

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université 8 Mai 1945 Guelma



Faculté Mathématiques et de l'Informatique et des Sciences de la Matière
Département Sciences de la Matière
Laboratoire de Chimie Physique (LCP)

THÈSE
EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE
DOCTORAT EN 3^{ème} CYCLE

Domaine : Sciences de la Matière Filière : Chimie
Spécialité : Chimie-Physique Moléculaire et Organométallique

Présentée par

KHALED Amira

Intitulée

Les complexes des ions Cu(II) et Zn(II) avec le diéthyl phényl (N-phénylsulfamoylamino) méthyl phosphonate : Synthèse, caractérisation, étude par DFT/M11 et docking moléculaire

Soutenue le : 09/11/2022

Devant le Jury composé de :

Nom et Prénom

Grade

Mr Rabah OUMEDDOUR
Mr Mekki KADRI
M^{me} Fouzia BOUCHARB
Mr Achour SERIDI
M^{me} Malika BERREDJEM

Pr	Univ. 8 Mai 1945. Guelma	Président
Pr.	Univ. 8 Mai 1945. Guelma	Encadreur
Pr.	Univ. CHADLI BENDJEDID. El Tarf	Examinatrice
Pr.	Univ. 8 Mai 1945. Guelma	Examineur
Pr.	Univ. BADJI MOKHTAR. Annaba	Invité

Année Universitaire : 2021/2022



Au nom d'ALLAH, le plus grand merci lui revient de m'avoir guidé vers le droit chemin, de m'avoir aidé tout au long de mes années d'études.

Merci de m'avoir octroyé une si bonne sagesse, une volonté titanesque, et qui m'a aidé dans un parcours acharné envers le savoir scientifique.

Merci ALLAH de m'avoir donné la capacité d'écrire et de réfléchir, la force d'y croire, la patience d'aller jusqu'au bout du rêve et le bonheur de lever mes mains vers le ciel et de demander ton aide.

Merci ALLAH le tout puissant et miséricordieux de m'avoir donné la foi et de m'avoir permis d'en arriver.



La connaissance s'acquiert par l'expérience, tout le reste n'est que de l'information.

« Albert Einstein »

Il faut toujours viser la lune, car même en cas d'échec, on atterrit dans les étoiles.

« Oscar Wilde »

Table des matières

Remerciements.....	i
Acronymes.....	iii
Résumé.....	iv
Abstract.....	v
ملخص.....	vi
Publication.....	vii
Liste des figures.....	viii
Liste des schémas.....	xi
Liste des tableaux.....	xii
Introduction générale.....	2
Références Bibliographiques.....	6

Chapitre I : Chimie des complexes de coordination

I.1. Introduction.....	8
I.2. Chimie de coordination.....	8
I.2.1. Historique.....	8
I.2.2. Les complexes de coordination.....	9
I.2.3. Classification des complexes.....	11
I.2.4. Structures géométriques des complexes.....	12
I.3. Les ligands.....	12
I.3.1. Les différents types de ligands.....	13
I.3.1.1. Les ligands chélatants.....	13
I.3.1.2. Les ligands pontants.....	14
I.3.1.3. Les ligands ambidentés.....	14
I.3.1.4. Les ligands macrocycles.....	15
I.4. Nature des liaisons dans les complexes de coordination.....	16
I.4.1. Théorie de la liaison de valence.....	16
I.4.2. Théorie du champ cristallin.....	16
I.4.3. Théorie des orbitales moléculaires (OM).....	16
I.5. Les métaux de transition.....	16
I.6. Classification des matériaux d'un point de vue magnétique.....	17
I.6.1. Le diamagnétisme.....	17
I.6.2. Paramagnétisme.....	18
I.6.3. Matériaux ferromagnétiques.....	19
I.6.4. Matériaux ferrimagnétiques et antiferromagnétiques.....	19
I.7. Règle des dix-huit électrons.....	19
I.8. Les équilibres en solution des complexes de métaux de transition.....	21
I.9. Applications des complexes organométalliques.....	22

I.9.1. En catalyse.....	22
I.9.2. En médecine.....	22
I.9.3. Métallurgie extractive.....	23
I.9.4. Purification de l'eau.....	23
I.9.5. Mécanismes vitaux.....	23
I.9.6. Stockage d'informations.....	23
I.9.7. En biologie.....	24
I.10. Conclusion.....	24
Références Bibliographiques.....	25

Chapitre II : Les phosphonates, les amidophosphonates et les sulfamidophosphonates

II.1. Introduction.....	29
II.2. Les phosphonates.....	29
II.2.1. Généralités.....	29
II.2.2. Activité pharmacologique des phosphonates.....	29
II.3. Les amidophosphonates.....	32
II.3.1. Activités pharmacologiques des amidophosphonates.....	32
II.3.1.1. α -aminophosphonates comme agents antitumoraux.....	32
II.3.1.2. α -aminophosphonates comme agents antibactériens.....	33
II.3.1.3. α -aminophosphinates comme inhibiteurs de la transcriptase inverse du virus VIH.....	34
II.4. Les sulfamidophosphonates.....	34
II.4.1. Activité pharmacologique des sulfonamidophosphonates.....	35
II.5. Conclusion.....	36
Références Bibliographiques.....	37

Chapitre III : Méthodes et outils théoriques

III.1. Introduction.....	41
III.2. La modélisation moléculaire.....	41
III.3. La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT).....	42
III.3.1. Théorèmes de Hohenberg et Kohn.....	42
III.3.2. Différents types de fonctionnelles d'approximation en DFT.....	43
III.3.2.1. Les fonctionnelles LDA.....	43
III.3.2.2. Les fonctionnelles GGA.....	44
III.3.2.3. Les fonctionnelles Méta GGA.....	44
III.3.2.4. Les fonctionnelles hybrides.....	44
III.3.3. Différents types de fonctionnelles d'approximation en DFT.....	46
III.3.4. Solvatation.....	47
III.3.5. La méthode d'orbitale naturelle de liaison (NBO).....	49
III.3.6. La surface du potentiel électrostatique moléculaire (MEP).....	50
III.3.7. Analyse des interactions non-covalentes (NCI) et méthode du gradient réduit de la densité de charge (RDG).....	51
III.3.7.1. Visualisation des interactions non covalentes.....	52
III.3.8. Théorie des atomes dans une molécule (QTAIM).....	53
III.3.8.1. Gradient de la densité et Bassin atomique.....	53

III.3.8.2. Les points critiques.....	54
III.3.9. Choix des méthodes de calcul.....	56
III.4. Docking moléculaire.....	56
III.4.1. Les interactions intermoléculaires Protéine–Inhibiteurs.....	57
III.4.1.1. Les différentes interactions.....	57
III.4.1.2. Implication des interactions dans la structure et la flexibilité.....	59
III.4.1.3. Importance de la structure co-cristallisée pour un criblage virtuel.....	59
III.4.1.3.1. Identification du site actif.....	59
III.4.1.3.2. Structure co-cristallisée avec un ligand.....	59
III.4.1.4. Réalisation du criblage virtuel (Docking moléculaire).....	60
III.4.1.4.1. Préparation des molécules à l'arrimage.....	60
III.4.1.4.2. Calcul des grilles de potentiel.....	61
III.4.1.4.3. Analyse de résultats.....	62
Références Bibliographiques.....	63

Chapitre IV : Résultats et discussions

IV.1. Introduction.....	68
IV.2. Expérimental.....	68
IV.2.1. Produits chimiques et Instruments.....	68
IV.2.2. Protocole général de synthèse.....	69
IV.2.3. Étude de l'UV-vis et de la formation des constantes et du diagramme de distribution des espèces pour les complexes.....	70
IV.2.4. Détermination des Grandeurs thermodynamiques.....	72
IV.2.5. Caractérisation des complexes à l'état solide.....	72
IV.2.5.1. FTIR des complexes.....	72
IV.2.5.2. Etude de spectre RMN- H^1 pour le complexe de Zinc.....	74
IV.2.5.3. Mesures des moments magnétiques pour le complexe de cuivre.....	75
IV.3. Modélisation moléculaire.....	76
IV.3.1. Prédiction des paramètres structural du ligand.....	76
IV.3.2. Prédiction de fréquence vibrationnel du DPSAMP.....	79
IV.3.3. Études des paramètres structural des complexes.....	81
IV.3.4. Fréquences vibrationnelles théorique des complexes Cu (II) et Zn (II).....	84
IV.3.5. L'analyse d'orbitale naturelle de liaison (NBO) et TD-DFT.....	85
IV.3.6. Potentiel électrostatique moléculaire (MEP) et paramètres de réactivité chimique globale (GCRD).....	87
IV.3.7. Analyse QTAIM.....	89
IV.3.8. Analyse DOS.....	92
IV.3.9. Visualisation des interactions non covalentes par RDG.....	93
IV.3.10. Propriétés optiques non linéaires (NLO).....	95
IV.4. Docking moléculaire.....	96
Références Bibliographiques.....	101
Conclusion générale.....	104
Perspective.....	107
Annexe.....	108

Remerciements

Au début, je remercie Dieu, le grand puissant, de m'avoir aidé à terminer ce travail. Les travaux présentés dans cette thèse ont été réalisés au sein du Laboratoire de Chimie Physique (LCP) de l'Université 8 Mai 1945, Guelma.

*D'abord, j'adresse un grand remerciement au professeur **Mekki KADRI**, mon directeur de thèse et le directeur du Laboratoire de Chimie Physique (LCP) de m'avoir accueilli au sein de son équipe, pour la qualité de son encadrement, pour tout le temps et les conseils qu'il m'a accordés qui ont constitué un appui important dans la réalisation de ce travail et de m'avoir fait confiance. Je lui suis également reconnaissante pour ses qualités pédagogiques et scientifiques, ses valeurs humaines, sa disponibilité au quotidien, et sa franchise.*

*J'adresse mes vifs et sincères remerciements au professeur **Rabah OUMEDDOUR** enseignant à l'Université 8 Mai 1945 Guelma pour l'honneur qu'il me fait en acceptant de présider le jury de cette thèse.*

*Je tiens aussi à remercier au professeur **Fouzia BOUCHAREB**, enseignante à l'Université de Chadli BENDJEDID- El Tarf, d'avoir accepté d'examiner ce manuscrit et de participer au jury de cette thèse. Qu'elle reçoit l'expression de ma sincère gratitude.*

*Je remercie également le professeur **Achour SERIDI** enseignant à l'Université 8 Mai 1945 Guelma, pour avoir voulu apporter son appréciation à cette thèse comme membre de jury.*

*J'adresse un grand remerciement de manière très particulière et j'exprimer ma profonde reconnaissance au professeur **Malika BERREDJEM**, enseignante à l'Université de BADJI Mokhtar – Annaba, pour l'honneur qu'elle nous a fait d'accepter notre invitation et de faire le déplacement à Guelma et nous a honoré par sa présence. Je souhaite également lui*

exprimer ma gratitude de m'avoir accueillie dans son laboratoire pour la synthèse et la caractérisation du ligand, aussi pour ses grandes qualités tant humaines que professionnelles.

*Mes reconnaissances les plus profondes vont à mes parents, mes frères et toute ma famille **KHALED** ainsi qu'**AMROUCHI**. Votre amour et sacrifice ont dépassé les frontières pour réchauffer mon cœur, et me donner la force pour surmonter les moments les plus difficiles.*

Maman, Papa, vous m'avez tout le temps accompagné par vos prières, je ne vous remercie jamais assez, c'est grâce à vous que je suis ici, vous m'avez soutenue dans toutes les étapes de ma vie et vous continuez à le faire, vous m'avez donné la force pour toujours aller en avant, vous m'avez appris à surmonter tous les défis, ne jamais désister ou désespérer, à croire, à rêver.

*Enfin, Mes vifs remerciements vont également à tous mes collègues du Laboratoire **LCP** ainsi qu'à mes amis(es) et à tous ceux qui ont participé, de près ou de loin, à l'élaboration de ce travail.*

Acronymes

- Ala: Alanine
Arg: Arginine
Asn: Asparagin
BCP: Point critique de liaison (Bond Critical Point).
B2PLYP : Double-hybrid 3 Paramètre-Lee, Yang Parr.
B2PLYP-D3 : Dispersion de Grimme de B2PLYP.
B3LYP : Signifie Becke-3 Paramètre-Lee, Yang Parr.
B3LYP-D3 : Dispersion de Grimme de B3LYP.
B88 : Becke 1988.
Cu (ClO₄)₂. 6H₂O : Cuivre (II) perchlorate hexahydrate.
DFT : Théorie de la fonctionnelle de la densité.
DFT-D3 : Dispersion de Grimme de DFT.
DOS: Densités des états (Density Of State).
DPSAMP: Diéthyle phényl(N-phénylsulfamoylamine) méthylphosphonate.
FTIR: Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (Fourier-transform infrared spectroscopy).
GCRD: Paramètres de réactivité chimique globale (Global Chemical Reactivity Descriptors).
GGA: L'approximation du gradient généralisé (Generalized Gradient Approximation).
Glu: Glutamate.
HF: Hartree-Fock.
HOMO: Les plus hautes orbitales moléculaires occupées (Highest Occupied Molecular Orbital).
IEF-PCM: Integral Equation Formalism Polarizable Continuum Model.
KBr : Bromure de potassium.
LDA : L'approximation de la densité locale (Local Density Approximation).
λ max: Longueur d'onde maximal.
Leu : Leucine.
LUMO: Les orbitales moléculaires inoccupées les plus basses (Lowest Unoccupied Molecular Orbital).
LYP : Lee, Yang et Parr.
MeOH: Méthanol.
MEP: Potentiel électrostatique moléculaire (Molecular Electronic Potential).
M05, M05-2X, M06, M06-2X, M08, M11: Famille minnesota des fonctionnelles hybrides de Truhlar et Zhao (Minnesota Family of the hybrid functionals of Truhlar and Zhao).
NBO : Orbitales naturelles de liaison.
NCI : interactions non covalentes (Non covalent interaction).
NCP : Position du noyau atomique (Nuclear Critical Point).
NLO : Non linéaires optiques.
PW91: Perdew-Wang.
P86: Perdew.
QTAIM: Théorie quantique des atomes dans la molécule (Quantum Theory of Atoms in Molecules).
RMN-H¹ : Résonance Magnétique Nucléaire du proton.
RCP: Point critique de cycle (Ring Critical Point).
RMSD: L'écart quadratique moyen (Root Mean Square Deviation).
Ser: Sérine.
TD-DFT: La théorie de la fonctionnelle de la densité dépendante du temps (Time Dependent Density Functional Theory).
UV-vis : Ultraviolet-visible.
vdW : Van der Waals.
Zn (ClO₄)₂.6H₂O : Zinc (II) perchlorate hexahydrate.
ΔH° La variation d'enthalpie.
ΔS° La variation d'entropie.
ΔG° La variation d'énergie libre.

Résumé

De nouveaux complexes métalliques entre Cu(II), Zn(II) et Diéthyle phényl(N-phénylsulfamoylamino) méthylphosphonate (DPSAMP) ont été synthétisés.

Les constantes de stabilité (β_{ij}) et les paramètres thermodynamiques (ΔH° , ΔS° et ΔG°) des complexes entre le diéthyl phényl (N-phénylsulfamoylamino) méthyl phosphonate avec les ions Cu(II) et/ou Zn(II) ont été déterminés par spectrophotométrie UV-visible dans le méthanol à température ambiante. Les complexes mononucléaires à l'état solide les plus stables (1:2) ont été caractérisés par FTIR, RMN- H^1 , analyse élémentaire et par mesures des moments magnétiques.

Dans l'étude DFT (Théorie de la fonctionnelle de la densité), Les paramètres structurels prédits avec quatre fonctionnelles de corrélation d'échange ont été comparés aux données expérimentales. Leurs performances dans la prédiction des fréquences de vibration ont également été testées. Par la suite, avec les meilleures fonctionnelles ainsi obtenues, des calculs ont été effectués sur les complexes les plus stables (1:2) pour obtenir des informations sur leurs structures et propriétés.

La structure géométrique la plus stable, les paramètres structuraux, les fréquences vibrationnelles, les spectres d'absorption UV-vis et les indices de réactivité globale ont été déterminés. Les résultats ainsi obtenus sont en bon accord avec les résultats expérimentaux. Pour avoir des renseignements supplémentaires sur la structure des complexes, des calculs liés aux propriétés optiques non linéaires (NLO), des orbitales naturelles (NBO), des densités des états (DOS) et de la théorie quantique des atomes dans la molécule (QTAIM) ont été menés.

En outre, la méthode de gradient de densité réduite (RDG) s'est montrée très performante dans l'identification et la visualisation des interactions non covalentes mises en jeu dans les complexes métalliques.

Enfin, un docking (amarrage) moléculaire a été réalisé avec Auto-Dock 4.2.6 pour étudier les interactions entre donneurs (DPSAMP ou complexes métalliques) et récepteurs [*Escherichia coli* (code PDB : 1HNJ) ou *Candida albicans* (code PDB : 1H1W)].

Mots-clés : Phosphonate, Complexes Métalliques, DFT, QTAIM, RDG, Docking moléculaire.

Abstract

New metal complexes between diethyl phenyl (N-phenylsulfamoylamino) methyl phosphonate (DPSAMP) with Cu(II) or Zn(II) were synthesised.

The stability constants (β_{ij}) and the thermodynamic parameters (ΔH° , ΔS° and ΔG°) of the complexes between diethyl phenyl (N-phenylsulfamoylamino) methyl phosphonate with Cu(II) and/or Zn(II) ions were determined by UV-visible spectrophotometric measurements in methanol at room temperature. The stable (1:2) solid-state mononuclear complexes were characterised by FTIR, $^1\text{H-NMR}$, elemental analysis and magnetic moment measurements.

In the DFT (Density Functional Theory) study, the predicted structural parameters with four exchange-correlation functionals were compared with experimental data. Their performance in predicting the vibration frequencies was also tested. Subsequently, with the best functionals thus obtained, calculations were performed on the most stable (1:2) complexes to obtain information on their structures and properties.

The most stable geometrical structure, structural parameters, vibrational frequencies, UV-vis absorption spectra and global reactivity indices were carried out. The calculated results were in good agreement with the experimental findings. In order to gain further insights on the complexes properties non-linear optics (NLO), natural bond orbital (NBO), density of states (DOS) and quantum theory of atoms in molecule (QTAIM) analyses were performed.

In addition, attractive bonds and van der Waals interactions were explored and visualized with reduced density gradient analysis (RDG).

Finally, molecular docking was performed with Auto-Dock 4.2.6 to study the interactions between donors (DPSAMP or metallic complexes) and receptors [*Escherichia coli* (PDB code: 1HNJ) or *Candida albicans* (PDB code: 1H1W)].

Keywords: Phosphonate, Metallic Complexes, DFT, QTAIM, RDG, Molecular docking.

ملخص

تم تصنيع مجمعات معدنية جديدة بين ثنائي إيثيل فينيل-N- فينيل سولفمويل امينو ميثيل فوسفونات مع ايونات (II)uC و (II)nZ كما قمنا بتحديد ثوابت الاستقرار (β) والمعلومات الديناميكية الحرارية (ΔG^0 و ΔS^0 و ΔH^0) لهذه المجمعات بواسطة القياسات الطيفية المرئية للأشعة فوق البنفسجية في الميثانول في درجة حرارة الغرفة. تم تجميع المجمعات أحادية النواة ذات الحالة الصلبة الأكثر استقرارًا (2:1) وتميزت بواسطة التحليل الأولي وقياسات العزم المغناطيسية وRMN وFTIR. قارنا الخصائص الهيكلية المتوقعة بأربع مستويات بواسطة دراسة DFT مع البيانات التجريبية. كما اختبر أدائهم في التنبؤ بترددات الاهتزاز. بعد ذلك اجرينا الحسابات على المجمعات الأكثر استقرارًا (2:1) للحصول على معلومات عن هيكلها وخصائصه بواسطة أفضل مستوى تم الحصول عليه. كما حدد التركيب الهندسي الأكثر ثباتًا والمعلمات الهيكلية والترددات الاهتزازية وأطياف امتصاص الأشعة فوق البنفسجية ومؤشرات التفاعل. كانت النتائج المحسوبة متفقة مع النتائج التجريبية. من أجل فهم خصائص المجمعات بشكل أفضل، قمنا بإجراء تحليل التفاعلات بواسطة: NLO وNBO وDOS وQTAIM. بالإضافة إلى ذلك، تم استكشاف الروابط الجاذبة وتفاعلات vdW وتصورها من خلال RDG. أخيرًا، و باستخدام Auto-Dock 4.2.6 قمنا بإجراء الالتحام الجزيئي لدراسة التفاعلات بين المتبرعين (DPSAMP والمجمعات المعدنية) والمستقبلات [*Echerichia coli* و *andida albicansC*] للتحقيق في الانشطة البيولوجية.

الكلمات المفتاحية: فوسفونات, المجمعات المعدنية, RDG, QTAIM, DFT, الالتحام الجزيئي.

Les travaux rapportés dans cette thèse, en vue de l'obtention du titre de Docteur à l'université de 8 Mai 1945 Guelma, a fait l'objet d'une publication (voir annexe) et des communications internationales listées ci-dessous :

Publication

Article intitulé:

New Cu(II) and Zn(II) complexes with diethyl phenyl (N-phenylsulfamoylamino) methyl phosphonate: Synthesis, characterisation, DFT/M11 studies, NBO, DOS, QTAIM and RDG analysis. "*Journal of Molecular Structure*". Vol. 1263 (2022).

Auteurs : **Amira Khaled**, Rayene Kadri, Mekki Kadri et Malika Berredjem.

Communications Internationales :

- **KHALED.A**, GUIBEDJ.D, KADRI.M, BERREDJEM.M, Organmetallic complexes of phosphonomethylsulfonamides : Experimental and DFT studies, 3 ème Journées Internationales de Chimie Organique de Annaba (JICOA'15), Annaba, Algérie.
- **KHALED.A**, GUIBEDJ.D, KADRI.M, BERREDJEM.M, Complexes organmetallic containing phosphonat moiety Experimental and DFT studies, International Symposium on Materials Chemistry (ISYMC'18), Boumerdes, Algérie.
- **KHALED.A**, GUIBEDJ.D, KADRI.M, BERREDJEM.M, Experimental and theoretical study by molecular modelling of organmetallic complexes, 4 ème Journées Internationales de Chimie Organique de Annaba (JICOA'18), Annaba, Algérie.
- **KHALED.A**, KADRI.M, Naproxen and β -Cyclodextrin interaction: Experimental and theoretical approches, 13th International Days of Theoretical and Computational Chemistry 2020 (13 JCTC), Biskra, Algérie.

Liste des figures

-Chapitre I-

Figure I.1: Formule du complexe de $\text{CoCl}_3 \cdot 6\text{NH}_3$	8
Figure I.2: Structures du complexe de cobalt étudiées par Werner.....	9
Figure I.3: Deux exemples d'arrangements octaédriques.....	10
Figure I.4 : Tétrachlorobis (4,5-benzo-1,2-dithiole-3-thione) étain (IV) ou ($\text{SnCl}_4\text{DTT}_2$).....	11
Figure I.5 : Exemple des complexes polyatomiques.....	11
Figure I.6 : Exemple des clusters.....	12
Figure I.7 : Complexe d'un ligand chélate, exemple de ligand chélatant.....	14
Figure I.8 : exemple de ligand pontant de di- μ -hydroxo (tétra-aquofer(III)).....	14
Figure I.9: exemple de ligand pontant de μ -oxo-bis (penta-amminechrome (III)).....	14
Figure I.10 : Complexes avec ligand ambidenté.....	15
Figure I.11 : Éther couronne : le 18-crown-6.....	15
Figure I.12: exemple de ligand macrocycle (porphyrine).....	15
Figure I.13 : Variation de l'aimantation en fonction du champ (a), la susceptibilité diamagnétique est négative et indépendante de la température (b).....	17
Figure I.14 : Moments magnétiques complètement désordonnés en absence du champ.....	18
Figure I.15 : Aimantation en fonction du champ pour différentes températures (b) ; l'inverse de la susceptibilité en fonction de la température (c).....	18
Figure I.16 : Diagramme d'interaction général pour un complexe ML_n à 18è.....	20
Figure I.17 : Structure de l'hémoglobine et la chlorophylle.....	23

-Chapitre II-

Figure II.1 : Structure Phosphate et Phosphonate.....	29
Figure II.2 : Exemples de phosphonates biologiquement actifs.....	30
Figure II.3 : Structure de PALA.....	30
Figure II.4: Structures chimiques des anti-inflammatoires contenant le motif phosphonate.....	31
Figure II.5 : Structures d' α , β et γ d'amidophosphonate.....	32
Figure II.6 : Structures d' α -aminophosphonates à activité antitumorale.....	33
Figure II.7 : Structure d'inhibiteur d'ATX.....	33
Figure II.8 : Structures d' α -aminophosphonates à activité antibactérienne.....	34

Figure II.9 : une des structures d' α -aminophosphinates à activité inhibitrice de la protéase.....	34
Figure II.10 : Structures de l'analogue de Fotemustine.....	35
Figure II.11 : Structure de sulfamidophosphonate dérivé de l'acide mycophénolique.....	35
Figure II.12 : Structure de sulfamidocarbonyloxyphosphonates.....	36

-Chapitre III-

Figure III.1 : Echelle de couleur RVB pour la représentation des interactions NCI suivant un ordre croissant de densité de charge.....	53
Figure III.2 : Exemple de deux bassins séparés par une séparatrice.....	54
Figure III.3 : (a) Carte du contour de la densité électronique, (b) Carte stéréoscopique (topologique), (c) graphe moléculaire du Benzène.....	55
Figure III.4 : Interactions électrostatiques.....	57
Figure III.5 : Les forces de Van der Waals.....	58
Figure III.6 : Liaison hydrogène.....	58
Figure III.7 : Interactions hydrophobes.....	58
Figure III.8 : Position de la boîte d'amarrage dans le site actif de 1HNJ.....	61

-Chapitre IV-

Figure IV.1 : Formule développée du diéthyle phényl(N-phénylsulfamoylamino) méthylphosphonate (DPSAMP).....	69
Figure IV.2 : Le titrage spectrophotométrie d'une solution dans le méthanol 10^{-4} M de Cu^{2+} ou Zn^{2+} par 10^{-3} M du DPSAMP.....	70
Figure IV.3 : Diagramme de distribution des espèces du Cu(II)/DPSAMP et Zn(II)/DPSAMP obtenus avec des solutions Cu(II) ou Zn(II) à 10^{-4} M et DPSAMP à 10^{-3} M.....	71
Figure IV.4 : Spectre FTIR du ligand DPSAMP et de son complexe du cuivre.....	73
Figure IV.5 : Spectres RMN ^1H du complexe de Zinc montrant l'effet de la complexation sur les signaux.....	75
Figure IV.5 : Structure cristalline du ligand DPSAMP.....	76
Figure IV.6 : Performance des fonctionnelles d'échange sélectionnées en termes de RMSE dans les prédictions des longueurs de liaison a) et b) des angles.....	79
Figure IV.7 : Performance des fonctionnelles d'échange sélectionnées en termes de RMSE pour la prédiction des fréquences de vibration.....	80

Figure IV.8 : Structures moléculaires des complexes optimisées, a) Complexe de cuivre b) Complexe de zinc.....	81
Figure IV.9 : L'écart de longueur de liaison lors de la formation de complexes métallique.....	83
Figure IV.10 : Spectre théorique du complexe métallique prédit à M11-6-311++g(d,p).....	85
Figure IV.11 : Surface du potentiel électrostatique moléculaire (MEP) du DPSAMP et du complexe de cuivre.....	88
Figure IV.12 : Les BCPs dans le complexe de cuivre.....	90
Figure IV.13 : les BCP les plus significatives dans le complexe de cuivre.....	91
Figure IV.14: Diagrammes de densité d'états (TDOS, PDOS et OPDOS) pour deux fragments du complexe de cuivre.....	93
Figure IV.15 : Les tracés RDG 2D de $[\text{Cu}(\text{DPSAMP})_2]^{2+}$ au niveau M11/6-311++(d,p).....	94
Figure IV.16 : Les tracés RDG 3D de $[\text{Cu}(\text{DPSAMP})_2]^{2+}$ au niveau M11/6-311++(d,p).....	94
Figure IV.17 : Structure 3D montrant les interactions entre 1HNJ et DPSAMP.....	97
Figure IV.18 : Structure 3D montrant les interactions entre 1HNJ et le complexe de cuivre	97
Figure IV.19 : Structure 3D montrant les interactions entre 1H1W et DPSAMP.....	98
Figure IV.20 : Structure 3D montrant les interactions entre 1H1W et le complexe de zinc.....	98

Liste des schémas

-Chapitre IV-

Schéma IV.1 : Procédure de synthèse pour la préparation de complexes métalliques (M= Cu, Zn)	70
Schéma IV.2 : Les structures proposées des complexes.....	76

Liste des tableaux

-Chapitre IV-

Tableau IV.1 : Constante de stabilité (β_{jk}) des complexes métalliques.....	71
Tableau IV.2 : Grandeurs thermodynamiques des réactions de formation des complexes étudiés à 25°C.....	72
Tableau IV.3 : Valeurs caractéristiques des fréquences (cm^{-1}) de certains modes de vibration pour le DPSAM et ces complexes.....	74
Tableau IV.4 : Valeurs expérimentales et théoriques sélectionnées des distances du DPSAM..	77
Tableau IV.5 : Valeurs expérimentales et théoriques sélectionnées des angles du DPSAM.....	78
Tableau IV.6 : Comparaison des valeurs de fréquences de vibration (cm^{-1}) de DPSAMP calculées avec des résultats expérimentaux.....	79
Tableau IV.7 : Déviations des paramètres structuraux lors de la formation des complexes métalliques.....	82
Tableau IV.8 : Principales fréquences de vibration des complexes métalliques prédites au niveau M11.....	84
Tableau IV.9 : Les valeurs d'énergie d'interaction de second ordre calculées ($E^{(2)}$) des liaisons M-L dans les complexes étudiés.....	86
Tableau IV.10 : Transitions électroniques des complexes de cuivre et de zinc.....	87
Tableau IV.11 : paramètres de réactivité chimique globale calculés pour le DPSAMP et les complexes métalliques à M11/6-311++g(d,p).....	89
Tableau IV.12 : Paramètres topologiques (en a.u) obtenus par analyse QTAIM pour les complexes de cuivre et de zinc.....	91
Tableau IV.13 : Propriétés optiques non linéaires (NLO) pour le DPSAMP et ses complexes.....	96
Tableau IV.14 : Interactions de liaison hydrogène du ligand et de ses complexes avec les récepteurs Escherichia coli et Candida albicans.....	99

INTRODUCTION

GENERALE

Introduction générale

Souvent considérée à tort comme une science nouvelle, les débuts de la chimie sont plus anciens que l'on pourrait l'imaginer. En effet, au début la chimie a été surtout utilisée pour son côté pratique dans le but de transformer la matière. De tout temps, l'homme a toujours cherché à comprendre son environnement et a essayé de le maîtriser. Et ceci dans tous les domaines. Sur l'énergie, il est passé de la découverte du feu à la maîtrise de l'énergie nucléaire. Dans le domaine de la santé, de l'application d'onguents des plantes à des vaccins très spécifiques. Pour les transports, de l'invention de la roue au transport spatial. Et tout ceci en quelques milliers d'années. Autant l'homme a évolué rapidement en référence à l'échelle de temps de la Terre, autant celle-ci n'a pas pu s'adapter, ce qui rend notre planète fragile et précieuse.

La chimie de coordination a fait l'objet de nombreux travaux au cours de ces dernières années, non seulement en raison de leurs applications fascinantes dans les domaines du magnétisme, l'optique, l'électronique, la catalyse et l'industrie [1], mais aussi pour le développement de nouveaux médicaments anticancéreux à base de métaux pour améliorer l'efficacité clinique, réduire la toxicité globale et élargir le spectre d'activité [2].

Les ligands phosphonates ont fait l'objet de plusieurs études de chimie de coordination car ils servent de multiples sites de coordination pour former des architectures de phosphonates métalliques généralement stables thermiquement [3, 4]. En outre, ces complexes ont montré un potentiel dans une large gamme d'applications telles que l'adsorption [5], l'ADN [6], les matériaux optoélectroniques [7] et la conduction protonique [8]. De plus, ils ont démontré un potentiel thérapeutique pour les espèces pathogènes [9]. Le groupement phosphonate est également présent dans les inhibiteurs de la protéase du VIH, montrant un profil de résistance amélioré par rapport aux composés non phosphonylés [10].

Les sulfonamidophosphonates forment une classe distincte de composés organophosphorés. Au cours de la dernière décennie, il y a eu un regain d'intérêt pour la synthèse des molécules contenant les deux motifs phosphonate et sulfonamide, car ils ont des propriétés intéressantes en médecine, agriculture, industrie, synthèse organique [11], et des activités biologiques diverses et très intéressantes, certains d'entre eux ont été utilisés comme agents

antitumoraux, antiviraux, antimicrobiens, antibiotiques, ainsi que comme insecticides et herbicides [12].

Les complexes de coordination du ligand N-coordonné ont également reçu beaucoup d'attention en raison de sa pertinence pour les systèmes biologiques [13]. La complexation a souvent été utilisée pour influencer les processus biologiques dépendant des métaux. Parallèlement, de nombreux médicaments se comportent comme des ligands coordonnant des éléments tels que Cu(II), Co(II), Ni(II) et Zn(II) qui affectent leur homéostasie [14]. Les complexes de cuivre (II) ont reçu une attention considérable en tant que méthode d'évaluation de l'activité des médicaments, car le cuivre est un élément crucial pour la plupart des créatures à fort impact, utilisé comme co-facteur auxiliaire et catalytique, et est donc inclus dans de nombreuses voies biologiques [15].

Pour l'interprétation des systèmes à l'échelle microscopique dans le domaine de la chimie physique. La chimie computationnelle appelée aussi chimie théorique ou modélisation moléculaire (en anglais : Computational Chemistry) est devenue à nos jours un moyen précieux. Le développement des outils informatiques a permis de mettre au point des techniques de calculs de plus en plus poussées, rendant ainsi possible l'étude des systèmes de plus en plus complexes [16,17]. Actuellement la chimie computationnelle couvre toutes les branches de la chimie. Son but est l'obtention, par le calcul, de résultats appropriés aux problèmes rencontrés en chimie tels les propriétés thermodynamiques, les grandeurs géométriques, les fréquences de vibration, les constantes de couplage, les chemins réactionnels et d'autres grandeurs qui ne sont pas accessibles par l'expérience comme par exemple les propriétés de l'état de transition [17].

Le présent travail se situe dans le cadre d'étudier les complexes du ligand : Diéthyle phényl(N-phénylsulfamoylamino) méthylphosphonate (DPSAMP) avec les ions Cu (II) et Zn (II). En milieu méthanolique à 298 K, l'interaction entre le ligand avec chaque ion a été étudiée par spectrophotométrie UV-visible. Le traitement des données par ajustement des moindres carrées non linéaires a permis la détermination des stœchiométries, des constantes de stabilité des complexes et des diagrammes de distribution des espèces pour chaque complexe en fonction de la concentration en ligand. Ainsi, que les grandeurs thermodynamiques (ΔG° , ΔH° et ΔS°) de chaque complexe ont été établis. De plus, les complexes à l'état solide ont été synthétisés et caractérisés par analyse élémentaire, FTIR, RMNN- H^1 et mesures de moment magnétique.

Ensuite, l'étude expérimentale a été suivie par une étude théorique détaillée au niveau DFT. Nous avons commencé par optimisé le ligand aux niveaux B3LYP-D3BJ, B2PLYP-D3, M06-2X et M11 avec le même ensemble de base 6-311++G(d,p) pour sélectionner la meilleure fonctionnelle de corrélation d'échange. Les prédictions théoriques des paramètres structurales (distances et angles) et des fréquences vibrationnelles du ligand ont été comparées avec les valeurs expérimentales.

La fonctionnelle d'échange sélectionnée a été utilisée pour l'optimisation des complexes métalliques les plus stables de stœchiométrie L : ion (1:2) en milieu de méthanol en adoptant le modèle IEF-PCM pour obtenir des informations sur leurs structures géométrique et leurs propriétés. Les spectres FTIR et UV-visible des complexes prédits moyennant la DFT et la TD-DFT ont été comparés à ceux obtenus expérimentalement. Les indices de réactivité globale (GCRD) et les propriétés optiques non linéaires (NLO) ont été prédits. Les interactions développées entre les ions et les molécules de ligand ont été étudiées avec l'analyse de l'orbitale de liaison naturelle (NBO), de la théorie quantique des atomes dans la molécule (QTAIM) et de la densité d'états (DOS). De plus, les liaisons attractives et les interactions de van der Waals ont été explorées et visualisées avec une analyse de gradient de densité réduite (RDG).

Enfin, pour étudier les interactions récepteur-ligand et prédire les principaux résidus affectant les sites fonctionnels du ligand, une étude d'amarrage (docking moléculaire) a été réalisé. Les interactions entre donneurs (DPSAMP et ses complexes) et récepteurs [*Escherichia coli* (code PDB : 1HNJ) et *Candida albicans* (code PDB : 1H1W)] ont été étudiées avec Auto-Dock 4.2.6.

Dans ce contexte, les objectifs sont variés et seront abordés dans les différents chapitres de cette thèse :

Dans le chapitre I, nous avons fait un rappel bibliographique sur les complexes de coordination, leurs classifications, les différents types des ligands, les métaux de transition et quelques applications des complexes organométalliques qui nous permet de mieux cerner le sujet.

Le chapitre II, est constitué de généralités, activités biologiques des phosphonate, amidophosphonates et les sulfamidophosphonates utilisées dans ce travail.

Le chapitre III, est consacré pour exposer des différents concepts et outils théoriques que nous avons utilisés pour étudier les complexes formés. Aussi nous avons présenté le principe général du docking moléculaire pour interpréter les interactions intermoléculaires ligand-récepteur protéiques.

Tandis que le chapitre IV est consacré aux résultats et discussion.

Le manuscrit se termine par une conclusion générale, des perspectives et une annexe qui regroupe l'article publier.

Références Bibliographiques

- [1] S.E.D.H. Etaiw, M.M. El-Bendary, polyhedron. 87 (2015) 383-389.
- [2] S.M. Emam, I.E.T. El Sayed, N. Nassar, spectrochim acta - part a mol biomol spectrosc. 138 (2015) 942-953.
- [3] G. Joydeb, C. Vadapalli, chem. rev. 115 (2015) 6854-6965.
- [4] E.I. Tolis, M.M. Helliwell, S. Langley, J. Raftery, R.R.E.P. Winpenny, Angew. chem. int. ed. 42 (2003) 3804-3808.
- [5] G. Felipe, F. Hiroyasu, L. Seungkyu, M.Y. Omar, j. am. chem. soc. 136 (2014) 5271-5274.
- [6] C. Vadapalli, S. Palani, S. Tapas, D. Atanu, inorg. chim acta. 363 (2010) 2920-2928.
- [7] P. Malay, K. P. Astam, B. Asim, dalton. trans. 42 (2013) 5140-5149.
- [8] B. Song-Song, L. Nan-Zhu, M.T. Jared, S. Yang, K. Hiroshi, Z. L.M. Zheng, chem. mater. 27 (2015) 8116-8125.
- [9] M.K. Bijsterbosch, L.J.J.W. Smeijsters, T.J.C. Van Berkel, antimicrob agents chemother. 42 (1998) 1146-1150.
- [10] S.V. Gulnik, M. Eissenstat, Curr. Opin. HIV. AIDS. 3 (2008) 633-641.
- [11] S. Hessainia, M. Berredjem, S. Ouarna, Z. Cheraiet, N.E. Aouf, efficient synthesis of phosphorus, sulfur silicon relat elem. 188 (2013) 719-725.
- [12] W. Boufas, H. Cheloufi, F. Bouchareb, M. Berredjem, N.E. Aouf, phosphorus sulfur silicon relat elem. 190 (2015) 103-111.
- [13] M. Ben Nasr, E. Aubert, E. Espinosa, F. Lefebvre, C. Ben Nasr, j. mol. struct. 1082 (2015) 162-169.
- [14] A.A. Zaid, M. Farooqui, D.M. Janrao, j. saudi. chem. soc. 19 (2015) 92-96.
- [15] K. M. Madha, P. Gurumoorthy, S. A. Antony, N. Ramalakshmi, j. mol. struct. 1143 (2017) 478-486.
- [16] J. L. Rivail, "éléments de chimie quantique à l'usage des chimistes", cnrs edition, paris, 1999.
- [17] D. A. Mc Quarrie, J. D. Simon, "chimie physique approche moléculaire", dunod, paris, 2000.

CHAPITRE I

***Chimie des complexes
de coordination***

I.1. Introduction

La chimie de coordination est une branche de la chimie inorganique qui n'a cessé de se développer de manière significative au cours des vingt dernières années, malgré le fait que certains composés organométalliques soient connus depuis plus d'un siècle. Elle concerne l'étude des composés contenant au moins une liaison covalente entre un métal et un atome de carbone situé dans un groupe organique. [1]. Les complexes des métaux de transition ont été largement étudiés. Les chimistes ont commencé à se rendre compte que beaucoup de molécules biochimiques sont des composés de coordination impliquant un ou plusieurs ions métalliques liés à des groupements organiques parfois volumineux et complexes [2]. Les complexes de coordination trouvent des applications dans des domaines très variés tels que l'électronique, le stockage de l'information, la catalyse, la biologie, la médecine... etc.

Dans ce chapitre, nous allons donner un aperçu général sur la chimie des complexes de coordination, classification des complexes, différents types des ligands, les métaux de transition et quelques Applications des complexes organométalliques permet de mieux cerner le sujet.

I.2. Chimie de coordination

I.2.1. Historique

Historiquement, la notion de la chimie de coordination a été introduite pour la première fois à la fin du XIX siècle par son fondateur Alfred Werner (1866-1919, prix Nobel en 1913) [3b, 4, 5], un chimiste alsacien qui a passé une grande partie de sa vie à Zürich. A la fin du 19e siècle, on se posait beaucoup de questions sur les composés des métaux de transition, que l'on savait analyser. Par exemple, les solutions de chlorure de cobalt dans l'ammoniaque, à partir desquelles on isolait des produits correspondant à une analyse élémentaire $\text{CoCl}_3 \cdot 6\text{NH}_3$. Des formules telles que celle-ci furent proposées, par analogie avec la chimie organique.

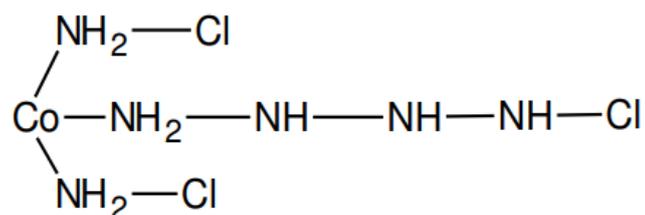


Figure I.1: Formule du complexe de $\text{CoCl}_3 \cdot 6\text{NH}_3$.

C'est en 1893 que Werner eut l'inspiration que le nombre de groupement fixés sur l'ion métallique n'est pas forcément égal à son nombre d'oxydation. D'où les trois postulats qu'il proposa :

- 1) Les métaux possèdent deux types de valence, la valence primaire (**nombre d'oxydation**) qui correspond à la formation de l'ion et une valence secondaire **nombre de coordination**, qui correspond au nombre de groupements fixés sur l'ion métallique.
- 2) La valence primaire est satisfaite par des ions. Dans l'exemple ci-dessus, trois ions chlorures Cl⁻.
- 3) La valence secondaire est satisfaite par des ions (positifs ou, le plus souvent, négatifs) ou par des molécules. Dans l'exemple ci-dessus : les 6 molécules d'ammoniac. On écrira donc la formule du complexe : $[\text{Co}(\text{NH}_3)_6] \text{Cl}_3$. Le cation $[\text{Co}(\text{NH}_3)_6]$ est l'entité complexe, raison pour laquelle on l'écrit entre parenthèses carrées.
- 4) Les valences secondaires sont dirigées vers des positions fixes de l'espace autour de l'atome central. [6]

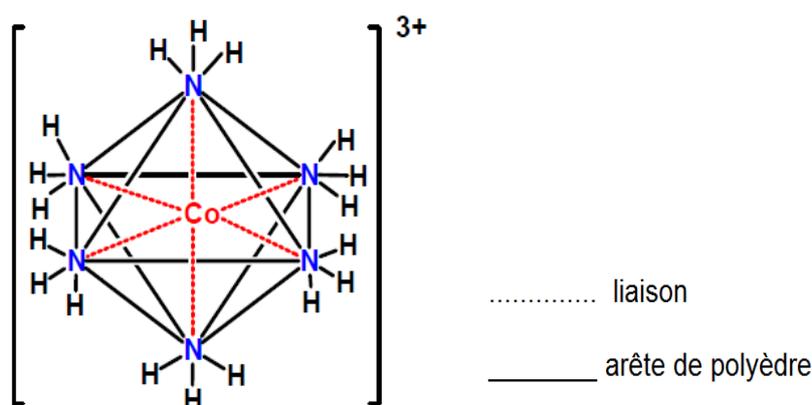


Figure I.2: Structures du complexe de cobalt étudiées par Werner.

