1b	1c	1d	1e	1f
Log p	1.87	2.29	3.16	3.84	3.97	3.28
α_{Tot} (Bohr ³)	141.33	151.78	173.78	185.18	211.95	239.34
μ (D)	4.0263	3.9571	3.9546	3.9755	2.7887	6.9136
E_{HOMO} (eV)	-6.41399	-6.42216	-6.40964	-6.40175	-6.54788	-6.23957
E_{LUMO} (eV)	-1.37717	-1.34179	-1.32792	-1.33227	-0.69688	-0.86342
ΔE_{gap} (eV)	5.03683	5.08037	5.08173	5.06948	5.85099	5.37615
E (u.a)	-1050.634	-1089.9483	-1168.573	-1207.884	-1320.994	-1452.557
Descriptors	DMSO					
	1a	1b	1c	1d	1e	1f
α_{Tot} (Bohr ³)	182.41	196.09	224.11	237.84	272.91	313.01
μ (D)	5.8327	5.8691	5.7702	5.8942	4.5032	10.0717
E_{HOMO} (eV)	-6.64230	-6.64067	-6.64012	-6.64203	-6.59033	-6.27278
E_{LUMO} (eV)	-1.59704	-1.57799	-1.57173	-1.57363	-1.30506	-3.10917
ΔE_{gap} (eV)	5.04526	5.06268	5.06839	5.06839	5.28527	3.16360
E (u.a)	-1050.648	-1089.962	-1168.587	-1207.898	-1321.008	-1452.577

descriptors, using the HOMO's and the LUMO's energy level (Fig. 4).

Electronegativity, noted χ , is a chemical property that describes the ability of an atom to attract a shared pair of electrons (or electron density) towards itself [27]. Chemical hardness [28], noted η , is a measure of the resistance to change the electron cloud density of the chemical system, its reciprocal softness, noted S . The

electrophilicity index, noted ω , is used to measure the stabilization in energy when the system acquires an additional electronic charge from the environment [29]. These different values are illustrated in Table 2.

Table 2 shows the reactivities of the new molecules. According to this, the compound **1e** has the highest chemical hardness and is more stable. In addition, the most active compound is **1a** in the gas phase and **1f** in