Le polyèdre dont les sommets sont constitués par les atomes directement liés à l'ion métallique s'appelle le *polyèdre de coordination*.

I.2.2. Les complexes de coordination

Un complexe est constitué d'un ion métallique central sur lequel viennent se fixer un certain nombre de molécules neutres, d'ions donneurs d'électrons ou d'atomes, appelés ligands (coordinats). Cette entité peut être électriquement neutre ou chargée positivement ou négativement. Les propriétés chimiques de l'assemblage qui en résulte dépendent de la nature de

la liaison entre l'ion métallique et les ligands (ion-dipôle, ionique) et de l'arrangement géométrique de ceux-ci autour de l'ion central, lui-même contrôlé par les propriétés électroniques de l'ion et des ligands.

Deux exemples d'arrangements octaédriques sont présentés ci-dessous (Figure I.1). Dans lesquels l'assemblage se fait soit par liaisons ion-dipôle (ici entre le cation et le dipôle de l'eau) ou ion-ion (entre le cation et le chlorure). L'arrangement chois est octaédrique, une géométrie que l'on retrouve souvent dans les complexes des cations métalliques 3d, (c'est-à-dire de la première série de transition). [7- 9].

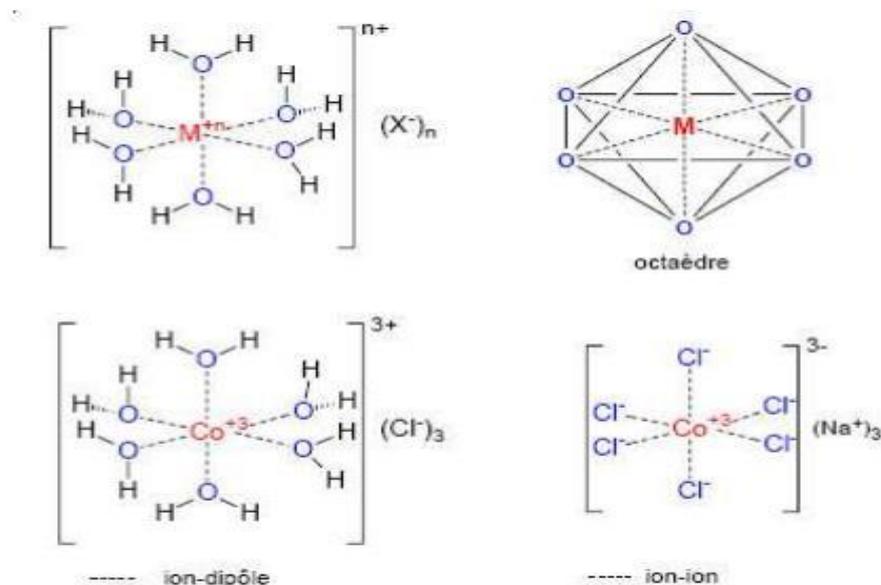


Figure I.3: Deux exemples d'arrangements octaédriques.

Lorsqu'un ion s'entoure de ligands pour former un complexe, on parle de réaction de **complexation**. Ces réactions provoquent souvent des changements de couleur, démontrant que les propriétés électroniques des complexes sont différentes de celles des réactifs de départ. Certains complexes sont constitués de plusieurs atomes centraux : on les appelle complexes polynucléaires.

L'ensemble des complexes ont une formule générale comme suit :



M : atome central (Métal).

L : ligands pairs (apporte une ou plusieurs paires d'électrons au métal).

X : ligands radicalaires (apporte une ou un nombre impair d'électrons au métal).

m : nombre d'ions métalliques.

z : charge du complexe (si elle n'est pas nulle).

l : nombre de ligands de type L coordonnés.

x : nombre de ligands de type X coordonnés.

Dans la formule d'un complexe, on indique l'ion métallique en premier, suivi des ligands chargés négativement puis neutres et enfin ceux chargés positivement.

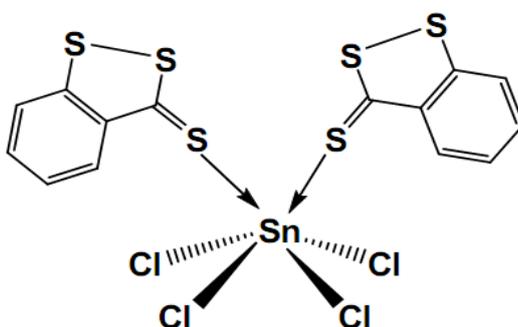


Figure I.4 : Tétrachlorobis (4,5-benzo-1,2-dithiole-3-thione) étain (IV) ou $(\text{SnCl}_4\text{DTT}_2)$ [10].

I.2.3. Classification des complexes

La classification des complexes se base sur le nombre d'ions (ou d'atomes) centraux qu'ils comportent la coordination du ligand à un seul ion métallique conduit à un complexe monométallique (on dit aussi mononucléaire) dont les formules sont données ci-dessus (Figure I.3).

Lorsque les ligands coordonnent deux ou plusieurs ions métalliques on les désigne par les termes bimétalliques (binucléaire), trimétallique (trinucléaire), polymétallique (polynucléaire) [11].

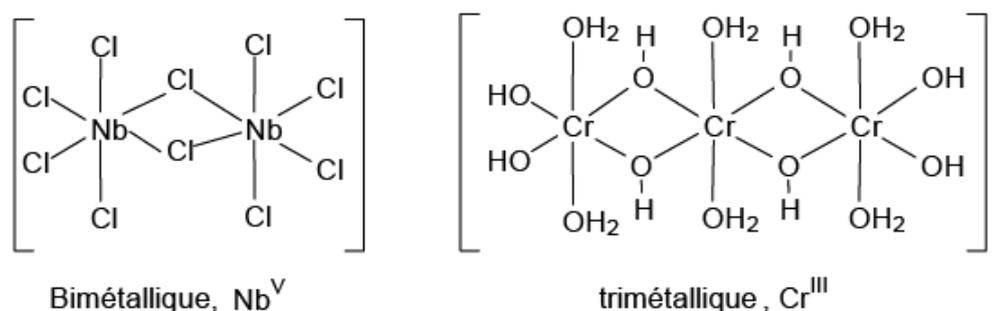


Figure I.5 : Exemple des complexes polyatomiques.

Dans les exemples ci-dessus, les ions métalliques sont éloignés les uns des autres. Lorsque la distance est faible, il peut se former des liaisons métal-métal. Le complexe résultant est appelé agrégat (cluster en anglais) :

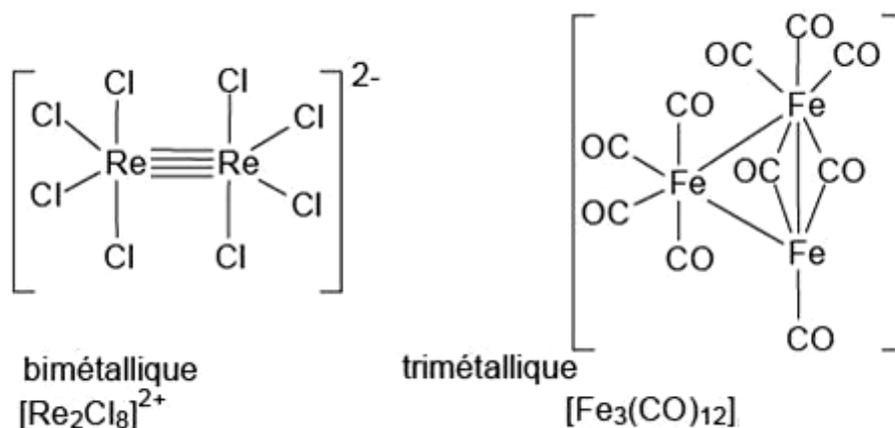


Figure I.6 : Exemple des clusters.

I.2.4. Structures géométriques des complexes

La structure géométrique d'un complexe de coordination dépend de son nombre de coordination. Il est égal au nombre de ligands liés au métal. Les nombres de coordination les plus fréquents sont 4 et 6. Le nombre de liaisons métal-ligand dépend de la taille, de la charge et de la configuration électronique de l'ion métallique. La plupart des ions peuvent accepter plusieurs nombres de coordination, adoptant alors des géométries différentes. De nos jours, le nombre de coordination d'un atome est compris entre 2 et 12. Pour les métaux de transition de la série 3d, qui incluent les métaux d'intérêt biologique tels que le fer, le manganèse, le zinc, le cuivre etc. le nombre de coordination est habituellement compris entre 4 et 6. L'importance des propriétés des complexes est essentiellement imputable à la facilité de synthèse de ces composés ainsi que de leur versatilité structurale. Ces composés peuvent former des liaisons de coordination en particulier avec les métaux de transition à cause de leurs propriétés complexantes.

I.3. Les ligands

Un ligand (aussi appelés coordinats) [12]. Est un atome, ion ou molécule ayant un ou plusieurs doublets d'électrons lui permettant de se lier à un ou plusieurs atomes ou ions centraux. Le terme de ligand est le plus souvent utilisé en chimie de coordination et en chimie organométallique (branches de la chimie inorganique). Il joue un rôle très important dans la chimie organométallique, depuis qu'ils peuvent provoquer des changements dans les propriétés

chimiques et physiques des complexes des métaux. Selon le nombre de liaisons qu'un ligand forme avec le métal, nous distinguons les ligands monodentés et polydentés. Les ligands peuvent être constitués d'un seul atome tels que les halogénures, des molécules neutres comme l'eau et l'ammoniac ou des molécules complexes neutres ou chargées.

I.3.1. Les différents types de ligands

On peut classer les ligands selon plusieurs méthodes tel que : le nombre d'électrons fournis sur le métal ou selon le nombre des liaisons formées avec l'ion métallique. Distinction par le nombre de liaisons selon le nombre de liaisons qu'un ligand forme avec le métal, On appelle coordinaat unidenté, un coordinaat fixé en un seul point à l'ion métallique (exemple : l'ammoniac NH_3) et les ligands polydentés ayant plusieurs liaisons avec le centre métallique, ils sont classés en plusieurs catégories :

- ✓ Bidentés (formant deux liaisons avec le centre métallique).
- ✓ Les ligands tridentés (formant trois liaisons avec le centre métallique).
- ✓ Les ligands tétradentés (formant quatre liaisons avec le centre métallique).
- ✓ Les ligands pentadentés (formant cinq liaisons avec le centre métallique).
- ✓ Les ligands hexadentés (formant six liaisons avec le centre métallique).
- ✓ Les ligands polydentés formant plus de six liaisons avec le centre métallique sont moins communs [13].

I.3.1.1. Les ligands chélatants

Les ligands polydentatés peuvent donner naissance à un chélate, l'étymologie de ce mot dérive du grec signifiant « pince ». Un ligand chélatant a plusieurs atomes donneurs susceptibles de former plusieurs liaisons avec le même ion métallique. Les complexes possédants des ligands chélatants sont plus stables que les complexes possédants des ligands monodentés correspondants [14]. Dans l'exemple ci-dessous (Figure I.5), les deux azotes du ligand 1,2-diaminoéthane (éthylènediamine) se lient au métal. Le ligand forme donc un anneau chélatant à cinq membres.

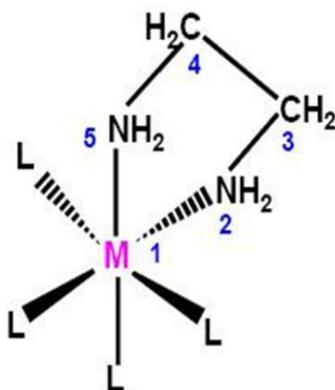


Figure I.7 : Complexe d'un ligand chélate, exemple de ligand chélatant.

I.3.1.2. Les ligands pontants

Un ligand pontant est un ligand qui se lie à deux atomes ou plus en même temps, ce ligand pouvant faire un pont entre plusieurs cations métalliques. Les ligands qui pontent deux centres métalliques sont indiqués par le préfixe μ - placé devant le nom du ligand concerné (Figure I.6 et I.7). Les ligands pontant les plus courants sont : OH^- , S^{2-} , CO_3^{2-} , PO_4^{3-} , NH_2^- .

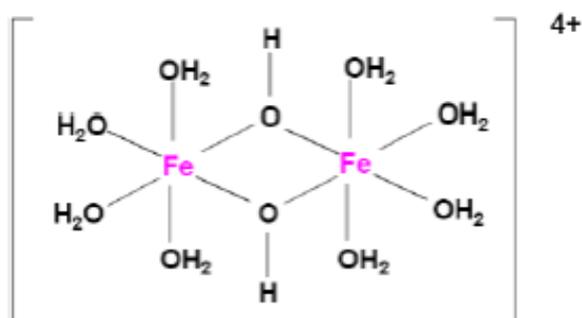


Figure I.8 : exemple de ligand pontant de di- μ -hydroxo (tétra-aquofer(III)).

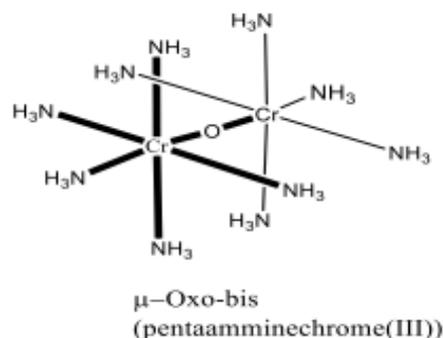


Figure I.9 : exemple de ligand pontant de μ -oxo-bis (penta-amminechrome (III)).

I.3.1.3. Les ligands ambidentés

Un ligand ambidenté possède deux atomes donneurs différents qui peuvent fonctionner comme donneur d'électrons, mais leur arrangement stérique ne permet pas de former un anneau chélatant avec le métal. Ces ligands ambidentés peuvent donner lieu à des isomères de structure, citons comme exemple les ligands suivants : CN^- , CO , SCN^- , $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$ (diméthylsulfoxyde = DMSO), $\text{HCON}(\text{CH}_3)_2$ (diméthylformamide = DMF). Ces ligands prennent un nom différent suivant l'atome par lequel ils sont liés.

Par exemple il y a des ligands qui peuvent se lier au métal par un atome d'oxygène ou par l'atome d'azote. Ce ligand se nomme « nitro » s'il est lié par l'atome d'azote et « nitrito » s'il est lié par un atome d'oxygène. (Figure I.8).

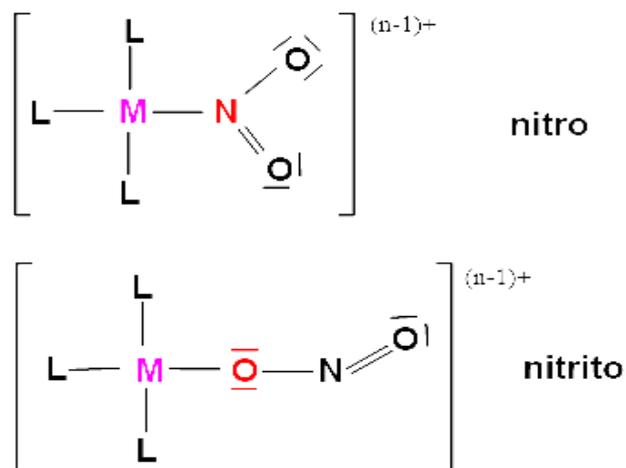


Figure I.10 : Complexes avec ligand ambidenté.

I.3.1.4. Les ligands macrocycles

Les ligands macrocycles sont une classe particulière de ligands chélatants, ils constituent un cycle avec une taille au minimum de neuf atomes qui sont soit attachés, soit à l'intérieur du cycle, dont au moins trois sites donneurs d'électrons, ce qui lui permet de se coordonner de façon forte aux atomes métalliques centraux. Les complexes formes par les macrocycles sont plus stables que ceux formes par ses analogues linéaires [15]. L'un des macrocycles les plus connus est le «18-crown-6 » qui fait partie de la famille des éthers couronnes (Figure I.9) et porphyrine (Figure I.10).

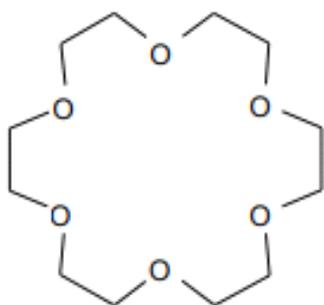


Figure I.11 : Éther couronne : le 18-crown-6.

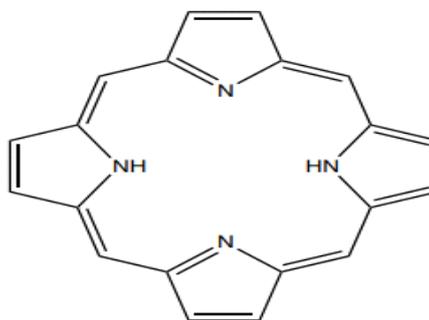


Figure I.12: exemple de ligand macrocycle (porphyrine).

I.4. Nature des liaisons dans les complexes de coordination

Il existe trois théories qui sont complémentaires et qui correspondent à des étapes successives de la compréhension des propriétés des complexes. La description de la nature des liaisons entre le ligand et le cation métallique a fait l'objet de plusieurs théories, énumérées ci-après [18] :

I.4.1. Théorie de la liaison de valence

Dans cette théorie, la formation d'un complexe met en jeu une réaction entre des ligands qui apportent des doublets à un métal ou à un ion métallique qui possède des orbitaux vides. Il y a formation de liaisons covalentes de coordination. Cette théorie rend compte des propriétés magnétiques et de la géométrie des molécules mais elle ne permet pas d'expliquer les propriétés optiques des complexes, c'est à dire leur couleur.

I.4.2. Théorie du champ cristallin

Cette théorie suppose que les liaisons métal central et les ligands sont de nature essentiellement électrostatique, c'est à dire une interaction ionique, ce qui n'est pas chimiquement satisfaisant.

I.4.3. Théorie des orbitales moléculaires (OM)

Cette théorie est la base des méthodes modernes de calcul des liaisons dans les complexes de coordination, elle permet d'expliquer la couleur des complexes des éléments de transition et la modification des propriétés magnétiques en relation avec la différence d'énergie ΔE entre les niveaux des OM.

I.5. Les métaux de transition

Les métaux de transition tiennent au nombre élevé de leurs orbitales de valence. Celles-ci impliquent, outre les orbitales *d* et *s*, totalement ou partiellement occupées, les orbitales *p* qui peuvent contribuer de manière importante à l'énergie de liaison. Pour donner lieu à l'existence de composés stables, ces éléments devront, plus ou moins, compléter ces sous-couches de valence par des électrons donnés ou partagés par les coordinats (ligands). Ces électrons apportés par les ligands leur permettent ainsi d'atteindre ou au moins d'avoisiner, la structure électronique du gaz rare qui suit l'élément de transition sur la même ligne du tableau périodique [16]. Ces métaux de transition sont caractérisés par une grande énergie de cohésion avec un maximum pour les

métaux réfractaires comme Cr, Mo et W. Ils peuvent se présenter sous forme d'oxyde de métaux de transition comme CoO, NiO...etc. [17]. Les quatre principales caractéristiques du métal de transition dans un complexe organométallique, permettant de bien définir formellement ce dernier sont : le Nombre d'Electrons de Valence (NEV), le Nombre d'Electrons Non Liants (NENL) et le Degré d'Oxydation (DO) et La coordinance (C).

I.6. Classification des matériaux d'un point de vue magnétique

A l'état libre, un atome est magnétique s'il est porteur de moment magnétique permanent représenté par un vecteur de module constant. Tous les matériaux sont formés d'un ensemble d'atome qui peuvent être soit magnétique soit non magnétique. Dans le cas de l'ensemble magnétique la direction et parfois le module des moments magnétiques peuvent dépendre de l'environnement particulier du chaque atome (nature et position des atomes voisins, température et champ magnétique appliqué). Ces moments magnétiques peuvent s'aligner en appliquant un champ magnétique qui produit une aimantation M proportionnelle au champ d'induction H .

$$\vec{M} = \chi \vec{H} \quad (\text{I.1})$$

Où χ désigne le coefficient de proportionnalité appelé susceptibilité magnétique.

I.6.1. Le diamagnétisme

Si $\chi < 0$ (χ indépendante de la température), on parle de diamagnétisme. L'intensité de l'aimantation induite est dans la direction opposée au champ inducteur. Les lignes de champ H ne pénètrent pas dans un matériau diamagnétique parfait. La perméabilité est donc nulle. Tous les corps présentent un phénomène de diamagnétisme parce que son origine provient de la déformation des orbites électroniques des atomes sous l'action d'un champ extérieur figure I.11. Ce phénomène est réversible puisque le champ extérieur disparaît, l'action disparaît. Exemple zinc, or, argent, silicium, plomb, alumine,

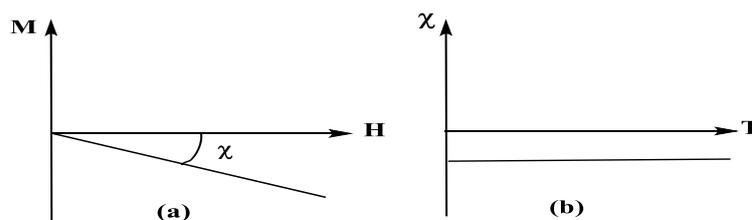


Figure I.13 : Variation de l'aimantation en fonction du champ (a), la susceptibilité diamagnétique est négative et indépendante de la température (b).

I.6.2. Paramagnétisme

Une substance paramagnétique est toute substance qui contient des atomes magnétiques dont les moments sont désordonnés dans toutes les directions à cause de leur agitation thermique (Figure I.12).

Par définition, tous les matériaux qui ne sont pas diamagnétiques sont paramagnétiques, c'est-à-dire $\chi > 0$. Dans un matériau paramagnétique, les atomes ont un moment magnétique non nul, et désordonné dans toutes les directions à cause de leur agitation thermique. Sous l'action d'un champ extérieur, ces moments magnétiques s'orientent et augmentent le champ H appliqué. Comme pour le diamagnétisme, il s'agit d'un phénomène faible et temporaire. Contrairement au diamagnétisme, la réponse d'un matériau paramagnétique vise à renforcer l'action du champ H extérieur. Notons que ce phénomène diminue avec l'augmentation de la température puisque l'agitation thermique désoriente les dipôles magnétiques élémentaires. Les argiles contenant du fer sont paramagnétiques. En absence du champ magnétique, les moments magnétiques sont disposés au hasard et se compensent en moyenne de telle sorte que l'aimantation totale soit nulle. Ce dernier est non nul si on applique un champ magnétique B qui devient de plus en plus importante vers les très basses températures. (Figure I.13. (b))

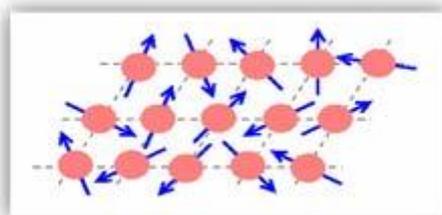


Figure I.14 : Moments magnétiques complètement désordonnés en absence du champ.

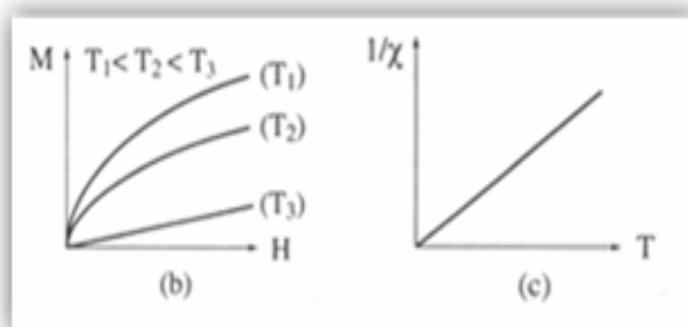


Figure I.15 : Aimantation en fonction du champ pour différentes températures (b) ; l'inverse de la susceptibilité en fonction de la température (c).

I.6.3. Matériaux ferromagnétiques

- Les atomes ou molécules possèdent chacun un moment magnétique individuel et ils sont en interaction avec leurs plus proches voisins => alignement collectif sur des domaines de l'ordre du micromètre => existence de domaines spontanément aimantés : domaines de Weiss Mais direction de l'aimantation variable d'un domaine à l'autre du fait de l'agitation thermique => aimantation totale nulle.
- modification des domaines sous l'effet d'un champ magnétique => apparition d'une aimantation induite parallèle au champ
- champ et aimantation de même sens ($\chi > 0$ et élevée).
- χ décroît avec la température car l'agitation thermique croît.
- comportement essentiellement non linéaire (χ non constant avec H).

I.6.4. Matériaux ferrimagnétiques et antiferromagnétiques

- Pour certains cristaux ioniques, dont la maille contient au moins deux espèces chimiques différentes, chaque ion possède un moment permanent différent et n'interagit pas de la même manière avec ceux de son espèce et avec les autres => corps ferromagnétiques mais domaines d'aimantation modérée parce que les différents dipôles prennent des orientations opposées et se neutralisent partiellement. C'est comme s'il existait deux sous réseaux d'aimantation opposée : ferrimagnétisme.
- Lorsque les deux sous réseaux se neutralisent parfaitement : antiferromagnétisme.

I.7. Règle des dix-huit électrons

La chimie des complexes des métaux de transition est largement dominée par une règle dite « règle des 18 électrons en anglais (Effective Atomic Number) EAN a été introduite par Sidgwick et ses collègues [19] pour expliquer la stabilité de certains complexes organométalliques [20]. Elle s'énonce de la façon suivante : Dans une molécule covalente stable, tout atome doit s'entourer d'un nombre d'électrons de valence correspondant à la configuration électronique du gaz rare situé à la fin de la période auquel appartient l'atome considéré. Pour les éléments principaux, ce nombre est égal à huit (règle de l'octet), alors que pour les éléments de transition, il correspond à dix-huit (règle des 18 électrons). Les 18 électrons correspondent au remplissage de 9 orbitales moléculaires. Ces orbitales contiennent les doublets liants des liaisons

σ métal-ligand et les doublets non-liants du métal. Elles proviennent de l'interaction entre les 9 orbitales atomiques de valence du métal de transition (5 orbitales (n-1) d, 1 orbitale ns et 3 orbitales np) et les orbitales des ligands. Si la règle des 18 électrons est respectée, l'interaction conduit à la formation d'orbitales moléculaires liantes principalement développées sur les ligands, et des orbitales moléculaire antiliantes principales développées sur le métal. Notons en outre que le nombre d'orbitales liantes est égal au nombre d'orbitales antiliantes et égal au nombre de liaisons métal-ligand (mode de liaison localisées) [21]. Cette règle peut être démontrée à partir d'un diagramme d'orbitales moléculaires (OM) d'un complexe ML_n (L= ligand donneur d'un doublet électronique, $n \leq 9$) représenté sur la figure I.14 [22]. Les orbitales des ligands sont placées plus bas en énergie que celles du métal, ce qui traduit la différence d'électronégativité entre le métal et les ligands.

Des effets π métal-ligand peuvent intervenir. Certains complexes ML_n où L est un ligand donneur π possèdent moins de 18 électrons dans la sphère de coordination du métal à cause de la déstabilisation du bloc d non liant par les orbitales donatrices des ligands favorisant ainsi son dépeuplement total ou partiel (couche ouverte). Par contre la présence de ligands accepteurs π conduit à stabiliser le bloc non liant d (renforcement de la règle).

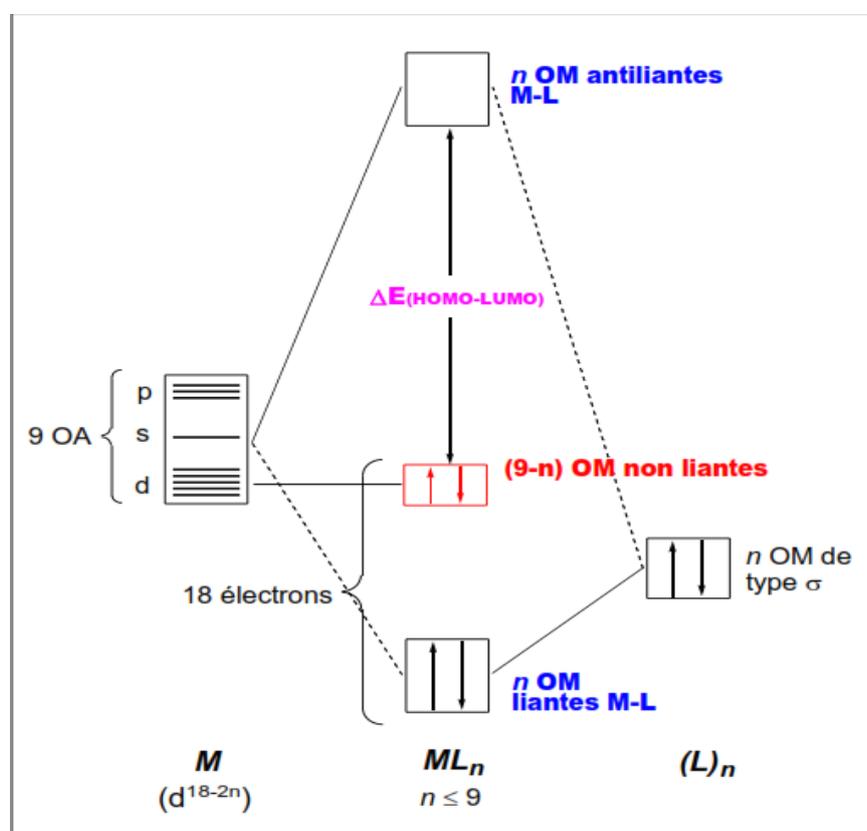


Figure I.16 : Diagramme d'interaction général pour un complexe ML_n à 18 è.

I.8. Les équilibres en solution des complexes de métaux de transition

D'une manière générale, l'activité d'un complexe métallique, $M_mL_lH_h$, en solution et à une température donnée (T), est reliée aux activités des espèces M, L et H par l'équation :

$$(M_mL_lH_h) = \beta_{mlh}^0 (M)^m (L)^l (H)^h \quad (I.2)$$

Par soucis de clarté, les charges des différents ions intervenant dans l'équation ont été omises.

β_{mlh}^0 est la constante thermodynamique de stabilité de la réaction :



Où m, l et h correspondent respectivement aux coefficients stœchiométriques du métal, du ligand et du proton.

Le logarithme de la constante d'équilibre β_{mlh}^0 est directement relié à l'enthalpie libre ΔG^0 de la réaction par la relation :

$$\Delta G^0 = -RT \ln \beta_{mlh}^0 \quad (I.4)$$

La constante globale de stabilité associée à l'équilibre (I.4) peut aussi être exprimée en fonction de la concentration des espèces en solution :

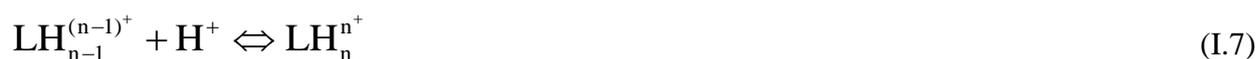
$$\gamma_{M_mL_lH_h} \quad (I.5)$$

Où les coefficients d'activité $\gamma_{M_mL_lH_h}$, γ_M^m , γ_L^l , et γ_H^h rendent compte du comportement non idéal des solutions. Le rapport des coefficients d'activité peut être maintenu constant au cours du titrage par l'ajout d'un électrolyte support en quantité au moins dix fois supérieure à celle de chaque espèce présente en solution.

Dans ce cas, la constante β_{mlh}^0 se réduit à une constante de stabilité, dite conditionnelle, définie par l'équation :

$$\beta_{mlh} = \frac{[M_mL_lH_h]}{[M]^m [L]^l [H]^h} \quad (I.6)$$

Les constantes de protonation peuvent être exprimées sous la forme de constantes successives K_{0ln} définies par l'équation (I.8) et reliées aux constantes de protonation globales par la relation (I.9) :



$$K_{0ln} = \frac{\text{LH}_n^{n+}}{[\text{LH}_{n-1}^{(n-1)+}][\text{H}^+]} \quad (\text{I.8})$$

$$\beta_{0ln} = \prod_{i=1}^n K_{0li} \quad (\text{I.9})$$

I.9. Applications des complexes organométalliques

Les complexes organométalliques ont une importance capitale en chimie et interviennent dans beaucoup de domaines d'application et de ce fait un grand nombre de recherches ont été consacrées à l'étude de ces composés. Ils sont utilisés comme, réactifs pour la synthèse organique, catalyseurs, modèles pour des catalyseurs hétérogènes, matériaux avec de nouvelles propriétés électriques (supraconducteurs, semi-conducteurs), optiques, magnétiques et médicaments.

I.9.1. En catalyse

Les complexes en chimie des solutions ont des utilités multiples :

- ✓ Solubiliser un métal contenu dans un minerai (exemple : l'or solubilisé comme un complexe cyanuré).
- ✓ Caractériser la présence d'une espèce chimique par formation d'un complexe coloré [23].

I.9.2. En médecine

Des complexes de platine sont utilisés dans le traitement de certains cancers (cisplatine, carboplatine, oxaliplatine, etc.) [24].

- ✓ La capacité complexant de l'EDTA est mise à profit dans le traitement d'intoxication par des métaux, le plomb en particulier.
- ✓ Des complexes de gadolinium sont utilisés comme agents de contraste en imagerie par résonance magnétique (IRM).

I.9.3. Métallurgie extractive

La complexation permet l'extraction de minerais dans la roche grâce à des solutions hydrométallurgie. Exemple : Extraction de l'or Au^0 par les ions cyanures $[\text{Au}(\text{CN})_2]$. L'or, par exemple, se combine avec le cyanure en présence d'oxygène et d'eau pour former l'entité de coordination $[\text{Au}(\text{CN})_2]^-$ en solution aqueuse [25]. L'or peut être séparé sous forme métallique de cette solution par l'addition de zinc.

I.9.4. Purification de l'eau

On peut éliminer différents ions métalliques par complexation : Cu^{2+} , Fe^{2+} , Ca^{2+} ... et surtout les métaux lourds : Cd, Hg ... On utilise le ligand EDTA ainsi que les polyphosphates $n\text{PO}_3^{4-}$. Ils sont utilisés dans les lessives et polluent beaucoup [26]. On utilise plutôt une zéolite (aluminosilicate) qui est un ligand pouvant se lier en entourant le cation (effet de cage) comme l'EDTA.

I.9.5. Mécanismes vitaux

Les composés de coordination sont d'une grande importance dans les systèmes biologiques. On trouve des complexes dans les métalloprotéines [27] (fer, cuivre, zinc, calcium...). Exemple : L'hémoglobine est un complexe du Fer II et d'une porphyrine qui transporte O_2 dans le sang. Des molécules comme CO peuvent aussi être transportées.

-La chlorophylle est aussi un complexe d'une porphyrine mais avec un Magnésium II.

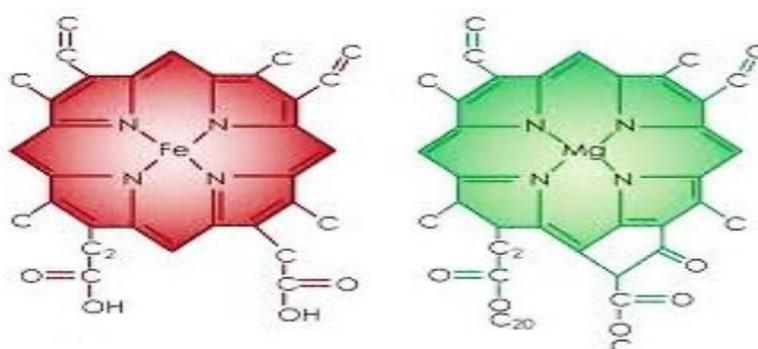


Figure I.17 : Structure de l'hémoglobine et la chlorophylle.

I.9.6. Stockage d'informations

On peut aussi utiliser des complexes magnétiques pour le stockage de données. Les ions métalliques, bien que peu abondants dans les systèmes biologiques, sont essentiels pour le

développement de la vie animale ou végétale. Un tiers des protéines sont des métallo protéines et de nombreuses réactions cruciales pour la vie sont catalysées par des métallo enzymes [28].

I.9.7. En biologie

Ils possèdent plusieurs applications, parmi lesquelles, leur application comme antimicrobien, les bases de Schiff d'acide aminé et leurs complexes avec Le Co et Fe montrent une activité bactériostatique vers *B. Sublitis*, *E. Coli* et *S. Aureus*.

D'autres applications biologiques peuvent être citées : antifongique, antiviral, insecticide, anti-inflammatoire, anti-tumeur et cytotoxique [29].

I.10. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons rapporté des généralités sur les complexes de coordination et leurs classifications. Nous avons aussi, fait le point sur les différents types des ligands, les méthodes de coordination avec les ions métalliques ainsi que leurs réactivités, et quelques applications des complexes qui ont reçu une attention considérable en raison de leurs d'intérêt biologique.

Références Bibliographiques

- [1] S. Atkins, chimie inorganique, troisième édition, P500. Paris, 2001.
- [2] R. Mokhtari, université moloud mammeri de tizi-ouzou. 2012.
- [3] Prix Nobel attribués dans le domaine de la chimie organométallique :
- a) 1912 : Victor GRIGNARD et Paul SABATIER - Réactifs de Grignard Hydrogénation des composés organiques avec des poudres métalliques.
 - b) 1913 : Alfred WERNER - Structure des complexes de métaux de transition.
 - c) 1963 : Karl ZIEGLER et Giulio NATTA - Chimie des hauts polymères et leur technologie.
 - d) 1964 : Dorothy CROWFOOT-HODGKIN - Détermination de la structure de substances biologiques au moyen des rayons X.
 - e) 1966 : Robert SANDERSON MULLIKEN - Explication de la liaison chimique à l'aide la théorie des OM.
 - f) 1973 : Geoffrey WILKINSON et Ernst OTTO FISCHER - Découvertes de composé «sandwich».
 - g) 1976 : William LIPSCOMB - Travaux sur la structure des boranes, apportant un nouvel éclairage sur la liaison chimique.
 - h) 1979 : Georg WITTIG et Herbert C. BROWN - Développement des composés organiques du bore et du phosphore.
 - i) 1981 : Roald HOFFMANN et Kenichi FUKUI - Théorie sur le progrès des réactions chimiques- Analogie isolobale.
 - j) 1983 : Henry TAUBE - Travaux sur la mécanistique de l'oxydo-réduction dans les complexes métalliques.
 - k) 1999 : Ahmed ZEWAİL - Etudes des états de transition de réactions chimiques à l'aide de la spectroscopie (femto seconde).
 - l) 2001 : William S. KNOWLES, K. Barry SHARPLESS et Ryoji NOYORI – Catalyse chirale (hydrogénation, oxydation).
 - m) 2005 : Yves CHAUVIN, Richard R. SCHROCK et Robert GRUBBS - Métathèse et carbènes.
 - n) 2010 : Richard HECK, Ei-ichi NEGISHI et Akira SUZUKI – Coupplages palladocatalysés.
- [4] A. Werner, Z. Anorg. chem. 3 (1893) 267–330.
- [5] A. Werner, A. Miolati, Z. Phys. chem. 12 (1893) 35–55.

- [6] J.C.-bunzli, laboratoire de chimie supramoléculaire des lanthanides, BCH 1402 CH-1015 Lausanne.
- [7] S. F. A. Kettle, physico-chimie inorganique, une approche basée sur la chimie de coordination, traduction française de Boeck Université. Paris, 1999.
- [8] D.F. Shriver, P.W. Atkins, chimie inorganique, traduction française, De Boeck université. Paris, 2001.
- [9] P. H. Walton, beginning group theory for chemistry, workbooks in chemistry, university press. oxford, 1998.
- [10] L. Marko, B.M Monostory, the organic of Iron Academic press 2(283). new york, 1981.
- [11] J.C. Bünzli, chimie de coordination, 2005.
- [12] F.A. Cotton, G. Wilkinson, C.A. Murillo, M. Bochmann, advanced inorganic chemistry. 65 (1999) 56.
- [13] Prof. Franzpeter Emmenegger, les réactions de transfert de ligands, université de fribourg département de chimie.
- [14] R. B. Jordan, oxford university press, 104 (2007).
- [15] D. Abegg, P. Surriabre, protocol sur la Synthèse et chimie de coordination d'un macrocycl, Chimie minérale, 2008.
- [16] D. Astruc, livre chimie organométallique et catalyse, EDP Sciences, 2013.
- [17] A. Mamahan, R.c. Alberts, phys. rev. 31 (1985) 1909.
- [18] S. Komiya, Ed, John Wiley 1997.
- [19] Sidgwick, N. Vincent, Powell, H. Marcus. bakerian lecture: stereochemical types and valency groups. proceedings of the royal society of london. series a. mathematical and physical sciences, 176 (965) 153-180, 1940.
- [20] P. Gouzerh, A. Proust, F. Averseng, S. Blanchard, X. Carrier, L. Delannoy, C. Esmarets, B. Hasenknopf, S. Gatard, F. Launay, C. Roux, C. Train, R. Villanneau, cours « introduction à la chimie organométallique », université pierre & marie curie, 2008.
- [21] R. Hoffmann, Angew. chem, int. ed. engl, 21 (1982) 711.
- [22] T. A. Albright, J. K. Burdett, M. H. Whangbo. orbital interactions in chemistry. john wiley & sons, new york, 1985.
- [23] H. Ionel, S. Cristian, Coor. chem.rev. 99 (1990) 253-296.
- [24] J.I. Chang, D. Shannon, E. Silvers, C.William, j. elec.anal.chem.622(2008) 15-21.
- [25] P.W. Atkins, L. Jones, principes de chimie, de boeck supérieur, 2007.
- [26] F. Ramade, introduction à l'écochimie : les substances chimiques de l'écosphère à l'homme, lavoisier, 2011.

[27] M.Frénot, E.Vierling, biochimie des aliments: diététique du sujet bien portant, wolters kluwer france, 2002.

[28] I. Bertini, Astrid Sigel, handbook on metalloproteins, crc press, 2001.

[29] F.Bahmid, S.Boukheira, université d'adrar. 2017

CHAPITRE II
Les phosphonates,
Les amidophosphonates et
Les sulfamidophosphonates

II.1. Introduction

Les organophosphorés présente une classe de composés d'une grande importance en chimie organique pour leurs diverses applications dans l'industrie, agriculture et la médecine. Dans ce chapitre, nous présentons les généralités, activités biologiques des phosphonate, amidophosphonates et Les sulfamidophosphonates.

II.2. Les phosphonates

II.2.1. Généralités

Les phosphonates sont des analogues des phosphates naturels (phosphate glycosidiques, phospholipides) ont des propriétés chimique et biologique différente, ils sont connus depuis le milieu du 19^{ème} siècle, ils ont été synthétisés pour la première fois par le chimiste russe Nikolai Alexandrovitch Menshutkin en 1865. Mais ce n'est qu'à partir des années 1950 que la propriété principale de ces composés fut vraiment exploitée par l'industrie. Dans ces composés la liaison (P-O) est substituée par une liaison (P-C) figure II.1. Cette substitution permet d'accéder des composés plus stables ce qui les rend résistants à l'hydrolyse par les phosphatases. [1, 2]

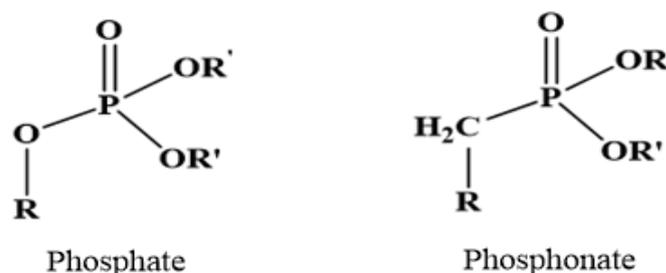


Figure II.1 : Structure Phosphate et Phosphonate.

Les Phosphonates sont hautement soluble dans l'eau, ils ne sont pas volatiles et sont médiocrement soluble dans les dissolvants organiques [3, 4].

II.2.2. Activité pharmacologique des phosphonates

Les composés contenant le motif phosphonate présente une classe importante dans des différents domaines tel que la médecine [5], l'industrie [6], l'agriculture [7] et la préparation d'anticorps catalytiques [8]. Ils sont de plus en plus présents dans la chimie organique, car ils présentent plusieurs activités biologiques intéressantes. Bien qu'ayant un profit pharmacologique particulièrement intéressant, les phosphonates ont suscité l'intérêt de la communauté scientifique

et le nombre d'études en ce qui concernant leur synthèse ou leur activité biologique ne cesse de croître [9,10].

Le motif phosphonate a été reconnu dans une variété de molécules biologiquement actives telle que le glyphosate (1) utilisé comme herbicide [11], le trichlorofon (2) est un insecticide [12] et le biphenyl méthylphosphonate (3) est un fongicide [13] (Figure II.2).

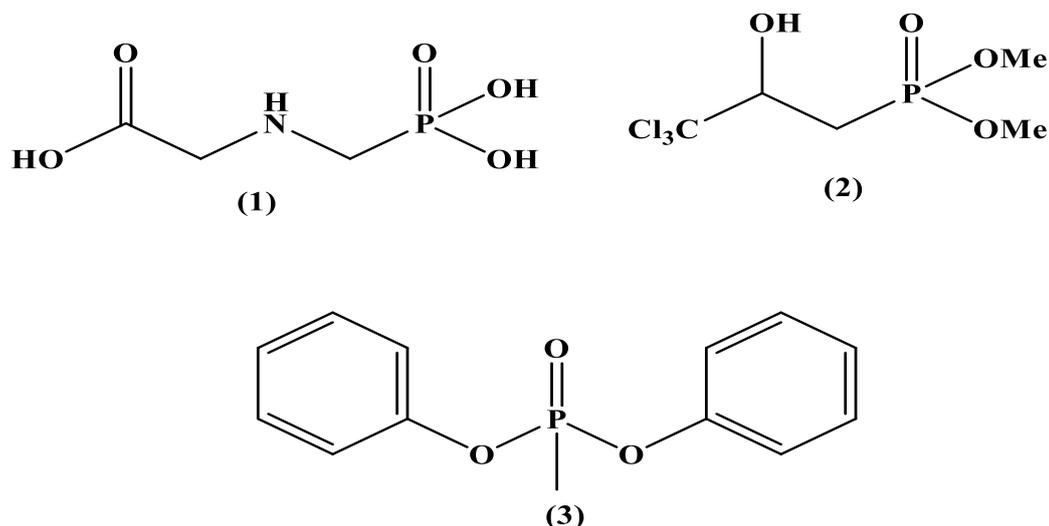


Figure II.2 : Exemples de phosphonates biologiquement actifs.

Pour les phosphonates qui ont des applications en médecine on prend comme exemple les époxyphosphonates sont utilisés comme antibactériens, et les bisphosphonates en tant que médicaments pour le traitement des maladies osseuses multiples [14]. Certains composés possédant des propriétés antivirales et antitumorales [15] tel que le N-phosphonoacétyle-L-aspartate (PALA) (4), ses propriétés avaient fait naître de sérieux espoirs quant à son utilisation en chimiothérapie anticancéreuse (**Figure II.3**).

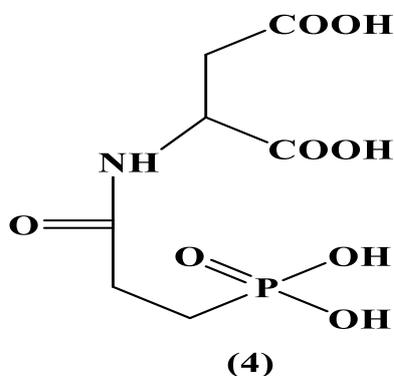


Figure II.3 : Structure de PALA.

D'autres composés phosphorés contenant des hétérocycles comme ; les Oxaphospholes (5), l'oxaphosphinine (6) et le vinyloxaphosphinine phosphonate (7) ont été décrits comme des anti-inflammatoires [16] (Figure II.4).

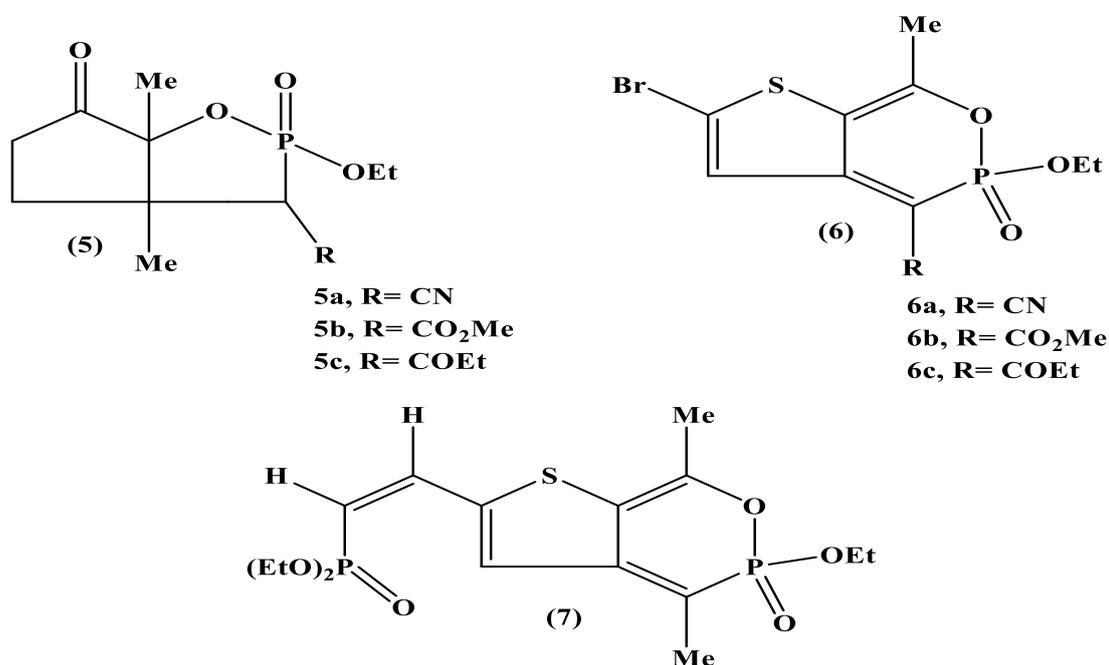


Figure II.4: Structures chimiques des anti-inflammatoires contenant le motif phosphonate.

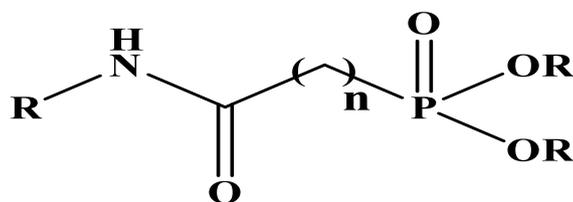
Les phosphonates sont des agents de chélation efficaces qui lient étroitement aux ions métalliques di- et trivalents, elles empêchant la formation des précipités insolubles (balance) et de supprimer leurs propriétés catalytiques [17]. Elles sont stables dans des conditions dures.

L'utilisation industrielle des phosphonates est importante dans les eaux de refroidissement [18], systèmes de dessalement, et dans des gisements de pétrole d'empêcher l'entartrage. A la fabrication de pulpe et de papier et dans l'industrie textile ils servent "de stabilisateurs d'agent de blanchiment de peroxyde," [19].

Les phosphonates possèdent une forte capacité à complexer les métaux, ils ont la propriété de se lier avec des ions métalliques tels que Ca²⁺, Mg²⁺, Zn²⁺ ou Fe²⁺ par coordination d'atome d'oxygène du groupe phosphonate avec le cation. L'introduction d'un groupement amine dans la molécule des phosphonates augmente les capacités de liaison métallique de la phosphonate.

II.3. Les amidophosphonates

Les amidophosphonates ou les phosphonamides sont des dérivés de la famille acide aminophosphonique, ils comportent un groupement amide en position α , β ou γ des phosphonates (Figure II.5).



n=1, α -amidophosphonate
n=2, β -amidophosphonate
n=3, γ -amidophosphonate

Figure II.5 : Structures d' α , β et γ d'amidophosphonate.

Ces composés sont des intermédiaires utiles en synthèse organique. On retrouve ces composés dans plusieurs domaines comme l'alimentation, l'agriculture et la médecine [20,21].

L'intérêt biologique des α -aminophosphonates est considérable et leur production est un sujet majeur pour l'industrie pharmaceutique. Les β -amidophosphonates ont été choisis comme intermédiaires clés, en raison de leur potentiel élevé pour la conversion en γ -aminophosphonates. Ils appartiennent à une classe importante de produits naturels, ils ont montré une grande activité biologique [22].

II.3.1. Activités pharmacologiques des amidophosphonates

Les molécules possédant un groupement amidophosphonate ont un large champ d'activités biologiques. Parmi les nombreux exemples présents dans la littérature, on retrouve des composés qui leur donne un spectre d'activité antibiotique [23], antibactérien [24], antiviral [25] et herbicide ou insecticides [26]. En outre, Les α -amidophosphonates sont également connus pour leur capacité de chélation des métaux [27].

II.3.1.1. α -aminophosphonates comme agents antitumoraux

Ces dernières années, plusieurs dérivés d' α -aminophosphonates ont montré une grande efficacité thérapeutique contre différentes tumeurs cancéreuses [28,29]. Parmi les nombreux

exemples cités dans la littérature, Huang et al. [30] ont développé la synthèse d'une nouvelle série des α aminophosphonates (8, 9) dérivés de l'acide déhydroabiétique (Figure II.6).

Ces dérivés ont été examinés *in vitro* vis-à-vis des cellules tumorales. Les résultats obtenus ont montré une activité supérieure à celle de 5-fluorouracil (médicament anticancéreux utilisé comme Référence).

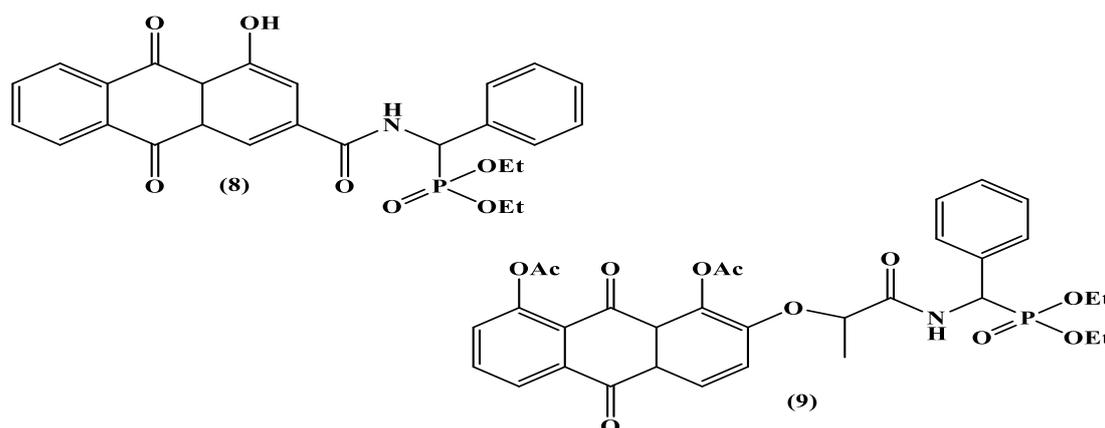


Figure II.6 : Structures d' α -aminophosphonates à activité antitumorale.

On retrouve aussi que les hydroxy-amidophosphonates sont utilisés comme inhibiteurs de ATX (10) (ATX est un facteur de la motilité autocrine qui favorise l'invasion des cellules cancéreuses, la migration cellulaire et l'angiogenèse) (Figure II.7) [31].

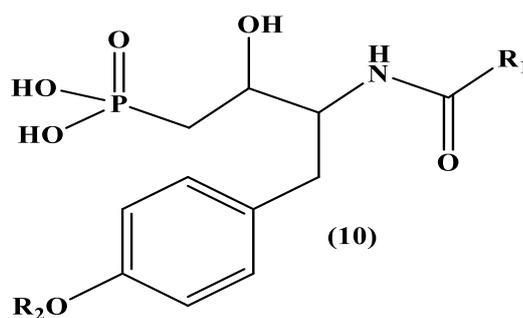


Figure II.7 : Structure d'inhibiteur d'ATX.

II.3.1.2. α -aminophosphonates comme agents antibactériens

Récemment, une nouvelle série d' α -aminophosphonates a été synthétisée par Narayana Reddy et al. [32] (par exemple composé 11 figure II.8), et évaluée pour son activité antibactérienne *in vitro* vis-à-vis des bactéries à Gram positif (*Escherichia coli*) et à Gram négatif (*Staphylococcus aureus*). Les résultats obtenus ont montré une activité supérieure à la pénicilline (médicament utilisé dans le traitement d'infections bactériennes). Aussi, le composé (12 figure

II.8), est un dipeptide dérivé de la proline et la glycine phosphonique est reconnu pour ses propriétés antibactériennes.

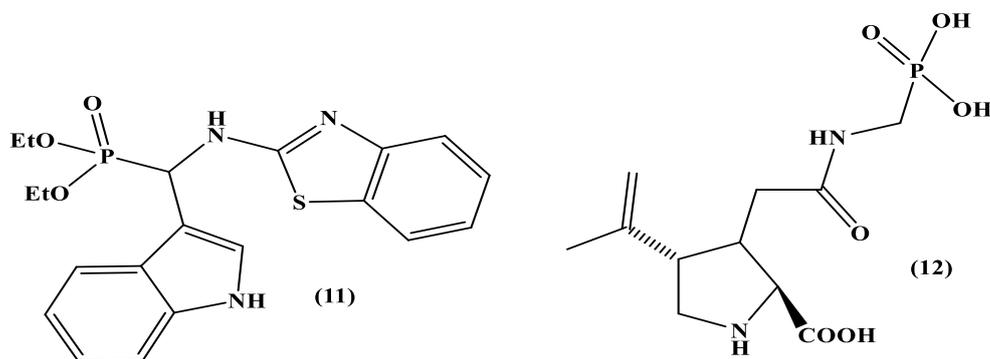


Figure II.8 : Structures d' α -aminophosphonates à activité antibactérienne.

II.3.1.3. α -aminophosphinates comme inhibiteurs de la transcriptase inverse du virus VIH

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est le rétrovirus responsable du tristement célèbre syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA). Comme tous les rétrovirus, les inhibiteurs de protéases constituent une classe thérapeutique d'antirétroviraux, ils ont pour fonction de protéger l'organisme d'une activité protéolytique exogène en empêchant une cellule infectée de produire de nouvelles particules virales. Plusieurs dérivés d' α -aminophosphinates (tel que 13, Figure II.9) ont été testés pour leur activité inhibitrice de la protéase du VIH [33].

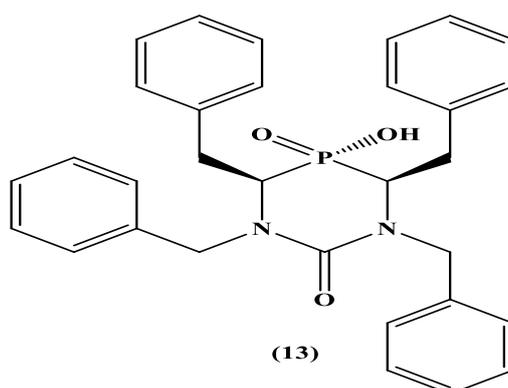


Figure II.9 : une des structures d' α -aminophosphinates à activité inhibitrice de la protéase.

II.4. Les sulfamidophosphonates

Les phosphonates comportant le groupement sulfonamide sont très peu décrits dans la littérature, ils possèdent des propriétés biologiques intéressantes. De nombreux composés, ont été développés afin d'être utilisés comme inhibiteurs de la protéase du VIH [34], ils ont

également montré un grand potentiel pour le traitement de virus d'hépatite C [35]. Ils sont utilisés comme inhibiteur de la protéine tyrosine phosphatase 1B (PTP 1B) [36].

II.4.1. Activité pharmacologique des sulfamidophosphonates

Plusieurs dérivés de sulfamidophosphonates synthétiques ont présenté des activités biologiques intéressantes. Winum et al [37] ont rapporté la synthèse de sulfamidophosphonates (14, figure II.10) analogues de Fotemustine et leur évaluation in vitro préliminaire sur deux lignées cellulaires de mélanome humain, ces dérivés ont présenté une activité cytotoxique très intéressante et parmi eux, certains sont avérés être plus puissant que le nitrosourée parent la Fotemustine.

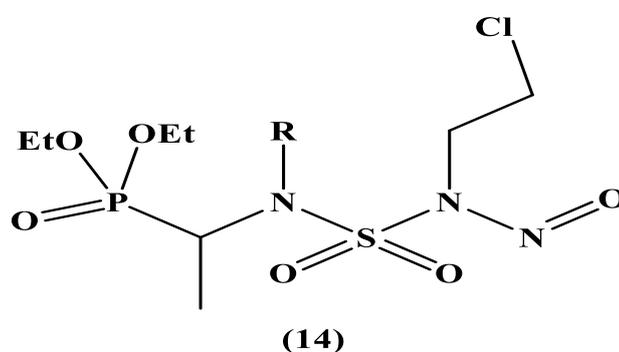


Figure II.10 : Structures de l'analogue de Fotemustine.

Une série de sulfamidocarbonyloxyphosphonates (15) dérivés de l'acide mycophénolique a été utilisée en tant qu'agents anticancéreux, antiviraux et anti-inflammatoires, ces composés portent trois motifs : acide mycophénolique, sulfamide et phosphonate, ce qui leur donnent un spectre d'activité intéressant (Figure II.11) [38].

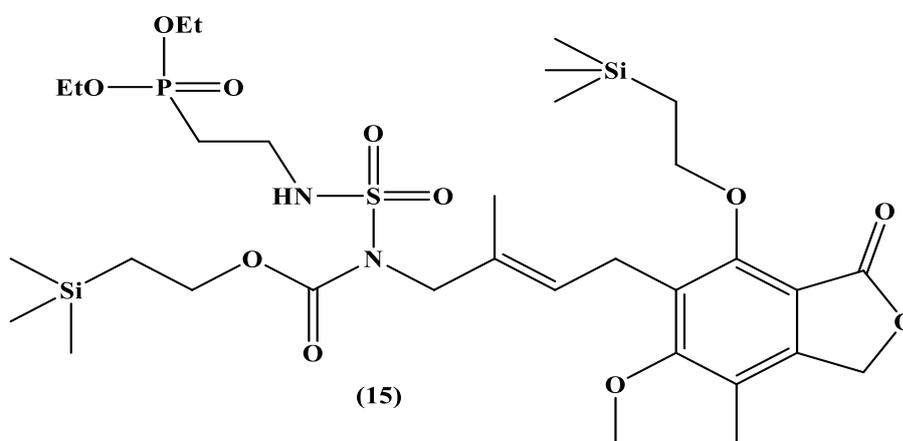


Figure II.11 : Structure de sulfamidophosphonate dérivé de l'acide mycophénolique.

De nouvelles structures de sulfamidocarbonyloxyphosphonates (16) ont été brevetés [39] par la société chimique Bayer en 1966 présentent une forte activité insecticide contre les parasites des plantes, ces molécules sont utilisées comme agents antiparasitaires (Figure II.12).

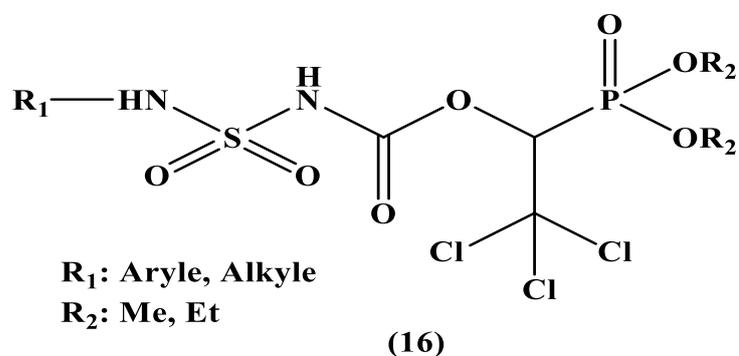


Figure II.12 : Structure de sulfamidocarbonyloxyphosphonates.

II.5. Conclusion

Il paraît évident que la présence du motif groupement phosphonate dans différentes molécules génère des activités biologiques diverses et très intéressantes. Les phosphonates peuvent être utilisés comme intermédiaires importants dans la synthèse des molécules d'intérêt biologique et les transformations asymétriques. Dans ce chapitre nous avons présenté une mise au point sur l'activité biologique essentielle et l'importance pharmacologique des phosphonates, des aminophosphonates et des sulfonamidophosphonate décrite dans la littérature.

Références Bibliographiques

- [1] S. Abinajm, Lysitsas, J.P. Carrel, Les Clousp, Lombardit, S. Sonj. *presse med.* 34 (2005) 1073-7.
- [2] M.J. Rogers. *calcif tissue.* 75 (2004) 451-61.
- [3] R.P. Carter, M. Crutchfield, R.R. Irani, *inorganic chemistry.* 6 (1997) 943.
- [4] K Moedritz, R.R. Irani, *j. org. chem.* 31 (1966) 1603.
- [5] (a) A. Nordqvist, M. T. Nilsson, S. Rottger, L. R. Odell, W.W. Krajewski, C.E. Andersson, M. Larhed, S.L. Mowbray, A. Karlen, *bioorg. med. chem.* 16 (2008) 5501; (b) S. Oishi, R.G. Karki, S.W. Kang, X. Wang, K.M. Worthy, L.K. Bindu, M.C. Nicklaus, R.J. Fisher, T.R.J. Burke, *j. med. chem.* 48 (2005) 764–772; (c) M.P. Cherrier, F. Clerc, A. Commercon, P. Mailliet, H. Minoux, B. Filoche-Romme, *us patent* 0137171 a1, 2005; (d) J. Close, J. Grimm, R.W.Jr. Heidebrecht, S. Kattar, T.A. Miller, K.M. Otte, S. Peterson, P. Siliphaivanh, P. Tempest, K.J. Wilson, D.J. Witter, *wo patent* 2008010985 A2, 2008 (e) M. Jokanovic, *toxicol. lett.* 190 (2009) 107.
- [6] (a) N.P. Tarasova, *phosphorus. sulfur. silicon. related.* 183 (2008) 300–305; (b) N. Johnson, N. Hyde, McMillan, *j. spec. chem.* 16(1996) 68; (c) B.K. Singh, *nat. rev. microbiol.* 7(2009) 156; (d) N. Plesu, G. Ilia, P. Sfirloaga, Iliescu, S. J. Mater. Sci. 44 (2009) 6437.
- [7] a) D. Sharma, A. Nagpal, Y.B. Pakade, J.K. Katnoria, *talanta.* 82 (2010) 1077. b) D.A. Rickard, *j. plant nutr.* 23 (2000) 161. c) J. Chen, C. Duan, Y.J.J. Guan, *J. Chromatogr. b: anal. technol. biomed. life sci.* 878 (2010) 1216. d) S.H. Hosseini, R.A. Khalkhali, P. Noor, *monatsh. chem.* 141(2010) 1049. e) A. Kenawy, M. Sharaf, *alexandria sci. exch. j.* 29(2008)123.
- [8] R.A. Lerner, S.J. Benkovic, P.G. Schultz, *science.* 252 (1991) 659.
- [9] D.F. Wiemer, *tetrahedron.* 53 (1997) 16609.
- [10] R. Engel, *chem. rev.* 77(1977) 349.
- [11] G. Gardner, J.J. Steffens, B.T. Grayson, D.A. Kleier, *j. agric. food. chem.* 40(1992) 318.
- [12] B. Grant, D. Guest, *biol. rev.* 66(2008) 159.
- [13] K.R. Roy, S.J. Eugene, K.V. Nidiry, B. Sachchidananda, L. Bhanooduth, B. Singh, *j. agric. food. chem.* 44 (1996) 3971.
- [14] B.M. Teresa, P.A.M. Faísca, *tetrahedron asymmetry.* 21(2010) 2746–2752.
- [15] G. Lavielle, P. Hautefaye, C. Schaeffer, J.A. Boutin, C.A. Cudennec, A. Pierre, *j. med. chem.* 34 (1991) 1998.

- [16] W.M. Abdou, A.A. Kamel, A.A. Shaddy, *European Journal of Medicinal Chemistry*. 45 (2010) 5217-5224.
- [17] A. Clearfield, *Progress in Inorganic Chemistry*. 47 (1998) 371.
- [18] S.J. Friedfeld, S. He, M.B. Tomson, *Langmuir*. 14(1998) 3698-703.
- [19] E. Nifantief, T. Kuhareva. *Zh. Obshch. Khim.* 51(1981) 2146.
- [20] (a) D. Skopeta, R. Schworer, R. Schmodt, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 13(2003) 3351; (b) J. Grembecka, A. Mucha, T. Cierpicki, P. Kafarski, *J. Med. Chem.* 46 (2003) 2641; (c) J.D. Moore, K.T. Sprott, P.R. Hanson, *J. Org. Chem.* 67 (2002) 8123; (d) W. Liu, C.J. Rogers, A.J. Fisher, M. Toney, *Biochemistry*. 41 (2002) 12320; (e) P. Kafarski, B. Lejczak, *Curr. Med. Chem: Anti-Cancer Agents*. 1(2001) 301.
- [21] (a) R. Engel, *Chem. Rev.* 77 (1977) 349; (b) K. Moonen, I. Laureyn, C.V. Stevens, *Chem. Rev.* 104 (2004) 6177.
- [22] T. Amagata, K. Minoura, A. Numata, *J. Nat. Prod.* 69 (2006) 1384-1388.
- [23] B. Lejczak, P. Kafarski, H. Sztajer, P. Mastalerz, *J. Med. Chem.* 29 (1986) 2212.
- [24] J. Grembecka, A. Mucha, T. Cierpicki, P. Kafarski, *J. Med. Chem.* 46 (2003) 2641.
- [25] J. Huang, R. Chen, *Heteroatom. Chem.* 11(2000) 480.
- [26] T. Chen, H.W. He, *J. Fluorine Chem.* 127 (2006) 291.
- [27] Y. Zhu, C. Sun, W.J. Wu, *Univ. Sci. Technol. Beijing*. 14(2007) 1.
- [28] M.Y. Ye, G. Yao, Y.M. Pan, Z.X. Liao, Y. Zhang, H.S. Wang, *Eur. J. Med. Chem.* 83(2014) 116.
- [29] J.M. Qin, J.F. Li, M.Y. Ye, R.Z. Huang, Q. Xu, Y.M. Pan, H.S. Wang, G.Y. Yao, *Indian J. Chem.* 53 (2014) 1584.
- [30] X.C. Huang, M. Wang, Y.M. Pan, X.Y. Tian, H.S. Wang, Y. Zhang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 23 (2013) 5283.
- [31] P. Cui, J.L. Tomsig, W.F. McCalmont, S. Lee, C.J. Becker, K.R. Lynch, T. Macdonalda, *Bioorganic & Medicinal Chem. Lett.* 17(2007) 1634-1640.
- [32] M.V. Narayana Reddy, B. Siva Kumar, A. Balakrishna, C.S. Reddy, S.K. Nayak, C.D. Reddy, *Arkivoc*. 246(2007) 246.
- [33] (a) B. Stowasser, K.H. Budt, L. Jian-Qi, A. Peyman, D. Ruppert, *Tetrahedron Lett.* 33(1992) 6625; (b) US patent 5663139, Sep 2, 1997; (c) G.B. Dreyer, S.S. AbdelMeguid, B. Zhao, K. Murthy, E. Winborne, J.W. Choi, R.L. DesJarlais, M.D. Minnich, J.S. Culp, C. Debouck, T.A. Tomaszek, T.D. Jr. Meek, *Biochemistry*. 32 (1993) 7972; (d) World patent 9200954, Jan 23, 1992; (e) US patent 5707979, Jan 13, 1998; (f) H.J. Cristau, A. Herve, D. Virieux, *Tetrahedron*. 60(2004) 877.

- [34] 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.* 363 (2006) 635.
- [35] X.C. Sheng, H. Pyun, K. Chaudhary, J. Wang, E. Doerffler, M. Fleury, D. McMurtie, X. Chem, W.E. Delaney, C.U. Kim, *biorg. med. chem. lett.* 19 (2009) 3453.
- [36] C.P. Holmes, X. Li, Yijun Pan, C. Xu, A. Bhandari, C.M. Moody, J.A. Miguel, S.W. Ferla, M.N. DeFrancisco, B.T. Frederick, S. Zhou, N. Macher, Jang, Larry, J.D. Irvine, J.R. Grove, *bioorg. med. chem. lett.* 15(2005) 4336.
- [37] J.Y. Winum, J.L. Bouissière, I. Passagne, A. Evrard, V. Montero, P. Cuq, J.L. Montero, *eur. j. med. chem.* 38 (2003) 319.
- [38] J.W. William, C. Aesop, *pct int. appl.* 2006.
- [39] H. Timmler, R. Wegler, G. Unteretenhofer, Hammann, Ingeborg. *farbenfabriken bayer aktiengesellschaft.* (1965) 666861.

CHAPITRE III
METHODES ET OUTILS
THEORIQUES

III.1. Introduction

Avec le début du vingtième siècle, les lois de la mécanique classique mise en œuvre par Isaac Newton ne permettent plus de décrire le comportement de petites particules [1], telles que les électrons et les noyaux. La modélisation moléculaire est apparue et devenue un outil complémentaire des différentes méthodes expérimentales qui permet de calculer, caractériser, comprendre et évaluer les propriétés physiques, chimiques des composés étudiés.

Dans ce chapitre nous avons présenté la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) permettant l'étude des géométries et de la réactivité des molécules, nous présenterons l'outil théorique (QTAIM, NBO...) mis à profit dans l'interprétation chimique des données calculées en termes de nature de la liaison chimique et de stabilité. Aussi on a interprété les interactions intermoléculaires Ligands-récepteur (protéique) par Docking moléculaire.

III.2. La modélisation moléculaire

La modélisation moléculaire est aussi une technique qui manipule les modèles des structures en deux ou trois dimensions. Elle implique l'utilisation des méthodes de calcul théoriques (mécanique moléculaire, dynamique moléculaire, mécanique quantique ab-initio ou semi empirique, ...) pour résoudre des problèmes impliquant la structure moléculaire et la réactivité chimique [2-5]. En plus, elle associée souvent des moyens infographiques sophistiqués permettent la transformation de quantités impressionnantes de données numériques en quelques représentations graphiques facile a interprété [6]. Lorsqu'on approche de façon théorique un système moléculaire, deux types de méthodes sont employés.

- ✓ Le premier type de méthode dite de mécanique moléculaire permet l'optimisation de la structure des molécules, mais ne décrit pas le nuage électronique.
- ✓ Le second type fait intervenir, de façon plus ou moins complexe, les électrons du système étudié et inclut les méthodes semi-empiriques, celles de type Hartree-Fock (HF) [7], Post-HF (ab-initio) [8, 9], qui des modèles quantiques dérivés directement de l'équation de Schrödinger [10, 11]. Ils permettent en théorie d'avoir accès à toutes les propriétés physico-chimiques du système (structurales, électroniques, vibrationnelles...) [12].

Ces approches présentent certains avantages par rapport à leurs homologues expérimentaux, telle que la compréhension des caractéristiques des contacts intermoléculaires, contrairement aux mesures expérimentales.

Dans le cadre de cette thèse, ces outils théoriques sont employés pour deux raisons :

- ❖ La première consiste à mimer les molécules synthétisées, par les méthodes de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), et pouvoir par la suite étudier leurs comportements en déduisant ainsi leurs différentes propriétés physico-chimiques (pour les comparer avec les résultats expérimentaux).
- ❖ La deuxième raison est destinée à prévoir un système idéal via un criblage virtuel présentant les différents contacts potentiels entre les inhibiteurs et leurs récepteurs protéiques.

III.3. La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)

La Théorie de la Fonctionnelle de la Densité DFT « Density Functional Theory », est une méthode de la chimie quantique. L'idée principale repose sur le fait que la densité électronique de l'état fondamental du système détermine entièrement les valeurs moyennes des observables. Elle est devenue un outil incontournable dans le calcul des propriétés moléculaires en raison de sa bonne précision, sa possibilité de traiter de nombreux atomes et l'effort calculatoire modéré. La théorie de la fonctionnelle de la densité est basée sur le postulat proposé en 1927 par Llewellyn Thomas et Enrico Fermi [13,14]. Néanmoins le formalisme théorique a été établi un peu plus tard par Hohenberg, Kohn et Sham en 1964 [15-17], qui établissent une relation fonctionnelle entre l'énergie de l'état fondamental et sa densité électronique.

III.3.1. Théorèmes de Hohenberg et Kohn

Les bases de la DFT en chimie ont été introduit par Pierre Hohenberg et Walter Kohn en 1964 [16] et se déclinent en deux théorèmes :

✓ Premier théorème de Hohenberg et Kohn :

« Toute propriété physique d'un système à N électrons soumis à l'effet d'un potentiel extérieur (V_{ext}) statique peut s'écrire, dans son état fondamental, comme une fonctionnelle de la densité électronique $\rho(r)$ ».

Hohenberg et Kohn ont repris la théorie développée par Fermi et démontré qu'il existe une correspondance biunivoque entre l'énergie d'un système E et sa densité électronique $\rho(\mathbf{r})$. C'est-à-dire qu'à une densité électronique $\rho(\mathbf{r})$ est associée un unique potentiel V_{NE} . Or V_{NE} détermine H , ainsi si on connaît $\rho(\mathbf{r})$ on connaît H et donc l'état fondamental du système et toutes ses propriétés. L'énergie peut donc être calculée comme une fonctionnelle de la densité :

$$E = F[\rho(\mathbf{r})] \quad (\text{III.1})$$

✓ Deuxième théorème de Hohenberg et Kohn :

« La densité électronique exacte de l'état fondamental d'un système dans un potentiel externe donné peut être obtenue par la minimisation de la fonctionnelle d'énergie ».

Dans ce second théorème, Hohenberg et Kohn ont établi le principe variationnel pour l'énergie, en montrant que la densité électronique du système à l'état fondamental ρ_0 est celle qui minimise l'énergie calculée grâce à cette même fonctionnelle, c'est-à-dire que $(\delta F = \delta \rho) \rho = \rho_0 = 0$. Ainsi nous avons $E_0 \leq E(\rho(\mathbf{r}))$ quel que soit ρ .

III.3.2. Différents types de fonctionnelles d'approximation en DFT

Plusieurs approximations sont à l'origine du succès de la DFT. Elles traitent toutes de la fonctionnelle d'échange-corrélation ; elles sont généralement notées, en pratique par un groupe de lettres désignant les initiales des auteurs dont la première partie est relative à la méthode de calcul du terme d'échange et la deuxième, celle du terme de corrélation [15]. Pour cela, quatre classes de fonctionnelles sont disponibles :

III.3.2.1. Les fonctionnelles LDA

LDA (L'approximation de la densité locale) est l'approximation sur laquelle reposent pratiquement toutes les approches actuellement employées. Elle est basée sur le fait que, dans le cas d'un gaz d'électrons homogène, l'énergie d'échange-corrélation exacte par particule peut être déterminée à l'aide de calculs Monte-Carlo quantiques variationnels (VQMC, Variational Quantum Monte-Carlo) [18]. Ces méthodes fournissent souvent d'assez bonnes propriétés moléculaires (géométries, fréquences) mais conduisent généralement à de très mauvaises données énergétiques telle que les énergies de liaisons...etc. [19]. Ces fonctionnelles (S [20], $X\alpha$ [20], VWN [21]) ne sont plus utilisées à présent de façon régulière.

III.3.2.2. Les fonctionnelles GGA

Malgré la simplicité de la LDA, elle a donné des résultats fiables dans plusieurs cas, mais ils y avaient des cas où elle était en contradiction avec l'expérience. Pour cela le gradient de la densité ρ a été introduit à l'approximation du gradient généralisé (GGA) afin de rendre compte du non homogénéité de la densité électronique de la plupart des systèmes. Les fonctionnelles d'échange les plus connues et les plus utilisées sont : Becke (B88) [22] et de Perdew et Wang (PW91) [23]. Pour la corrélation, on dispose, entre autres, des fonctionnelles de Perdew (P86) [24], de Lee, Yang et Parr (LYP) [25] et de Perdew et Wang (PW91) [26].

III.3.2.3. Les fonctionnelles Méta GGA

Il existe également des fonctionnelles méta-GGA, ou la fonctionnelle d'échange-corrélation dépend, en plus de la densité et de son gradient, de la dérivée seconde de la densité électronique. Celle-ci permettent un gain de précision dans la détermination des propriétés moléculaires mais elles posent certains problèmes au niveau de la stabilité numérique.

III.3.2.4. Les fonctionnelles hybrides

Cette classe de fonctionnelles se base sur l'addition d'une partie d'échange issue de la théorie Hartree-Fock, nommée énergie d'échange exacte, à l'énergie d'échange-corrélation DFT où le terme « hybride » qui distingue ces méthodes des méthode DFT « pures » (LDA, GGA, méta-GGA). Les fonctionnelles hybrides ont été développés par Axel Becke en 1993 [26]. Ces fonctionnelles apparaissent comme étant les plus fiables du moment.

Les fonctionnelles hybrides peuvent être construites à partir de fonctionnelles GGA comme B3LYP et méta-GGA comme M06-2X.

a. La B3LYP

Une combinaison entre la fonctionnelle d'échange B88 proposée par Becke en 1988 [24] et la fonctionnelle de corrélation LYP développée par Lee, Yang et Parr [25] a donné naissance à la fonctionnelle DFT : BLYP. Quelques années plus tard, en s'appuyant sur le principe de la fonctionnelle hybride, Stephens et coll. [27] ont proposés la fonctionnelle B3LYP [28] (Becke 3-parameters Lee-Yang-Parr) qui est une fonctionnelle à trois paramètres combinant les fonctionnelles d'échange local, d'échange de Becke et d'échange HF, avec les fonctionnelles de corrélation locale (VWN) et corrigée du gradient de Lee, Yang et Parr. L'énergie d'échange et de corrélation s'écrit :

$$E_{xc}^{B3LYP} = E_{xc}^{LDA} + a_0(E_x^{HF} - E_x^{LDA}) + a_x(E_x^{GGA} - E_x^{LDA}) + a_c(E_c^{GGA} - E_c^{LDA}) \quad (III.2)$$

Où les paramètres a_0 , a_x et a_c ont été ajustés respectivement à 0,20, 0,72 et 0,81 [28]. Ces fonctionnelles donnent d'excellents résultats, notamment dans l'étude des complexes organométalliques de métaux de transition [29].

B3LYP est la fonctionnelle hybride la plus connue et abondamment la plus utilisée des fonctionnelles citées en littérature, si bien qu'aujourd'hui, le terme DFT est presque synonyme de réaliser un calcul B3LYP. Néanmoins, cette méthode présente quelques limitations telles que :

- La sous-estimation des hauteurs de barrière énergétique.
- La sous-estimation des énergies correspondantes aux interactions à long terme telles que les interactions van der Waals.

b. La Correction de Grimme

La DFT ignore l'interaction de dispersion, qui comporte entre autres les interactions de van der Waals très important dans les systèmes chimiques, qui sont souvent mal décrites par les fonctionnelles les plus courantes (telles que B3LYP). Pour résoudre ce problème, Grimme [30-32] a développé des méthodes de correction de la dispersion (appelées « DFT-D », D pour dispersion) applicables aux différentes fonctionnelles.

✓ B2PLYP

Il faut noter qu'il est possible d'aller au-delà des fonctionnelles hybrides en rajoutant aux fonctionnelles DFT, outre la proportion d'échange exact, une proportion de corrélation calculée par des méthodes perturbatives (MP2). Cela définit la classe des fonctionnelles double hybrides. On peut citer comme exemple la double hybride à deux paramètres a et b développée par Grimme, nommée B2PLYP [33].

$$E_{xc}^{2DH} = aE_x^{HF} + (1-a)E_x^{DFT} + (1-b)E_c^{DFT} + bE_c^{MP2} \quad (III.3)$$

L'introduction de la corrélation MP2, on-local, permet d'utiliser une plus grande proportion d'échange exact. Rajaraman et ses collaborateurs [34] ont rapporté que la fonctionnalité B2PLYP à double hybride donnait de meilleurs résultats que les fonctionnelles hybrides tels que B3LYP, PBE0 ou TPSSh pour la description du couplage magnétique dans les complexes Gd (III) –radicaux.

✓ DFT-D3

La version la plus récente proposée par Grimme est la correction DFT-D3 [32], elle présente en outre les très belles propriétés de complexité numérique mineure, que la dispersion intramoléculaire thermochimique « normale » est également améliorée de manière significative par rapport à de nombreuses fonctionnelles standard « aveugle de dispersion » et que les résultats peuvent facilement être analysés. Parce qu'elle combine les meilleures propriétés de toutes les autres approches, on peut s'attendre à ce qu'une sorte de DFT-D reste l'approche la plus largement utilisée du problème de la dispersion pendant au moins les 5 à 10 prochaines années.

c. Les fonctionnelles du Minnesota

Concernant les fonctionnelles de Minnesota (MXX), il s'agit d'une famille de fonctionnelles de type méta-GGA qui ont été développées par le groupe de Truhlar de l'université de Minnesota d'où le M (M05 [35], M05-2X, M06 [36], M06-2X, M06-L, M06-HF, M08 [37] et M11[38]). Ces fonctionnelles ont été paramétrisées sur un grand nombre d'espèce chimiques, et chacune d'entre elles possèdent une valeur différente d'échange Hartree-Fock : 28% pour M05 [35], 56% pour M05-2X [39] (2X signifie le double d'échange HF), 27% pour M06 [40], 54% pour M06-2X [41] et 100% pour M06-HF [42]. Contrairement aux fonctionnelles citées précédemment, les fonctionnelles du Minnesota peuvent décrire une partie des interactions à courte et moyenne distance [43,44]. Celles-ci, quand regroupées avec les interactions à longue distance, sont appelées forces de *dispersion*. La *dispersion* joue un rôle très important dans les systèmes chimiques et biologiques, et de façon plus générale dans tout système pouvant donner lieu à des interactions non-covalentes. Comparée à la B3LYP, les fonctionnelles (M05-2X, M06-2X) ont montré de très bonnes performances dans de nombreux domaine de chimie en particulier la chimie supramoléculaire où dominant les interactions non covalentes [45,46].

III.3.3. Différents types de fonctionnelles d'approximation en DFT

La théorie de la fonctionnelle de la densité dépendante du temps (*TD-DFT*) est une approche qui décrit les excitations électroniques. Similairement au premier théorème de Hohenberg et Kohn de la DFT, le théorème de Runge-Gross [47] établit une relation directe entre la densité électronique dépendante du temps et le potentiel dépendant du temps $v[\rho(r,t)]$; dès lors le potentiel et la fonction d'onde seront dépendants de la densité.

Récemment van Leeuwen a généralisé le théorème de Runge-Gross aux systèmes moléculaires [48]. De la même manière, les équations de Kohn-Sham dépendantes du temps

devront être dérivées. En supposant qu'il existe un système de référence dépendant du temps sans interaction avec un potentiel extérieur $v_s(\mathbf{r}, t)$ dont la densité électronique $\rho_s(\mathbf{r}, t)$ est égale à la densité exacte du système réel avec interaction $\rho(\mathbf{r}, t)$.

$$\rho(\mathbf{r}, t) = \rho_s(\mathbf{r}, t) = \sum_i^N |\phi_i(\mathbf{r}, t)|^2 \quad (\text{III. 4})$$

Si le potentiel extérieur existe, on peut déduire les équations de Kohn et Sham dépendantes du temps :

$$E[\rho(\mathbf{r}, t)] = T_s[\rho(\mathbf{r}, t)] + \int v_{\text{eff}}[\rho(\mathbf{r}, t)]\rho(\mathbf{r}, t)d\mathbf{r} \quad (\text{III. 5})$$

$$v_{\text{eff}}[\rho(\mathbf{r}, t)] = v_{\text{ne}}(\mathbf{r}, t) + \int \frac{\rho(\mathbf{r}', t)}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}' + \frac{\partial E_{\text{xc}}[\rho]}{\partial \rho(\mathbf{r}, t)} \quad (\text{III.6})$$

Il suffit ensuite de résoudre l'équation de Schrödinger dépendante du temps :

$$[T_s + v_{\text{eff}}]\Psi_i(\mathbf{r}, t) = i \frac{\partial \Psi_i(\mathbf{r}, t)}{\partial t} \quad (\text{III. 7})$$

Le calcul des états excités avec la TD-DFT est plus rapide que les méthodes *ab initio*. La théorie de la réponse linéaire est appliquée à la densité de charge d'une molécule soumise à un champ électrique oscillant dans le temps. La polarisabilité dynamique est obtenue à partir de la réponse du moment dipolaire, et les énergies d'excitations sont alors calculées comme les pôles et les forces d'oscillateurs comme les résidus de cette réponse, développés dans la base des états propres de l'opérateur hamiltonien DFT. Des fonctions d'onde sont déterminées *a posteriori* pour les états excités, sous la forme de combinaisons linéaires de simples excitations à partir du déterminant Kohn-Sham. Cette méthode n'est vraie que dans la limite d'une fonctionnelle de la densité exacte. En pratique, elle est très sensible au mauvais comportement du potentiel d'échange-corrélation à longue portée, là où la densité est la plus polarisable. En conséquence les énergies calculées pour les états excités à transfert de charge peuvent s'en trouver gravement affectées [49, 50]. Cette méthode, adaptée aux systèmes de grande taille du fait de son coût modique, n'est donc pas encore fiable dans tous les cas, et doit être utilisée avec précaution.