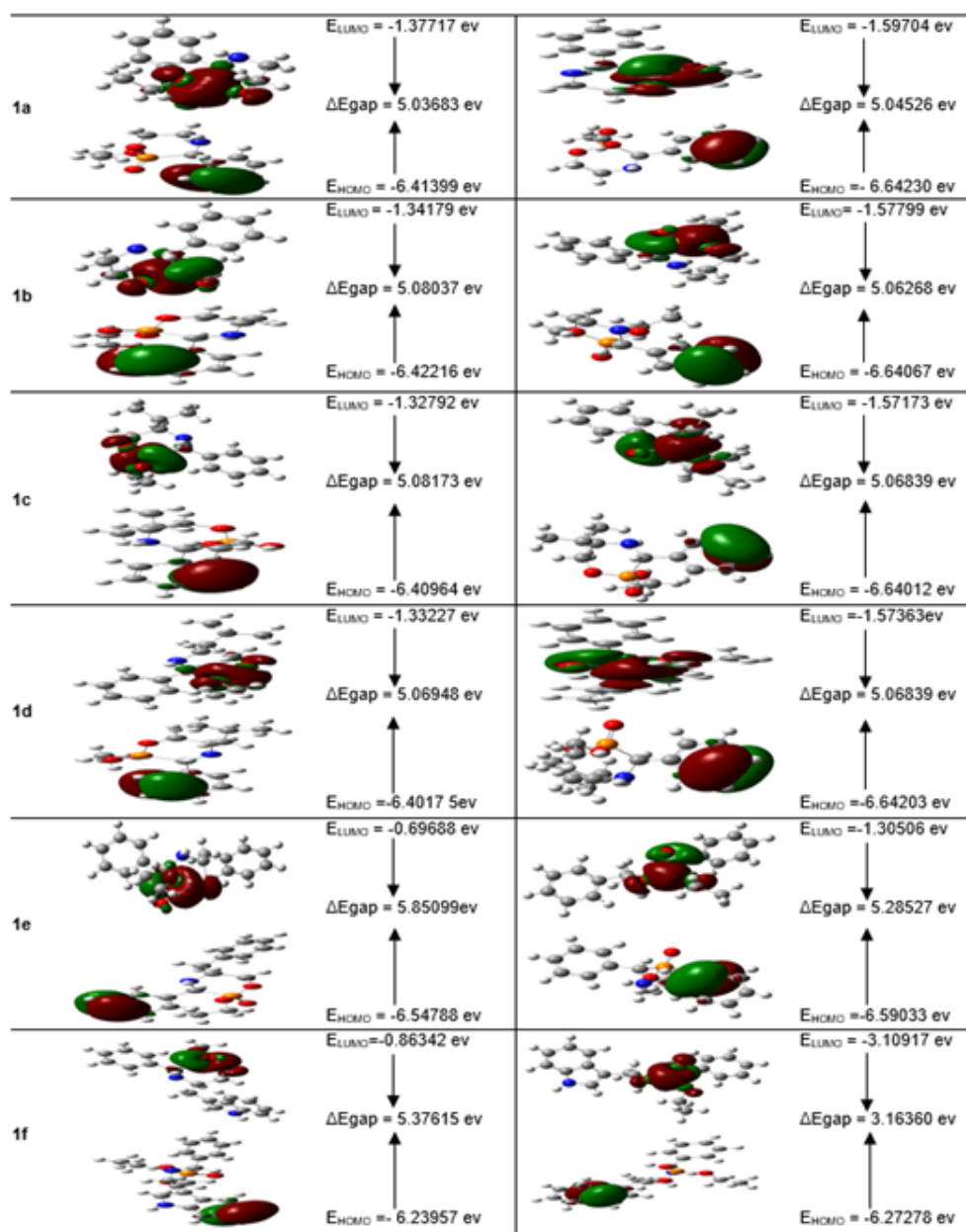


Fig 4. HOMO, LUMO orbitals and their energy gap (ΔE_{gap}) for **1a-1f** obtained at the B3LYP/6-31G(d) level using a contour threshold of 0.02 a.u. in the gas phase and DMSO solvent

Table 2. Calculated values of chemical hardness, electronegativity, Electronic chemical potential, and global values electrophilicity index for the compounds studied by B3LYP/6-31G(d)

	Gas phase					DMSO				
	η	s	μ	χ	ω	η	s	μ	χ	ω
1a	2.5198	0.3969	-3.8967	3.8967	3.0123	2.5226	0.3964	-4.1198	4.1198	3.3633
1b	2.5415	0.3935	-3.8831	3.8831	2.9660	2.5306	0.3952	-4.1089	4.1089	3.3361
1c	2.5415	0.3934	-3.8695	3.8695	2.9443	2.5334	0.3947	-4.1062	4.1062	3.3252
1d	2.5361	0.3943	-3.8667	3.8667	2.9497	2.5334	0.3947	-4.1089	4.1089	3.3307
1e	2.9252	0.3419	-3.6218	3.6218	2.2422	2.6422	0.3785	-3.9483	3.9484	2.9497
1f	2.6885	0.3720	-3.5511	3.5511	2.3456	1.5810	0.6325	-4.6912	4.6912	6.9552

DMSO. In the gas phase, the compound **1a** has the highest ω and μ values, so it is the most susceptible molecule to nucleophilic attack.

Molecular electrostatic potential surface

The electrostatic potential maps are the energy of interaction of a positive charge (an electrophile) with the nuclei and electrons of a molecule. Negative electrostatic potentials indicate probable initial sites for the electrophilic attack. Enough small value of the electron density gives overall molecular size and shape. The electrostatic potential can be mapped onto a particular value of the total electron density by using color to represent the value of the potential. The regions of the molecule with negative values of the electrostatic potential are indicated by red color, while color blue indicates positive values of the potential. The green color corresponds to an intermediate potential situated between the two extremes (red and dark blue). The yellow and light blue color split the difference between the medium color (green) and the extremes (red/dark blue).

Based on these considerations, oxygen would be related with the red region of the diagram, and nitrogen would be found with the blue region; the phosphorus, carbon, and hydrogen situated between these two extremes, phosphorus in the yellow region and the green region for carbon and hydrogen (Fig. 5).