III.3.4. Solvation

Les méthodes théoriques permettent aujourd'hui de préciser au niveau atomique et de mieux rationaliser la relation structure fonction des systèmes biologiques complexes dont les

études expérimentales ne sont pas toujours simples à mettre en œuvre, ni évidentes à interpréter. La possibilité d'intégrer les effets dus au solvant pour le calcul des différentes propriétés des systèmes chimiques reste un défi en chimie quantique, car cela implique l'intervention de difficultés d'ordre supérieur. La majorité des réactions chimiques et biologiques ont cependant lieu en solution, et le désir du chimiste théoricien est donc de pouvoir posséder et utiliser des modèles permettant de tenir compte des effets dus au solvant. Pour celle-ci deux approches différentes peuvent être traitées : de manière explicite ou implicite.

1. Modèle implicite

Les modèles implicites prévoient la description du solvant comme un milieu continu polarisable en raison de la présence du soluté, ce dernier étant placé dans une cavité. L'idée à la base de ces modèles est celle de champ de réaction comme réponse électrostatique du milieu polarisé. C'est la présence de ce champ de réaction qui peut induire des variations dans les propriétés, les structures et les énergies des molécules de soluté.

Parmi les méthodes implicites qui permettent le calcul de la contribution électrostatique de l'énergie libre de solvation, on distingue plusieurs approches, dont nous présenterons brièvement les principes fondamentaux :

- Les méthodes de continuum considèrent le solvant comme un milieu continu de constant diélectrique élevé : on trouve d'une part les méthodes basées sur l'équation de Poisson Boltzmann, et d'autre part celles basées sur les interactions de paires effectives.
- Les méthodes hybrides prennent en compte l'aspect moléculaire du solvant tout en restant implicites : nous verrons d'une part celles des dipôles de Langevin, qui traitent le solvant comme un fluide dipolaire, dont les équations sont basées sur les propriétés de polarisation du solvant, et d'autre part les méthodes reposant sur la théorie de la densité fonctionnelle des liquides, qui prennent en compte les variations de la densité du solvant.

2. Modèle explicite

Dans ce cas on génère une cage de solvation autour de la molécule. C'est-à-dire que l'on ajoute « tout simplement » et de manière aléatoire un nombre de molécules de solvant correspondant à la densité du solvant. On (le logiciel) crée une boîte ou une sphère d'une

dimension définie autour de la molécule que l'on remplit de molécules d'eau, par exemple. De nombreux logiciels permettent de réaliser automatiquement cette opération de solvation (VEGA...). A partir de là, des calculs d'optimisation de géométrie peuvent être effectués en mécanique moléculaire (MM) ou en chimie quantique (QM).

III.3.5. La méthode d'orbitale naturelle de liaison (NBO)

L'idée originale de la méthode NBO est de proposer un découpage de la densité électronique d'un système moléculaire pour décrire la structure électronique de la molécule dans un schéma de type Lewis [51]. Ainsi la densité est décrite sur et entre les atomes avec des doublets de cœur (CR), des doublets non-liants (LP), des doublets de liaison (BD) résultant de la mise en commun par deux atomes de deux électrons dans des orbitales hybrides. En effet, la diagonalisation de la matrice densité d'ordre n conduit à l'obtention des orbitales naturelles qui sont les fonctions propres de cette matrice. Les valeurs propres représentent alors les occupations fractionnaires des orbitales naturelles. Cette approche permet de calculer correctement les diverses propriétés monoélectroniques.

Inspiré par cette approche, Weinhold [52] a proposé l'analyse NBO dont la procédure se déroule en trois étapes. La première étape consiste à diagonaliser la matrice densité d'ordre n en blocs monocentriques atomiques sans diagonaliser la matrice dans son entier (orbitales atomiques naturelles NAO). La seconde étape du processus NBO consiste à orthogonaliser les orbitales NAO. La dernière étape est une recherche d'orbitales naturelles hybrides, processus qui diagonalise des blocs bicentriques ou tricentriques d'orbitales naturelles orthogonalisées. Cette analyse est cohérente en général avec les structures de Lewis, car la troisième étape commence par sélectionner les blocs monocentriques avec une occupation ≥ 1.90 , ce qui correspond aux orbitales monocentriques de cœur ou de valences (paires libres et liaisons). Les autres orbitales sont ensuite orthogonalisées par blocs bicentriques.

Dans l'espace NBO, chaque orbitale naturelle de liaison (doublement occupée : la structure naturelle de Lewis) est associée à une orbitale "antibonding" (non-Lewis) :

$$\sigma_{AB} = c_A h_A + c_B h_B \quad (\text{III.8})$$

$$\sigma_{AB}^* = c_B h_A + c_A h_B \quad (\text{III.9})$$

où h_i est une orbitale naturelle hybride et c_i son coefficient de polarisation de l'atome i .

Dans l'analyse NBO, les interactions donneur-accepteur (liant et antiliant) sont prises en considération en examinant les interactions possibles entre les NBOs occupés (donneurs) type de Lewis et les NBOs inoccupés (accepteurs) de non Lewis et l'estimation de leurs énergies par la théorie de la perturbation de deuxième ordre. L'estimation de leurs énergies est faite par la théorie de perturbation de deuxième ordre. Pour chaque NBO(i) donneur et NBO(j) accepteur, l'énergie de stabilisation est liée à la délocalisation de i vers j, donnée par l'équation :

$$E^{(2)} = \Delta E_{ij} = q_i \frac{F(i, j)^2}{\epsilon_i \epsilon_j} \quad (\text{III.10})$$

Où q_i est l'occupation de l'orbitale donneur, $F(i, j)$ est l'opérateur de Fock et ϵ_i, ϵ_j sont les énergies des orbitales NBO.

✓ Les avantages de la théorie NBO

Cette technique de localisation est très utilisée dans la chimie théorique moderne, elle permet de valider les structures de Lewis pour des systèmes avec liaisons et elle peut être aussi serviable dans l'analyse des systèmes avec des liaisons délocalisées. L'analyse présente les propriétés suivantes :

- Applicable à tout niveau de calcul.
- Un bon fonctionnement computationnel.
- Construit la meilleure structure de Lewis.
- Applicable pour une variété de liaisons.

III.3.6. La surface du potentiel électrostatique moléculaire (MEP)

La surface du potentiel électrostatique moléculaire (MEP) est une méthode de cartographie du potentiel électrostatique sur la surface de densité isoélectronique. MEP affiche simultanément la taille moléculaire, la forme et les régions de potentiel électrostatique en termes de gradation de couleur et constitue un outil très utile dans la recherche de corrélation entre la structure moléculaire et la relation de propriété physicochimique de molécules comprenant des biomolécules et des médicaments [53-55]. La palette de couleurs de la surface du MEP est la suivante : rouge pour une charge riche en électrons, partiellement négative ; bleu pour les charges partiellement positives déficientes en électrons ; bleu clair pour la région légèrement

déficiente en électrons ; jaune pour les régions légèrement riches en électrons ; vert pour neutre (potentiel zéro) ; respectivement [56].

III.3.7. Analyse des interactions non-covalentes (NCI) et méthode du gradient réduit de la densité de charge (RDG)

La méthode d'analyse NCI (non covalent analysis) est parmi les conséquences de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), en utilisant d'une part la densité électronique du système, ρ qui est la quantité clé à partir de laquelle toutes les propriétés chimiques peuvent en principe être obtenues et d'autre part le gradient de la densité réduit (RDG) ; $s(\rho)$ utilisé pour analyser la nature de ces interactions [57], tel que :

$$s(\rho) = \frac{|\nabla\rho|}{2(3\pi^2)^{\frac{1}{3}}\rho^{\frac{4}{3}}} \quad (\text{III.11})$$

on peut envisager deux situations possibles :

- $s(\rho) \rightarrow \infty$ pour lequel ρ est prédominante par rapport à $\nabla\rho$ ($\rho \rightarrow 0$), cette situation correspond à des régions de faible densité.
- $s(\rho) \rightarrow 0$ dont $\nabla\rho \rightarrow 0$ est prédominant par rapport à ρ , c'est à dire que même pour des valeurs élevées de ρ , le gradient réduit reste relativement très faible. Les points de l'espace concernés correspondant à cette situation, sont généralement les points critiques de liaisons (BCP) [58].

Les liaisons non covalentes correspondent à l'espace de faible densité et afin de déterminer leurs types, la méthode NCI utilise le Laplacien de la densité $\nabla^2\rho$ qui est décomposé en la somme de trois valeurs propres de la matrice Hessienne de la densité électronique selon les trois axes principaux de la variation maximale, tel que :

$$\nabla^2\rho = \lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3 \quad (\text{III.12})$$

λ_2 caractérise la variation de la densité dans un plan perpendiculaire à l'axe internucléaire et elle peut être positive ou négative, c'est cette grandeur qui est utilisée dans la méthode NCI.

La visualisation des espaces d'interactions NCI est non seulement liée aux limites du gradient réduit (ρ), mais aussi pour des valeurs intermédiaires, et suivant la valeur du RDG, on peut caractériser toutes les contributions possibles dans le système, à savoir les interactions non-covalentes faibles et fortes ainsi que des liaisons.

Selon les valeurs du (ρ) ainsi que le signe de λ_2 , on peut distinguer trois types d'interactions NCI [59] représentés généralement par des isosurfaces de différentes couleurs.

✓ **Interactions fortes stabilisantes**

La nature de ce type de force peut être identifié par le signe négatif de ($\lambda_2 < 0$) et des valeurs de densité légèrement supérieures (c'est-à-dire $0,005 < \rho < 0,05$ au). Cette interaction à effet attractif est généralement engendrée entre les groupements donneurs et accepteurs à l'intérieur du système, elle est bi-centrique, et hautement localisée. Ce type de contribution est appelée aussi liaison hydrogène [60].

✓ **Interactions forte déstabilisantes**

L'identification de cette force est définie par ($\lambda_2 > 0$) et comme les interactions sur-cité correspondent à des valeurs de densité légèrement supérieures (c'est-à-dire $0,005 < \rho < 0,05$ au), ce sont des interactions de répulsion stérique due à une somme de contributions d'atomes proches et multicentriques [60,61].

✓ **Interactions faibles ou de Van der Waals**

Les interactions de Van Der Waals sont considérées comme un facteur important qui contribue d'une façon significative à l'énergie totale du système. Elles correspondent à des valeurs négligeables de ($\lambda_2 \sim 0$) et ne sont identifiées que par la faible valeur de ρ (c'est-à dire, $\rho < 0,005$ au). [60,61].

III.3.7.1. Visualisation des interactions non covalentes

L'analyse NCI est essentiellement graphique, elle permet la visualisation des interactions au moyen d'une échelle de couleur uniforme quel que soit le code utilisé. Ainsi, les interactions spécifiques aux liaisons hydrogène sont en bleu, les liaisons de répulsion stérique sont en rouge et les liaisons de Van der Waals sont en vert comme il est montré sur (la figure III.1)

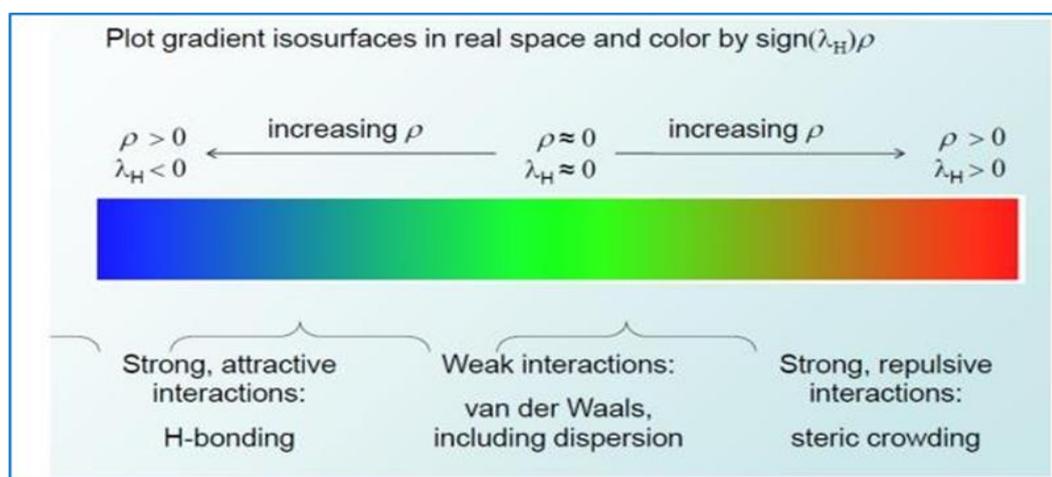


Figure III.1 : Echelle de couleur RVB pour la représentation des interactions NCI suivant un ordre croissant de densité de charge [43].

Les iso-surfaces d'une représentation NCI en trois dimensions de l'ensemble des interactions NCI, présentent la signature de l'interaction ou de liaison en jeu dans le système [62]. Cette visualisation permet dans un cadre général d'identifier le type de liaison suivant le signe de λ , sans avoir la valeur du RDG. Pour cela une version plus pratique, qui assure une représentation détaillée de toutes les contributions électrostatiques, elle montre les variations du RDG en fonction de $\rho \text{signe}(\lambda_2)$. Son avantage est d'identifier l'interaction dans chaque point de l'espace à travers son indice de courbure de densité de charge totale λ_2 .

III.3.8. Théorie des atomes dans une molécule (QTAIM)

La théorie quantique des atomes dans les molécules (QTAIM) est une méthode d'analyse topologique de la densité de l'électron et de ses dérivées ($\nabla\rho$, $\nabla^2\rho$) développée par le professeur Richard Bader dès le début des années 1960 [63]. La densité électronique peut être assimilée à un gaz à densité non uniforme, donc plus condensé dans une région de l'espace et dispersé dans une autre région de l'espace. La détermination de la forme où la topologie de la densité de charge volumique est assurée par un calcul d'un ensemble de points critiques dans lesquelles le gradient ($\nabla\rho = 0$) s'annule, autrement ($\rho = \text{Constante}$).

III.3.8.1. Gradient de la densité et Bassin atomique

L'outil d'étude étant la densité électronique $\rho(r)$, assimilée à un espace renfermant des maximums, des minimums et des points selles. Pour déterminer la trajectoire du gradient de la densité électronique ($\nabla\rho$), on procède de la manière suivante. On part d'un point quelconque de l'espace ; en ce point le gradient est calculé et un pas selon la trajectoire vers la densité

croissante est suivi. Ce processus ainsi répété avec différents points de l'espace, nous permet de tracer les trajectoires du gradient vers tous les points critiques. Or les maxima de la densité électronique se trouvent au niveau des noyaux ; tout point de l'espace est donc relié à un des noyaux par le biais d'une trajectoire. Les noyaux sont alors appelés les attracteurs du gradient et l'ensemble des points dont la trajectoire finit sur un noyau forme le bassin atomique associé [64]. Comme toutes les trajectoires du gradient convergent vers les noyaux, des bassins atomiques apparaissent dans le dessin du gradient (figure III.2).

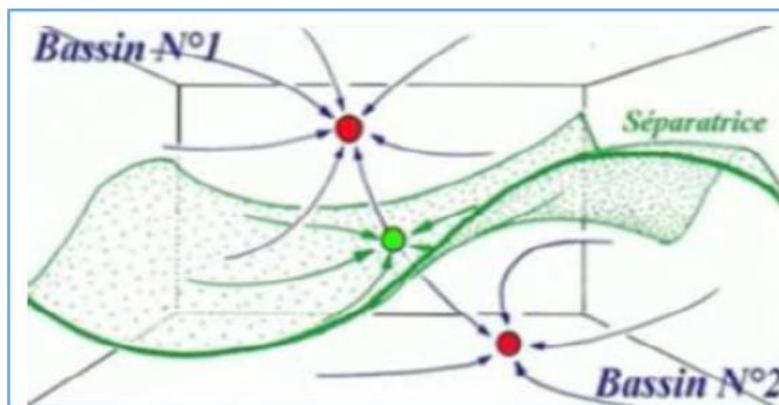


Figure III.2 : Exemple de deux bassins séparés par une séparatrice.

Ces bassins sont délimités par des surfaces interatomiques appelés séparatrices, qui satisfont l'équation (III.13), où $n(r)$ représente un vecteur normal à la surface.

$$\nabla\rho(r)n(r) = 0 \quad (\text{III.13})$$

III.3.8.2. Les points critiques

Le découpage de l'espace moléculaire en régions disjointes repère plusieurs points stationnaires importants (maximum, minimum, point selle) dénommé **Point Critique (CP)**. Quel que soit le type de points critiques, ce sont toujours des points pour lesquels le gradient de la densité électronique est nul. Pour classer les différents types de points critiques, il faut trouver un critère de différenciation. Ce critère est obtenu via le Laplacien de la densité électronique : si la dérivée seconde de la densité électronique en ce point est négative, alors il s'agit d'un maximum local ; si au contraire elle est positive, alors c'est un minimum local. Le calcul des dérivées secondes serait donc nécessaire.

En effet, considérant les dimensions (x, y, z) , nous avons neuf dérivées secondes possibles qui sont représentées sous forme d'une matrice symétrique nommée, matrice Hessienne. Les points critiques sont alors distingués par un couple de valeurs (r, s) où r

représente le rang de la matrice Hessienne (nombre de valeurs propres non nulles) et s la signature (somme algébrique des signes des valeurs propres). Ces valeurs propres sont notées comme suit $(\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3)$ avec convention $\lambda_1 < \lambda_2 < \lambda_3$.

Généralement, dans un espace à 3 dimensions, les points critiques ont toujours un rang de 3 et on distingue 4 types de points critiques : [65]

- (3, -3) : Trois courbatures négatives ce qui caractérise les maximums de densité électronique, on ne trouve ces maximums qu'aux positions atomiques. Il désigne la position du noyau atomique (**NCP : Nuclear Critical Point**).
- (3, -1) : Deux courbatures négatives λ_1 et λ_2 et une positive λ_3 , on parle du point critique de liaison (**BCP : Bond Critical Point**). Ce type de point est rencontré entre chaque paire de noyaux atomiques liés par une liaison chimique qu'elle soit covalente ou non.
- (3, +1) : Une courbature est négative λ_1 et deux positives λ_2 et λ_3 . Il correspond à un point critique de cycle (**RCP : Ring Critical Point**).
- (3, +3) : Trois courbatures positives caractérisent un minimum de densité électronique que l'on trouve au sein des cages atomiques formées par exemple par deux cycles chimiques. On les appelle pour cette raison : point critique de cage ou « cage critical point » (**CCP : Cage Critical Point**).

La figure (III.3) illustre bien les différents types de points critiques CP cités précédemment.

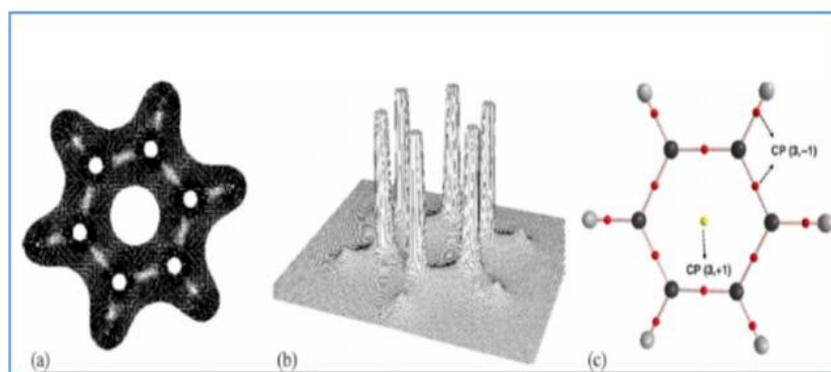


Figure III.3 : (a) Carte du contour de la densité électronique, (b) Carte stéréoscopique (topologique), (c) graphe moléculaire du Benzène.

Enfin, la valeur du laplacien aux points critiques de liaison permet de déterminer la nature de la liaison chimique.

- Un laplacien positif avec une faible densité de charge caractérise une liaison ionique ou hydrogène ou de van der Waals,
- un laplacien négatif plus une grande densité de charge caractérise une liaison covalente et un
- laplacien positif mais avec une densité de charge relativement faible définit une liaison métallique [66].

III.3.9. Choix des méthodes de calcul

Les calculs de la modélisation moléculaire ont été effectués en utilisant le logiciel GAUSSIAN 09 [67]. Les calculs ont été effectués au niveau DFT en utilisant quatre fonctionnelles d'échange : B2PLYP-D3, B3LYP-D3BJ, M06-2X et M11, sous le même ensemble de bases 6-311 ++ g (d, p). Dans le modèle de calcul des complexes, l'anion était ignoré et le complexe cationique était pris en compte. Le calcul de l'état excité par TD-DFT [47,68] a été effectué au même niveau théorique, le méthanol a été utilisé comme solvant et le modèle de type polarisable en continu IEF-PCM [69] semblable à un conducteur a été appliqué comme modèle de solvation. Les structures optimisées ont été vérifiées comme des minima sur les surfaces d'énergie potentielle par des calculs de fréquence. Les orbitales des frontières moléculaires HOMO (orbitale moléculaire la plus occupée), LUMO (orbitale moléculaire la plus basse inoccupée) et les structures optimisées ont été visualisées avec GaussView [70].

III.4. Docking moléculaire

Les interactions entre molécules sont à la base de la plupart des mécanismes biologiques. Les détails de ces interactions, au niveau moléculaire, sont donc d'un très grand intérêt et peuvent être étudiés par cristallographie aux rayons X ou résonance magnétique nucléaire (RMN). Ces techniques expérimentales coûteuses et peu accessibles, ne permettent pas de détailler la totalité de ces interactions étant donné le nombre incalculable de molécules différentes au sein d'une seule cellule. Les méthodes de docking moléculaire (ancrage, amarrage ou arrimage moléculaire) sont des outils très utiles en biologie, médecine, et aussi dans le processus de conception de médicaments qui a débuté il y a plus de 30 ans [71], car la plupart des sites actifs sont de petites molécules (ligand) qui interagissent avec une cible biologique d'intérêt thérapeutique, généralement protéique (récepteur), afin d'inhiber le mécanisme dans lequel cette protéine est impliquée. Son objectif était de prévoir la capacité ou non d'une molécule à se lier au site actif d'une protéine en se basant sur la prédiction de la conformation et de l'orientation de la molécule lors de sa liaison au récepteur [72].

A cet effet, les méthodes de docking combinent l'utilisation d'un algorithme de recherche, permettant de générer des modes de liaisons putatives du ligand dans le récepteur, ou « poses », et d'une fonction de score, employée pour classer les différentes poses selon un score prédit d'affinité [73]. Les méthodes de docking s'attachent donc, d'une part, à identifier les molécules qui sont des ligands véritables du récepteur parmi toutes celles étudiées, mais aussi d'autre part, à déterminer les poses correctes soit les conformations adoptées par les ligands lors de la liaison au récepteur.

III.4.1. Les interactions intermoléculaires Protéine–Inhibiteurs

Au niveau du site actif, le processus d'interaction se fait par liaison complémentaire du ligand avec l'architecture protéique. Cette association est assurée grâce à plusieurs types de liaisons faibles.

III.4.1.1. Les différentes interactions

❖ Les interactions électrostatiques : Elles agissent à plus grande distance entre dipôles chargés.

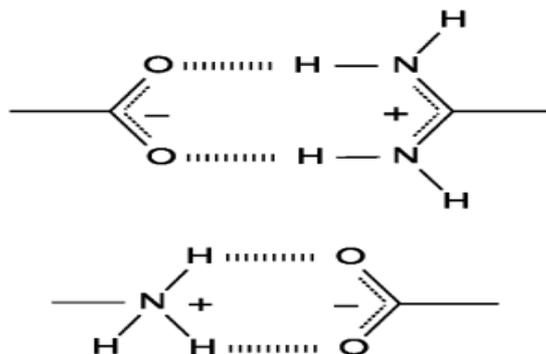


Figure III.4 : Interactions électrostatiques.

❖ Les forces de Van Der Waals : Elles résultent de l'interaction des nuages électroniques de deux atomes adjacents conduisant à la présence d'une force attractive pour des distances de 3- 4 Å. Les forces de van der Waals sont généralement faibles. Leur nombre élevé va produire au total une force importante [74,75].

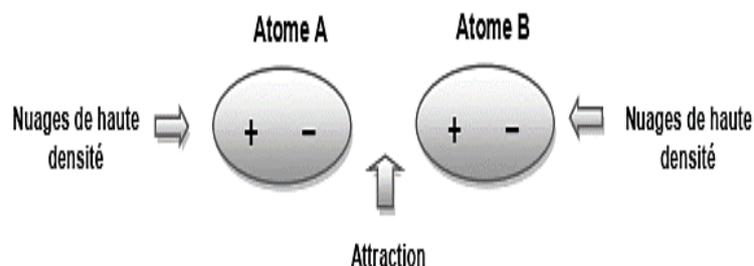


Figure III.5 : Les forces de Van der Waals.

❖ La liaison hydrogène : Cette liaison intervient lorsqu'un atome d'hydrogène lié à un atome électronégatif (le donneur) est attiré par un autre atome électronégatif (l'accepteur) et elle agit à très courte distance (0,8 à 2,8 Å). Les liaisons hydrogènes sont peu nombreuses et s'adaptent très bien à la flexibilité (l'angle peut varier de 120° à 180°). Les liaisons hydrogènes sont définies par ; la distance entre les deux atomes qui forment la liaison covalente **D–H** de type δ , la longueur de l'interaction **H...A** et l'angle **D–H...A** [74,75].

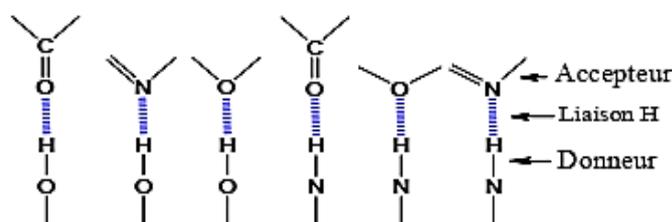


Figure III.6 : Liaison hydrogène.

❖ Les interactions hydrophobes : Les molécules dépourvues de groupes chargés ou d'atomes capables de former des liaisons hydrogène ne peuvent donc pas s'hydrater ; pour cette raison on les nomme substances hydrophobes. L'effet hydrophobe est la tendance de ces groupes à se rassembler par coalescence de façon à minimiser les contacts avec l'eau.

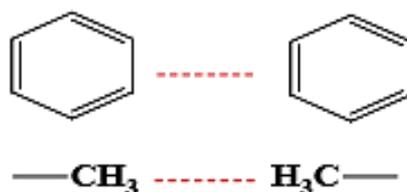


Figure III.7 : Interactions hydrophobes

III.4.1.2. Implication des interactions dans la structure et la flexibilité

Les conditions environnementales (température, pH, salinité...) affectent la stabilité et la flexibilité des biomolécules. Leur rigidité structurale est suffisante pour préserver leur forme native spécifique ; leur flexibilité interne permet leur bon fonctionnement (activité enzymatique des enzymes...). La flexibilité est donc essentielle pour conserver leur activité biologique. Les liaisons de faible énergie sont nécessaires à l'établissement et au maintien des conformations, de même que pour le fonctionnement des mécanismes des processus biologiques. Leur grand nombre, par effet cumulatif, leur confère un rôle capital au niveau du repliement tridimensionnel et de la stabilité des structures. [76,77] En revanche, la facilité qu'ont ces liaisons faibles à se rompre permet les interactions moléculaires caractéristiques des réactions biochimiques dont découlent les propriétés de la vie : en permanence, les molécules se reconnaissent, s'assemblent, réagissent et se dissocient. D'autre part, elles permettent une grande souplesse conformationnelle, clé de la flexibilité des molécules biologiques, et donc des capacités d'adaptation, de reconnaissance et de spécificité.

III.4.1.3. Importance de la structure co-cristallisée pour un criblage virtuel

Lorsque la structure 3D de la cible biologique d'intérêt est disponible, des méthodes dites « basées sur la structure » peuvent être employées pour réaliser le criblage virtuel. Il existe deux types de méthodes expérimentales pour obtenir la structure 3D d'une cible : la diffraction des rayons X et la résonance magnétique nucléaire (RMN). Les méthodes de prédiction, telles que les méthodes de docking qui sont les plus populaires, utilisent la structure 3D de la cible pour découvrir de nouveaux composés actifs. Ces techniques nécessitent l'identification préalable du site de liaison.

III.4.1.3.1. Identification du site actif

L'identification du site de liaison (ou site actif) est nécessaire et cruciale pour pouvoir réaliser un criblage virtuel basé sur la structure. Pour cela, une solution est possible : obtenir une structure 3D de la protéine co-cristallisée avec un ligand [78].

III.4.1.3.2. Structure co-cristallisée avec un ligand

L'analyse de la structure cristallisée d'une protéine avec un ligand permet de rechercher les interactions s'établissant entre ces deux partenaires [79]. Les acides aminés clés, c'est-à-dire impliqués dans les interactions ligand-protéine, permettent ainsi de guider la définition du site de

liaison. Il s'agit de la méthode la plus sûre pour identifier un site de liaison puisqu'elle utilise des données expérimentales et non pas des données prédites.

III.4.1.4. Réalisation du criblage virtuel (Docking moléculaire)

Les calculs de Docking moléculaire ont été essentiellement effectués pour prédire et comprendre les modes d'interactions de nos inhibiteurs, non disponibles dans la PDB (Protein Data Bank), à la cavité du site actif de deux isoformes cytosoliques, *Escherichia coli* et *Candida albicans*.

Dans cette étude, nous avons utilisé le programme AutoDock 4.2.6 dans sa version la plus récente, Auto-Dock est un ensemble de trois sous-programmes destinés pour prédire la conformation la plus favorable d'un ligand au sein de son récepteur. Le contrôle des paramètres définissant les propriétés du ligand est réalisé avec le sous-programme Auto-Tors. Les calculs des différentes grilles de potentiel sont effectués avec le sous-programme Auto-Grid. Enfin, le sous-programme Auto-Dock réalise les calculs d'amarrage moléculaire proprement dits. A la fin pour visualiser la localisation précise de l'espace à l'intérieur duquel vont se faire les calculs, nous avons utilisé l'interface graphique "ADT" (Auto-Dock Tools) version 1.5.6 [80].

III.4.1.4.1. Préparation des molécules à l'arrimage

Le complexe protéine-Inhibiteur est téléchargé dans le format pdb à partir de la banque de données en introduisant son code ID. Parmi les nombreux complexes proposés par la PDB, nous avons choisi les codes **1HNJ** (*Escherichia coli*) et **1H1W** (*Candida albicans*), car ils s'agissent des structures correctement définies avec des résolutions de 1.55 Å et 1.98 Å. Avant leur utilisation par Auto-Dock, les complexes **1H1W** [81] et **1HNJ** [82] sont séparés de leurs ligands afin d'obtenir des récepteurs avec des sites actifs libres. Chaque récepteur est ensuite préparé en définissant les charges partielles de ses atomes par l'intermédiaire du sous-programme Auto-Tors qui attribue des charges de type "Kollman" calculées avec le champ de forces empirique Amber [83]. Il est aussi nécessaire de rajouter, aux récepteurs, les hydrogènes dits polaires c'est à dire « essentiels ». Les fichiers des protéines ainsi préparées sont convertis par Auto-Dock au format **pdbq** qui correspond aux données des charges. Enfin, on intègre dans ces fichiers les paramètres de solvation des atomes avant de l'enregistrer dans le format **pdbqt** (format propre à Auto-Dock). Les géométries initiales des ligands utilisés dans ce travail sont optimisées avec la méthode DFT pour minimiser leur énergie. Les molécules ainsi obtenues sont enregistrées sous le format **pdb**. La phase finale de préparation du ligand est réalisée par le sous-programme Auto-Tors4. Le rôle de ce dernier est de contrôler les mouvements du ligand, en

définissant les atomes aromatiques, les liaisons flexibles et les angles de torsion. La molécule finale est enregistrée dans le format **pdbqt** avant son utilisation par Auto-Dock 4.2.6.

III.4.1.4.2. Calcul des grilles de potentiel

Pour augmenter la vitesse d'évaluation de l'énergie du système, le récepteur (soit **1HNJ** ou **1H1W**) est plongé dans une grille tridimensionnelle englobant largement le site actif de la protéine étudiée et permettant la libre rotation du ligand dans ce site. Le centre de cette boîte est déterminé par les coordonnées X, Y et Z de -45.623, 22.058 et 5.369 pour l'isoforme Escherichia coli et de 23,504, 14,235 et 8,162 dans le cas de Candida albicans, respectivement, avec les dimensions 50*50*50 Å³ (Figure III.8). L'espacement ou la maille de la grille est fixé par défaut à 0.375 Å (correspondant au quart de la longueur d'une simple liaison C-C). La boîte est alors centrée sur le ligand dont les dimensions sont proportionnelles à la taille de tous les ligands étudiés.

L'étape suivante du programme Auto-Dock 4.2.6 consiste à exécuter les instructions grâce au sous-programme AutoGrid4. Il s'agit de calculer l'affinité entre les différents types d'atomes, de la protéine (C, H, O, N et S) et le ligand, à l'intérieur de la boîte.

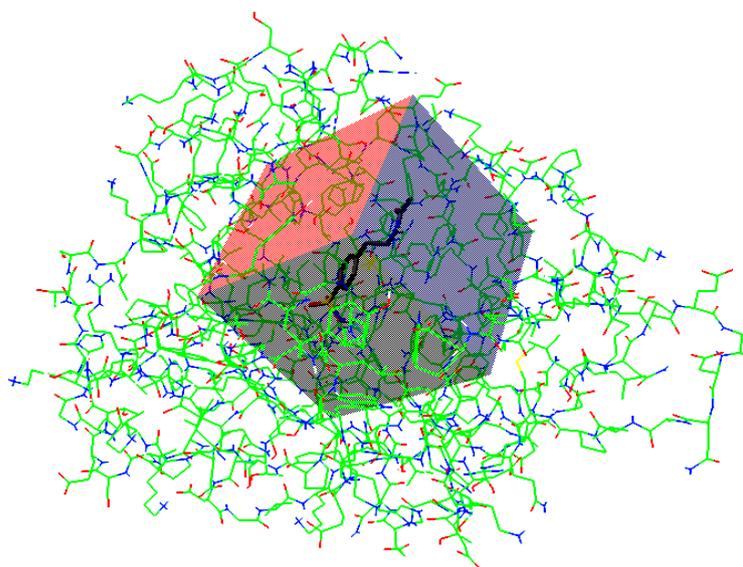


Figure III.8 : Position de la boîte d'amarrage dans le site actif de 1HNJ.

III.4.1.4.3. Analyse de résultats

A la fin du docking, un fichier **ligand.cible.dlg** est créé. Il contient des histogrammes (ou clusters) regroupant les solutions proposées par similitude et les classe par énergies croissantes. La similarité entre deux solutions est calculée par la racine de la moyenne des carrés des écarts (Root Mean Square Deviation–RMSD). Deux solutions classées dans le même cluster, si le RMSD entre les deux est inférieur à une valeur seuil. Cette valeur est définie lors de la génération des paramètres, dans le fichier **ligand.cible.dpf**. Théoriquement, la meilleure solution est celle qui a l'énergie la plus basse et se trouve idéalement dans le cluster le plus peuplé.

Références Bibliographiques

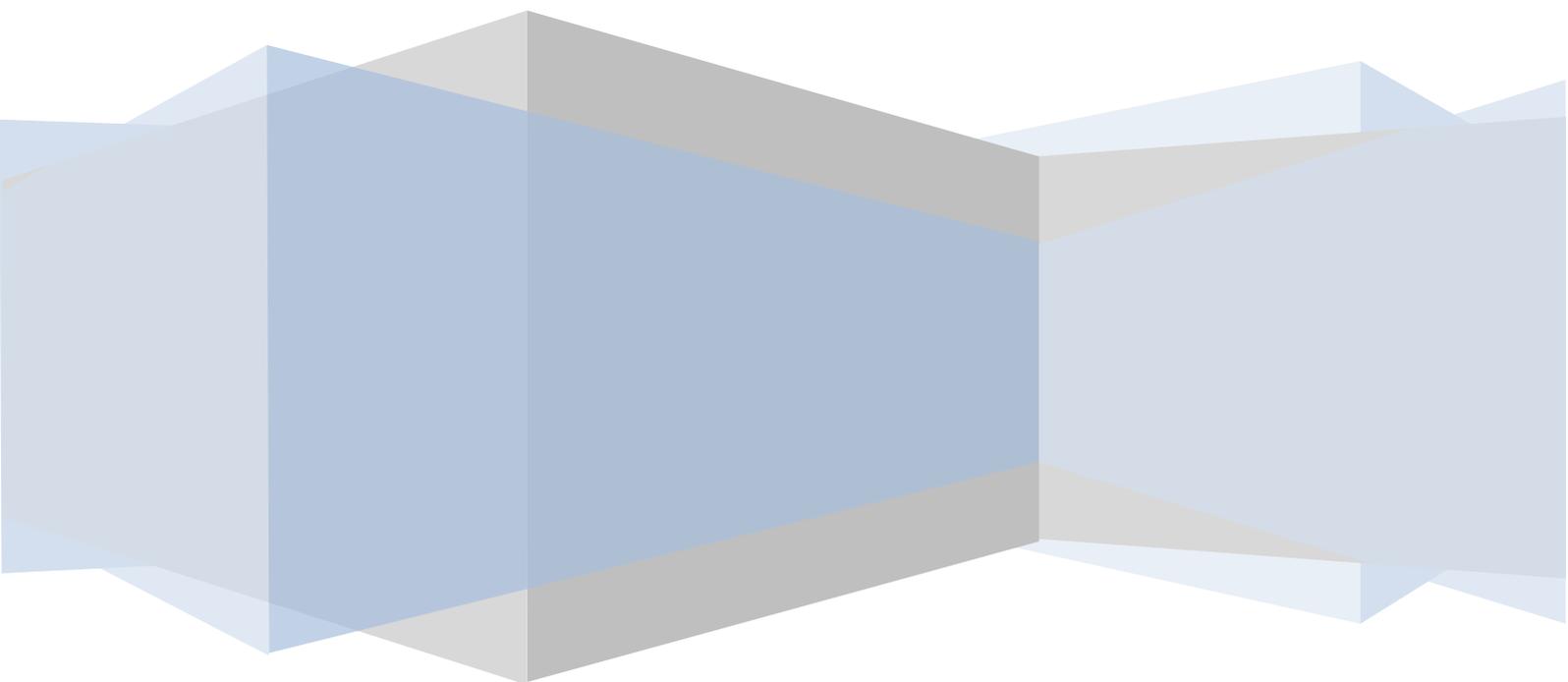
- [1] W. Heisenberg, *Z. Physics.* 43 (1927) 172.
- [2] R. I. Bahoussi, université abdelhamid ibn badis, mostaghnem. 2017.
- [3] C. Becquart, M. Perez, Ed: techniques de l'ingénieur. 136 (2010)1-9.
- [4] F. Jansen, introduction to computational chemistry, john wiley and sons, inc., newyork,1999.
- [5] D. J. Griffiths, introduction to quantum mechanics, usa, new jersey., prentice-hall, inc1995.
- [6] D.Liotta, advances in molecular modeling, ed: jai press, 1, 1988.
- [7] D.R. Hartree, *Proc. cambridge phil. soc.* 24 (1928) 89-110.
- [8] J. L. Rivail, éléments de chimie quantique, inter, ed : cnrs, paris, 1994.
- [9] I. N. Levine, quantum chemistry, 5th ed : prentice-hall, inc., usa, new jersey, 2000.
- [10] E. Schrödinger, *ann. phys. leipzig.* 76 (1926) 361-376.
- [11] E. Schrodinger, *ann. physik.* 81(1926)109.
- [12] N.O. Ventura, M. Kieninger, *pure appl. chem.* 70(1998) 2301-2307.
- [13] L. H. Thomas. *Proc. cambridge phil. soc.* 23 (1927) 713–716.
- [14] E. Fermi., *Z. Phys., d at. mol. clust.* 48 (1928) 73–79.
- [15] R. G. Parr, W. Yang, density functional theory oxford university press. 1989
- [16] P. Hohenberg, W. Kohn, *phys. rev.*136 (1964) 864-871.
- [17] W. Kohn, L. J. Sham, *phys. rev. A*1133 (1965) 140.
- [18] D.M. Ceperley, B.J. Alder, *phys. rev. lett.*, 45 (1980) 566–569.
- [19] P. Chaquin, pratique de la chimie théorique -chapitre vii : méthodes des fonctionnelles de de la densité (DFT), paris.
- [20]. J.C. Slater, quantum theory of molecular and solids. vol. 4: the self-consistent field for molecular and solids. mcgraw-hill: new york, 1974.
- [21]. S.H. Vosko, L. Wilk, M. Nusair. *Canadian j. phys.* 58 (1980) 1200.
- [22] A. D. Becke, *Phys. Rev. A* 38 (1988) 3098–3100.
- [23] J. P. Perdew, unified theory of exchange and correlation beyond the local density approximation, in electronic structure of solids `91. P. Ziesche, H. Eschrig, AkademieVerlag, Berlin, 1991.
- [24] J. P. Perdew, *phys. rev. B* 33 (1986) 8822-8824.
- [25] C. Lee, W. Yang, R.G. Parr, *phys. rev. B* 37 (1988) 785–789.
- [26] A. D. Becke, *j. chem. phys.* 98 (1993) 1372-1377.
- [27] P.J Stephens, j. frank, f. cary, m.j. frisch, *j. phys. chem.* 98 (1994) 11623.
- [28] A.D. Becke, *j. chem. phys.* 98 (1993) 5648-5642.

- [29] C. Adamo, V. Barone, *J. chem. phys.* 110 (1999) 6158–6170.
- [30] S. Grimme *J. comput. chem.* 25 (2004) 1463–1473.
- [31] S. Grimme *J. comput. chem.* 27 (2006) 1787–1799.
- [32] S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich *J. chem. phys.* 132 (2010) 154–104.
- [33] S. Grimme, *J. chem. phys.* 124 (2006) 034108.
- [34] T. Gupta, T. Rajeshkumar, G. Rajaraman, *J. chem. phys.* 16 (2014) 14568–14577.
- [35] Y. Zhao, N. E. Schultz, D.G. Truhlar, *J. chem. phys.* 123 (2005) 161103.
- [36] Y. Zhao, G.D. Truhlar, *J. chem. phys.* 125 (2006) 194101.
- [37] Y. Zhao, G.D. Truhlar, *J. chem. theory comput.* 4 (2008) 1849–1868.
- [38] Y. Zhao, G.D. Truhlar, *chem. phys. lett.* 502 (2011) 1–13.
- [39] Y. Zhao, N.E. Schultz, D.G. Truhlar, *J. chem theory comput.* 2 (2006) 364.
- [40] Y. Zhao, D.G. Truhlar, *acc. chem. res.* 41 (2008) 157–167.
- [41] Y. Zhao, D.G. Truhlar, *chem. acc.* 120 (2008) 215.
- [42] Y. Zhao, D.G. Truhlar, *J. phys. chem. A* 110 (2006) 13126.
- [43] E.G. Hohenstein, S.T. Chill, C.D. Sherrill, *J. chem. theory comput.* 4 (2008) 1996.
- [44] Y. Zhao, D.G. Truhlar, *J. chem. theory comput.* 3 (2006) 289.
- [45] Y. Sert, A. Asim, N. Ozturk, F. Uzun, G. El-Hiti, *mol. biomol. spectrosc.* 131 (2014) 502.
- [46] V.K. Shukla, M.A. Al-Alshaikh, A.A. El-Emam, *J. mol. struct.* 1108 (2016) 112.
- [47] E. Runge, E. K. U. Gross, *phys. rev. lett.* 52 (1984) 997.
- [48] R. van Leeuwen, *phys. rev. lett.* 1999, 82: 3863.
- [49] I. R. Laskar, T. M. Chen, *chem. mater.* 16 (2004) 111.
- [50] M. G. Colombo, H. U. Gudel, *inorg. chem.* 32 (1993) 3081.
- [51] G. Lewis, *J. Am. Chem. Soc.* 38 (1916) 762–785.
- [52] F. Weinhold, J. E. Carpenter, R. Naaman, Z. Vager, Eds. *Springer US*. 227 (1989).
- [53] J. Sponer, P. Hobza, *int. J. quantum chem.* 57 (1996) 959–970.
- [54] P. Politzer, J.S. Murray, *theor. chem. acc.* 108 (2002) 134–142.
- [55] S. Sagadevan, *Am. J. Optics Photogr.* 2 (2014) 24–27.
- [56] A. Bult, in: H. Sigel (Ed.), *Metal Ions in Biological Systems*, vol. 16, 261–278, Marcel Dekker, New York, 1983.
- [57] Erin R. Johnson et al, *J. Am. Chem. Soc.* 132 (2010) 6498–6506,
- [58] S. Belarouci, université abou baker belkaid, tlemcen. 2019.
- [59] J. Contreras-García, W. J. Yang, *phys. chem.* 115 (2011) 12983–12990.
- [60] M. Novák, université masaryk. 2018.
- [61] R. Vanessa, école polytechnique France. 2014.
- [62] G. Hayat. étude ab-initio de l'effet de la pression hydrostatique et non hydrostatique, 2017.