The molecular electrostatic potential's representation of title compounds that the oxygen atom (red region) presents the electrophilic attack site with high electron density; furthermore, analysis of the NBO charge in DMSO shows that phosphonyl oxygen atoms have an average charge of -0.871 in all compounds except in **1e** -0.864 and

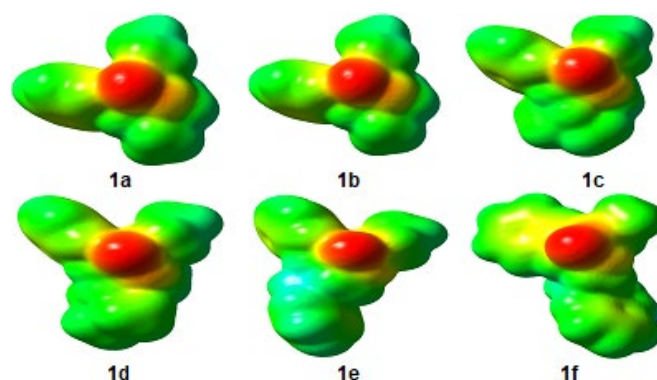


Fig 5. Molecular electrostatic potential MESP for titled compounds on total density (Isovalue = 0.0004 a.u)

-0.869 in **1f**, as well as nitrogen amide, carried a charge of -0.699 in **1a**, -0.704 in **1b**, -0.703 in **1c**, -0.702 in **1d**, -0.702 in **1e** and an average charge of -0.629 in **1f**. On the other hand, MESP shows one major nucleophilic active centers at the proximity of hydrogens atoms related to nitrogen atom, with a NBO charge of 0.399 in **1a**, 0.401 in **1b**, 0.403 in **1c**, 0.401 in **1d**, 0.409 in **1e** and an average charge of 0.428 in **1f**, and another nucleophilic center in all compounds due to the presence of ethoxy group.

POM Analyses of Compounds (1a-1f)

For a molecule to be a potential drug, besides having a good biological activity, it must have good pharmacokinetic properties in human biological systems. To access the pharmacokinetic profile of the tested compounds, we employed Petra/Osiris/Molinspiration (POM) analyses. The results of theoretical toxicity risks of compounds **1a-1f**, which are calculated with the aid of the Petra/Osiris/Molinspiration (POM) program are shown in Table 3 [30-32]. Our findings reveal that all

synthesized compounds **1a-1f**, are not toxic and can be utilized as therapeutic agents.

Interestingly **1b** deserves pharmacomodulation (DS = 47%). The hydrophilicity character of each compound has been calculated. All of the compounds (**1a-1f**) have accepted *cLogP* values (*cLogP* < 3). The geometrical conformation of pharmacophore site is taken into consideration (Fig. 6). This is because it is flexible for all compounds (**1a-1f**). The absorption, distribution, characteristics, and bioactivity were proved to be dependent on the geometrical parameter and the aqueous solubility of each compound.

On the other hand, drug-likeness (DL) of (**1a-1f**) is not in the comparable zone with the used standard drug. The compounds (**1a-1f**) showed a high capacity to excellent DS as compared with **Ifosfamide** (Table 3).

Topological polar surface area (TPSA), i.e., surface belonging to polar atoms and molecular weight, is the descriptors that correlate with passive molecular transport through membranes that allow prediction of the route of transport of drugs through the barrier membranes the intestine and blood-brain barrier (BBB). All tested compounds have no violation of Lipinski rules (NV = 0). Prediction results of compounds (**1a-1f**) with molecular properties (GPCRL, ICM and enzyme inhibitors) are recorded in Table 4.

Molecular Docking Study

From the previous results of the POM program, and with the aim of achieving the interaction on the active site, a docking study was carried out. Computer-based

molecular docking can facilitate the early stages of drug discovery through systematic prescreening of ligands (i.e., small molecules) for shape and energetic compatibility with a receptor (i.e., protein) prior to experimental evaluation [33-35]. Recently, small chemical ligands have been reported to inhibit cytochrome P450 sterol 14 α -demethylase in a wide spectrum of fungal species [36-38]. To understand the mechanism of action and antifungal activity of our synthesized analogues, molecular docking studies were employed using the crystal structure of human cytochrome P450 2E1 that was picked from the Protein Data Bank (CYP2E1; pdb code: 3e4e) (<http://www.rcsb.org/pdb>). The protein was processed, optimized, and minimized by using the protein preparation wizard of Schrodinger Suite by applying OPLS3 force field [39].