- [63] R.W.F. Bader, atoms in molecules. a quantum theory ; clarendon : oxford, u.k., 1–438, 1990.
- [64] N. Chéron, école doctorale de chimie de lyon - ED206. 2011.
- [65] C. Lecomte, M. Souhassou, S. Pillet, *j. mol. struc.* 647 (2003) 53–64.
- [66] M. Mercy, université de toulouse. 2010.
- [67]. M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. 12 Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, inc, wallingford ct, 2009.
- [68] R. Bauernschmitt, R. Ahlrichs, *chem. phys. lett.* 256 (1996) 454-464.
- [69] A. Kanaani, D. Ajloo, G. Grivani, A. Ghavami, M. Vakili, *j. mol. struct.* 1112(2016) 87-96.
- [70] R. Dennington, T. Keith, J. Millam, V. GAUSSVIEW, Semichem Inc, shawnee mission ks, 2009
- [71]. K. Saiadali, M. Fathima, K. Sathiyendran, Anitha, *j. mol. struc.* 1177 (2019) 457-468.
- [72] I.D. Kuntz, J.M. Blaney, S.J. Oatley, R. Langridge, T.E. Ferrin, *j. mol. biol.* 161(1982) 269-288.
- [73] D.B. Kitchen, H. Decornez, J.R. Furr, *j. bajorath*, 3 (2004) 935.
- [74] G. Karp, *biologie cellulaire et moléculaire*. 3^{ème} édition. de boeck supérieur. P850, 2010.
- [75] D. Voet, J.G. Voet, *biochimie*. 2^{ème} édition. de boeck supérieur. P1600, 2005.
- [76] D.B. Kitchen, H. Decornez, J.R. Furr, J. Bajorath, *docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. nature reviews drug discovery*, 3(2004), 935.
- [77] X. Barril, R. Soliva, *molecular modelling. molecular biosystems*. 2(2006), 660-681
- [78] R. Laurie, T. Alasdair, R.M. Jackson, *methods for the prediction of protein-ligand binding sites for structure-based drug design and virtual ligand screening. current protein and peptide science*, 7(2006), 395-406.
- [79] R.E. Hubbard, *3D structure and the drug-discovery process. molecular biosystems*. 1 (2005), 391-406.

- [80] G.M. Morris, D.S. Goodsell, R.S. Halliday, R. Huey, W.E. Hart, R.K. Belew, A.J. Olson, automated docking using a lamarckian genetic algorithm and an empirical binding free energy function. *journal of computational chemistry*, 19(1998), 1639-1662.
- [81] R.M. Biondi, D. Komander, C.C. Thomas, J.M. Lizcano, M. Deak, D.R. Alessi, M.F. Van aalten, *embo j.* 21 (2003) 4219.
- [82] X. Qiu, C.A. Janson, W.W. Smith, M. Head, J. Lonsdale, A.K. Konstantinidis, *j. mol. biol.* 307 (2001) 341-356.
- [83] P.K. Weiner, P.A. Kollman, *J. comp. chem.* 2(1981), 287-303.

CHAPITRE IV
RESULTATS ET
DISCUSSIONS



IV.1. Introduction

Dans ce chapitre, nous avons effectué une étude expérimentale et théorique des complexes synthétisés. Après avoir fait une description du matériel et techniques utilisées, le protocole de synthèse du ligand et de ces complexes de cuivre (II) et zinc (II) a été décrit. Les constantes de stabilité (β_{ij}) et les paramètres thermodynamiques (ΔH° , ΔS° et ΔG°) ont été déterminés par des mesures spectrophotométries UV-visible dans le méthanol à température ambiante. À l'état solide les complexes ont été caractérisés par FTIR, RMN- H^1 , l'analyse élémentaire et par les mesures des moments magnétiques. En s'inspirant des résultats obtenus on a pu proposer une structure géométrique pour les complexes qui font l'objet de cette étude.

Une étude théorique des complexes de Cu (II) et Zn (II) en utilisant un ensemble de méthodes de calculs computationnels en se basant sur des méthodes DFT a été envisagé, pour déterminer la structure géométrique optimale et la nature des interactions intermoléculaires entre les molécules.

Enfin, une étude par docking moléculaire était nécessaire pour étudier les interactions entre donneurs (ligand, complexes) et récepteurs (*Escherichia coli*, *Candida albicans*).

IV.2. Expérimental

IV.2.1. Produits chimiques et Instruments

Perchlorate de cuivre (II) hexahydraté $[Cu(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O]$ et Perchlorate de zinc (II) hexahydraté $[Zn(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O]$ ont été obtenus auprès de la société chimique Sigma-Aldrich. Tous les autres réactifs et solvants pour la synthèse et l'analyse des complexes étaient achetés auprès de Fluka, Prolabo et utilisés tels que reçus.

Les spectres d'absorption électronique ont été enregistrés dans la gamme 400-220 nm à l'aide d'un spectrophotomètre Jasco UV-Vis V530. Les échantillons des réactifs et des complexes pour l'analyse FTIR ont été préparés sous forme de pastilles de KBr, l'analyse a été effectuée par Spectrum one Perkin Elmer FTIR. Le spectre de résonance magnétique nucléaire (RMN- H^1) a été enregistré sur un spectromètre Bruker Avance 300 (75,5) MHz à température ambiante, en utilisant du $CDCl_3$ ou du $DMSO-d_6$ comme solvants et des déplacements chimiques en parties par million (ppm). Les analyses élémentaires ont été enregistrées sur un EURO E.A 3700. Les mesures des moments magnétiques ont été réalisées dans une balance Gouy (Sherwood Scientific Cambridge, UK) à température ambiante en utilisant $Hg[Co(SCN)_4]$ comme étalon.

IV.2.2. Protocol général de synthèse

Le diéthyle phényl(N-phénylsulfamoylamino) méthylphosphonate utilisé comme ligand dans cette étude (Fig.IV.1) a été synthétisé selon la procédure décrite dans la littérature [1].

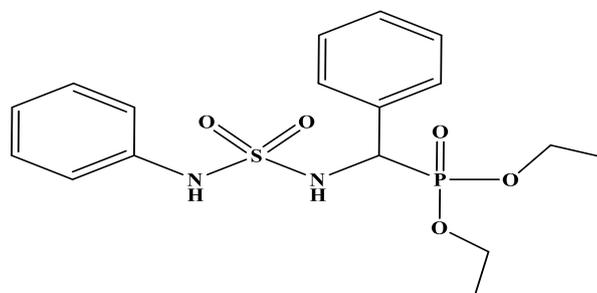


Figure IV.1 : Formule développée du diéthyle phényl(N-phénylsulfamoylamino) méthylphosphonate (DPSAMP).

Les perchlorates métalliques (1mmol) ont été dissouts séparément dans des solutions méthanoliques (5ml) et ajoutées goutte à goutte sous agitation constante au ligand (DPSAMP) (2 mmol, 10 ml méthanol) pour un rapport 1:2 ion métallique: ligand. Après l'ajout complet de la solution de sel de métal (II), les mélanges réactionnels ont été agités et chauffés au reflux pendant 3-4 h à 50 ° C, la réaction est décrite dans le schéma IV.1.

Les solutions résultantes ont été conservées pour une évaporation lente à température ambiante. Les complexes solides obtenus après quelques jours sont filtrés, lavés plusieurs fois au méthanol et enfin conservés sous vide en présence de déshydratant CaCl₂ anhydre.

➤ Synthèse de [CuII(DPSAMP)₂]⁺² (1)

La synthèse du complexe de cuivre était similaire à celle décrite dans la procédure générale en utilisant perchlorate de cuivre (II) (0,373g, 1mmol) et DPSAMP (0,802 g, 2 mmol). L'analyse élémentaire pour le composé (1) : Anale. Calc. Pour C₃₄H₄₆N₄O₁₀P₂S₂Cu (%): C, 96,07; H, 6,12; N, 6,19; O, 17,67; P, 6,84; S, 7,08; Cu, 7,02 Trouvé (%): C, 96,04; H, 6,15; N, 6,23; O, 17,70; P, 6,88; S, 7,11; Cu, 7,05. Avec un rendement de 92%.

➤ 2.3.2. Synthèse de [ZnII(DPSAMP)₂]⁺² (2)

La synthèse du complexe de zinc était similaire à celle décrite dans la procédure générale en utilisant du zinc (II) perchlorate (0,375 g, 1 mmol) et DPSAMP (0,802 g, 2 mmol). L'analyse élémentaire pour le composé (2) : Anal. Calc. Pour C₃₄H₄₆N₄O₁₀P₂S₂Zn (%): C, 50,77; H, 6,33;

N, 6,40; O, 14,62; P, 7,08; S, 7,33; Zn, 7,47 Trouvé (%): C, 50,80; H, 6,36; N, 6,43; O, 14,66; P, 7,11; S, 7,35; Zn, 7,50. Avec un rendement de 89%.

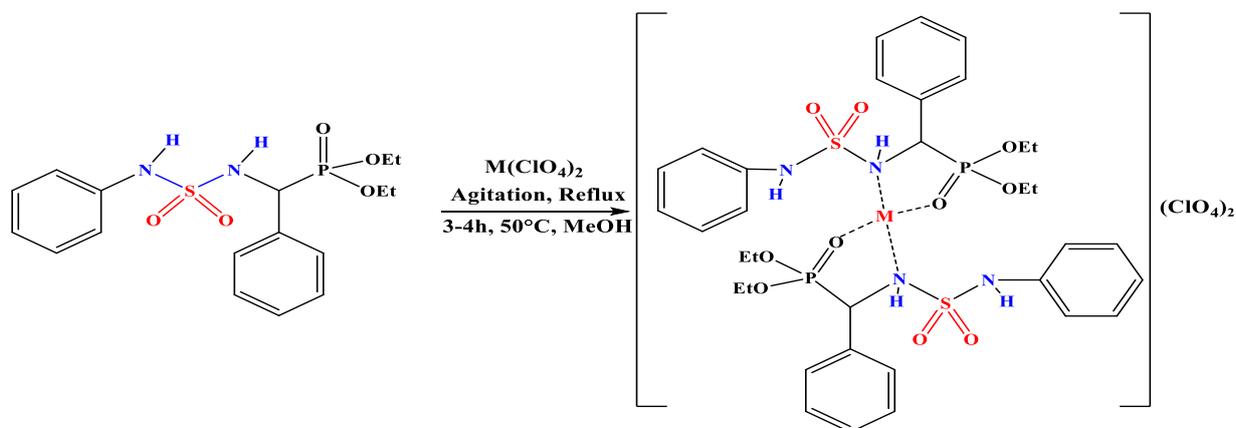


Schéma IV.1 : Procédure de synthèse pour la préparation de complexes métalliques (M= Cu, Zn).

IV.2.3. Étude de l'UV-vis et de la formation des constantes et du diagramme de distribution des espèces pour les complexes

L'évolution de la formation des complexes mononucléaires dans le méthanol à force ionique fixe (0,01 M) a été suivie par spectrophotométrie UV-vis. La figure IV.2 montre les changements dans le spectre d'absorption de Cu(II) avec l'ajout progressif du ligand. La solution de Cu(II) a une bande d'absorption à 231 nm. Une fois le ligand ajouté, deux bandes se sont formées : la première à 226 nm, et la seconde sous la forme d'une large bande s'étendant de 270 à 280 nm. En utilisant le même protocole, dans les spectres du complexe de zinc, une nouvelle large bande d'absorption apparaît autour de 267-270 nm.

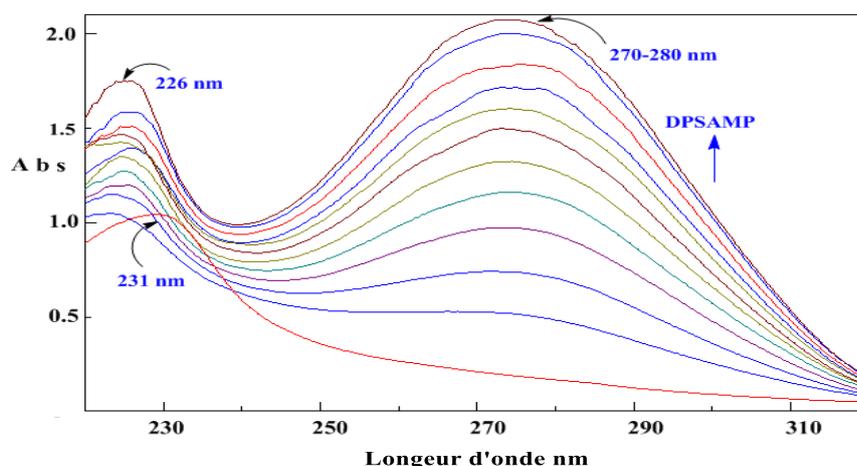


Figure IV.2 : Le titrage spectrophotométrique d'une solution dans le méthanol 10^{-4} M de Cu^{2+} ou Zn^{2+} par 10^{-3} M du DPSAMP.

Le traitement des données spectrophotométriques par le logiciel HypSpec [2] a montré l'existence de deux complexes ML_1 et ML_2 où M désigne l'ion métallique et L le ligand DPSAMP. Le tableau IV.1 regroupe les valeurs des constantes de stabilité β_{jk} correspondantes qui ont été calculées avec le logiciel HypSpec.

Tableau IV.1 : Constantes de stabilité (β_{jk}) des complexes métalliques.

Complexes	Constantes de stabilité
$[Cu(DPSAMP)]^{2+}$	$\text{Log } \beta_{11} = 4.49 \pm 0.003$
$[Cu(DPSAMP)_2]^{2+}$	$\text{Log } \beta_{12} = 9.44 \pm 0.016$
$[Zn(DPSAMP)]^{2+}$	$\text{Log } \beta_{11} = 3.32 \pm 0.0033$
$[Zn(DPSAMP)_2]^{2+}$	$\text{Log } \beta_{12} = 8.48 \pm 0.003$

D'après les valeurs des constantes de stabilité, on peut noter que les complexes de stoechiométrie 1:2 sont beaucoup plus stables que les complexes 1:1. De plus, les complexes de Cu(II) sont plus stables que les complexes de Zn(II).

Les diagrammes de distribution des espèces qui montrent les concentrations des différentes espèces en fonction du volume du ligand ont été tracés en utilisant les valeurs des constantes de stabilité à l'aide des logiciels HySS et Hyperquad [3]. Les complexes métalliques de stoechiométrie 1:2 $[Cu(DPSAMP)_2]^{2+}$, $[Zn(DPSAMP)_2]^{2+}$ se sont formés à la suite d'une réactions successives aux dépens de $[Cu(DPSAMP)]^{2+}$ et $[Zn(DPSAMP)]^{2+}$, respectivement, en raison des déplacements des complexes (Figure IV.3).

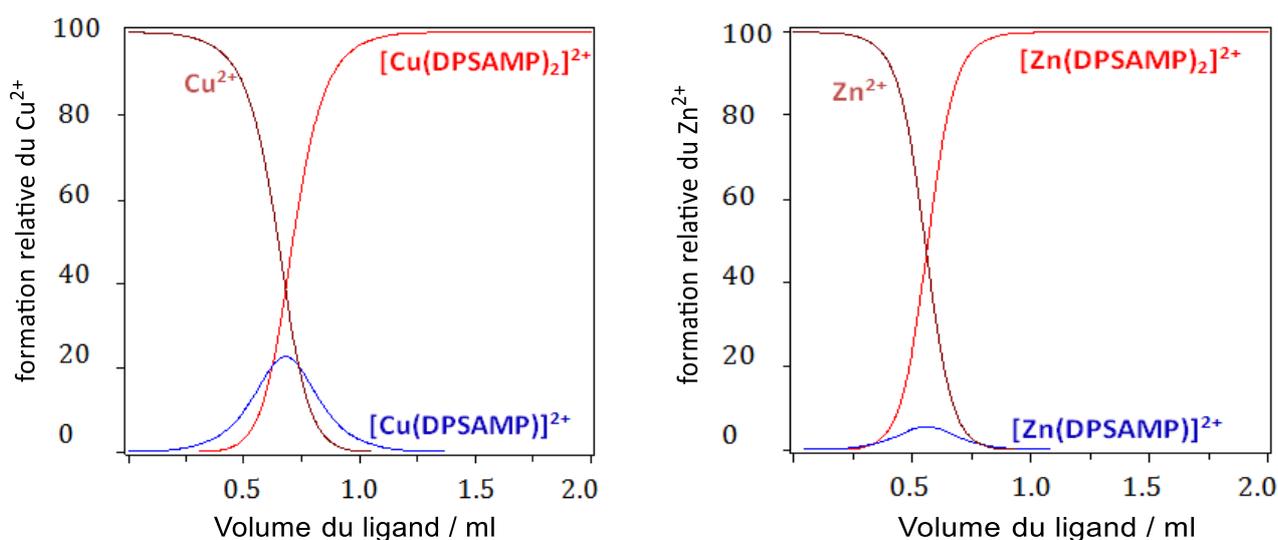


Figure IV.3 : Diagramme de distribution des espèces du Cu(II)/DPSAMP et Zn(II)/DPSAMP obtenus avec des solutions Cu(II) ou Zn(II) à 10^{-4} M et DPSAMP à 10^{-3} M.

IV.2.4. Détermination des Grandeurs thermodynamiques

La détermination des constantes de stabilité β_{12} des complexes étudiés à quatre températures différentes dans la gamme 288-303K, a été utilisée pour déterminer les paramètres thermodynamiques (ΔH° et ΔS°) à l'aide des diagrammes de van't Hoff [4,5] représentés par Eq. (IV.1):

$$\ln \beta_{12} = \frac{\Delta H^\circ}{RT} + \frac{\Delta S^\circ}{R} \quad (\text{IV.1})$$

L'enthalpie (ΔH°) et l'entropie (ΔS°) des réactions ont été obtenues à partir des pentes et des interceptions, respectivement. D'autre part, les valeurs des changements d'énergie libre standard ont été obtenues selon l'Eq. (IV.2):

$$\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ = -RT \ln \beta_{12} \quad (\text{IV.2})$$

Où, ΔG° est l'énergie libre du complexe formé, R est la constante des gaz (8,314 J/mol. K) et T est la température ambiante en Kelvin.

Les valeurs des paramètres thermodynamiques données dans le tableau IV.2, montrent que les réactions de formation des complexes étudiés (cuivre et zinc) sont exothermiques et elles sont toutes thermodynamiquement favorables ($\Delta G^\circ < 0$ spontané).

Tableau IV.2 : Grandeurs thermodynamiques des réactions de formation des complexes étudiés à 25°C.

	[Cu(DPSAMP) ₂] ²⁺	[Zn(DPSAMP) ₂] ²⁺
ΔH° (kJ/mol)	-45.27	-43.09
ΔS° (J/mol. K)	29.20	10.24
ΔG° (kJ/mol)	-53.97	-48.32

IV.2.5. Caractérisation des complexes à l'état solide

IV.2.5.1. FTIR des complexes

Les complexes métalliques à l'état solide 1:2 [Cu(DPSAMP)₂]²⁺ et [Zn(DPSAMP)₂]²⁺ ont été synthétisés et soumis à une analyse FTIR pour confirmer leur formation.

Les spectres correspondants ont montré des changements significatifs par rapport à celui du DPSAMP libre (Figure IV.4) indiquant la formation du produit de réaction.

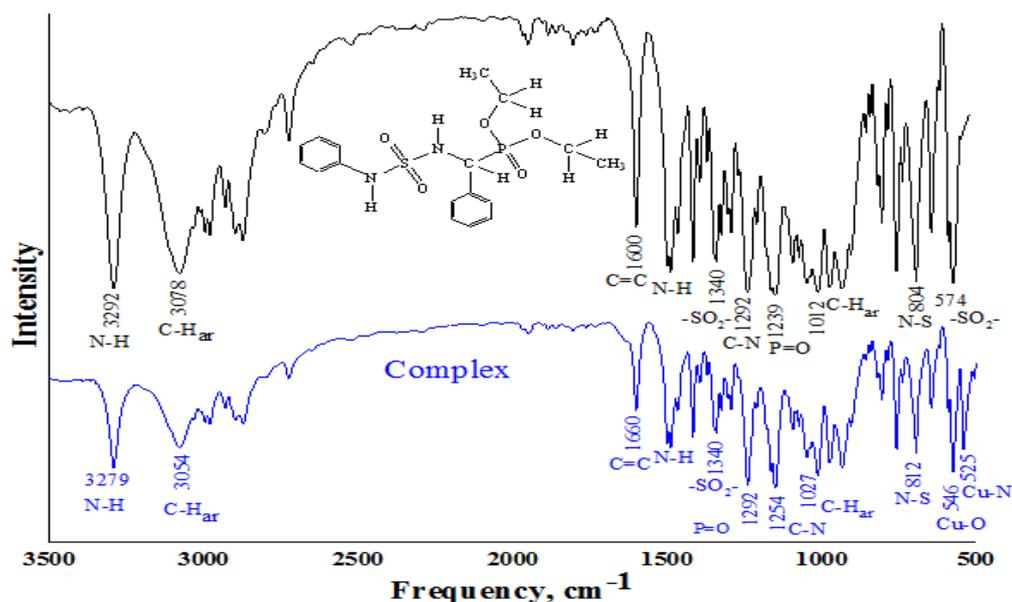


Figure IV.4 : Spectre FTIR du ligand DPSAMP et de son complexe du cuivre.

Le tableau IV.3 résume les attributions des bandes spectrales caractéristiques.

La bande vibrationnelle observée du groupe $\nu(\text{N-H})$ était située dans le spectre du ligand libre à 3292 cm^{-1} . Cependant, lors de la complexation, l'intensité de cette bande a diminué significativement avec l'apparition de nouvelles bandes à 3279 cm^{-1} pour le complexe de cuivre et 3282 cm^{-1} pour le complexe de zinc. D'autre part, on remarque l'apparition d'une nouvelle bande située entre $488\text{-}530 \text{ cm}^{-1}$ attribuée à $\nu(\text{M-N})$ [6], indiquant que les ions métalliques sont coordonnés à l'azote amino du ligand [7].

En revanche, la fréquence vibrationnelle $\nu(\text{P=O})$ du ligand libre détectée à 1239 cm^{-1} était significativement décalée à 1292 cm^{-1} dans les spectres des complexes, ce qui pourrait être dû à l'implication de l'oxygène du groupe phosphate dans la coordination des ions métalliques. Les nouvelles bandes apparaissant dans la gamme $534\text{-}560 \text{ cm}^{-1}$ ont donc été attribuées à $\nu(\text{M-O})$ [6].

Cependant, et suite à la formation des complexes les valeurs des fréquences du groupe sulfonyle (SO_2) qui apparaissent aux fréquences 1340 cm^{-1} attribuée à $\nu(\text{SO}_2)$ et 574 cm^{-1} correspondant aux modes symétriques et antisymétriques respectivement, restent pratiquement inchangées dans tous les spectres, indiquant que l'oxygène et le soufre de ce fragment n'étaient pas impliqués dans la coordination [7].

Tableau IV.3 : Valeurs caractéristiques des fréquences (cm^{-1}) de certains modes de vibration pour le DPSAM et ces complexes.

DPSAMP	$[\text{Cu}(\text{DPSAMP})_2]^{2+}$	$[\text{Zn}(\text{DPSAMP})_2]^{2+}$	Assignements
3292	3279	3282	$\nu(\text{N-H})$
3078	3054	3066	$\nu(\text{C-H, ar})$
1600	1660	1647	$\nu(\text{C=C, ar})$
1561	1542	1538	$\delta(\text{N-H})$
1340	1341	1341	$\nu(\text{SO}_2)$
1292	1254	1240	$\nu(\text{C-N})$
1239	1292	1289	$\nu(\text{P=O})$
1012	1027	1016	$\delta(\text{C-H, ar})$
804	812	807	$\nu(\text{N-S-N})$
757	772	763	$\gamma(\text{C-H, ar})$
574	574	574	$\nu_s(\text{SO}_2)+\nu_{as}(\text{SO}_2)$
-	546	544	$\nu(\text{M-O})$
-	525	520	$\nu(\text{M-N})$

ν – élongation ; δ – déformation dans le plan ; γ – déformation hors plan ; as – antisymétrique ; s – symétrique.

IV.2.5.2. Etude de spectre RMN- H^1 pour le complexe de Zinc

Les spectres RMN- H^1 ont été mesurés pour le DPSAMP libre [1] et le complexe formé de zinc (II) pour ajouter plus d'informations sur le complexe étudié, ainsi que pour explorer le mode de liaison entre le ligand et l'ion métallique.

Dans le spectre du complexe de zinc (Figure IV.5), tous les protons des cycles aromatiques et ceux portés sur C5 et C7 (le groupe méthyle) ont montré les mêmes déplacements chimiques que les protons correspondants du ligand libre, les valeurs respectives sont : 6,79-7,25 ppm, 1,29 ppm et 1,03 ppm. Les protons sur C6 (4,11 ppm) et C4 (3,85 ppm / 3,63 ppm) ont montré de légères variations pour le complexe de zinc 4,12 ppm, 3,86 ppm et 3,64 ppm, respectivement.

D'autre part, les signaux des protons du groupe sulfonamide (N1/N2) et celui lié au C3 ont été observés à 5,92 ppm, 6,47 ppm et 4,81 ppm, respectivement pour le ligand libre, dans le cas du complexe de zinc, ces signaux étaient observés à 5,92 ppm, 6,75 ppm et 4,86 ppm, respectivement. Cependant, pour les protons portés sur C3 et en particulier N2, les variations de

déplacements chimiques définies par $\Delta\delta = \delta_{\text{complexe}} - \delta_{\text{ligand}}$ sont significatives et égales respectivement à 0,05 et 0,28 ppm. Ces résultats indiquent que le ligand DPSAMP a réagi sous sa forme protonée et que la réaction de complexation a impliqué le second azote N2 comme atome donneur, et non N1. Le deuxième site donneur est situé au voisinage du proton C3, probablement l'oxygène de P=O, puisque ce mode d'interaction est bien connu entre les ions de transition et le ligand phosphonate [8, 9].

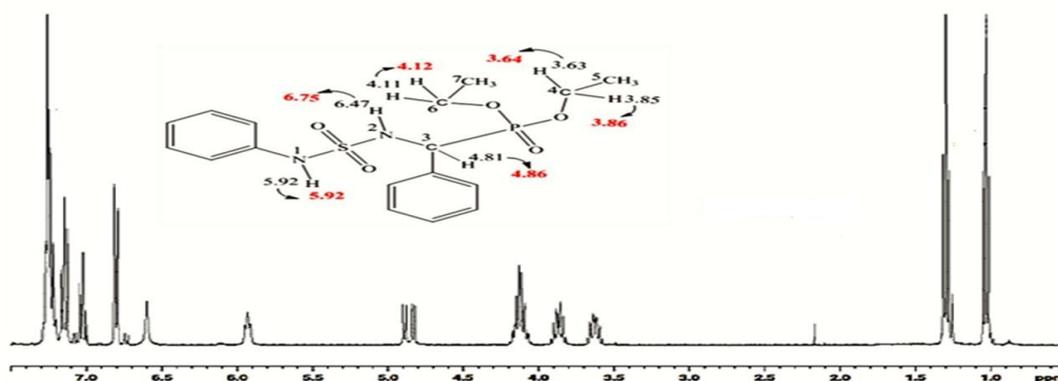


Figure IV.5 : Spectres RMN-¹H du complexe de Zinc montrant l'effet de la complexation sur les signaux.

Malheureusement, le spectre du complexe de cuivre n'a pas pu être obtenu, à cause de ses propriétés paramagnétiques.

IV.2.5.3. Mesures des moments magnétiques pour le complexe de cuivre

Les mesures des moments magnétiques du complexe de cuivre ont été enregistrées à température ambiante. Le moment magnétique effectif (μ_{eff}) pour complexe de cuivre a été calculé à partir de l'expression suivante :

$$\mu_{\text{eff}} = 2.84(\chi_m \cdot T)^{1/2} \quad (\text{IV.3})$$

Où χ_m est la susceptibilité molaire du complexe obtenue après application des corrections diamagnétiques en utilisant la constante de Pascal pour les autres atomes et groupes du complexe en utilisant le calibrant et T est la température en kelvin (K) [11,12].

La valeur expérimentale de μ_{eff} trouvée était de 1,78 BM, indiquant que le complexe de cuivre a une configuration électronique d⁹ à spin élevé qui est conforme à l'état d'oxydation formel +2 du complexe [13]. De plus, le μ_{eff} révélant le caractère paramagnétique du complexe à géométrie tétraédrique autour du Cu(II) [14].

En conséquence, sur la base des résultats spectrophotométriques (FTIR et RMN- H^1), l'analyse élémentaire et des mesures magnétiques (μ_{eff}) obtenues, les complexes métalliques étudiés peuvent avoir la structure représentée dans le schéma VI.2.

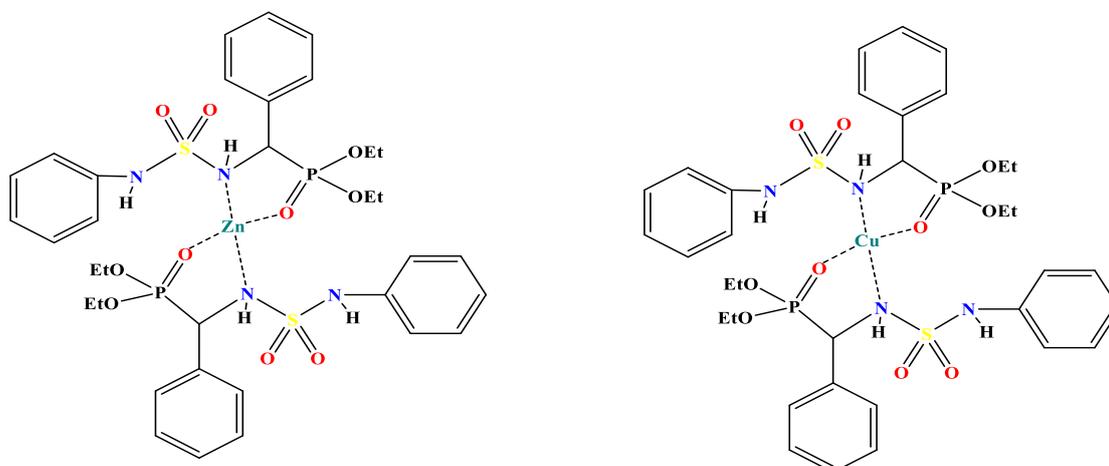


Schéma IV.2 : Les structures proposées des complexes.

IV.3. Modélisation moléculaire

Avant d'étudier les complexes métalliques entre DPSAMP avec les ions Cu(II) et Zn(II) par DFT, nous avons d'abord choisi la fonctionnelle d'échange-corrélation la plus performante parmi les niveaux sélectionnés : M11, B3LYP-D3BJ, B2PLYP-D3 et M06-2X avec la même base 6-311++g(d,p). La sélection de la fonctionnelle d'échange appropriée était basée sur les performances de prédiction des paramètres structuraux et des fréquences de vibration du ligand DPSAMP.

IV.3.1. Prédiction des paramètres structural du ligand

Le ligand DPSAMP a été cristallisé dans le système cristallin monoclinique avec le groupe spatial C2/c et huit unités par cellule ($Z=8$) [1]. La figure IV.5 montre la structure cristalline du DPSAMP avec numérotation atomique.

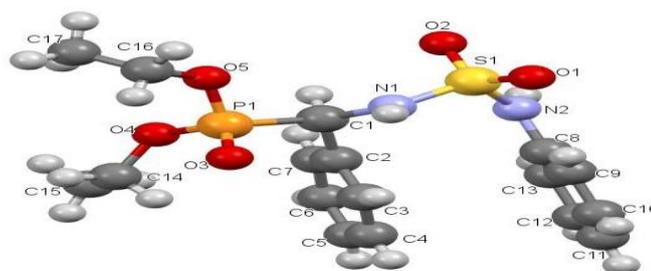


Figure IV.6 : Structure cristalline du ligand DPSAMP.

L'optimisation géométrique du ligand a été réalisée avec les fonctionnelles d'échange sélectionnées en utilisant la même base 6-311++g(d,p). Les tableaux IV.4 et IV.5 rapportent les valeurs des paramètres structuraux obtenus. La comparaison des valeurs prédites des longueurs de liaison et des angles avec les paramètres obtenus expérimentalement montre que la performance de prédiction des résultats au niveau théorique dépend de la nature de la fonctionnelle d'échange utilisée. Par exemple, la valeur de longueur de liaison XRD de S1-O1 est de 1,4244(14)Å. Cependant, les résultats DFT sont de 1,4568Å, 1,4789Å, 1,6224Å et 1,4528Å en utilisant respectivement M06-2X, B2PLYP-D3, B3LYP-D3BJ et M11. De même, la valeur expérimentale de l'angle de liaison O1-S1-N1 est de 105,77(8)° et les valeurs prédites sont de 107,15°, 107,34°, 107,93° et 106,93° avec les fonctionnelles d'échange précédentes dans le même ordre.

Tableau IV.4 : Valeurs expérimentales et théoriques sélectionnées des distances du DPSAMP.

Paramètres	Distances (Å)								
	EXP	M06-2X	±Δ	M11	±Δ	B2PLYP-D3	±Δ	B3LYP-D3BJ	±Δ
S1-O1	1.4244(14)	1.4568	0.0324	1.4528	0.0284	1.4789	0.0545	1.6224	0.198
S1-O2	1.4375(14)	1.4588	0.0213	1.4546	0.0171	1.4820	0.0445	1.6253	0.1878
S1-N2	1.6323(14)	1.6665	0.0342	1.6727	0.0404	1.7001	0.0678	1.7677	0.1354
S1-N1	1.6151(14)	1.6850	0.0699	1.6853	0.0702	1.7002	0.0851	1.8516	0.2365
P1-O3	1.4653(14)	1.4924	0.0271	1.4874	0.0221	1.5126	0.0473	1.596	0.1307
P1-O5	1.5635(17)	1.6003	0.0368	1.6002	0.0367	1.6296	0.0661	1.7001	0.1366
P1-O4	1.5724(15)	1.6099	0.0375	1.6106	0.0382	1.6374	0.065	1.7118	0.1394
P1-C1	1.8190(16)	1.8570	0.038	1.8497	0.0307	1.8532	0.0342	1.9132	0.0942
N1-C1	1.467(2)	1.4294	0.0376	1.4281	0.0389	1.4293	0.0377	1.4308	0.0362
N2-C8	1.413(2)	1.4683	0.0553	1.4757	0.0627	1.4799	0.0669	1.4601	0.0471
C1-C2	1.519(2)	1.5171	0.0019	1.5160	0.003	1.5187	0.0003	1.5177	0.0013
O4-C14	1.460(3)	1.4621	0.0021	1.4591	0.0009	1.4618	0.0018	1.4933	0.0333
O5-C16	1.484(3)	1.4627	0.0213	1.4534	0.0306	1.4577	0.0263	1.4922	0.0082
C14-C15	1.466(4)	1.5133	0.0473	1.5138	0.0478	1.5152	0.0492	1.5239	0.0579
C16-C17	1.347(6)	1.5128	0.1658	1.5138	0.1668	1.5142	0.1672	1.5233	0.1763
N1-H1N	0.86	1.0153	0.1553	1.0134	0.1534	1.0216	0.1616	1.0265	0.1665
N2-H2N	0.86	1.0137	0.1537	1.0149	0.1549	1.0238	0.1638	1.0177	0.1577

Tableau IV.5 : Valeurs expérimentales et théoriques sélectionnées des angles du DPSAMP.

Paramètres	Angles (°)								
	EXP	M06-2X	±Δ	M11	±Δ	B2PLYP-D3	±Δ	B3LYP-D3BJ	±Δ
O5-P1-O4	105.34(10)	102.79	2.55	102.45	2.89	104.27	1.07	101.53	3.81
O4-P1-C1	103.54(8)	105.65	2.11	105.48	1.94	103.86	0.32	104.81	1.27
O5-P1-C1	102.75(8)	100.75	2.00	100.47	2.28	100.67	2.08	100.42	2.33
O1-S1-N2	109.55(9)	105.86	3.69	105.81	3.74	106.66	2.89	104.44	5.11
O2-S1-N1	108.49(8)	103.34	5.15	103.55	4.94	103.69	4.80	104.37	4.12
O3-P1-O5	116.18(10)	117.18	1.00	117.49	1.31	117.39	1.21	116.89	0.71
O3-P1-O4	113.52(9)	114.24	0.72	114.38	0.86	114.21	0.69	113.55	0.03
O1-S1-O2	119.81(9)	122.22	2.41	122.23	2.42	121.66	1.85	120.32	0.51
O2-S1-N2	103.02(8)	105.28	2.26	105.56	2.54	110.38	7.36	108.45	5.43
O1-S1-N1	105.77(8)	107.15	1.38	107.34	1.57	107.93	2.16	106.93	1.16
N2-S1-N1	110.07(7)	113.24	3.17	112.49	2.42	105.40	4.67	112.51	2.44
C14-O4-P1	122.67(13)	123.39	0.72	122.94	0.27	122.08	0.59	122.47	0.20
C16-O5-P1	120.5(2)	122.08	1.58	121.98	1.48	119.86	0.64	122.24	1.74
C15-C14-O4	111.1(2)	107.90	3.20	107.76	3.34	109.14	1.96	106.85	4.25
C17-C16-O5	111.2(3)	107.94	3.26	107.82	3.38	107.87	3.33	106.77	4.43
S1- N1- H1N	120.4	114.04	6.36	109.72	10.68	107.43	12.97	105.89	14.51
S1- N2- H2N	116.7	109.15	7.55	113.45	3.25	109.21	7.49	114.89	1.81

Il convient de mentionner que, quelle que soit la nature de la fonctionnelle, les valeurs prédites sont surestimées. Cela peut être dû au fait que l'optimisation a été réalisée à l'état liquide, alors que les résultats DRX ont été donnés pour un cristal [15]. Pour évaluer la performance de chaque fonction d'échange sélectionnée dans la prédiction des paramètres structuraux (distances et angles), la valeur de l'erreur quadratique moyenne (RMSE) entre les résultats expérimentaux et théoriques a été utilisée. Les valeurs RMSE ont été calculées en utilisant l'équation suivante :

$$\text{RMSE} = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_i^n (v_i^{\text{cal}} - v_i^{\text{exp}})^2} \quad (\text{IV.4})$$

Les valeurs RMSE sont : 0,0943, 0,0870, 0,1095 et 0,085 pour les prédictions de longueur de liaison et 1,797, 1,672, 1,850 et 1,611 pour les angles de liaison en utilisant M06-2X, B2PLYP-D3, M11 et B3LYP-D3BJ dans cet ordre, comme le montre la figure IV.6.

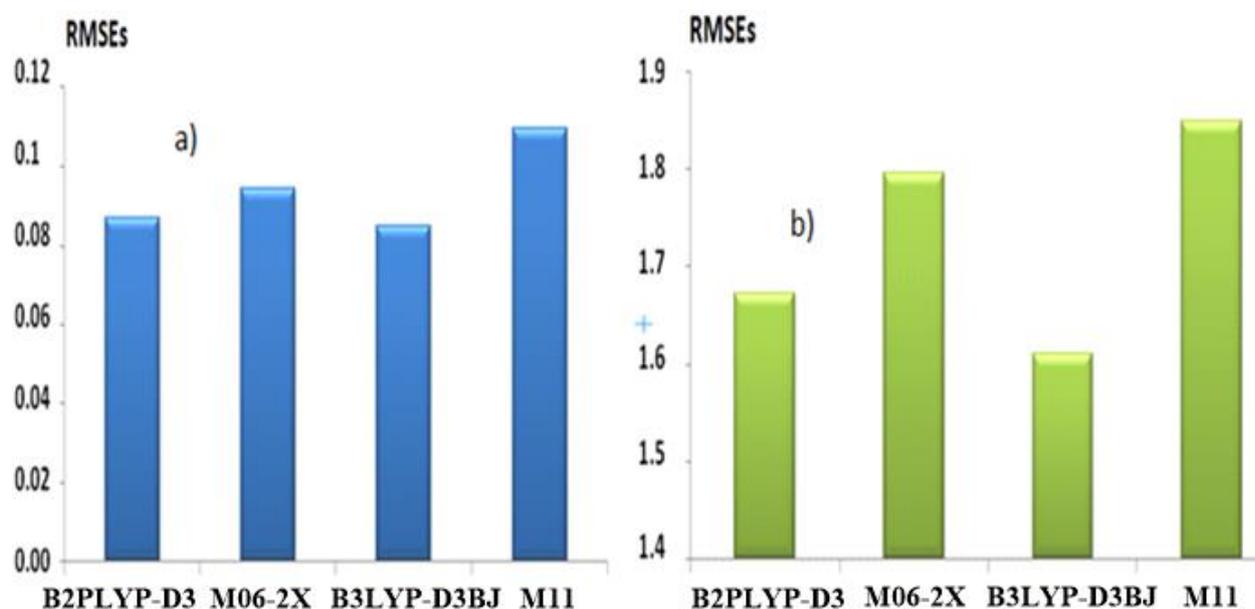


Figure IV.7 : Performance des fonctionnelles d'échange sélectionnées en termes de RMSE dans les prédictions des longueurs de liaison a) et b) des angles.

Par conséquent, les fonctionnelles d'échange sélectionnées peuvent être classées en fonction de leurs performances dans la prédiction des paramètres structuraux dans l'ordre suivant :

$$M11 > M06-2X > B2PLYP-D3 > B3LYP-D3BJ$$

IV.3.2. Prédiction de fréquence vibrationnel du DPSAMP

L'identification des groupes fonctionnels présents dans la molécule DPSAMP a été réalisée par FTIR (Figure IV.4). Le tableau IV.6 rapporte les affectations des différents groupes et la prédiction de leurs fréquences vibrationnelles par les quatre fonctionnelles d'échange sélectionnées.

Tableau IV.6 : Comparaison des valeurs de fréquences de vibration (cm^{-1}) de DPSAMP calculées avec des résultats expérimentaux.

Assignements	Exp (cm^{-1})	B3LYP-D3BJ	B2PLYP-D3	M06-2X	M11
$\nu(\text{N-H})$	3292	3545	3584	3587	3596
$\nu(\text{C-H, ar})$	3078	3166	3163	3242	3195

$\delta(\text{N-H})$	1561	1633	1634	1633	1664
$\nu(\text{C=C, ar})$	1600	1647	1648	1653	1660
$\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$	1340	1334	1337	946	1380
$\delta(\text{C-H, ar})$	1012	1356	1360	1383	1347
$\nu(\text{P=O})$	1239	1245	1246	1036	1280
$\nu(\text{C-N})$	1292	1240	1244	1256	1254
$\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$	1150	1272	1123	-	1162
$\nu(\text{P-O})$	974	973	976	934	984
$\nu(\text{N-S-N})$	804	872	875	830	904
$\gamma(\text{C-H, ar})$	757	763	767	742	772

ν – élongation ; δ – déformation dans le plan ; γ – déformation hors plan ; as – non symétrique ; s – symétrique.

Comme le montre la figure IV.7, d'après le traitement des données on a obtenu les valeurs RMSE suivantes : 131,34, 120,25, 118,15 et 116,05 en utilisant M11, M06-2X, B2PLYP-D3 et B3LYP-D3BJ, respectivement. Ainsi, les performances des fonctionnelles d'échange ont augmenté dans la séquence suivante :

$$\text{B3LYP-D3BJ} < \text{B2PLYP-D3} < \text{M06-2X} < \text{M11}$$

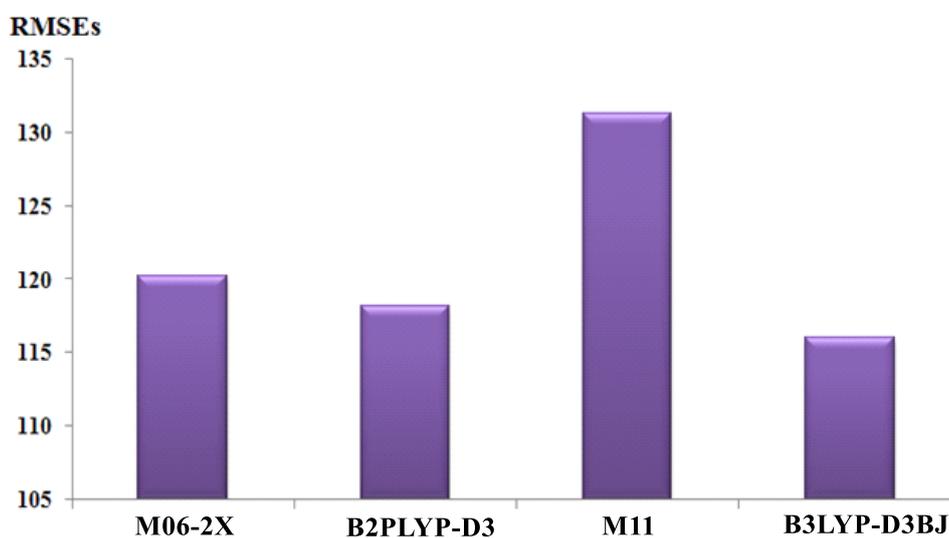


Figure IV.8 : Performance des fonctionnelles d'échange sélectionnées en termes de RMSE pour la prédiction des fréquences de vibration.

Sur la base des résultats ci-dessus, il apparaît que la fonction d'échange M11 est la plus performante pour prédire les paramètres structuraux et les fréquences vibrationnelle.

IV.3.3. Études des paramètres structural des complexes

Selon l'étude en solution précédente, les complexes métalliques les plus stables sont ceux avec une stoechiométrie 1:2 (ion:ligand). Pour mieux comprendre la structure moléculaire et électronique de ces complexes, une étude DFT a été menée. Le DPSAMP et les complexes métalliques $[\text{Cu}(\text{DPSAMP})_2]^{2+}$ et $[\text{Zn}(\text{DPSAMP})_2]^{2+}$ ont d'abord été soumis à des optimisations au niveau M11/6-311++g(d,p). Comme le montrent les figures IV. 8 des complexes optimisés, l'ion métallique a été placé entre les plans des deux molécules de ligand. Les liaisons métal-ligand s'établissent via les deux atomes d'azote d'une part et d'oxygène (P=O) d'autre part.

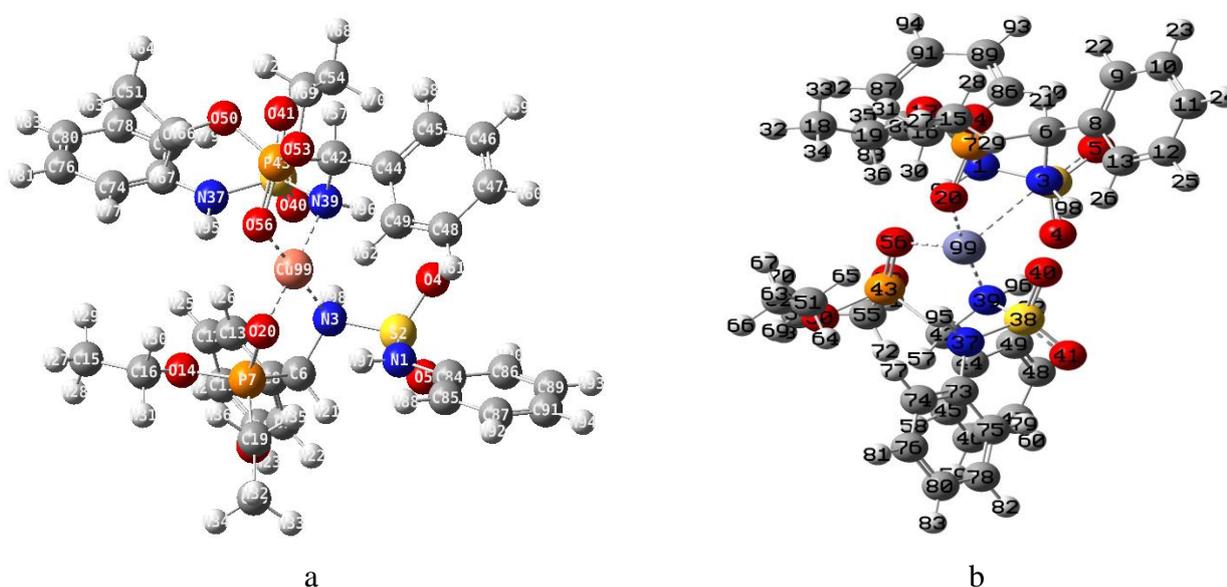


Figure IV.9 : Structures moléculaires des complexes optimisés, a) Complexe de cuivre b) Complexe de zinc.

Les valeurs des longueurs de liaison Cu-O20 et Cu-N3 sont égales à 1,931 Å et 1,957 Å tandis que celle de Cu-O56 et Cu-N39 sont de 1,789 Å et 1,802 Å, respectivement. Dans le complexe de zinc, les longueurs de liaison correspondantes sont légèrement plus longues. Les écarts qui expriment la différence entre les paramètres structuraux des molécules des complexes et du DPSAMP libre sont regroupés dans le tableau IV.7 et tracés comme le montre la figure IV.9.

Tableau IV.7 : Déviations des paramètres structuraux lors de la formation des complexes métalliques.

Distance (Å)	DPSAMP	[Cu(DPSAMP) ₂] ²⁺	Δ	[Zn(DPSAMP) ₂] ²⁺	Δ
S2-N1	1.673	1.711	0.038	1.699	0.026
S2-N3	1.685	1.751	0.066	1.735	0.05
N1-H97	0.830	0.945	0.115	0.931	0.101
N3-H98	0.850	1.064	0.214	1.061	0.211
S2-O4	1.453	1.451	-0.002	1.446	-0.007
S2-O5	1.455	1.45	-0.005	1.446	-0.009
N3-C6	1.476	1.489	0.013	1.482	0.006
P7-O20	1.487	1.661	0.174	1.636	0.149
S38-N37	1.673	1.735	0.062	1.707	0.034
S38-N39	1.685	1.751	0.066	1.743	0.058
N37-H 95	0.830	0.935	0.105	0.929	0.099
N39-H96	0.850	1.035	0.185	1.028	0.178
S38-O40	1.453	1.503	0.050	1.491	0.038
S38-O41	1.455	1.504	0.049	1.461	0.006
N39-C42	1.476	1.493	0.017	1.494	0.018
P43-O56	1.487	1.65	0.163	1.621	0.134
M-N3	-	1.957	-	1.987	-
M-N39	-	1.802	-	1.965	-
M-O20	-	1.931	-	1.943	-
M-O56	-	1.789	-	1.887	-
Angles (°)					
N1-S2-N3	112.48	110.03	-2.453	110.31	-2.174
N1-S2-O4	107.34	106.36	-0.978	106.39	-0.949
N3-S2-O4	105.80	105.08	-0.723	105.11	-0.694
N1-S2-O5	103.54	103.28	-0.265	103.48	-0.062
N3-S2-O5	105.55	105.36	-0.198	105.47	-0.085
O4-S2-O5	122.23	121.11	-1.119	121.67	-0.562
O14-P7-C6	105.48	104.71	-0.764	105.29	-0.183
O14-P7-O20	114.38	113.39	-0.987	113.97	-0.406
N37-S38-N39	112.48	112.11	-0.376	112.24	-0.241
N37-S38-O40	107.34	106.86	-0.477	107.15	-0.184

N39-S38-O40	105.80	105.09	-0.711	105.34	-0.461
N37-S38-O41	103.54	102.39	-1.152	103.18	-0.36
N39-S38-O41	105.55	104.75	-0.804	104.98	-0.577
O40-S38-O41	122.23	120.58	-1.644	120.64	-1.59
O50-P43-C42	105.48	105.35	-0.123	105.45	-0.029
O50-P43-O56	114.38	113.85	-0.525	117.24	2.865
C6-N3-M	-	121.32	-	122.58	-
S2-N3-M	-	103.05	-	103.17	-
N3-M-O20	-	85.92	-	89.12	-
S38-N39-M	-	90.86	-	91.29	-
N3-M-N39	-	107.86	-	108.05	-
N3-M-O20	-	89.92	-	85.121	-
N39-M-O56	-	87.35	-	82.936	-
N3-M-N39	-	91.31	-	91.515	-
O20-M-O56	-	88.47	-	89.067	-

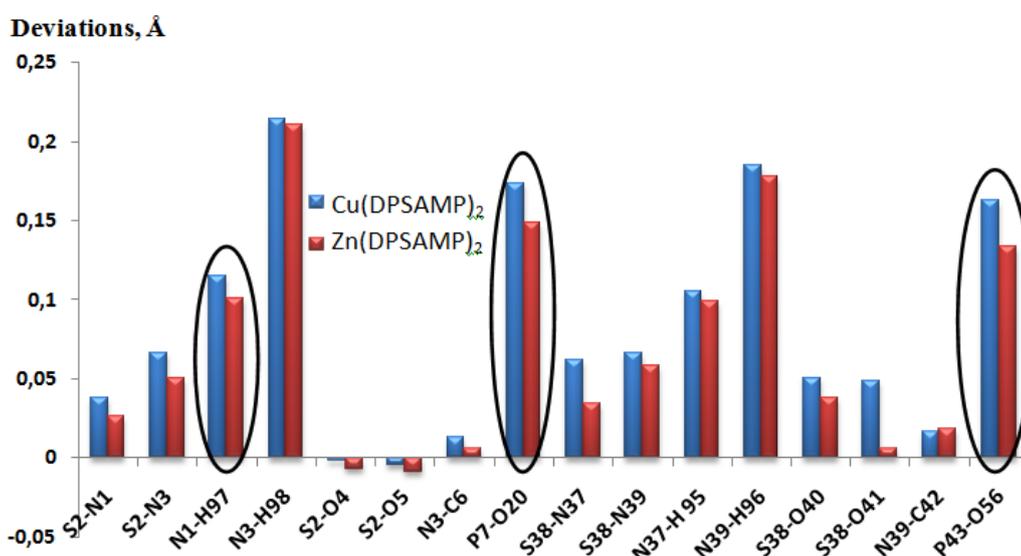


Figure IV.10 : L'écart de longueur de liaison lors de la formation de complexes métalliques.

Les liaisons P=O et N-H sont les plus touchées. Les écarts pour P=O sont de 0,174 et 0,163 Å dans le complexe de cuivre et de 0,149 et 0,134 Å dans le complexe de zinc. Les déviations pour N-H situé près de l'atome de phosphore (N3-H98 et N39-H96) sont de 0,214 et 0,185 Å dans le complexe du cuivre et de 0,211 et 0,178 Å dans le complexe de zinc. Cependant, pour les autres N-H, à savoir N1-H97 et N37-H95, les variations sont moins importantes, par exemple, dans le complexe de cuivre, les valeurs d'écart sont de 0,115 et 0,105 Å. Il est

intéressant de noter que presque toutes les autres liaisons ont subi des variations. Les écarts correspondants vont de -0,009 à 0,066 Å. Cette constatation est justifiée par les arrangements relatifs des deux molécules de DPSAMP, qui sont favorables aux interactions ligand-ligand, contribuant à la stabilisation du complexe métallique en plus de l'interaction ligand-ion.

IV.3.4. Fréquences vibrationnelles théorique des complexes Cu (II) et Zn (II)

La prédiction théorique des principales fréquences vibrationnelles des complexes métalliques a été réalisée en utilisant M11/6-311++g(d,p). Les résultats obtenus, rapportés dans le tableau IV.8, sont en bon accord avec les résultats expérimentaux.

Tableau IV.8 : Principales fréquences de vibration des complexes métalliques prédites au niveau M11.

Complexe de cuivre	Complexe de Zinc	Assignements
3314	3308	$\nu(\text{N-H})$
3213	3208	$\nu(\text{C-H}_{\text{ar}})$
1641	1634	$\nu(\text{C=C})$
1561	1552	$\delta(\text{N-H})$
1329	1322	$\nu(\text{P=O})$
608	592	$\nu(\text{SO}_2)$
592	592	$\nu(\text{M-N})$
507	505	$\nu(\text{M-O})$

Comme le montre le spectre du complexe de cuivre (Figure IV.10), les bandes situées à 3314 et 1561 cm^{-1} sont attribuées aux vibrations (N-H) et $\delta(\text{N-H})$. Les valeurs expérimentales de ces modes ont été observées à 3279 cm^{-1} et 1542 cm^{-1} .

Les bandes correspondant aux vibrations P=O, M-O et M-N sont apparues à 1329, 592 et 507 cm^{-1} dans le spectre prédit et à 1292, 546 et 525 cm^{-1} dans le spectre expérimental.

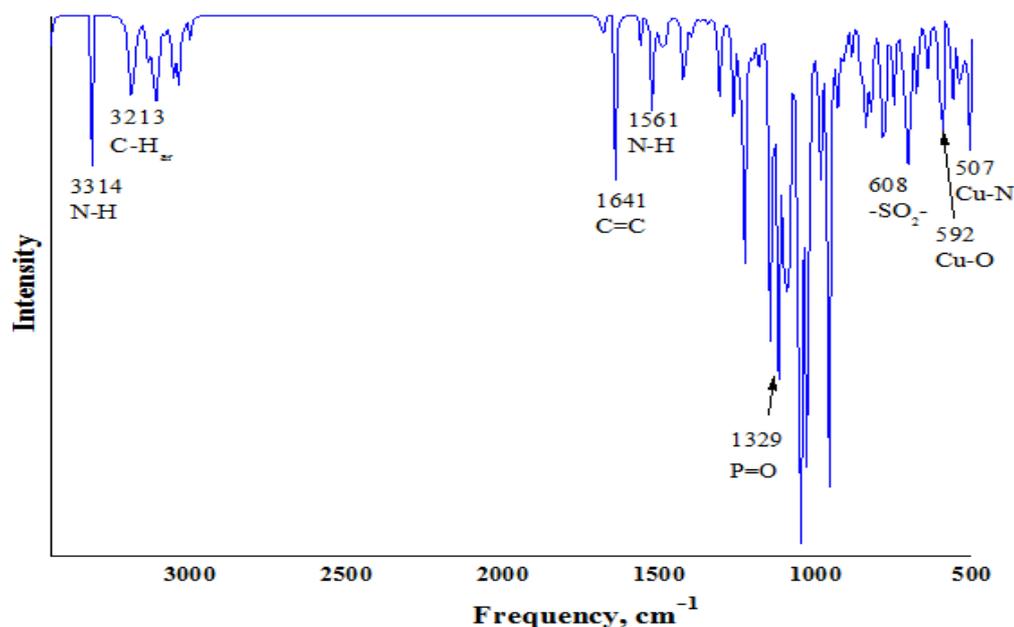


Figure IV.11 : Spectre théorique du complexe métallique prédit à M11-6-311++g(d,p).

IV.3.5. L'analyse d'orbitale naturelle de liaison (NBO) et TD-DFT

La NBO est une méthode efficace pour étudier les données énergétiques et structurales des molécules. Les calculs NBOs ont été effectués au niveau M11/6-311++g(d,p), pour étudier la délocalisation de la densité électronique dans la molécule titre.

Les résultats NBO montrent que les arrangements électroniques des atomes de Cu et de Zn dans le complexe étudié sont respectivement [core] 4S^(0.27) 3d^(9.37) 4p^(0.34) 4d^(0.02) et [core] 4S^(0.25) 3d^(8.52) 4p^(0.01). Les occupations des orbitales d sont : $d_{xy}^{1.8216}$ $d_{xz}^{1.9874}$ $d_{yz}^{1.9494}$ $d_{x^2-y^2}^{1.7431}$ $d_{z^2}^{1.8637}$ pour Cu et $d_{xy}^{1.6345}$ $d_{xz}^{1.5049}$ $d_{yz}^{1.8341}$ $d_{x^2-y^2}^{1.6125}$ $d_{z^2}^{1.7321}$ pour Zn.

À partir de l'analyse NBO de l'atome de cuivre, 18 électrons sont répartis en électrons de noyau, 9,975 électrons de valence (sur 4S, 3d et 4p) orbitales et 0,030 électrons de Rydberg (sur l'orbitale 4d), ce qui donne un nombre total d'électrons de 28,001. La charge naturelle calculée sur l'atome de Cu est de +0,998e. De même, le noyau, la valence, Rydberg et les électrons totaux de l'atome de zinc sont respectivement de 18e, 8,745, 0,005 et 26,744 et la charge naturelle calculée est de +0,783e.

Le Tableau IV.9 répertorie les valeurs sélectionnées de l'énergie d'interaction de second ordre calculée (E^2) des liaisons M-L dans les complexes étudiés. Plus les valeurs E^2 sont élevées, plus l'interaction entre les donneurs d'électrons et les accepteurs d'électrons est intense.

De plus, les transitions les plus importantes avec des énergies de stabilisation élevées (tableau IV.9) ont été observées entre les paires isolées des atomes d'azote ou d'oxygène et les orbitales d des ions métalliques. L'énergie d'interaction entre chaque ion métallique et les atomes d'azote est supérieure à celle entre les ions métalliques et les atomes d'oxygène.

Aussi, les migrations liantes (π) et anti-liantes (π^*) mises en jeu entre les deux parties du ligand disposées en forme de T ont largement contribué à la stabilisation des complexes.

Les résultats montrent aussi que les valeurs d'énergie de stabilisation ($E^{(2)}$) de la majorité des migrations dans le complexe de cuivre sont supérieures à celles correspondantes dans le complexe de zinc. Ainsi, le complexe de cuivre est plus stable que le complexe de zinc.

Les valeurs d'énergie de perturbation de la migration intramoléculaire $BD(C6-H2) \rightarrow BD^*(P7-O20)$ pour le ligand était de 1,78 kcal/mol, tandis que cette valeur a été réduite à 0,61 et 0,57 kcal/mol pour le complexe de cuivre et de zinc respectivement. Ce résultat pourrait justifier à la fois l'implication de l'oxygène du groupe P=O dans la réaction avec l'ion métallique, ainsi que le déplacement du proton H27 dans l'analyse RMN- H^1 lors de la complexation.

Tableau IV.9 : Les valeurs d'énergie d'interaction de second ordre calculées ($E^{(2)}$) des liaisons M-L dans les complexes étudiés.

Complexes	Donneur -Accepteur	$E^{(2)}$ kcal/mol.
[Cu(DPSAMP) ₂] ²⁺	π (C8-C9) \rightarrow π^* (C74-C75)	16.05
	π (C44-C45) \rightarrow π^* (C85-C86)	12.21
	π (C76-C79) \rightarrow π^* (C85-C86)	10.11
	LP(1)N3 \rightarrow LP*(6)Cu	12.87
	LP(2)N39 \rightarrow LP*(7)Cu	37.56
	LP(1)O20 \rightarrow LP*(6)Cu	8.01
	LP(2)O56 \rightarrow LP*(6)Cu	10.53
[Zn(DPSAMP) ₂] ²⁺	π (C84-C86) \rightarrow π^* (C44-C45)	5.46
	π (C44-C45) \rightarrow π^* (C84-C86)	10.29
	LP(2)N3 \rightarrow LP*(5)Zn	21.60
	LP(2)N39 \rightarrow LP*(5)Zn	21.38
	LP(2)O20 \rightarrow LP*(6)Zn	11.61
	LP(1)O56 \rightarrow LP*(6)Zn	7.41

L'étude des complexes à l'état excité a été réalisée en utilisant la théorie de la fonctionnelle de la densité dépendante du temps (TD-DFT) [16]. Les résultats obtenus par TD-DFT au niveau M11/6-311++g(d,p) dans le méthanol en utilisant le modèle IEF-PCM, donnent les énergies d'excitation électronique (E), la force d'oscillateur de la transition (f) et les longueurs d'onde d'absorption λ (nm) (tableau IV.10). Les bandes d'absorption situées à 282 nm et 274 nm dans le spectre du complexe de cuivre correspondent principalement aux transitions HOMO-17(β) \rightarrow LUMO(β) et HOMO-21(β) \rightarrow LUMO(β) avec des forces d'oscillateur de 0,0127 et 0,0137. De même, les transitions HOMO-1(α) \rightarrow LUMO+2(α) and HOMO-4(β) \rightarrow LUMO(β) dans le complexe de zinc correspondent à des bandes d'absorption à 269 nm et 268 nm.

En constate que les résultats prédits sont en bon accord avec les valeurs expérimentales.

Tableau IV.10 : Transitions électroniques des complexes de cuivre et de zinc.

Complexes	λ_{cal} (nm)	E (eV)	Force d'oscillateur (f)	Assignment	Contributions major
[Cu(DPSAMP) ₂] ²⁺	282	4.39	0.0127	HOMO-9(β) \rightarrow LUMO(β) HOMO-7(β) \rightarrow LUMO(β) HOMO-8(β) \rightarrow LUMO(β)	15% 31% 9%
	274	4.53	0.0137	HOMO-1(β) \rightarrow LUMO(β) HOMO-2(β) \rightarrow LUMO(β) HOMO-9(β) \rightarrow LUMO(β)	57% 6% 7%
[Zn(DPSAMP) ₂] ²⁺	269	4.61	0.0159	HOMO-1(α) \rightarrow LUMO+1(α) HOMO-1(α) \rightarrow LUMO+2(α) HOMO-1(β) \rightarrow LUMO+1(β)	16% 23% 6%
	268	4.63	0.0106	HOMO-4(β) \rightarrow LUMO(β) HOMO(α) \rightarrow LUMO+2(α) HOMO-5(β) \rightarrow LUMO(β)	55% 9% 6%

IV.3.6. Potentiel électrostatique moléculaire (MEP) et paramètres de réactivité chimique globale (GCRD)

Le potentiel électronique moléculaire (MEP) des complexes de cuivre et de zinc a été étudié par calcul théorique dans l'ensemble de base M11/6-311++g(d,p).

La représentation graphique avec le schéma de couleurs arc-en-ciel du potentiel électrostatique pour DPSAMP est comprise entre $-6,709e^{-2}$ au (rouge foncé) et $6,709e^{-2}$ au (bleu foncé). Pour les complexes métalliques, les représentations vont de $-8,785e^{-2}$ a.u à $8,785e^{-2}$ a.u et de $-9,321e^{-2}$ a.u à $9,32e^{-2}$ a.u pour les complexes du cuivre et du zinc respectivement. De plus, cet outil pourrait

expliquer la réactivité de ce système chimique en prédisant les sites électrophiles et nucléophiles dans le ligand et les complexes.

Comme le montre la figure IV.11, pour DPSAMP libre, la couleur rouge avec différentes nuances enveloppe les régions nucléophiles situées sur le groupe -NH-SO₂-NH d'une part, et sur l'atome d'oxygène de P=O d'autre part.

Par contre, pour le complexe métallique la couleur rouge a disparu et le caractère nucléophile de ces parties diminué, indiquant l'interaction entre la molécule de ligand et l'ion cuivre.

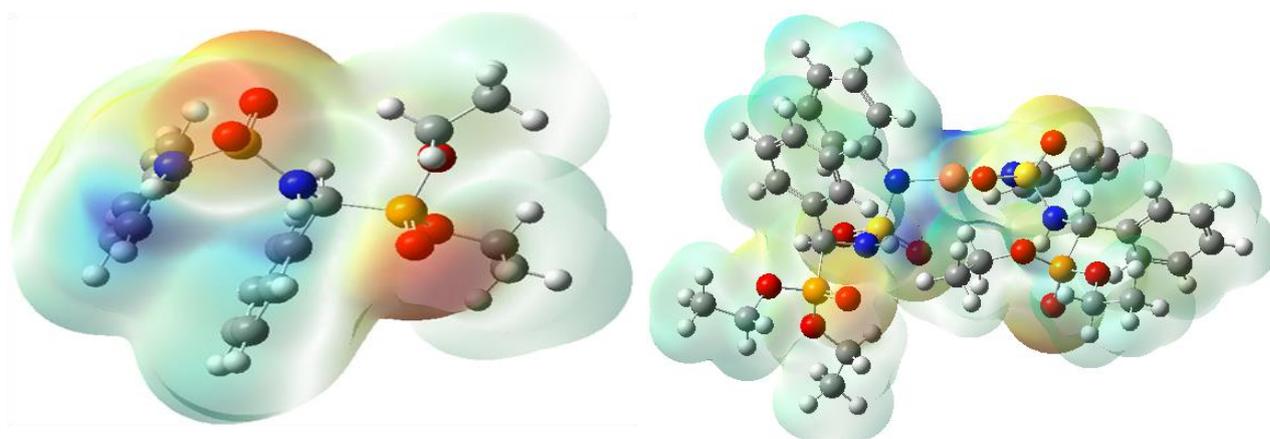


Figure IV.12 : Surface du potentiel électrostatique moléculaire (MEP) du DPSAMP et du complexe de cuivre.

Des paramètres cinétiques quantiques utiles, également connus sous le nom des paramètres de réactivité chimique globale (GCRD) [17], sont utilisés pour prédire la stabilité et la réactivité chimique d'une molécule donnée. À partir des valeurs HOMO et LUMO, les valeurs GCRD ont été calculées à l'aide des relations suivantes :

$$\text{Energy gap: } \Delta E_{\text{gap}} = E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}} \quad (\text{IV.5})$$

$$\text{Electronegativity: } (\chi) = -1/2 (E_{\text{LUMO}} + E_{\text{HOMO}}) \quad (\text{IV.6})$$

$$\text{Potential: } (\mu) = (-\chi) = 1/2 (E_{\text{LUMO}} + E_{\text{HOMO}}) \quad (\text{IV.7})$$

$$\text{Hardness: } (\eta) = 1/2 (E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}) \quad (\text{IV.8})$$

$$\text{Softness: } (s) = 1/2 \eta \quad (\text{IV.9})$$

$$\text{Electrophilicity: } (\omega) = \mu^2 / 2\eta \quad (\text{IV.10})$$

Les valeurs de ΔE_{gap} et η indiquent que la réactivité du ligand (tableau IV.11) est inférieure à celle des complexes de cuivre et de zinc. L'électronégativité mesure la capacité de la molécule d'attirer les électrons [18].

Ces résultats montrent que la valeur de χ du ligand (-3,849eV) est supérieure à celle du complexe de cuivre (-4,538 eV) ou du zinc (-4,067 eV). Ces valeurs signifient que le ligand a une caractéristique de l'acide de Lewis tandis que les complexes ont la caractéristique de base de Lewis.

Le potentiel chimique μ qui mesure la capacité des électrons d'un système à l'équilibre [19] décroît dans l'ordre suivant :

$$\text{DPSAMP} (3.849) < [\text{Zn}(\text{DPSAMP})_2]^{2+} (4.067) < [\text{Cu}(\text{DPSAMP})_2]^{2+} (4.538).$$

Tableau IV.11 : paramètres de réactivité chimique globale calculés pour le DPSAMP et les complexes métalliques à M11/6-311++g(d,p).

Paramètres quantiques	DPSAMP	$[\text{Cu}(\text{DPSAMP})_2]^{2+}$	$[\text{Zn}(\text{DPSAMP})_2]^{2+}$
E_{HOMO} , eV	6.697	6.658	6.328
E_{LUMO} , eV	1.003	2.419	1.807
ΔE_{gap} , eV	5.694	4.239	4.521
χ	-3.849	-4.538	-4.067
μ	3.849	4.538	4.067
η	2.847	2.119	2.261
S	0.176	0.257	0.222
ω	2.603	5.806	3.706
D (Debye)	5.521	7.208	6.516

IV.3.7. Analyse QTAIM

L'analyse QTAIM est l'une des outils les plus utiles pour caractériser les interactions atomiques et moléculaires, en particulier les liaisons hydrogène [20]. Les caractéristiques des BCPs sont obtenues en termes de densité électronique totale ($\rho_{(r)}$), Laplacien ($\nabla^2 \rho_{(r)}$), la densité d'énergie électronique potentielle ($V_{(r)}$), la densité d'énergie cinétique de gradient local ($G_{(r)}$) et la densité d'énergie électronique totale ($H_{(r)}$) [21].

Dans les complexes étudiés, les paramètres topologiques ont été évalués au moyen de l'approche QTAIM au niveau M11/6 311++g(d,p) en utilisant le logiciel AIM 2000 [22].

Une première condition nécessaire à l'existence d'une interaction intermoléculaire est la présence d'un chemin de liaison qui relie les atomes donneurs et les accepteurs le long des points critiques de la liaison (BCP). Ceci est illustré dans la figure IV.12. La figure IV.13 et une partie agrandie de la figure IV.12 ou les points critiques de liaison (points verts) les plus significatives obtenues avec l'approche QTAIM apparaissent entre les atomes donneurs (l'azote et l'oxygéné) et l'accepteur (l'ion métallique).

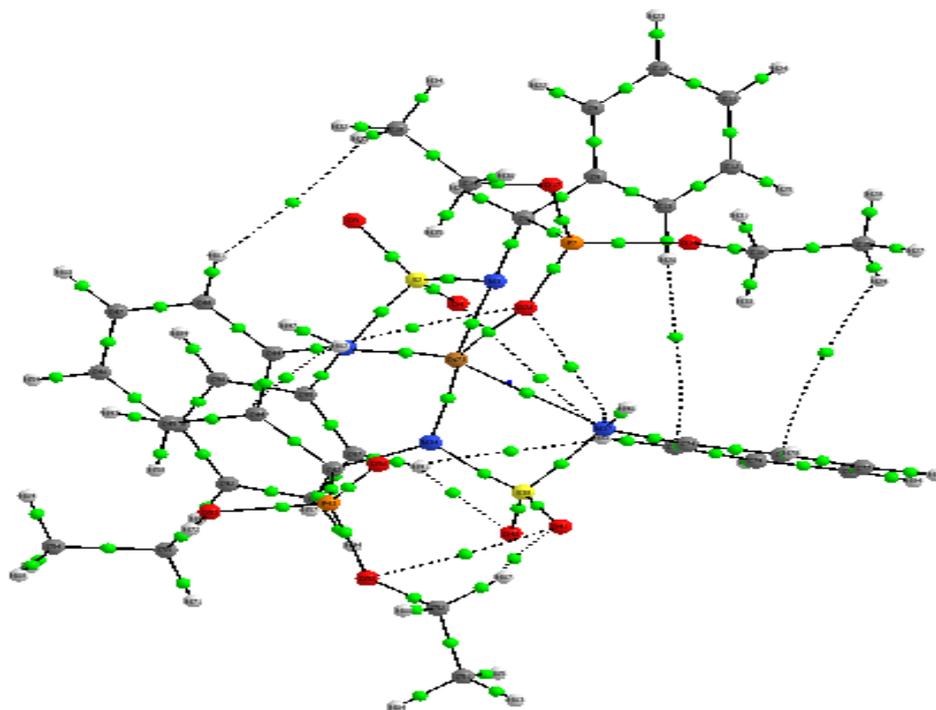


Figure IV.13 : Les BCPs dans le complexe de cuivre.

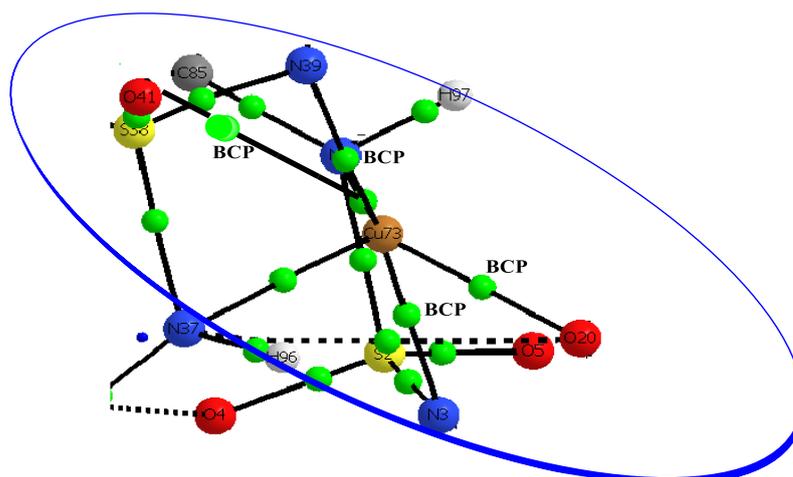


Figure IV.14 : les BCP les plus significatives dans le complexe de cuivre.

Le tableau IV.12 récapitule les différents paramètres énergétiques calculés pour les complexes de cuivre et de zinc.

Tableau IV.12 : Paramètres topologiques (en a.u) obtenus par analyse QTAIM pour les complexes de cuivre et de zinc.

	BCP	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	$V(r)$	$G(r)$	$H(r)$	$ V(r)/G(r)$	$-G(r)/V(r)$
$[\text{Cu}(\text{DPSAMP})_2]^{2+}$	Cu99...N3	0.0753	0.6434	-0.1649	0.1615	-0.0034	1.0211	0.9794
	Cu99...N39	0.0742	0.6389	-0.1623	0.1596	-0.0027	1.0169	0.9834
	Cu99...O20	0.0651	0.4717	-0.0811	0.0745	-0.0066	1.0886	0.9186
	Cu99...O56	0.0647	0.4678	-0.0762	0.0715	-0.0047	1.0657	0.9383
	H97...O40	0.0088	0.0345	-0.0067	0.0073	0.0006	0.9118	1.0895
	H30...O56	0.0062	0.0229	-0.0044	0.0051	0.0007	0.8627	1.1591
	H26...O40	0.0078	0.0314	-0.0049	0.0058	0.0009	0.8449	1.1837
	H80...O4	0.0046	0.0126	-0.0035	0.0045	0.0008	0.7778	1.2857
$[\text{Zn}(\text{DPSAMP})_2]^{2+}$	Zn99...N3	0.0682	0.5357	-0.1345	0.1328	-0.0017	1.0128	0.9873
	Zn99...N39	0.0643	0.5081	-0.1281	0.1263	-0.0018	1.0142	0.9859
	Zn99...O20	0.0575	0.3247	-0.0930	0.0878	-0.0052	1.0592	0.9441
	Zn99...O56	0.0553	0.3086	-0.0814	0.0792	-0.0022	1.0278	0.9730
	H98...O40	0.0041	0.0126	-0.0038	0.0043	0.0005	0.8837	1.1358
	H36...O56	0.0056	0.0248	-0.0051	0.0058	0.0007	0.8793	1.1373
	H27...O56	0.0073	0.0292	-0.0079	0.0087	0.0008	0.9080	1.1013
	H65...O4	0.0034	0.0109	-0.0021	0.0024	0.0003	0.8750	1.1428

Les paramètres topologiques $\nabla^2\rho(r)$ et $H(r)$ ont été utilisés pour décrire la nature des liaisons dans les complexes [23]. La condition $\nabla^2\rho(r) > 0$ and $H(r) < 0$ justifie l'existence des interactions de coordination.

Des valeurs du laplacien relativement élevées ont été obtenues avec Cu99...N3 (0,6434), Cu99...N39 (0,6389), Zn99...N3 (0,5257) et Zn99...N39 (0,5081) pour les complexes de cuivre et du zinc respectivement, alors que les autres valeurs du Laplacien (Cu99...O20, Cu99...O56, Zn99...O20 et Zn99...O56) sont inférieures aux valeurs précédentes. D'après ces résultats on remarque que la force d'interaction entre les ions métalliques et l'azote est beaucoup plus élevée qu'avec l'oxygène.

On a aussi la condition $0,5 < -G_{(r)}/V_{(r)} < 1$, qui signifie que le caractère covalent des liaisons est dominant [24]. De plus, en utilisant une condition supplémentaire $\rho(r) = 0.050 \dots 0.150$ a.u., $\nabla^2\rho(r) > 0$ et $H_{(r)} < 0$ [25], les liaisons sont datifs. C'est le cas pour Cu99...N3, Cu99...N39, Cu99...O20, Cu99...O56, Zn 99...N3, Zn 99...N39, Zn 99...O20 et Zn99...O56. Les autres interactions sont du type liaisons hydrogène.

La force de la liaison hydrogène peut-être classée en trois types [26] :

- (i) Liaison hydrogène forte : $\nabla^2\rho(r) < 0$ et $H_{BCP} > 0$.
- (ii) Liaison hydrogène moyenne : $\nabla^2\rho(r) > 0$ et $H_{BCP} > 0$.
- (iii) Liaison hydrogène faible : $\nabla^2\rho(r) > 0$ et $H_{BCP} > 0$.

Comme on peut le voir dans le tableau IV.12, les valeurs $\nabla^2\rho_{BCP}$ et la densité d'énergie de liaison H_{BCP} sont positives pour les deux complexes, ce qui indique que les liaisons hydrogène sont faibles. Les liaisons les plus importantes sont : H30-O56, H80-O4 et H98-O40, H65-O4 pour les complexes de cuivre et du zinc respectivement.

IV.3.8. Analyse DOS

L'analyse DOS [27] a été réalisée pour prédire la contribution des orbitales individuelles (PDOS) dans deux courbes différents (dans les complexes métalliques) par rapport à la densité totale d'état (TDOS). Les courbes représentées sur la figure IV.14 ont été construites avec une large bande à mi-hauteur (FWHM) de 0,272 eV.

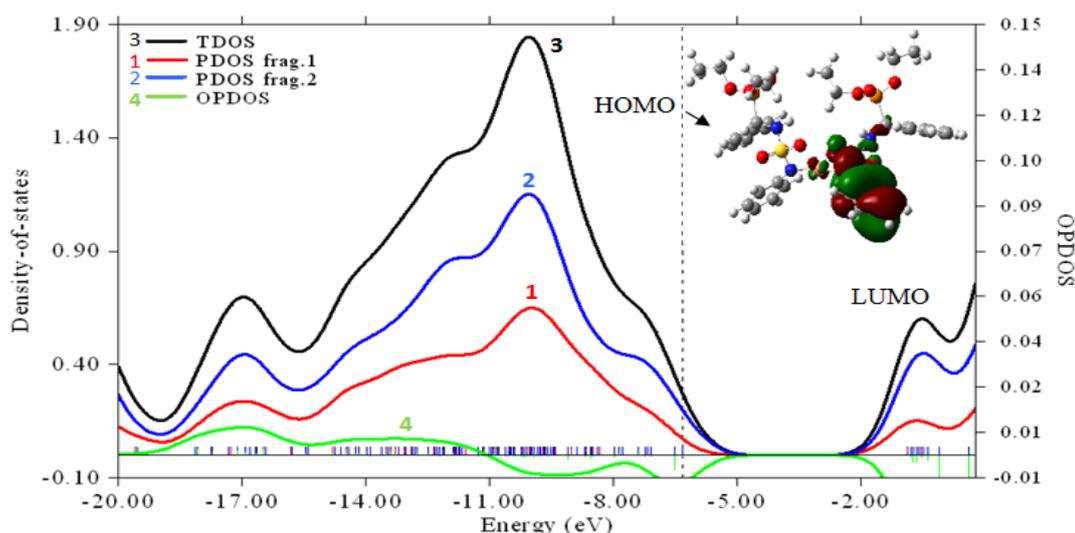


Figure IV.15: Diagrammes de densité d'états (TDOS, PDOS et OPDOS) pour deux fragments du complexe de cuivre.

Les interactions des liaisons étaient caractérisées par les valeurs positives de la densité de chevauchement de l'état (OPDOS) tandis que pour la non-liante et l'anti-liante, l'OPDOS avait des valeurs négatives ou nulles, respectivement [28]. Dans la région d'interaction de liaison où l'énergie varie de -11 à -20 eV, la PDOS de la courbe 2 est beaucoup plus élevée que celle de la courbe 1. Ainsi, l'orbitale d de cuivre dans la courbe 2 a joué un rôle important dans les orbitales moléculaires du complexe métallique formé.

IV.3.9. Visualisation des interactions non covalentes par RDG

L'approche du gradient réduit de la densité (RDG), pourrait être un outil utile pour révéler et visualiser les interactions non covalentes (NCI) dans le système étudié, telles que les forces de van der Waals, les liaisons d'attraction et les conflits stériques, avec une représentation 2D et 3D. Cette méthode permet l'identification des NCI en tant qu'isosurfaces du gradient de densité réduit $s(r)$ ou $RDG(r)$ selon l'équation suivante [29, 30] :

$$RDG(r) = \frac{1}{2(3\pi^2)^{1/3}} \frac{|\nabla\rho(r)|}{\rho(r)^{4/3}} \quad (IV.11)$$

Le RDG a révélée des interactions non covalentes, ces résultats ont été démontrée en traçant la courbe RDG de la densité électronique ρ multipliée en fonction du signe λ_2 (figure IV.15 et 16). Les résultats ont été calculés et tracés par le programme VMD [31].

Dans l'espace bidimensionnel (figure IV.15), les liaisons attractives ($\rho > 0$, $\lambda_2 < 0$) entre N39-Cu et O20-Cu étaient énergétiquement situées respectivement à -0,03 a.u et -0,01 a.u. La région des forces vdW établies entre les plans des deux molécules DPSAMP était indiquée par

les pics au milieu de la courbe. Cependant, la région qui était caractéristique d'un fort effet stérique ($\rho > 0, \lambda_2 > 0$) comprenait quatre pics à 0,01, 0,016, 0,023 et 0,037 a.u.

Dans la représentation 3D (la figure IV.16), les cercles bleus, verts et rouges indiquent respectivement les liaisons attractives, van der Waals et les interactions répulsives.

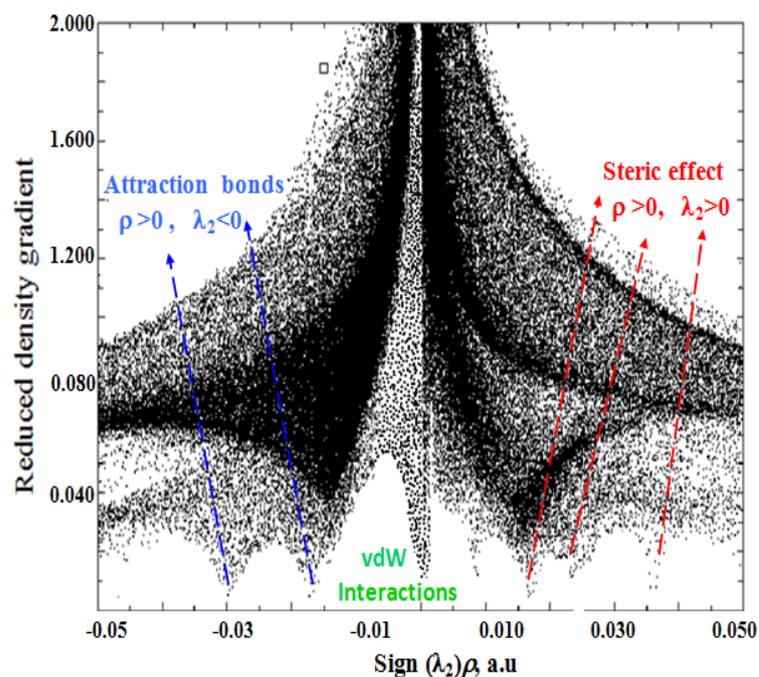


Figure.IV.16 Les tracés RDG 2D de $[\text{Cu}(\text{DPSAMP})_2]^{2+}$ au niveau M11/6-311++(d,p).

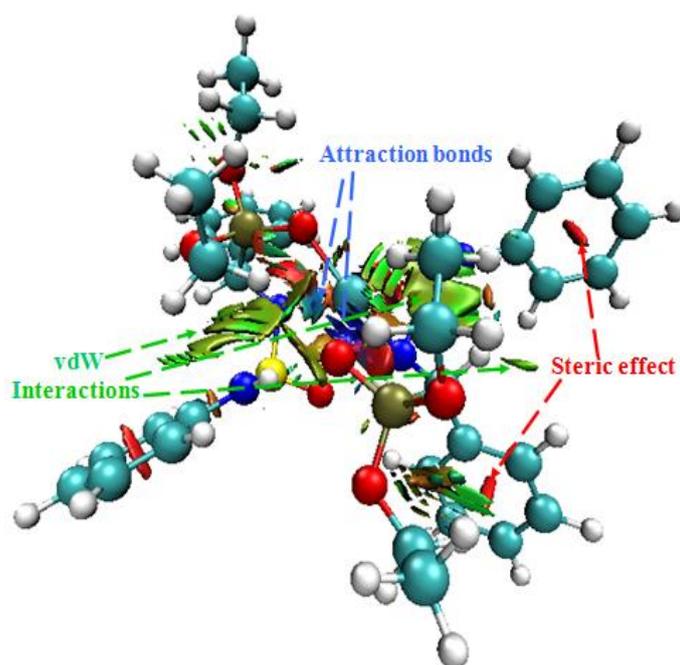


Figure.IV.17 Les tracés RDG 3D de $[\text{Cu}(\text{DPSAMP})_2]^{2+}$ au niveau M11/6-311++(d,p).

IV.3.10. Propriétés optiques non linéaires (NLO)

De nos jours, les nouveaux matériaux optiques non linéaires (NLO) jouent un rôle majeur, ils ont un impact important sur les technologies de l'information et les applications industrielles [32]. Il existe de nombreux rapports sur les complexes métalliques qui ont été étudiés de manière intensive en ce qui concerne leurs applications potentielles en tant que supports NLO [33]. Les ions de métaux de transition avec des orbitales vides influencent la non-linéarité par l'interaction entre les électrons des substituants et les électrons du système organique principal [34]. Les complexes de cuivre et de zinc peuvent agir comme catalyseurs efficaces dans de nombreux procédés chimiques. De plus, plusieurs travaux ont démontré que ces complexes sont des candidats appropriés pour les matériaux NLO.