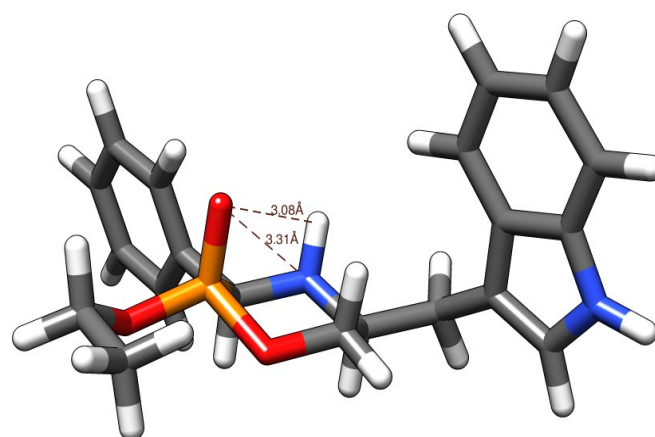


Fig 6. Identification antifungal *O, N*-pharmacophore site of compound **1f**

Table 3. Osiris calculations of toxicity risks of compounds (**1a-1f**)

Compounds	MW	Toxicity Risks ^[a]				Osiris calculations ^[b]			
		MUT	TUM	IRRI	REP	<i>cLogP</i>	<i>cLogS</i>	DL	DS
1a	241	■	■	■	■	1.01	-1.93	-30.92	0.47
1b	255	■	■	■	■	1.34	-2.31	-29.71	0.47
1c	283	■	■	■	■	2.01	-2.74	-31.38	0.45
1d	297	■	■	■	■	2.46	-3.01	-30.71	0.43
1e	331	■	■	■	■	2.78	-3.44	-30.32	0.41
1f	370	■	■	■	■	2.82	-3.98	-29.06	0.38
Ifosfamide(Holoxan®)	260	■	■	■	■	1.06	-1.89	-10,7	0.1

Highly toxic ■, Slightly toxic ■, Not toxic ■;

^[a]MUT: Mutagenic, TUM: Tumorigenic, IRRIT: Irritant, RE: Reproductive effective. ^[b]Sol: Solubility, DL: Druglikness, DS: Drug-Score

Table 4. Molinspiration calculations of compounds (**1a-1f**)

Compounds	Molinspiration calculations ^[a]				Drug-likeness ^[b]					
	TPSA	NONH	NV	VOL	GPCRL	ICM	KI	NRL	PI	EI
1a	48	1	0	216	-0.62	0.39	-0.64	-0.90	0.04	0.26
1b	48	1	0	232	-0.52	0.25	-0.69	-0.86	0.06	0.27
1c	48	1	0	266	-0.34	0.18	0.50	-0.68	0.34	0.32
1d	48	1	0	282	-0.22	0.21	-0.44	-0.43	0.46	0.37
1e	48	1	0	304	-0.04	0.31	-0.19	-0.39	0.45	0.36
1f	63	1	0	333	0.15	0.37	0.04	-0.35	0.45	0.41
Ifosfamide(Holoxan®)	42	1	0	209	-0.71	-0.45	-0.65	-1.02	-0.29	0.55

^[a]TPSA: Total molecular polar surface area; NONH: number of OH---N or O---NH interaction, NV: number of violation of five Lipinsky rules; VOL: volume. ^[b]GPCRL: GPCR ligand; ICM: Ion channel modulator; KI: Kinase inhibitor; NRL: Nuclear receptor ligand; PI: Protease inhibitor; EI: Enzyme inhibitor

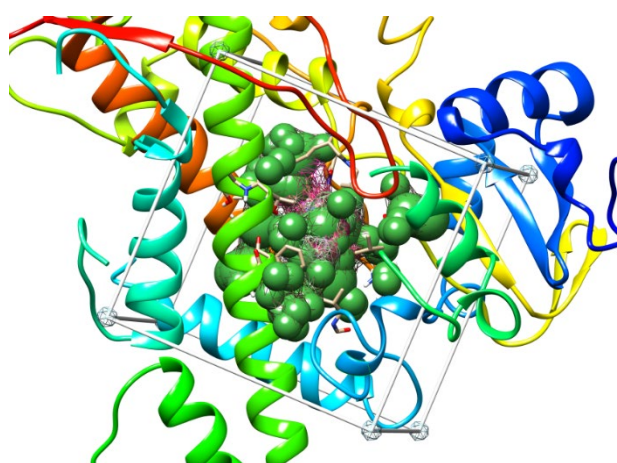
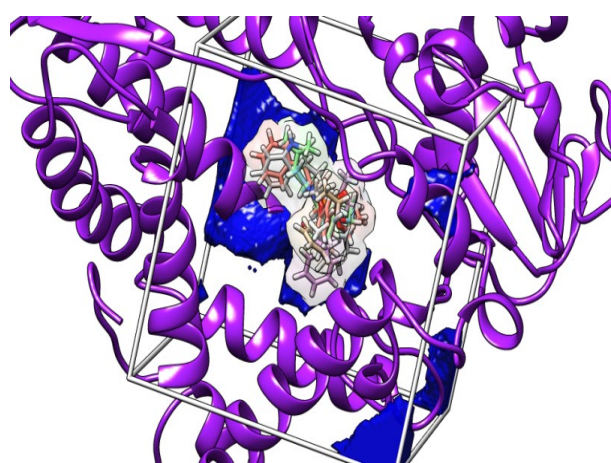
In the docking study, the 6 compounds mentioned above were prepared using open babel [40] software and docked into the catalytic site of the human cytochrome P450 (Fig. 7). Docking studies revealed that oxazaphosphanes derivatives prove interesting stability inside the cavity, with remarkable superimposition (Fig. 8). All compounds were ranked by the total energy of predicted pose in the binding site (Table 5). Otherwise, the 6 derivatives interact with active site residues mainly through hydrogen bonds, as well as hydrophobic interactions.