Les propriétés NLO des composés ci-dessus ont été prédites au niveau théorique M11/6-311++g(d,p), en utilisant les équations calculées mathématiquement suivantes [35] :

Le moment dipolaire :

$$\mu_{\text{tot}} = \sqrt{(\mu_x^2 + \mu_y^2 + \mu_z^2)} \quad (\text{IV.12})$$

La polarisabilité totale :

$$\alpha_{\text{tot}} = \frac{1}{3} \alpha_{\text{xx}} + \alpha_{\text{yy}} + \alpha_{\text{zz}} \quad (\text{IV.13})$$

L'anisotropie de polarisabilité :

$$\Delta\alpha = \frac{1}{\sqrt{2}} \sqrt{\left[(\alpha_{\text{xx}} - \alpha_{\text{yy}})^2 + (\alpha_{\text{yy}} - \alpha_{\text{zz}})^2 + (\alpha_{\text{zz}} - \alpha_{\text{xx}})^2 + 6\alpha_{\text{xz}}^2 \right]} \quad (\text{IV.14})$$

L'équation finale de l'amplitude du calcul de la première hyperpolarisabilité statique totale :

$$\beta_{\text{tot}} = \sqrt{(\beta_{\text{xxx}} + \beta_{\text{xyy}} + \beta_{\text{xzz}})^2 + (\beta_{\text{yyy}} + \beta_{\text{yzz}} + \beta_{\text{yxx}})^2 + (\beta_{\text{zzz}} + \beta_{\text{zxx}} + \beta_{\text{zyy}})^2} \quad (\text{IV.15})$$

Le tableau IV.13 résume les résultats obtenus.

Tableau IV.13 : Propriétés optiques non linéaires (NLO) pour le DPSAMP et ses complexes.

Paramètres	DPSAMP	[Cu(DPSAMP) ₂] ²⁺	[Zn(DPSAMP) ₂] ²⁺
μ_{tot}	4.4058	5.3039	4.8027
α_{tot}	-163.9829	-329.1416	-329.8197
$\Delta\alpha$	28.3098	36.1694	48.6031
$\beta_{\text{tot}} \times 10^{-30}$ (e.s.u)	1.1739	2.2159	1.5820

Les moments dipolaires du ligand (4,4058 D) et en particulier des complexes métalliques correspondants (5,3039 et 4,8027 D) sont supérieurs à ceux du composé de référence (1,3732 D) [36]. De plus, l'insertion du ligand dans les complexes métalliques conduit à une amélioration significative des propriétés NLO. L'hyperpolarisabilité (β) du ligand est 3 fois supérieure à celle du composé de référence, tandis que celle du complexe de cuivre est 6 fois supérieure. Ces résultats indiquent que le DPSAMP et en particulier le complexe de cuivre sont de bons candidats pour les matériaux NLO.

IV.4. Docking moléculaire

Les meilleures conformations entre diéthyle phényl (N-phénylsulfamoylamino) méthylphosphonate (DPSAMP) et ses complexes avec Escherichia coli (1HNJ) et Candida albicans(1H1W) ont été sélectionnées. Le système ligand-récepteur a également été analysé pour l'étude des interactions intermoléculaires entre eux. Les figures IV.17 - IV.20 montrent les modes d'interaction entre le DPSAMP et ses complexes avec Escherichia coli et Candida albicans.

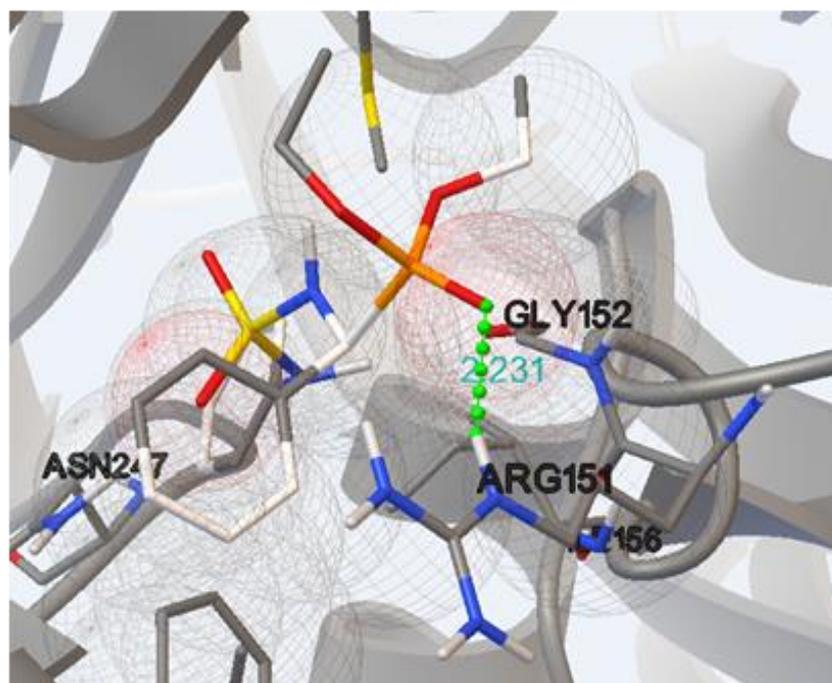


Figure IV.18: Structures 3D montrant les interactions entre 1HNJ et DPSAMP.

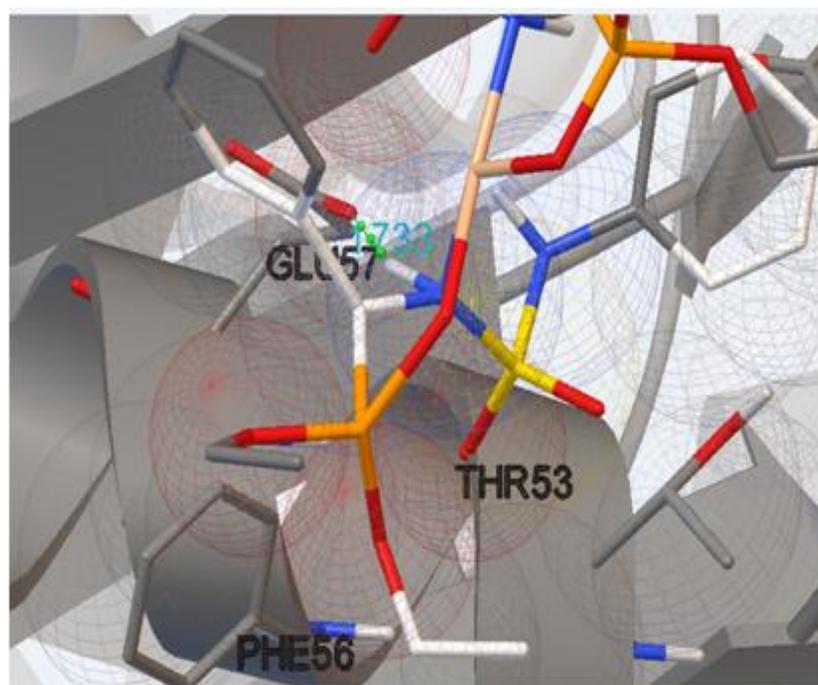


Figure IV.19 : Structures 3D montrant les interactions entre 1HNJ et le complexe de cuivre.

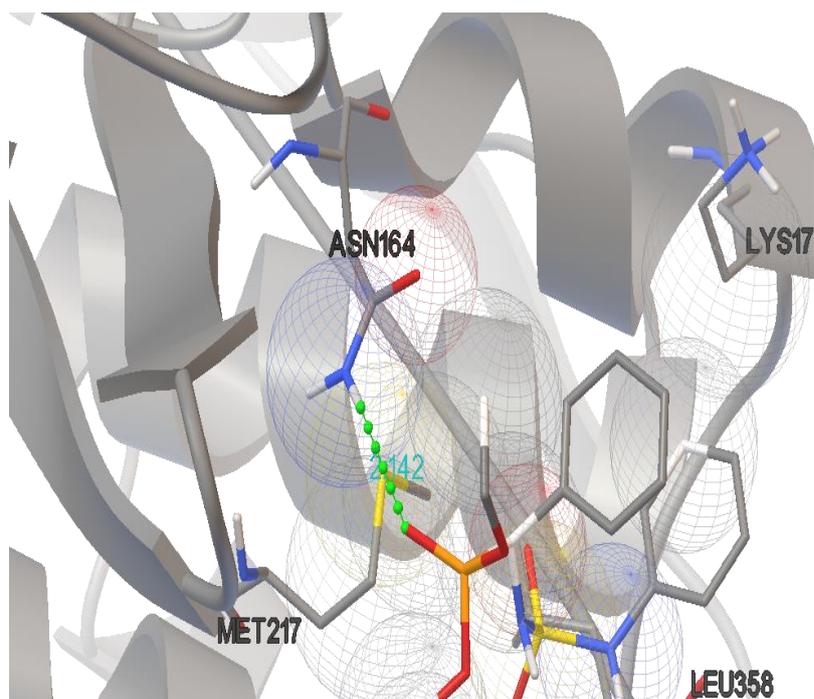


Figure IV.20 : Structures 3D montrant les interactions entre 1H1W et DPSAMP.

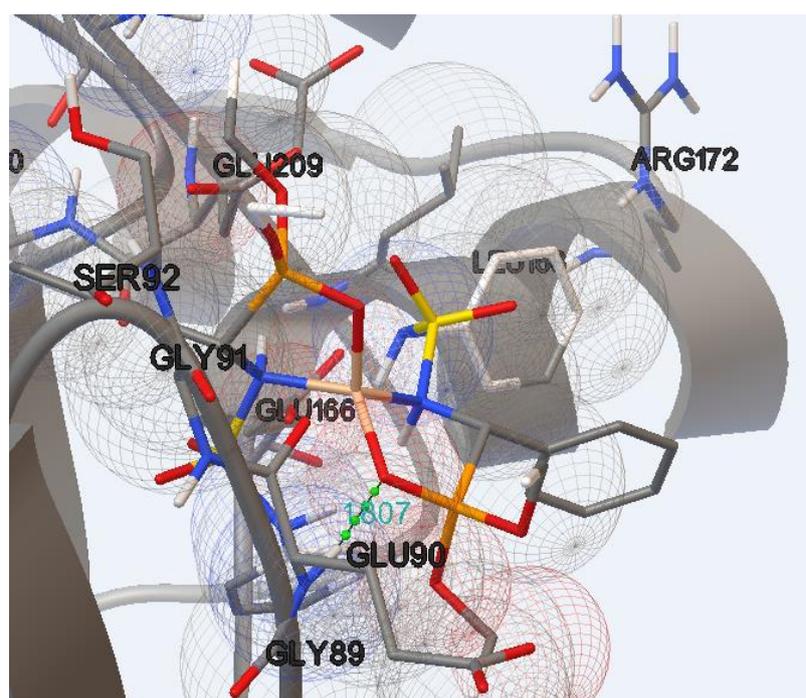


Figure IV.21 : Structures 3D montrant les interactions entre 1H1W et le complexe de zinc.

La structure a été stabilisée par liaisons hydrogène. Les résultats présentés dans le tableau IV.14 indiquent les atomes donneurs et accepteurs importants dans les interactions de liaison hydrogène. D'après l'interaction de liaison hydrogène, les atomes d'amine et d'oxygène (P=O) agissaient comme un atome donneur important.

O20 et H49 du DPSAMP interagit avec les sites de résidus appropriés ARG151, GLU49 et ALA194 d'*Escherichia coli*. L'interaction la plus forte a été établie entre GLU49 et H49 avec une distance de 2,078 Å. L'interaction entre le DPSAMP et *Escherichia coli* est caractérisée par une énergie de -4,35 kcal/mol.

Avec *Candida albicans*, l'énergie est de -3,56 kcal/mol et les affinités les plus élevées se situent entre les résidus ASN164-O20, GLU166-H49 et LEU88-H48 avec des distances de 2,142 Å, 2,163 Å et 1,981 respectivement.

Tableau IV.14 : Interactions de liaison hydrogène du ligand et de ses complexes avec les récepteurs *Escherichia coli* et *Candida albicans*.

Donneur	Récepteur	Nom du résidu	Distance, Å	Energies, kcal/mol
DPSAMP	<i>Escherichia coli</i> (PDB code: 1HNJ)	ARG151HE1:O20	2.231	-4.35
		GLU49OE2:H49	2.078	
		ALA194HN:O20	2.149	
	<i>Candida albicans</i> (PDB code :H1W)	ASN164HD22:O20	2.142	-3.56
		SER92OG:H48	2.112	
		LEU88O:H49	2.124	
Cu(II) complex	<i>Escherichia coli</i> (PDB code: HNJ)	GLU57OE1:H98	1.733	-8.41
		GLU57OE1:H96	1.981	
	<i>Candida albicans</i> (PDB code 1H1W)	GLU166OE2:H98	1.632	-5.32
		GLU166OE2:H96	1.682	
		GLU90HN:O20	1.890	
Zn(II) complex	<i>Escherichia coli</i> (PDB code: 1HNJ)	GLU57OE1:H98	1.979	-6.38
		GLU57OE1:H96	2.062	
		ASN48HD21:O20	1.930	
	<i>Candida albicans</i> (PDB code : H1W)	GLU166OE2:H98	1.789	-7.06
		GLU166OE2:H96	1.924	
		GLU90HN:O20	1.807	

D'autre part, *Escherichia coli* et *Candida albicans* présentent des affinités de liaison plus fortes avec les complexes métalliques qu'avec le ligand seul. Les énergies d'interaction d'*Escherichia coli* avec les complexes de cuivre et de zinc sont respectivement de -8,41 kcal/mol, -5,32 kcal/mol. Avec *Candida albicans* ces valeurs deviennent -6,38 kcal/mol et -7,06 kcal/mol. Le complexe de cuivre a une affinité relativement plus élevée avec *Escherichia coli* que le complexe de zinc. Cependant, *Candida albicans* montre une affinité pour le complexe de zinc.

Les résultats indiquent l'existence des interactions élevées et efficaces entre ces composés et les deux récepteurs.

La pose la plus favorable est inférieure à 2 Å en RMSD (1,84 Å pour DPSAMP, 1,54 Å pour le complexe Cu(II) et 1,12 Å pour le complexe Zn (II)).

Les valeurs du RMSD sont conformes aux résultats de Chikhi et Bensegueni (2008) [37] qui démontrent que tout programme de docking n'est performant que lorsque le RMSD est inférieur ou égale à 2 angströms.

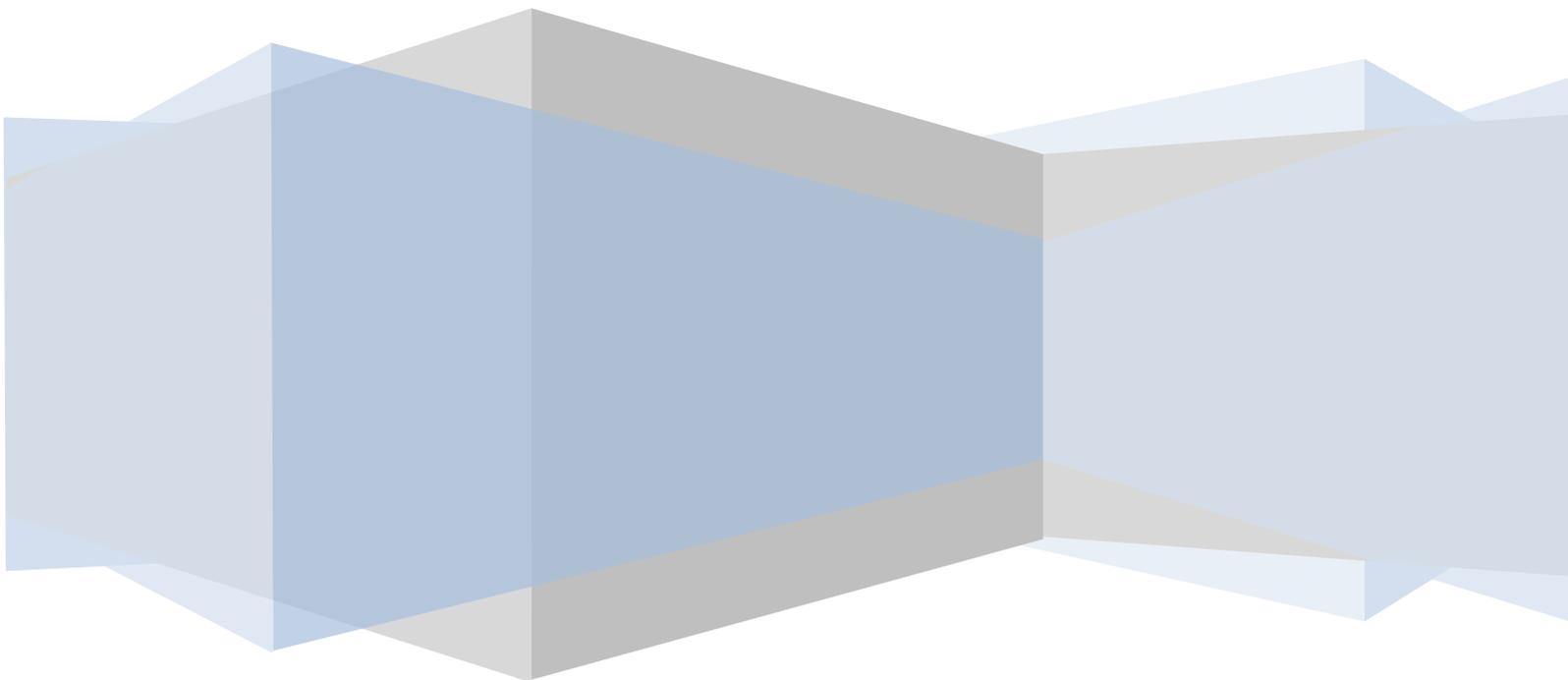
Références Bibliographiques

- [1] K. Bechlem, M. Aissaoui, B. Belhani, K. O. Rachedi, S. Bouacida, R. Bahadi, S.E. Djouad, R. Ben Mansour, M. Bouaziz, F. Almalki, T. Ben Hadda, M. Berredjem, *j. mol. struct.* 1210 (2020) 127990-127998.
- [2] P. Gans, A. Sabatini, A. Vacca, *talanta.* 43 (1996) 1739-1753.
- [3] L. Alderighi, P. Gans, A. Ienco, D. Peters, A. Sabatini, A. Vacca, *coord. chem. rev.* 184(1999), 311-318.
- [4] M.V. Rekharsky, Y. Inoue, *chem. rev.* 98 (1998) 1875-1918.
- [5] Y. Inoue, T. Hakushi, Y. Liu, L.H. Tong, B.J. Shen, D.S. Jin, *j. am. chem. soc.* 15 (1993)
- [6] K. Nakamoto, *infrared and raman spectra of inorganic and coordination compounds.* wiley, new york, 1986.
- [7] A.C. Ekennia, A.A. Osowole, L.O. Olasunkanmi, D.C. Onwudiwe, O.O. Olubiyi, E.E. Ebenso, *j. mol. struct.* 1150 (2017) 279-292.
- [8] N. Davletshina, A. Khabibullina, J. Ushakova, R. Davletshin, D. Islamov, K. Usachev, R. Cherkasov, *j. organomet. chem.* 916 (2020) 121267.
- [9] B. Zurowska, J. Mroziński, Z. Ciunik, J. Ochocki, *j. mol. struct.* 791 (2006) 98–105.
- [10] M. Y. El-Sayed, H. Fetooh, M. S. Refat, H. H. Eldaroti, A. M. A. Adam, H. A. Saad, *j. mol. liq.* 296 (2019) 111895.
- [11] M. M. Ibrahim, G. A. M. Mersal, N. El-Shafai, A. M. M. Ramadan, M. M. Youssef, *spectrochim acta - part a mol biomol spectrosc.* 120 (2014) 574–584.
- [12] M. T. Basha, R. M. Alghanmi, M. R. Shehata, L. H. Abdel-Rahman, *j. mol. struct.* 1183 (2019) 298–312.
- [13] A. A. Abdel Aziz, F. M. Elantabli, H. Moustafa, S. M. El-Medani, *spectroscopic, j. mol. struct.* 1141 (2017) 563-576.
- [14] E. Ispir, *dye pigmen.* 82 (2009) 13–19.
- [15] M. Jafari, M. Salehi, M. Kubicki, A. Arab, A. Khaleghian, *inorganica. chim. acta.* 462 (2017) 329-335.
- [16] Y.D. Song, L. Wang, L.M. Wu, *struct. chem.* 28 (2017) 1623-1630.
- [17] B. Mandal, M.C. Majee, D. Mandal, R. Ganguly, *j. mol. struct.* 1202 (2020) 127340.
- [18] M.R. Mlahi, O.A. El-Gammal, M.H. Abdel-Rhman, I.M. AbdAl-Gader, *j. mol. struct.* 1182 (2019) 168-180.
- [19] M.A. Bhat, S.H. Lone, S. Ali, S.K. Srivastava, *j. mol. struct.* 1171 (2018) 233-242.
- [20] N. Moorthy, P.C.J. Prabakar, S. Ramalingam, M. Govindarajan, S.J. Gnanamuthu, G.V. Pandian, *j. phys. chem. solids.* 95 (2016) 74-88.

- [21] N.S. Venkataramanan, A. Suvitha, *j. mol. graph. model.* 81 (2018) 50-59.
- [22] Y. S. Mary, Y. S. Mary, A. S. Rad, R. Yadav, I. Celik, S. Sarala *j. mol. liq.* 330 (2021) 115652.
- [23] D. Cremer, E. Kraka, *Croatica chemica acta.* 57 (1984) 1259-1281.
- [24] S.A. Beyramabadi, M. Saadat-Far, A. Faraji-Shovey, M. Javan-Khoshkholgh, A. Morsali, *j. mol. struct.* 1208 (2020) 127898.
- [25] A. Fonari, E.S. Leonova, M.Y. Antipin, *polyhedron.* 30 (2011) 1710-1717.
- [26] N.S. Venkataramanan, A. Suvitha, Y. Kawazoe, *j. mol. graph. model.* 78 (2017) 48-60.
- [27] L.Tian, F. Chen, *j. mol. graph. model.* 38 (2012) 314-323.
- [28] M.Chen, U.V. Waghmare, C.M. Friend, E. Kaxiras, *j. chem. phys.* 109 (1998) 6854-6860.
- [29] A. Zupan, J.P. Perdew, K. Burke, M. Causà, *int. j. quantum. chem.* 61 (1997) 835-845.
- [30] J.P Perdew, M. Ernzerhof, K. Burke K, *j. chem. phys.* 105 (1996) 9982-9985.
- [31] W. Humphrey, A. Dalke, K. Schulten, *j. mol. graphics.* 14 (1996) 33-38.
- [32] S. Murugavel, V. Vetri velan, D. Kannan, M. Bakthadoss, *j. mol. struct.* 1127 (2017) 457-475.
- [33] S.S. Chavan, S.B. Pawal, S.R. Lolage, K.M. Garadkar, *j. organomet. chem.* 853 (2017) 18-26.
- [34] P. Romaniello, F. Lelj *j. fluor. chem.* 125 (2004) 145-149.
- [35] M. Sarigul, S. Erkan Kariper, P. Deveci, H. Atabey, D. Karakas, M. Kurtoglu, *j. mol. struct.* 1149 (2017) 520-529.
- [36] H. Abbas, M. Shkir, S. AlFaify, *arab. j. chem.* 12 (2019) 2336-2346.
- [37] A.Chikhi, & A. Bensegueni, (2008). *j. comp. scien & sys.biol.* 1(2008), 081-086.

CONCLUSION

GENERALE



Conclusion générale

Dans ce travail, de nouveaux complexes métalliques entre Cu(II), Zn(II) et Diéthyle phényl(N phénylsulfamoylamino) méthylphosphonate (DPSAMP) ont été synthétisés.

En solution de méthanol, l'apparition de bande large entre 260 et 280 nm confirment la formation de nouvelles espèces. L'étude spectrophotométrique a été réalisée pour visualiser les interactions entre le ligand DPSAMP avec le cuivre (II) et le zinc (II), et pour déterminer les constantes de stabilité β_{ij} et les grandeurs thermodynamiques (ΔG° , ΔH° , et ΔS°) des complexes métalliques.

Les complexes à l'état solide les plus stables ont été synthétisés et caractérisés par analyse élémentaire, analyses FTIR et RMN- H^1 dans lesquelles des changements significatifs dans les fréquences vibrationnelles de (N-H) et (P=O) et les déplacements chimiques des protons pour le NH et le CH (les plus proches de P=O) sont en faveur des interactions ion-ligand.

De plus, des mesures magnétiques (μ_{eff}) sur le complexe de cuivre (II) ont révélé que le complexe avait des propriétés paramagnétiques et une géométrie tétraédrique.

Les performances des quatre fonctionnelles d'échange (B3LYP-D3BJ, B2PLYP-D3, M06-2X et M11) ont été évaluées pour prédire les longueurs de liaison, les angles de liaison et les fréquences FT-IR du ligand. Les résultats obtenus avec le meilleur niveau (M11/6-311++g(d,p)) étaient en bon accord avec les résultats expérimentaux.

D'après l'analyse NBO, les transitions les plus importantes ont été observées entre les paires isolées des atomes d'azote ou d'oxygène et les orbitales d des ions métalliques. Aussi, les migrations liantes (π) \longrightarrow anti-liantes (π^*) entre les deux parties du ligand disposées en forme de T, contribuent significativement à la stabilisation des complexes. De plus, les interactions intramoléculaires (ligand) et intermoléculaires ont été soumises à une analyse NBO et QTAIM. Les résultats obtenus suggèrent que les liaisons Cu-N, Cu-O, Zn-N et Zn-O sont datives, et que les liaisons hydrogène des deux complexes sont faibles. L'analyse des interactions non covalentes par analyse RDG montre que les complexes ont été stabilisés par des interactions de van der Waals entre les plans des molécules de ligand et par des liaisons datives entre les ions métalliques et les atomes d'oxygène et surtout d'azote.

Les propriétés NLO prédites du ligand et de ses complexes sont beaucoup plus grandes que celles du composé de référence. Les composés étudiés sont de bons candidats en tant que

matériau optique non linéaire. L'hyperpolarisabilité a révélé que le complexe a les valeurs les plus élevées par rapport au ligand.

L'étude d'amarrage moléculaire a été réalisée pour comprendre l'interaction moléculaire et le mode de liaison du deux complexes et ligand DPSAMP libre sur le site actif des récepteurs d'*Escherichia coli* (code PDB : 1HNJ) et *Candida albicans* (code PDB : 1H1W). Les résultats peuvent aider à expliquer les interactions intermoléculaires qui influent sur l'affinité entre les inhibiteurs et la cavité de la protéine et de montrer que les complexes Cu (II) et Zn (II) sont plus actifs que les Ligand DPSAMP libre.

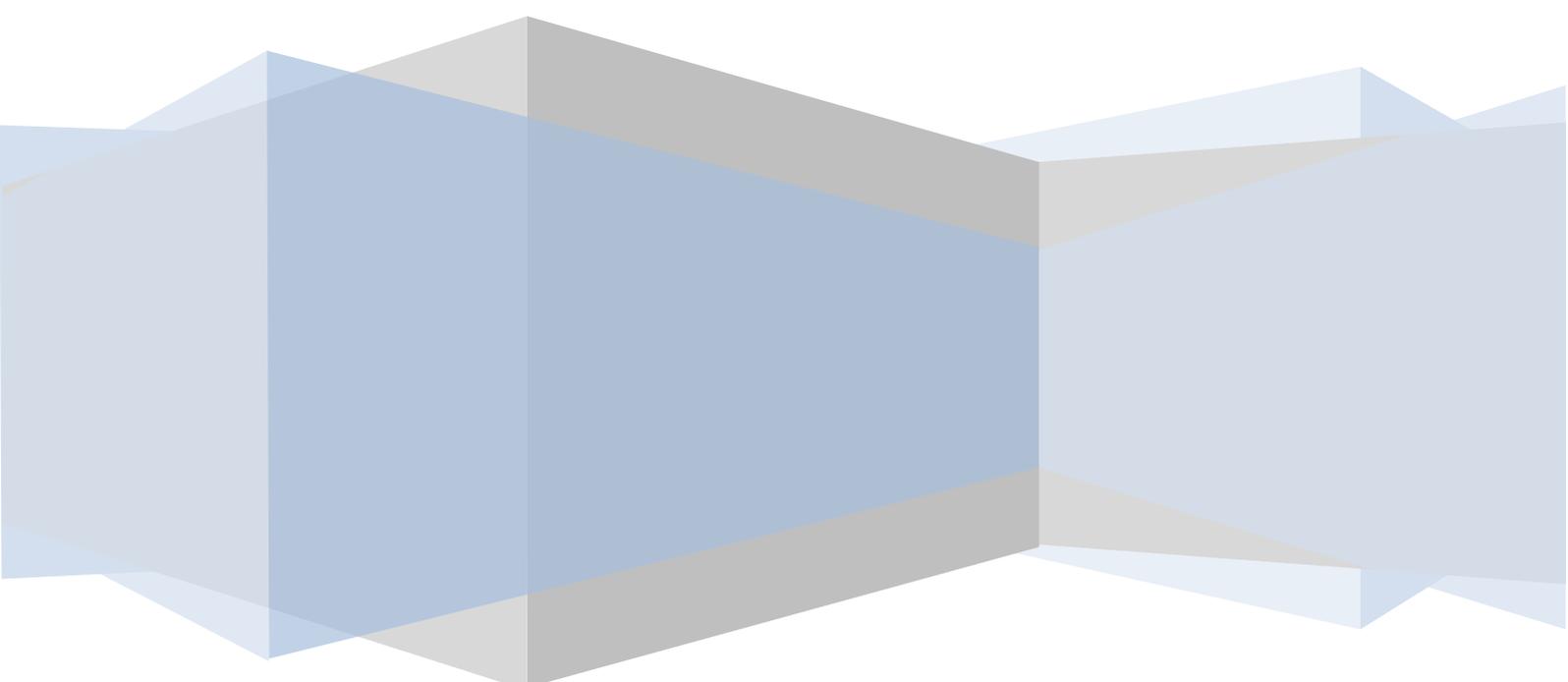
PERSPECTIVES

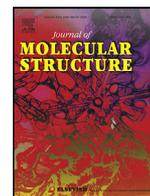
Perspectives

Comme perspectives à ce travail, nous souhaitons :

1. Confirmer ce travail de recherche en réalisant une étude in-vivo. Ceci nous permettra de voir les effets de ces substances dans tout l'organisme.
2. Synthèse et Caractérisation d'autres ligands et complexes.
3. Application des nouvelles techniques d'analyses computationnelle.

ANNEXE





New Cu(II) and Zn(II) complexes with diethyl phenyl (N-phenylsulfamoylamino) methyl phosphonate: Synthesis, characterisation, DFT/M11 studies, NBO, DOS, QTAIM and RDG analysis

Amira Khaled^a, Rayene Kadri^a, Mekki Kadri^{a,*}, Malika Berredjem^b

^aLaboratory of Physical Chemistry, Université 8 Mai 1945, BP401, Guelma 24000, Algeria

^bLaboratory of Applied Organic Chemistry LCOA, Badji-Mokhtar University, Box 12, 23000, Annaba, Algeria

ARTICLE INFO

Article history:

Received 28 January 2022

Revised 27 March 2022

Accepted 4 April 2022

Available online 8 April 2022

Keywords:

Phosphonate

metallic complexes

DFT

QTAIM

RDG

molecular docking

ABSTRACT

The stability constants (β_{ij}) and the thermodynamic parameters (ΔH° , ΔS° and ΔG°) of the complexes between diethyl phenyl (N-phenylsulfamoylamino) methyl phosphonate with Cu(II) and/or Zn(II) ions were determined by UV-visible spectrophotometric measurements in methanol at room temperature. The stable (1:2) solid-state mononuclear complexes were synthesised and characterised by FTIR, ¹H-NMR, elemental analysis and magnetic moment measurements. In the DFT study, the predicted structural parameters with four exchange-correlation functionals were compared with experimental data. Their performance in predicting the vibration frequencies was also tested. Subsequently, with the best functionals thus obtained, calculations were performed on the most stable (1:2) complexes to obtain information on their structures and properties. The most stable geometrical structure, structural parameters, vibrational frequencies, UV-vis absorption spectra and global reactivity indices were carried out. The calculated results were in good agreement with the experimental findings. In order to gain further insights on the complexes properties non-linear optics (NLO), natural bond orbital (NBO), density of states (DOS) and quantum theory of atoms in molecule (QTAIM) analyses were performed. In addition, attractive bonds and van der Waals interactions were explored and visualized with reduced density gradient analysis (RDG). Finally, molecular docking was performed with Auto-Dock 4.2 to study the interactions between donors (DPSAMP or metallic complexes) and receptors [*Escherichia coli* (PDB code: 1HNJ) or *Candida albicans* (PDB code: 1H1W)].

© 2022 Published by Elsevier B.V.

1. Introduction

Coordination complexes have attracted considerable attention in recent years, not only because of their fascinating applications in the fields of magnetism, optics and electronics [1], but also for the development of new metal-based anti-cancer drugs to improve clinical efficacy, reduce overall toxicity and broaden the spectrum of activity [2]. Phosphonate ligands have been the subject of several coordination chemistry studies as they serve as multiple coordination sites to form metal phosphonate architectures that are generally thermally stable [3,4]. Furthermore, metal phosphonate complexes have shown potential in a wide range of applications such as adsorption [5], DNA cleavage [6], optoelectronic materials [7] and proton conduction [8]. In addition, phosphonates have demonstrated therapeutic potential for pathogenic species [9]. In

the last decade, there has been a renewed interest in the synthesis of sulphonamides and phosphonates, due to their diverse biological activities [10] and in living systems as effective complexing agents [11]. Phosphonates containing a sulphonamide moiety have interesting properties in medicine, agriculture, industry, organic and biological synthesis [10]. They can act as antibiotics and antiviral agents as well as insecticides and herbicides [12]. The phosphonate moiety is also present in HIV protease inhibitors, showing an improved resistance profile compared to non-phosphonylated parent compounds [13].

The coordination chemistry of the N-coordinated ligand has also received much attention due to its relevance to biological systems [14]. Complexation has often been used to influence metal-dependent biological processes. At the same time, many drugs behave as ligands, coordinating biometric elements such as Cu(II), Co(II), Ni(II) and Zn(II) that affect their homeostasis [15]. Copper (II) complexes have received considerable attention as a method of assessing drug activity, as copper is a crucial element for most

* Corresponding author.

E-mail address: mekkadri@gmail.com (M. Kadri).

high-impact creatures, used as an auxiliary and catalytic cofactor, and is therefore included in many biological pathways [16].

Therefore, this paper aims to study the interaction of diethyl phenyl (N-phenylsulfamoylamino) methyl phosphonate (DPSAMP) with copper(II) and zinc(II) ions, and to investigate the resulting complexes structure and properties.

In the first part of the work, the interaction of DPSAMP with Cu(II) and/or Zn(II) ions was studied by UV-visible spectrophotometry in methanolic medium at 298 K. The stoichiometries of the complexes, their stability constants, chemical species distribution diagrams, as well as the thermodynamic quantities (ΔG° , ΔH° , and ΔS°) were determined. In addition, the solid-state complexes were synthesised and characterised by elemental analysis, FTIR, $^1\text{H-NMR}$ and magnetic moment measurements. In the second part, we started by selecting the best exchange correlation functional (among B3LYP-D3BJ, B2PLYP-D3, M06-2X and M11 levels with the same 6-311++G(d,p) basis set) in the predictions of structural parameters and vibrational frequencies by comparing the theoretical values with the experimental ones. Then, the selected exchange functional was used in calculations on the most stable (1:2) metallic complexes to obtain information on their structures and properties. The most stable geometrical structure, structural parameters, vibrational frequencies, UV visible absorption bands, global reactivity indices (GCRD) and non-linear optics (NLO) properties were predicted. The interactions developed between the ions and the ligand molecules were studied with natural bond orbital (NBO), quantum theory of atoms in molecule (QTAIM) and density of states (DOS) analysis. In addition, attractive bonds and van der Waals interactions were explored and visualised with reduced density gradient (RDG) analysis. Finally, to study receptor-ligand interactions and to predict key residues affecting ligand functional profiles, molecular docking was performed. Interactions between donors (DPSAMP and its complexes) and receptors [*Escherichia coli* (PDB code: 1HNJ)] and *Candida albicans* (PDB code: 1H1W)] were studied with Auto-Dock 4.2.

2. Experimental and computational details

2.1. Reagents

The DPSAMP (Fig.S1 in Supplementary Materials) was synthesised according to the procedure described in the literature [17]. Copper (II) perchlorate hexahydrate $[\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}]$ and Zinc (II) perchlorate hexahydrate $[\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}]$ obtained from the chemical company Sigma-Aldrich were dried in the vacuum oven at 70°C under reduced pressure for 24 hours and then kept in the desiccator. All other reagents and solvents for synthesis and analysis were commercially available and purchased from Fluka, Prolabo and used as received without further purification.

2.2. Physical measurement

Electronic absorption spectra were recorded in the 400–220 nm range using a Jasco UV-Vis V530 spectrophotometer. FTIR spectra of the reagents and complexes formed were recorded as KBr pellets using the Spectrum one Perkin Elmer FTIR. The ^1H nuclear magnetic resonance (NMR) spectrum was recorded on a Bruker Avance 300 (75.5) MHz spectrometer at room temperature, using CDCl_3 or DMSO-d_3 as solvents and chemical shifts in parts per million (ppm). Elemental analyses were recorded on a EURO E.A 3700. Melting points were recorded on a Büchi B-545 apparatus in open capillary tubes. The magnetic susceptibility studies were carried out in a Gouy balance (Sherwood Scientific Cambridge, UK) at room temperature using $\text{Hg}[\text{Co}(\text{SCN})_4]$ as calibrant.

2.3. General procedure for syntheses of the complexes

The methanolic solutions (5 ml) of the respective metal perchlorates (1mmol) were added dropwise with constant stirring to the ligand, DPSAMP (2mmol) in 10 mL of methanol for a 1:2 ratio of metal ion: ligand, taken in round-bottomed flasks. After the complete addition of the metal (II) salt solution, the reaction mixtures were stirring and refluxed for 3–4 h at 50°C, the reaction is portrayed in Scheme 1. The resulting solutions were kept for slow evaporation at room temperature. The solid complexes obtained after a few days were filtered, washed several times with methanol and finally stored under vacuum in the presence of anhydrous CaCl_2 dehydrating agent.

2.3.1. Synthesis of $[\text{CuII}(\text{DPSAMP})_2]$ (1)

The synthesis of copper complex was similar to that as described in the general procedure by using Copper (II) perchlorate (0.373 g, 1 mmol) and DPSAMP (0.802 g, 2 mmol). Elemental analysis for compound (1): Anal. Calc. for $\text{C}_{34}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{P}_2\text{S}_2\text{Cu}$ (%): C, 96.07; H, 6.12; N, 6.19; O, 17.67; P, 6.84; S, 7.08; Cu, 7.02 Found (%): C, 96.04; H, 6.15; N, 6.23; O, 17.70; P, 6.88; S, 7.11; Cu, 7.05.

2.3.2. Synthesis of $[\text{ZnII}(\text{DPSAMP})_2]$ (2)

The synthesis of zinc complex was similar to that as described in the general procedure by using zinc (II) perchlorate (0.375 g, 1 mmol) and DPSAMP (0.802 g, 2 mmol). Elemental analysis for compound (2): Anal. Calc. for $\text{C}_{34}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{P}_2\text{S}_2\text{Zn}$ (%): C, 50.77; H, 6.33; N, 6.40; O, 14.62; P, 7.08; S, 7.33; Zn, 7.47 Found (%): C, 50.80; H, 6.36; N, 6.43; O, 14.66; P, 7.11; S, 7.35; Zn, 7.50.

2.4. Computational procedures

All calculations were performed using the Gaussian 09 code [18] and all visualisations of chemical structures, predicted spectra, the HOMO (highest occupied molecular orbital) and LUMO (lowest unoccupied molecular orbital) were performed with GaussView [19]. The initial molecular structures were optimised at different DFT levels. In methanolic medium, calculations were performed at a desired exchange functional level with the integral equation formalism polarizable continuum (IEF-PCM) solvation model [20,21]. Electronegativity (χ), potential (μ), hardness (η), softness (S) and electrophilicity (ω) are calculated using the HOMO and LUMO orbitals [22,23].

To carried out the DFT calculations, two Minnesota exchange correlation functionals were initially chosen: M06-2X [24] and M11 [25]. The former, is increasingly used due to its remarkable success in predicting a wide range of chemical properties [26–28], and thus tends to gradually replace the more famous B3LYP exchange functional. The latter being an improved version, relatively more recent (2011), but to our knowledge its use in molecular properties calculating is relatively still in its beginning stages. The obtained results were compared to those of the most popular which remains de facto standard B3LYP [29] functional and of the double hybrid B2PLYP [30] procedure augmented with empirical and explicit terms for the dispersion correction D3BJ and D3, respectively.

3. Results and discussion

3.1. Spectrophotometric study

3.1.1. Evolution of the spectra

The evolution of the mononuclear complexes formation in methanol at a fixed ionic strength (0.01 M tetraethylammonium perchlorate) was followed using UV-vis spectrophotometry. Fig. 1 shows the changes in the absorption spectrum of Cu(II) with the

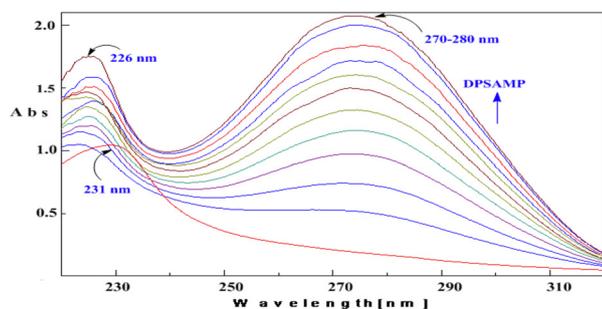


Fig. 1. Cu(II) spectrum evolution in methanol (10^{-4} M) with progressive addition of DPSAMP.

Table 1
The stability constants β_{jk} of the metallic complexes.

Complexes	Stability constants
$[\text{Cu}(\text{DPSAMP})_2]^{2+}$	$\text{Log } \beta_{11} = 4.49 \pm 0.003$
$[\text{Cu}(\text{DPSAMP})_2]^{2+}$	$\text{Log } \beta_{12} = 9.44 \pm 0.016$
$[\text{Zn}(\text{DPSAMP})]^{2+}$	$\text{Log } \beta_{11} = 3.32 \pm 0.0033$
$[\text{Zn}(\text{DPSAMP})_2]^{2+}$	$\text{Log } \beta_{12} = 8.48 \pm 0.003$

progressive addition of the ligand. The Cu(II) solution has an absorption band at 231 nm. Once the ligand was added, two bands were formed: the first at 226 nm, and the second as a large band extending from 270 to 280 nm.

Using the same protocol, in the zinc complex spectra, a new large absorption band was found around 267–270 nm. Processing of the spectrophotometric data by the HypSpec software [31] showed the existence of two complexes $[\text{ML}_1](\text{ClO}_4)_2$ and $[\text{ML}_2](\text{ClO}_4)_2$ where M indicates the metal ion and L the DPSAMP ligand. For reasons of simplification, in the formula of the complexes, only the coordination sphere has been indicated, the counterion (perchlorates) was omitted. Table 1 lists the values of the corresponding stability constants β_{jk} which were calculated with the HypSpec software.

From the stability constant values, it can be noted that the 1:2 stoichiometry complexes are much more stable than the 1:1 complexes. In addition, Cu (II) complexes are more stable than Zn (II) complexes. The species distribution diagrams were plotted (Fig. 2) using the stability constant values using the HySS and Hyperquad (simulation and speciation) softwares [32]. The 1:2 stoichiometry metallic complexes $[\text{Cu}(\text{DPSAMP})_2]^{2+}$, $[\text{Zn}(\text{DPSAMP})_2]^{2+}$ were formed as a result of successive reactions at the expense of $[\text{Cu}(\text{DPSAMP})]^{2+}$ and $[\text{Zn}(\text{DPSAMP})]^{2+}$, respectively, due to shifts of the complexes.