Compound **1f**, which has the least binding total energy (-41.319 kcal/mol) is most favorable, with the most interesting interaction inside the pocket. Fig. 10 shows that compound **1f** was docked to the pocket of human cytochrome P450. Compound **1f** formed 4 hydrogen bonds

with the residues of Cys437 and Thr303, 2 hydrogen bonds as a donor with the nitrogen atom, and 2 others as an acceptor with the oxygen atom. Otherwise, 3 hydrophobic interactions occur with the residues of Phe430, Phe298, and Ile115, which makes it the most stable ligand.

Table 5. Ranking of the six oxazaphosphanes derivatives after docking study

Compounds	Total energy (kcal/mol)	Docking score
1a	-22.892	-4.728
1b	-28.506	-4.457
1c	-32.58	-5.112
1d	-33.413	-4.271
1e	-38.496	-6.219
1f	-41.319	-9.949
Ref ligand (4PZ)	-37.21	7.123

**Fig 7.** The active site of the human cytochrome P450 (Green spheres)**Fig 8.** Super imposition of the six oxazaphosphanes derivatives in the cavity after docking calculation

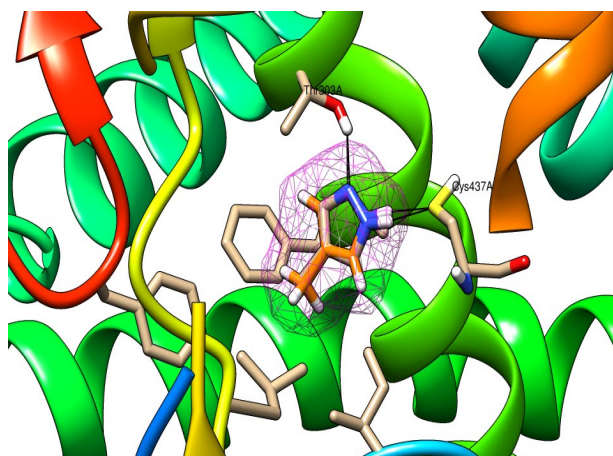


Fig 9. Conserved active site architecture after self-docking for the co-crystallized ligand (4PZ). Hydrogen bonding interactions are shown in black

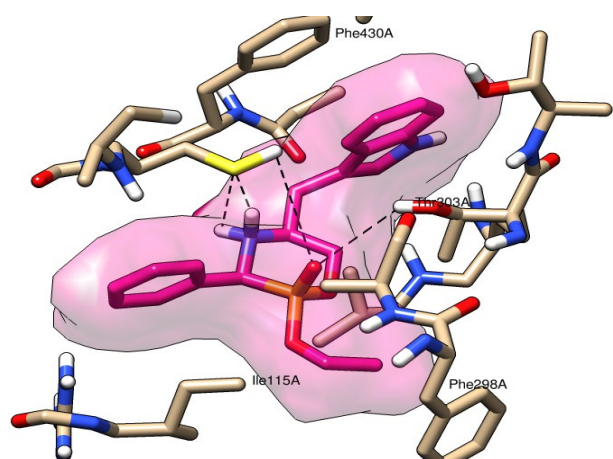


Fig 10. Binding model of compound **1f** in the binding pocket of human cytochrome P450. The amino acid residues and compound **1f** are shown as stick models, H-bonds are shown as black dashed lines

Prior to the docking analysis, a self-docking evaluation of the main cytochrome-inhibitor X-ray complexes has been carried out using the Dock v6.9 program [41]. The use of this program resulted to be the most reliable as it showed the lower average root-mean-square deviation (RMSD) (Fig. 9).

■ CONCLUSION

This work reports the computational analysis of a new series of oxazaphosphinane derivatives. The geometry of all synthesized compounds was optimized with DFT/B3LYP methods using 6-31G(d) basis to

determine tasks that coordinate electron density with energy. Our findings reveal that all synthesized compounds, **1a-1f**, are not toxic and can be utilized as therapeutic agents. All oxazaphosphinane derivatives represent an important antifungal *O,N*-pharmacophore site, which needs a separated supplementary antifungal screening. The nature of the pharmacophore site assignment of the oxazaphosphinane compounds was based on their docking and Petra/Osiris/Molinspiration (POM) analyses.

■ ACKNOWLEDGMENTS

The General Directorate for Scientific Research and Technological Development (DG-RSDT), Algerian Ministry of Scientific Research, Applied Organic Laboratory (FNR 2000), financially supported this work.

■ REFERENCES

- [1] Masao, C., Kunitomo, A., Yoshihito, T., Kunio, S., Hirofumi, M., Ayumi, T., and Masatoshi, K., 2005, *Phosphinane compounds with immunomodulating activity*, PAT: WO2005014603.
- [2] Zhang, H., Tsukuhara, R., Tigyi, G., and Prestwich, G.D., 2006, Synthesis of cyclic phosphonate analogues of (lyso)phosphatidic acid using a ring-closing metathesis reaction, *J. Org. Chem.*, 71 (16), 6061–6066.
- [3] Babouri, R., Rolland, M., Sainte-Catherine, O., Kabouche, Z., Lecouvey, M., Bakalara, N., Volle, J.N., Virieux, D., and Pirat, J.L., 2015, α -Halogenated oxaphosphinanes: Synthesis, unexpected reactions, and evaluation as inhibitors of cancer cell proliferation, *Eur. J. Med. Chem.*, 104, 33–41.
- [4] Hewitt, D.G., and Newland, G.L., 1977, Organo phosphorus compounds. P-Arylated perhydro-1,2-azaphosphorines, *Aust. J. Chem.*, 30 (3), 579–587.
- [5] Shipov, A.E., Genkina, G.K., Petrovskii, P.V., Goryunov, E.I., and Makarov, M.V., 2011, Novel biologically active 1,3,2-oxazaphosphinane derivatives, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, 186 (4), 945–951.
- [6] Gilard, V., Martino, R., Malet-Martino, M., Niemeyer, U., and Pohl, J., 1999, Chemical stability

- and fate of the cytostatic drug ifosfamide and its *N*-dichloroethylated metabolites in acidic aqueous solutions, *J. Med. Chem.*, 42 (14), 2542–2560.
- [7] Volle, J.N., Kaloyanov, N., Saada, M.C., Virieux, D., and Pirat, J.L., 2007, Phosphinyl analogues of hydroxybupropion: (\pm)-2-aryl-3,3,5,5-tetramethyl-[1,4,2]-oxazaphosphinanes, *Tetrahedron Lett.*, 48 (27), 4695–4697.
- [8] Silverman, R.B., 2004, *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, 2nd Ed., Academic Press, Burlington, Massachusetts.
- [9] Tarakeshwar, P., Kim, D., Lee, H.M., Suh, S.B., and Kim, K.S., 2004, “Theoretical approaches to the design of functional nanomaterials” in *Computational Materials Science*, Vol. 15, Eds. Leszczynski, J., Elsevier B.V., Amsterdam, Netherlands, 119–170.
- [10] Lakshmanan, A., McBrien, A., Zhang, J., and Dhole, V., 2014, Transformation of process engineering – A software perspective, *Comput. Aided Chem. Eng.*, 34, 186–195.
- [11] Fleming, I., 2010, *Molecular Orbitals and Organic Chemical Reactions–Reference Edition*, John Wiley & Sons, Chichester, United Kingdom.
- [12] Boufas, W., Dupont, N., Berredjem, M., Berrezag, K., Becheker, I., Berredjem, H., and Aouf, N.E., 2014, Synthesis and antibacterial activity of sulfonamides. SAR and DFT studies, *J. Mol. Struct.*, 1074, 180–185.
- [13] Cheloufi, H., Bechlem, K., Boufas, W., Barbey, C., Bouzina, A., Belhani, B., Dupont, N., Aouf, N.E., and Berredjem, M., 2017, Synthesis, X-ray crystallographic and DFT studies of two new *N*-acylsulfonamides, *J. Mater. Environ. Sci.*, 8 (3), 997–1003.
- [14] Rachedi, K.O., Ouk, T.S., Bahadi, R., Bouzina, A., Djouad, S.E., Bechlem, K., Zerrouki, R., Ben Hadda, T., Almalki, F., and Berredjem, M., 2019, Synthesis, DFT and POM analyses of cytotoxicity activity of α -amidophosphonates derivatives: Identification of potential antiviral *O,O*-pharmacophore site, *J. Mol. Struct.*, 1197, 196–203.
- [15] Schuster, I., Koch, A., Heydenreich, M., Kleinpeter, E., Lázár, L., and Fülöp, F., 2008, Synthesis and conformational analysis of phenyl-substituted 1,3,2-oxazaphosphino[4,3-*a*]- and 1,2,3-oxathiazino[4,3-*a*]isoquinolines, *J. Mol. Struct.*, 888 (1-3), 124–137.
- [16] Cristau, H.J., Pirat, J.L., Virieux, D., Monbrun, J., Ciptadi, C., and Bekro, Y.A., 2005, Synthesis, reactivity and stereochemistry of new phosphorus heterocycles with 5- or 6-membered rings, *J. Organomet. Chem.*, 690 (10), 2472–2481.
- [17] Belhani, B., Bouzina, A., Berredjem, M., and Aouf, N.E., 2015, One-pot synthesis of novel oxazaphosphinanes under ultrasound irradiation and solvent-free conditions, *Monatsh. Chem.*, 146 (11), 1871–1875.
- [18] Lee, C., Yang, W., and Parr, R.G., 1988, Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density, *Phys. Rev. B: Condens. Matter*, 37 (2), 785–789.
- [19] *Organic Chemistry Portal*, 2012, <http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>, accessed on 15 January 2016.
- [20] Lourenço, A.L.P.G., Vegi, P.F., Faria, J.V., Pinto, G.S.P., dos Santos, M.S., Sathler, P.C., Saito, M.S., Santana, M., Dutra, T.P.P., Rodrigues, C.R., Monteiro, R.Q., Bernardino, A.M.R., and Castro, H.C., 2019, Pyrazolyl-tetrazoles and imidazolyl-pyrazoles as potential anticoagulants and their integrated multiplex analysis virtual screening, *J. Braz. Chem. Soc.*, 30 (1), 33–47.
- [21] DesJarlais, R.L., Sheridan, R.P., Seibel, G.L., Dixon, J.S., Kuntz, I.D., and Venkataraghavan, R., 1988, Using shape complementarity as an initial screen in designing ligands for a receptor binding site of known three-dimensional structure, *J. Med. Chem.*, 31 (4), 722–729.
- [22] Kuntz, I.D., 1992, Structure-based strategies for drug design and discovery, *Science*, 257 (5073), 1078–1082.
- [23] Mukherjee, S., Balias, T.E., and Rizzo, R.C., 2010, Docking validation resources: Protein family and ligand flexibility experiments, *J. Chem. Inf. Model.*, 50 (11), 1986–2000.
- [24] Frisch, M.J., Trucks, G.W., Schlegel, H.B., Scuseria, G.E., Robb, M.A., Cheeseman, J.R., Scalmani, G.,

- Barone, V., Petersson, G.A., Nakatsuji, H., Li, X., Caricato, M., Marenich, A., Bloino, J., Janesko, B.G., Gomperts, R., Mennucci, B., Hratchian, H.P., Ortiz, J.V., Izmaylov, A.F., Sonnenberg, J.L., Williams-Young, D., Ding, F., Lipparini, F., Egidi, F., Goings, J., Peng, B., Petrone, A., Henderson, T., Ranasinghe, D., Zakrzewski, V.G., Gao, J., Rega, N., Zheng, G., Liang, W., Hada, M., Ehara, M., Toyota, K., Fukuda, R., Hasegawa, J., Ishida, M., Nakajima, T., Honda, Y., Kitao, O., Nakai, H., Vreven, T., Throssell, K., Montgomery, J.A., Jr., Peralta, J.E., Ogliaro, F., Bearpark, M., Heyd, J.J., Brothers, E., Kudin, K.N., Staroverov, V.N., Keith, T., Kobayashi, R., Normand, J., Raghavachari, K., Rendell, A., Burant, J.C., Iyengar, S.S., Tomasi, J., Cossi, M., Millam, J.M., Klene, M., Adamo, C., Cammi, R., Ochterski, J.W., Martin, R.L., Morokuma, K., Farkas, O., Foresman, J.B., and Fox, D.J., 2016, *Gaussian 09, Revision A.02*, Gaussian 09 Inc., Wallingford CT.
- [25] Becke, A.D., 1993, Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange, *J. Chem. Phys.*, 98 (7), 5648–5652.
- [26] Francl, M.M., Pietro, W.J., Hehre, W.J., Binkley, J.S., Gordon, M.S., DeFrees, D.J., and Pople, J.A., 1982, Self-consistent molecular orbital methods. XXIII. A polarization-type basis set for second-row elements, *J. Chem. Phys.*, 77 (7), 3654–3665.
- [27] Pauling, L., 1932, The nature of the chemical bond. IV. The energy of single bonds and the relative electronegativity of atoms, *J. Am. Chem. Soc.*, 54 (9), 3570–3582.
- [28] Pearson, R.G., 2005, Chemical hardness and density functional theory, *J. Chem. Sci.*, 117 (5), 369–377.
- [29] Parr, R.G., Szentpály, L.V., and Liu, S., 1999, Electrophilicity index, *J. Am. Chem. Soc.*, 121 (9), 1922–1924.
- [30] Mabkhot, Y.N., Alatibi, F., El-Sayed, N., Al-Showiman, S., Kheder, N.A., Wadood, A., Rauf, A., Bawazeer, S., and Ben Hadda, T.B., 2016, Antimicrobial activity of some novel armed thiophene derivatives and petra/osiris/molinspiration (POM) analyses, *Molecules*, 21 (2), 222–238.
- [31] Mabkhot, Y.N., Arfan, M., Zgou, H., Genc, Z.K., Genc, M., Rauf, A., Bawazeer, S., and Hadda, T.B., 2016, How to improve antifungal bioactivity: POM and DFT study of some chiral amides derivatives of diacetyl-L-tartaric acid and amines, *Res. Chem. Intermed.*, 42 (12), 8055–8068.
- [32] Sajid, Z., Ahmad, M., Aslam, S., Ashfaq, U.A., Zahoor, A.F., Saddique, F.A., Parvez, M., Hameed, A., Sultan, S., Zgou, H., and Hadda, T.B., 2016, Novel armed pyrazolobenzothiazine derivatives: Synthesis, X-ray crystal structure and POM analyses of biological activity against drug resistant clinical isolate of *Staphylococcus aureus*, *Pharm. Chem. J.*, 50 (3), 172–180.
- [33] Ooms, F., 2000, Molecular modeling and computer aided drug design. Examples of their applications in medicinal chemistry, *Curr. Med. Chem.*, 7 (2), 141–158.
- [34] Shoichet, B.K., 2004, Virtual screening of chemical libraries, *Nature*, 432 (7019), 862–865.
- [35] Jorgensen, W.L., 2004, The many roles of computation in drug discovery, *Science*, 303 (5665), 1813–1818.
- [36] Aouad, M.R., Mayaba, M.M., Naqvi, A., Bardaweel, S.K., Al-Blewi, F.F., Messali, M., and Rezki, N., 2017, Design, synthesis, in silico and in vitro antimicrobial screenings of novel 1,2,4-triazoles carrying 1,2,3-triazole scaffold with lipophilic side chain tether, *Chem. Cent. J.*, 11 (1), 117.
- [37] Hashemi, S.M., Badali, H., Faramarzi, M.A., Samadi, N., Afsarian, M.H., Irannejad, H., and Emami, S., 2015, Novel triazole alcohol antifungals derived from fluconazole: Design, synthesis, and biological activity, *Mol. Diversity*, 19 (1), 15–27.
- [38] Wu, J., Ni, T., Chai, X., Wang, T., Wang, H., Chen, J., Jin, Y., Zhang, D., Yu, S., and Jiang, Y., 2018, Molecular docking, design, synthesis and antifungal activity study of novel triazole derivatives, *Eur. J. Med. Chem.*, 143, 1840–1846.
- [39] Sastry, G.M., Adzhigirey, M., Day, T., Annabhimoju, R., and Sherman, W., 2013, Protein and ligand preparation: Parameters, protocols, and influence on virtual screening enrichments, *J. Comput.-Aided Mol. Des.*, 27 (3), 221–234.

- [40] O'Boyle, N.M., Banck, M., James, C.A., Morley, C., Vandermeersch, T., and Hutchison, G.R., 2011, Open Babel: An open chemical toolbox, *J. Cheminf.*, 3, 33.
- [41] Kuntz, I.D., Blaney, J.M., Oatley, S.J., Langridge, R., and Ferrin, T.E., 1982, A geometric approach to macromolecule-ligand interactions, *J. Mol. Biol.*, 161 (2), 269–288.