3.1.2. Determination of the thermodynamic parameters

The determination of the stability constants β_{12} of the studied complexes at four different temperatures in the range 288–303K was used to determine the thermodynamic parameters (ΔH° and ΔS°) using the van't Hoff plots [33,34] represented by Eq. (1):

$$\ln \beta_{12} = \frac{\Delta H^\circ}{RT} + \frac{\Delta S^\circ}{R} \quad (1)$$

The enthalpy (ΔH°) and entropy changes (ΔS°) of the reactions were obtained from the slopes and intercepts, respectively. On the other hand, the values of the standard free energy changes were obtained according to Eq. (2):

$$\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ = -RT \ln \beta_{12} \quad (2)$$

where, ΔG° is the free energy change of the formed complex, R is the gas constant (8.314 J/mol. K), and T is the ambient temperature in Kelvin. Table 2 lists the thermodynamic parameters values. They show that the formation reactions of the studied complexes (cop-

Table 2
Thermodynamic parameters values of the formation reactions of the studied complexes at 25°C.

	$[\text{Cu}(\text{DPSAMP})_2]^{2+}$	$[\text{Zn}(\text{DPSAMP})_2]^{2+}$
ΔH° (kJ/mol)	-45.27	-43.09
ΔS° (J/mol. K)	29.20	10.24
ΔG° (kJ/mol)	-53.97	-48.32

Table 3
Characteristic infrared vibrational frequencies values (cm^{-1}) of DPSAMP and its complexes.

DPSAMP	$[\text{Cu}(\text{DPSAMP})_2]^{2+}$	$[\text{Zn}(\text{DPSAMP})_2]^{2+}$	Assignments
3292	3279	3282	$\nu(\text{N-H})$
3078	3054	3066	$\nu(\text{C-H, ar})$
1600	1660	1647	$\nu(\text{C=C, ar})$
1561	1542	1538	$\delta(\text{N-H})$
1340	1341	1341	$\nu(\text{SO}_2)$
1292	1254	1240	$\nu(\text{C-N})$
1239	1292	1289	$\nu(\text{P=O})$
1012	1027	1016	$\delta(\text{C-H, ar})$
804	812	807	$\nu(\text{N-S-N})$
757	772	763	$\gamma(\text{C-H, ar})$
574	574	574	$\nu_s(\text{SO}_2) + \nu_{as}(\text{SO}_2)$
-	546	544	$\nu(\text{M-O})$
-	525	520	$\nu(\text{M-N})$

ν – stretching; δ – in-plane deformation; γ – out-of-plane deformation; as – asymmetric; s – symmetric.

per and zinc) are exothermic and all thermodynamically favourable ($\Delta G^\circ < 0$ spontaneous).

3.2. Solid state complexes characterisation

3.2.1. FTIR of complexes

The 1:2 solid-state metallic complexes $[\text{Cu}(\text{DPSAMP})_2]^{2+}$ and $[\text{Zn}(\text{DPSAMP})_2]^{2+}$ were synthesised and subjected to FTIR analysis to confirm their formation. The corresponding spectra showed significant changes compared to that of free DPSAMP (Fig.S2 in Supplementary Materials) indicating the formation of the reaction product. Table 3 provides the assignments of the characteristic spectral bands. The observed vibrational band of the (N-H) group was located in the spectrum of the free ligand at 3292 cm^{-1} . However, upon complexation, the intensity of this band decreased significantly with the appearance of new bands at 3279 cm^{-1} for the copper complex and 3282 cm^{-1} for the zinc complex. These results, in addition to the appearance of a new band located at $488\text{--}530 \text{ cm}^{-1}$ attributed to (M-N) [35], indicate that the metal ions are coordinated to the amino nitrogen of the ligand [36]. On the other hand, the vibrational frequency $\nu(\text{P=O})$ of the free ligand detected at 1239 cm^{-1} was significantly shifted to 1292 cm^{-1} in the spectra of the complexes, which could be due to the involvement of the oxygen of the phosphate group in the coordination of metal ions. The new bands appearing in the range $534\text{--}560 \text{ cm}^{-1}$ were therefore attributed to (M-O) [35]. However, the frequency values of the sulphonyl group (SO_2) (1340 and 574 cm^{-1}) remain almost unchanged in all spectra, indicating that oxygen and sulphur were not involved in the coordination [36].

3.2.2. $^1\text{H-NMR}$ analysis

The $^1\text{H-NMR}$ spectra were measured for the free DPSAMP [17], and the zinc (II) formed complex (Fig.S3 in Supplementary Materials) to add more information of the studied complex, as well as to explore the bonding mode between the ligand and the metallic ion.

In the zinc complex spectrum, all protons in the aromatic rings and those carried on C5 and C7 (the methyl group) showed the

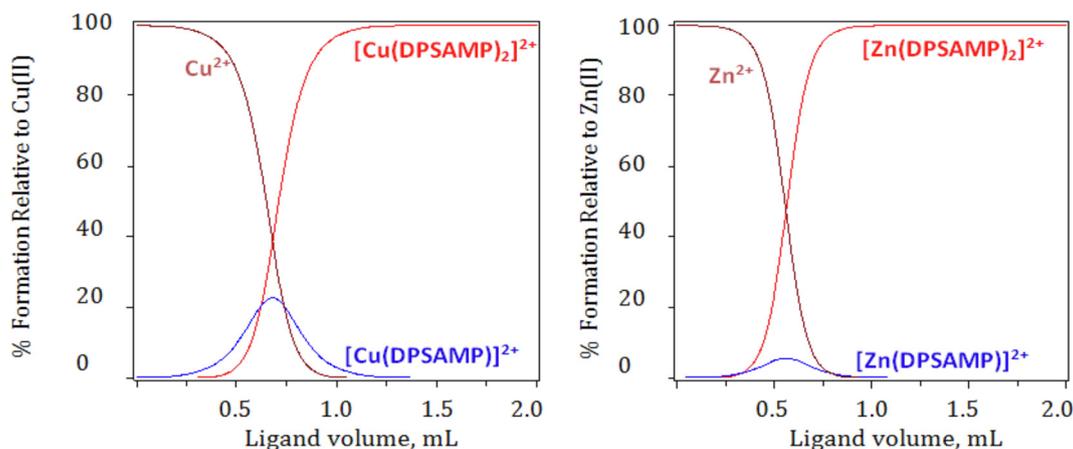


Fig. 2. Distribution curves of Cu(II)/DPSAMP and Zn(II)/DPSAMP systems obtained with Cu(II) or Zn(II) solutions at 10^{-4} M and DPSAMP at 10^{-3} M.

same chemical shifts as the corresponding protons of the free ligand, the respective values are: 6.79–7.25 ppm, 1.29 ppm and 1.03 ppm. The protons on C6 (4.11 ppm) and C4 (3.85 ppm / 3.63 ppm) showed only slight variations for zinc complex 4.12 ppm, 3.86 ppm and 3.64 ppm, respectively. The proton signals of the sulfonamide amine group (N1/N2) and the proton on C3 for the free ligand were observed at 5.92 ppm, 6.47 ppm and 4.81 ppm, respectively, in the case of zinc complex these signals were located at 5.92 ppm, 6.75 ppm and 4.86 ppm, respectively. However, for the protons on C3 and in particular N2, the variations in chemical shifts defined by $\Delta\delta = \delta_{\text{complex}} - \delta_{\text{ligand}}$ were significant and equal to 0.05 and 0.28 ppm, respectively. These results indicate that the DPSAMP ligand reacted in its protonated form and that the complexation reaction involves the second nitrogen N2 as the donor atom, not N1. Secondly, the second donor site is located in the vicinity of the C3 proton, probably the oxygen of P=O, since this interaction mode is well known between the transition ions and the phosphonate ligand [37–40].

Unfortunately, the spectrum of the copper complex could not be obtained, most probably because of its paramagnetic properties.

3.2.3. Magnetic moment measurements

The magnetic moment measurements of the copper complex were recorded at room temperature. The effective magnetic moment (μ_{eff}) of this complex was calculated from Eq. (3) [41]:

$$\mu_{\text{eff}} = 2.84(\chi_m \cdot T)^{1/2} \quad (3)$$

where χ_m is the molar susceptibility of the complex obtained after applying diamagnetic corrections by the use of Pascal's constant for other atoms and groups in the complex using the calibrant and T is the temperature in kelvin (K) [42–44].

The experimental found value μ_{eff} was 1.78 BM, indicating that the copper complex has a high spin d^9 electronic configuration which is in accordance with +2 formal oxidation state of the complex [45]. Moreover, the μ_{eff} revealing paramagnetic character of the complex with tetrahedral geometry around the Cu(II) [46,47].

Accordingly, based on the spectrophotometric results (FTIR and $^1\text{H-NMR}$), elemental analysis and the magnetic measurements (μ_{eff}) obtained, the studied metal complexes may have the structure represented in Scheme 1.

Interestingly, a literature survey revealed that many metallic complexes with phosphonate moiety have similar structure to the studied complexes [37–40].

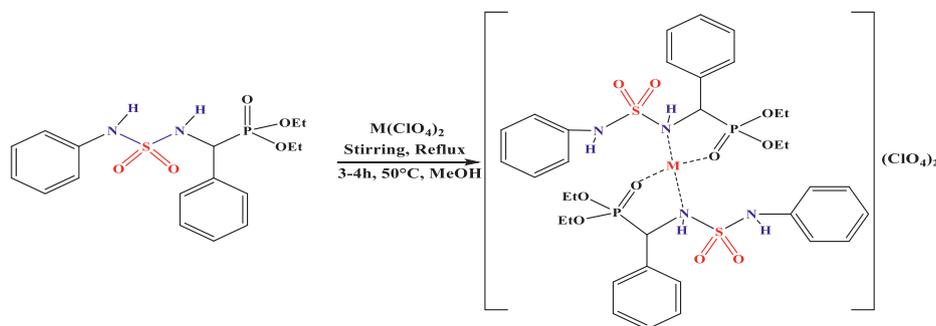
3.3. Molecular modelling studies

Before studying the metallic complexes between DPSAMP with Cu(II) and Zn(II) ions by DFT, we first chose the best performing exchange–correlation functional from the selected levels: M11, B3LYP-D3BJ, B2PLYP-D3 and M06-2X with the same 6-311++G(d,p) basis set. The selection of the appropriate exchange functional was based on the performance in predicting the structural parameters and vibrational frequencies in the DPSAMP crystal.

3.3.1. DPSAMP structural parameter prediction

The DPSAMP ligand was crystallised in the monoclinic crystal system with the space group C2/c and eight units per cell ($Z = 8$) [17]. Fig.S4 (in Supplementary Materials) shows the crystal structure of DPSAMP with atomic numbering.

The geometrical optimisation of the ligand was performed with the selected exchange functionals using the same 6-311++g(d,p) basis set. Tables S1 and S2 (in Supplementary Materials) report the values of the obtained structural parameters. The comparison of



Scheme 1. Synthetic procedure for the preparation of metallic complexes (M= Cu, Zn).

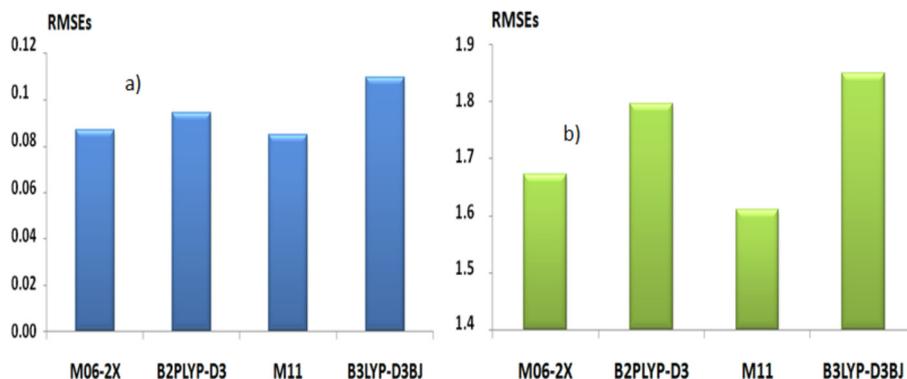


Fig. 3. Performance of the selected exchange functionals in terms of RMSE in the predictions of bond a) lengths and b) angles.

the predicted values of bond lengths and angles with the corresponding experimental structural parameters shows that the prediction performance of the theoretical level results depends on the nature of the exchange functional used. For example, the XRD bond length value of S1-O1 is 1.4244(14)Å. However, the DFT results are 1.4568Å, 1.4789Å, 1.6224Å and 1.4528Å using M06-2X, B2PLYP-D3, B3LYP-D3BJ and M11 respectively. Similarly, the experimental value of the O1-S1-N1 bond angle is 105.77(8)° and the predicted values are 107.15°, 107.34°, 107.93° and 106.93° with the previous exchange functionals in the same order.

It is worth mentioning that, regardless of the nature of the functional, the predicted values are overestimated. This may be due to the fact that the optimisation was performed in the liquid state, whereas the XRD results were given for a crystal [48]. To evaluate the performance of each selected exchange functional in predicting the structural parameters (lengths and angles), the root mean square error (RMSE) between the experimental and theoretical results was used. The RMSE values were calculated from the results using (Eq. (4):

$$RMSE = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_i^n (v_i^{cal} - v_i^{exp})^2} \quad (4)$$

The RMSE values are 0.0870, 0.0943, 0.085 and 0.1095 for the bond length predictions and 1.672, 1.797, 1.611 and 1.850 for the bond angles using M06-2X, B2PLYP-D3, M11 and B3LYP-D3BJ in that order, as shown in Fig. 3.

Therefore, the selected exchange functionals can be ranked according to their performance in predicting structural parameters in the following sequence:

M11 > M06 – 2X > B2PLYP – D3 > B3LYP – D3BJ

3.3.2. DPSAMP vibration frequency prediction

The identification of the functional groups present in the DP-SAMP molecule was performed by FTIR (Fig.S2 in Supplementary Materials). Table S3 (in Supplementary Materials) reports the assignments of the different groups and the prediction of their vibrational frequencies by the four selected exchange functionals. As shown in Fig.S5 (in Supplementary Materials), the data processing resulted in the following RMSE values: 131.34, 120.25, 118.15, and 116.05 cm⁻¹ using B3LYP-D3BJ, B2PLYP-D3, M06-2X and M11, respectively.

Thus, the performance of the exchange functionals increased in the sequence:

B3LYP – D3BJ < B2PLYP – D3 < M06 – 2X < M11

Based on the above results, it appears that the M11 exchange functional performs best in predicting structural parameters and vibration frequencies.

3.3.3. Structural parameter prediction of complexes

According to the previous study of the solution, the most stable metallic complexes are those with a stoichiometry of 1:2 (ion:ligand). To gain an understanding of the molecular and electronic structure of the synthesised metallic complexes, their DFT study was carried out. The DPSAMP and the metallic complexes [Cu(DPSAMP)₂]²⁺ and [Zn(DPSAMP)₂]²⁺ were first subjected to optimisations at the M11/6-311++g(d,p) level. As shown in Fig. 4 and Fig.S6 (in Supplementary Materials) in the obtained complexes, the metallic ion was placed between the planes of both ligand molecules. The metal-ligand bonds were established via the two nitrogen atoms, on the one hand, and oxygen (P=O), on the other.

The Cu-O20 and Cu-N3 bond lengths are 1.931Å and 1.957Å while Cu-O56 and Cu-N39 are 1.789Å and 1.802Å, respectively. In the zinc complex, the corresponding bond lengths are slightly longer. The deviations that express the difference between the structural parameters in the ligand molecules engaged in the complex and the free DPSAMP are described in Table S4 (in Supplementary Materials) and plotted in Fig. 5.

The P=O and N-H bonds are the most affected. The deviations for P=O are 0.174 and 0.163 Å in the copper complex and 0.149 and 0.134 Å in the zinc complex. The deviations for N-H located closest to the phosphorus atom (N3-H98 and N39-H96) are 0.214 and 0.185 Å in the copper complex and 0.211 and 0.178 Å in the zinc complex. However, for the other N-Hs, namely N1-H97 and N37-H95, the variations are less significant, e.g., in the copper complex the deviation values are 0.115 and 0.105 Å. It is interesting to note that almost all other bonds were more or less affected. The corresponding deviations range from -0.009 to 0.066 Å. This finding is justified by the relative arrangements of the two DPSAMP molecules, which are favourable to ligand-ligand interactions contributing to the stabilisation of the metallic complex in addition to the ligand-ion interaction.

3.3.4. Theoretical vibrational frequencies of Cu (II) and Zn (II) complexes

Theoretical prediction of the main vibrational frequencies of the metallic complexes was carried out at the M11/6-311++g(d,p) level. The results obtained, reported in Table S5 (in Supplementary Materials), are in good agreement with the experimental results. As shown in the spectrum of the copper complex (Fig. 6), the bands located at 3314 and 1561 cm⁻¹ are attributed to (N-H) and δ(N-H) vibrations. The experimental values of these modes were observed at 3279 cm⁻¹ and 1542cm⁻¹.

The bands corresponding to the P=O, M-O and M-N vibrations appeared at 1329, 592 and 507 cm⁻¹ in the predicted spectrum and at 1292, 546 and 525 cm⁻¹ in the experimental spectrum.

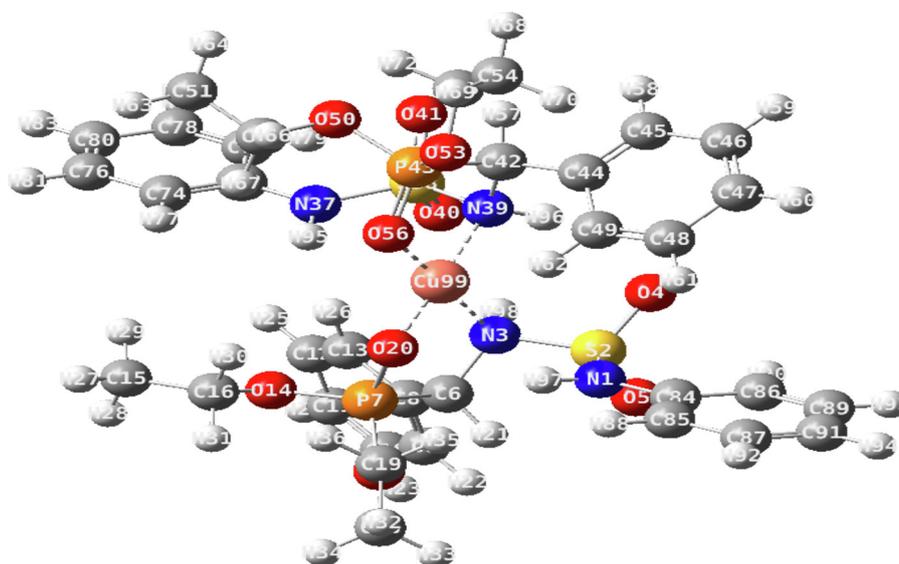


Fig. 4. The optimised molecular structure of the copper complex with atomic numbering.

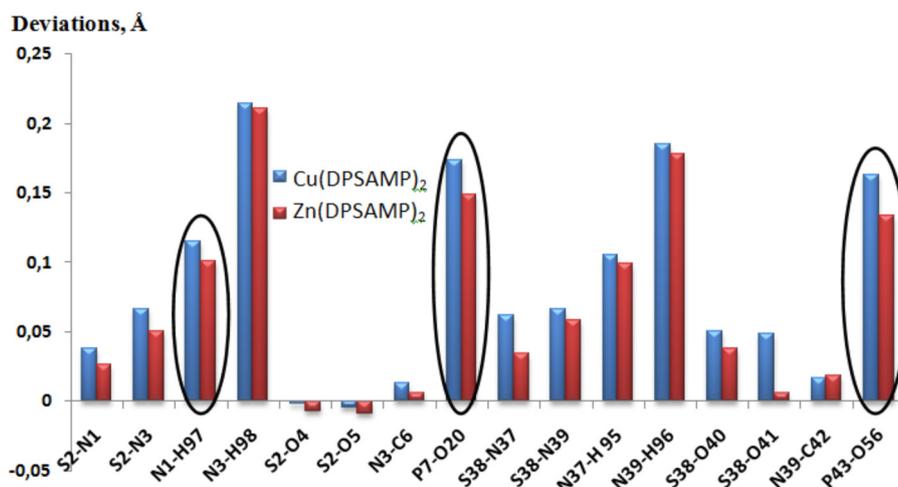


Fig. 5. Bond length deviations during metallic complex formation.

3.3.5. Natural bonding orbital NBO and TD-DFT analysis

The NBO is an effective method for studying the energy and structural data of molecules [49]. NBO calculations were performed at the M11/6-311++g(d,p) level, to investigate the electron density delocalisation in the title molecule.

Then, from NBO analysis the copper atom, 18 electrons are distributed as core electrons, 9.975 valence electrons (on 4s, 3d and 4p) and 0.030 Rydberg electrons (on the 4d orbital), giving a total electron count of 28.001. The natural charge calculated on the Cu atom is +0.998e. Similarly, the core, valence, Rydberg and total electrons of the zinc atom are 18e, 8.745, 0.005 and 26.744 respectively and the calculated natural charge is +0.783e. As expected, the most important transitions [49] with high stabilisation energies (Table 4) were observed between the lone pairs of the nitrogen or oxygen atoms, and the d-orbitals of the metallic ions. Also, the bonding (π) \rightarrow anti-bonding (π^*) migrations between the two parts of the ligand arranged in T-shape, contribute significantly in stabilising the complexes

The results also show that the stabilisation energy values ($E^{(2)}$) of the majority of the migrations in the copper complex are higher than the corresponding ones in the zinc complex. Thus, the copper complex is more stable than the zinc complex. It should be noted that for the intramolecular migration $BD(C6-H2) \rightarrow BD^*(P7-O20)$ in

Table 4

The calculated second order interaction energy values ($E^{(2)}$) of the M-L bonds in the studied complexes.

Complexes	Donor-Acceptor	$E^{(2)}$ kcal/mol.
[Cu(DPSAMP) ₂] ²⁺	π (C8-C9) \rightarrow π^* (C74-C75)	16.05
	π (C44-C45) \rightarrow π^* (C85-C86)	12.21
	π (C76-C79) \rightarrow π^* (C85-C86)	10.11
	LP(1)N3 \rightarrow LP*(6)Cu	12.87
	LP(2)N39 \rightarrow LP*(7)Cu	37.56
	LP(1)O20 \rightarrow LP*(6)Cu	8.01
	LP(2)O56 \rightarrow LP*(6)Cu	10.53
	[Zn(DPSAMP) ₂] ²⁺	π (C84-C86) \rightarrow π^* (C44-C45)
π (C44-C45) \rightarrow π^* (C84-C86)		10.29
LP(2)N3 \rightarrow LP*(5)Zn		21.60
LP(2)N39 \rightarrow LP*(5)Zn		21.38
LP(2)O20 \rightarrow LP*(6)Zn		11.61
LP(1)O56 \rightarrow LP*(6)Zn		7.41

LP: N lone pair donor, LP*: anti-lone pair of Cu and Zn, π : bonding orbital, π^* : anti-bonding orbital.

the ligand molecule, the perturbation energy was 1.78 kcal/mol while in the complex the value in the of this amount was reduced to 0.61 and 0.57 kcal/mol for the copper and zinc complex respectively. This finding could justify both the involvement of the oxy-

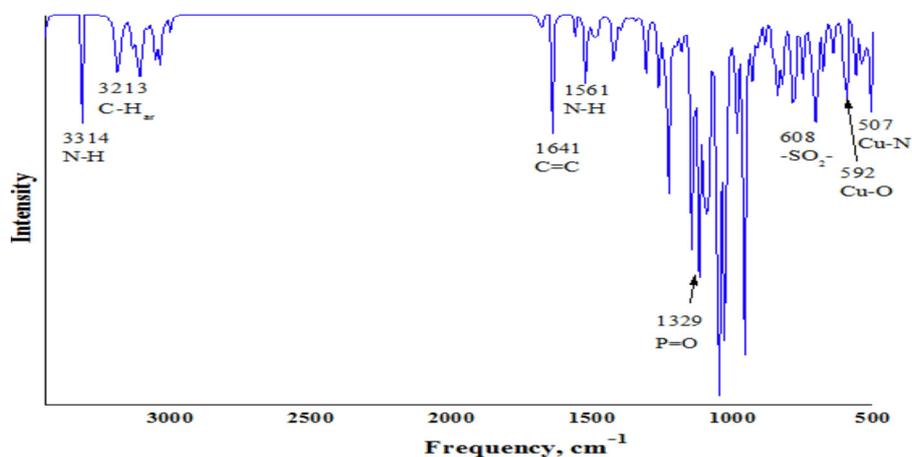


Fig. 6. Spectrum of the metallic complex predicted at M11.

Table 5
Electronic transitions of copper and zinc complexes.

Complexes	λ_{cal} (nm)	E (eV)	Oscillator strength(f)	Assignment	Major contributions
[Cu(DPSAMP) ₂] ²⁺	282	4.39	0.0127	HOMO-19(β) \rightarrow LUMO(β)	15%
				HOMO-17(β) \rightarrow LUMO(β)	31%
	274	4.53	0.0137	HOMO-18(β) \rightarrow LUMO(β)	9%
				HOMO-21(β) \rightarrow LUMO(β)	57%
				HOMO-22(β) \rightarrow LUMO(β)	6%
[Zn(DPSAMP) ₂] ²⁺	269	4.61	0.0159	HOMO-19(β) \rightarrow LUMO(β)	7%
				HOMO-1(α) \rightarrow LUMO+1(α)	16%
	268	4.63	0.0106	HOMO-1(α) \rightarrow LUMO+2(α)	23%
				HOMO-1(β) \rightarrow LUMO+1(β)	6%
				HOMO-4(β) \rightarrow LUMO(β)	55%
				HOMO(α) \rightarrow LUMO+2(α)	9%
				HOMO-5(β) \rightarrow LUMO(β)	6%

gen of the P=O group in the reaction with the metallic ion, as well as the shift of the H27 proton in the ¹H-NMR analysis upon complexation.

The study of the excited state complexes was carried out using time dependent density functional theory (TD-DFT) [50]. The results obtained from TD-DFT at the M11/6-311++g(d,p) level in methanol with the IEF-PCM model give the electronic excitation energies, the oscillator strength of the transition(f), the absorption wavelengths λ (nm) and plot the absorption spectra of the complexes (Table 5). The absorption bands located at 282 nm and 274 nm in the spectrum of the copper complex correspond mainly to the HOMO-17(β) \rightarrow LUMO(β) and HOMO-21(β) \rightarrow LUMO(β) transitions with oscillator strengths of 0.0127 and 0.0137. Similarly, the HOMO-1(α) \rightarrow LUMO+2(α) and HOMO-4(β) \rightarrow LUMO(β) transitions in the zinc complex molecule correspond to absorption bands at 269 nm and 268 nm. The predicted results are in good agreement with the experimental values.

3.3.6. MEP and Global Chemical Reactivity Parameters (GCRD)

The molecular electronic potential (MEP) of copper and zinc complexes were studied by theoretical calculation in the M11/6-311++g(d,p) basis set. The graphical representation with the rainbow colour scheme of the electrostatic potential for DPSAMP is in the range from $-6.709e^{-2}$ a.u (deepest red) to $6.709e^{-2}$ a.u (deepest blue). For the metallic complexes, the representations range from $-8.785e^{-2}$ a.u to $8.785e^{-2}$ a.u for the copper complex and from $-9.321e^{-2}$ a.u to $9.32e^{-2}$ a.u for the zinc complex.

Furthermore, this tool could explain the reactivity of this chemical system by predicting the electrophilic and nucleophilic sites in the reactant and complex molecules. As shown in Fig.S7 (in Supplementary Materials), in the free DPSAMP molecule, the red colour with different shades envelops the nucleophilic regions lo-

cated on the -NH-SO₂-NH group on the one hand, and on the oxygen atom of P=O on the other hand. Interestingly, in the metallic complex molecule, the red colour disappeared and the nucleophilic character of these parts was significantly decreased indicating the interaction between the ligand molecule and the copper ion.

Useful quantum kinetic parameters, also known as global chemical reactivity descriptor (GCRD) parameters [51], are used to predict the stability and chemical reactivity of a given molecule. From the HOMO and LUMO values, GCRD values were calculated using Eq. (5–10):

Energy gap:

$$\Delta E_{gap} = E_{HOMO} - E_{LUMO} \quad (5)$$

Electronegativity:

$$(\chi) = -1/2(E_{LUMO} + E_{HOMO}) \quad (6)$$

Potential:

$$(\mu) = (-\chi) = 1/2(E_{LUMO} + E_{HOMO}) \quad (7)$$

Hardness:

$$(\eta) = 1/2(E_{HOMO} - E_{LUMO}) \quad (8)$$

Softness:

$$(S) = 1/2\eta \quad (9)$$

Electrophilicity:

$$(\omega) = \mu^2/2\eta \quad (10)$$

The ΔE_{gap} and η values indicate that the reactivity of the ligand and (Table 6) is lower than that of the copper and zinc complexes [52]. The electronegativity measures the ability of the molecule to attract electrons [53]. The data show that the ligand has a large χ

Table 6

Calculated quantum chemical descriptors for DPSAMP and metallic complexes at M11/6-311++g(d,p).

Quantum descriptors	DPSAMP	[Cu(DPSAMP) ₂] ²⁺	[Zn(DPSAMP) ₂] ²⁺
E _{HOMO} , eV	6.697	6.658	6.328
E _{LUMO} , eV	1.003	2.419	1.807
ΔE _{gap} , eV	5.694	4.239	4.521
χ	-3.849	-4.538	-4.067
μ	3.849	4.538	4.067
η	2.847	2.119	2.261
S	0.176	0.257	0.222
ω	2.603	5.806	3.706
D (Debye)	5.521	7.208	6.516

value (-3.849eV), characteristic of the Lewis acid whereas the low χ values of the copper complex (-4.538 eV) or the zinc complex (-4.067 eV), indicate the Lewis base character.

The chemical potential μ which measures the ability of electrons to escape from an equilibrium system [54] decreases in the following sequence:

$$\text{DPSAMP}(3.849) < [\text{Zn}(\text{DPSAMP})_2]^{2+}(4.067) < [\text{Cu}(\text{DPSAMP})_2]^{2+}(4.538).$$

3.3.7. QTAIM analysis

Quantum theory of atoms in molecules (QTAIMs) [55–57] is one of the most useful tools for characterising atomic and molecular interactions, in particular hydrogen bonding [58]. The characteristics of BCPs are obtained in terms of electron density ($\rho(r)$), Laplacian ($\nabla^2\rho(r)$), the potential electron energy density ($V(r)$), the local gradient kinetic energy density ($G(r)$) and the total electron energy density ($H(r)$) [59,60]. In the studied complexes, the topological parameters in the BCP were evaluated by means of the QTAIM approach at the M11/6-311++g(d,p) level using the AIM 2000 package [61]. Table 7 lists the QTAIM results for copper and zinc complexes.

The topological parameters $\nabla^2\rho(r)$ and $H(r)$ were used to describe the bond nature in the complexes [62]. The condition $\nabla^2\rho(r) > 0$ and $H(r) < 0$ justifies the existence of the coordination interactions. Relatively high Laplacian values were obtained with Cu99...N3 (0.6434) and Cu99...N39 (0.6389) in the copper complex and with Zn99...N3 (0.5257) and Zn99...N39 (0.5081) in the zinc complex, although the other values of the Laplacian (Cu99...O20, Cu99...O56, Zn99...O20 and Zn99...O56) are lower than the previous values. It should be mentioned that the interaction strength between metal ions and nitrogen is much higher than with oxygen. Since we also have the condition $0.5 < -\frac{G(r)}{V(r)} < 1$, the covalent character of the bonds is dominant [63]. Moreover,

using an additional condition $\rho(r) = 0.050 \dots 0.150 \text{ a.u.}$, $\nabla^2\rho(r) < 0$ and $H(r) < 0$ [64] the bonds are dative. This is the case for Cu99...N3, Cu99...N39, Cu99...O20, Cu99...O56, Zn99...N3, Zn99...N39, Zn99...O20 and Zn99...O56. The other interactions are of the hydrogen bonding type. The strength of the hydrogen bonding can be classified into three types [65], namely:

- (i) Strong hydrogen bonding: $\nabla^2\rho_{\text{BCP}} < 0$ and $H_{\text{BCP}} > 0$.
- (ii) Medium hydrogen bonding: $\nabla^2\rho_{\text{BCP}} > 0$ and $H_{\text{BCP}} > 0$.
- (iii) Weak hydrogen bonding: $\nabla^2\rho_{\text{BCP}} > 0$ and $H_{\text{BCP}} > 0$.

As can be seen in Table 7, the $\nabla^2\rho_{\text{BCP}}$ values and bonding energy density H_{BCP} are positive for both complexes, indicating that the hydrogen bonds are weak. The most important bonds are: H30-O56, H80-O4 and H98-O40, H65-O4 for the copper and zinc complexes respectively.

3.3.8. DOS analysis

The DOS analysis [66] was performed to predict the contribution of the individual orbital contributions (PDOS) of two different fragments (in metallic complexes) on the total density of state (TDOS). The first fragment was the ligand molecule, the second one was the copper ion bound to ligand (Cu-DPSAMP) in order to highlight the role of d orbitals in the formation of molecular orbitals of the complex.

The curves depicted in Fig. 7 were built with full width at half maximum (FWHM) of 0.272 eV. The bonding interactions were characterised by the positive values of the overlap density of the state (OPDOS) while for the non-bonding and anti-bonding the OPDOS had negative or zero values, respectively [67]. In the bonding interaction region where the energy ranges from -11 to -20 eV, the PDOS of fragment 2, is much higher than that of fragment 1. So, the d-orbital of the copper in the fragment 2 played a significant role in molecular orbitals of the formed metallic complex.

3.3.9. Visualisation of non-covalent interactions by RDG

The reduced density gradient (RDG) approach [68], could be a useful tool to reveal and visualise non-covalent interactions (NCIs) in the system under study, such as van der Waals forces, attraction bonds and steric clashes, with 2D and 3D representations. This method allows the identification of NCIs as isosurfaces of the reduced density gradient $s(r)$ or $\text{RDG}(r)$ according to Eq. (11) [69,70]:

$$\text{RDG}(r) = \frac{1}{2(3\pi^2)^{1/3}} \frac{|\nabla\rho(r)|}{\rho(r)^{4/3}} \quad (11)$$

In the studied system, the ability of RDG to reveal non-covalent interactions was demonstrated by plotting the RDG as a function

Table 7

Topological parameters (in a.u) obtained by QTAIM analysis for copper and zinc complexes.

	BCP	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	$V(r)$	$G(r)$	$H(r)$	$ V(r) /G(r)$	$-G(r)/V(r)$	
[Cu(DPSAMP) ₂] ²⁺	Cu99...N3	0.0753	0.6434	-0.1649	0.1615	-0.0034	1.0211	0.9794	
	Cu99...N39	0.0742	0.6389	-0.1623	0.1596	-0.0027	1.0169	0.9834	
	Cu99...O20	0.0651	0.4717	-0.0811	0.0745	-0.0066	1.0886	0.9186	
	Cu99...O56	0.0647	0.4678	-0.0762	0.0715	-0.0047	1.0657	0.9383	
	H97...O40	0.0088	0.0345	-0.0067	0.0073	0.0006	0.9118	1.0895	
	H30...O56	0.0062	0.0229	-0.0044	0.0051	0.0007	0.8627	1.1591	
	H26...O40	0.0078	0.0314	-0.0049	0.0058	0.0009	0.8449	1.1837	
	H80...O4	0.0046	0.0126	-0.0035	0.0045	0.0008	0.7778	1.2857	
	[Zn(DPSAMP) ₂] ²⁺	Zn99...N3	0.0682	0.5357	-0.1345	0.1328	-0.0017	1.0128	0.9873
		Zn99...N39	0.0643	0.5081	-0.1281	0.1263	-0.0018	1.0142	0.9859
Zn99...O20		0.0575	0.3247	-0.0930	0.0878	-0.0052	1.0592	0.9441	
Zn99...O56		0.0553	0.3086	-0.0814	0.0792	-0.0022	1.0278	0.9730	
H98...O40		0.0041	0.0126	-0.0038	0.0043	0.0005	0.8837	1.1358	
H36...O56		0.0056	0.0248	-0.0051	0.0058	0.0007	0.8793	1.1373	
H27...O56		0.0073	0.0292	-0.0079	0.0087	0.0008	0.9080	1.1013	
H65...O4		0.0034	0.0109	-0.0021	0.0024	0.0003	0.8750	1.1428	

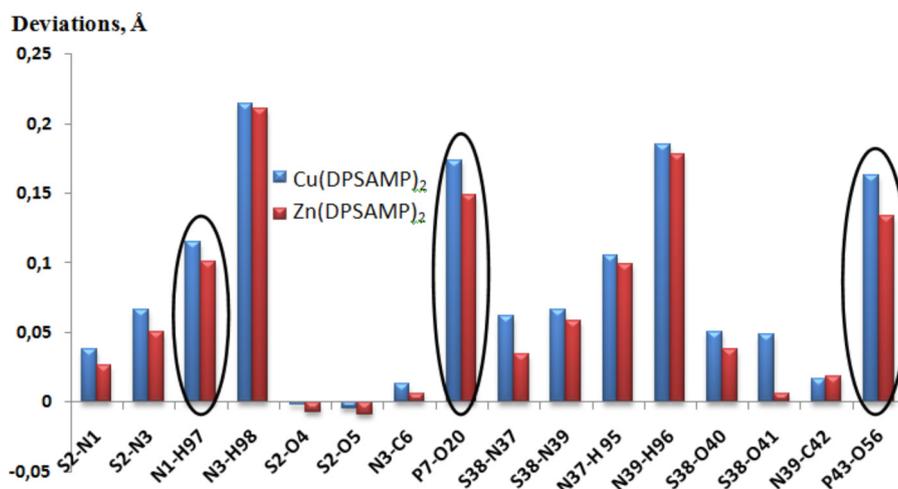


Fig. 7. Density of states (TDOS, PDOS and OPDOS) diagrams for two fragments of the copper complex molecule.

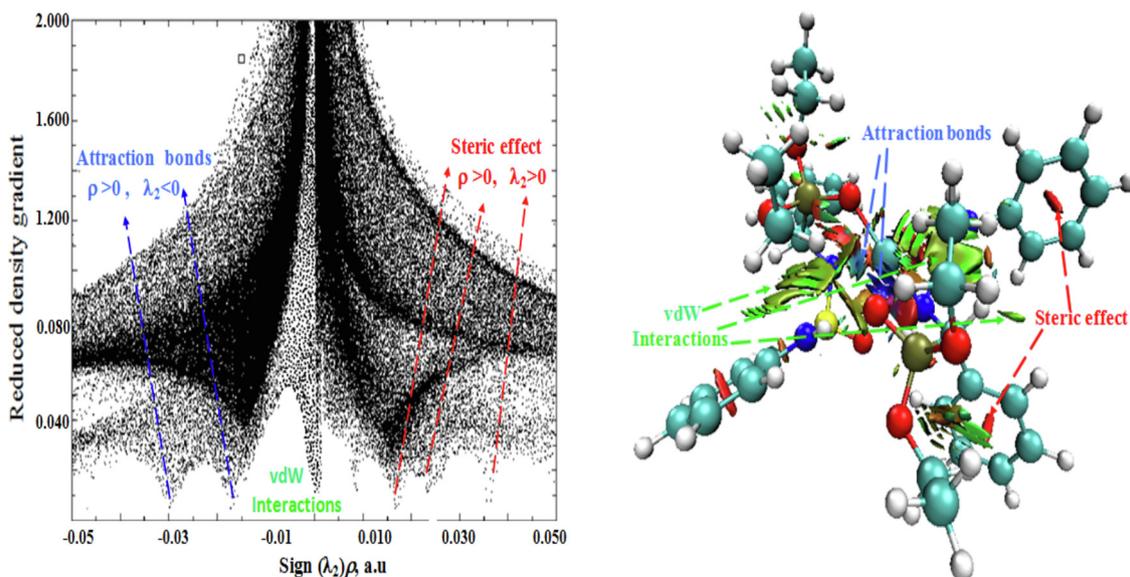


Fig. 8. The 2D (left) and 3D (right) RDG plots of $[\text{Cu}(\text{DPSAMP})_2]^{2+}$ at the M11/6-311++(d,p) level.

of the electron density ρ multiplied by the λ_2 sign (Fig. 8). The results were calculated and plotted by the VMD program [71].

In the two-dimensional space (Fig. 9 left), the attractive bonds ($\rho > 0$, $\lambda_2 < 0$) between N39-Cu and O20-Cu were energetically located at -0.03 a.u and -0.01 a.u respectively. The region of vdW forces established between the planes of the two DPSAMP molecules was indicated by the peaks in the middle of the scatter map. However, the region that was characteristic of a strong steric effect ($\rho > 0$, $\lambda_2 > 0$) included four peaks at 0.01, 0.016, 0.023 and 0.037 a.u. In the 3D representation (right side of Fig. 8), the blue, green and red circles indicate attractive bonds, van der Waals and repulsive interactions respectively.

3.3.10. Non-Linear Optical (NLO) properties

Nowadays, a major role is played by new nonlinear optical (NLO) materials in nonlinear optics, which also have a great impact on information technology and industrial applications [72]. There are many reports on metallic complexes that have been intensively studied with respect to their potential applications as NLO carriers [73,74]. Transition metal ions with unfilled shells influence the

non-linearity through the interaction between the electrons of the substituents and the electrons of the main organic system [75]. Copper and zinc complexes can act as effective catalysts in many chemical processes. In addition, several works have demonstrated that these complexes are suitable candidates for NLO materials.

The NLO properties of the above compounds were predicted at the M11/6-311++g(d,p) level of theory, using the following mathematically calculated equations [76]. The dipole moment was achieved using Eq. (12-15):

$$\mu_{\text{tot}} = \sqrt{(\mu_x^2 + \mu_y^2 + \mu_z^2)} \quad (12)$$

The total polarizability was calculated by:

$$\alpha_{\text{tot}} = \frac{1}{3}(\alpha_{xx} + \alpha_{yy} + \alpha_{zz}) \quad (13)$$

The anisotropy of polarizability was calculated as follows:

$$\Delta\alpha = \frac{1}{\sqrt{2}} \sqrt{[(\alpha_{xx} - \alpha_{yy})^2 + (\alpha_{yy} - \alpha_{zz})^2 + (\alpha_{zz} - \alpha_{xx})^2 + 6\alpha_{xz}^2]} \quad (14)$$

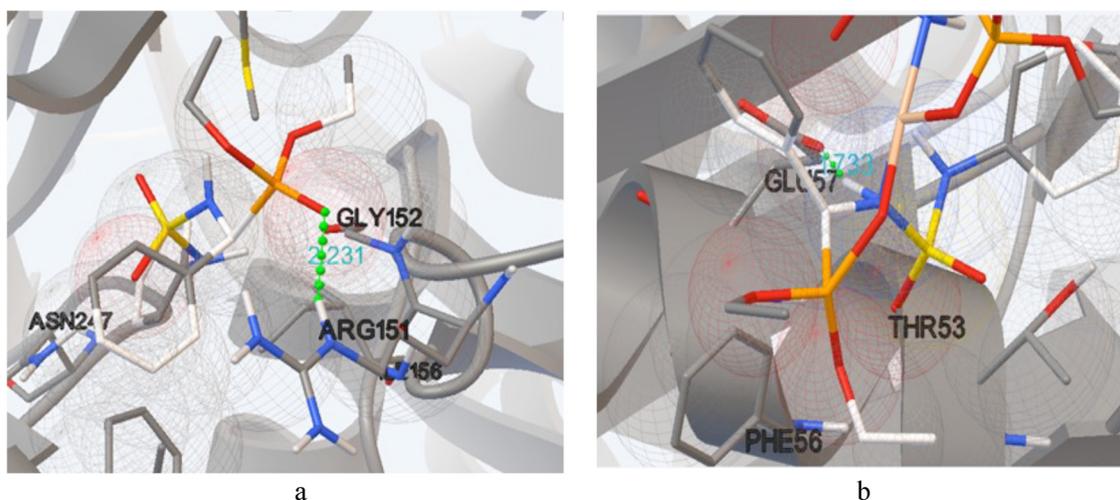


Fig. 9. 3D structures showing the interactions between 1HNJ with a) DPSAMP and b) copper complex.

Table 8

Calculated total static dipole moment (μ), mean polarizability (α), anisotropy of polarizability ($\Delta\alpha$) and first hyperpolarizability (β) for DPSAMP and its complexes.

Parameters	DPSAMP	[Cu(DPSAMP) ₂] ²⁺	[Zn(DPSAMP) ₂] ²⁺
μ_{tot}	4.4058	5.3039	4.8027
α_{tot}	-163.9829	-329.1416	-329.8197
$\Delta\alpha$	28.3098	36.1694	48.6031
$\beta_{\text{tot}} \times 10^{-30}$ (e.s.u)	1.1739	2.2159	1.5820

The magnitude's final equation of total first static hyperpolarizability calculation is given by:

$$\beta_{\text{tot}} = \sqrt{(\beta_{\text{xxx}} + \beta_{\text{xyy}} + \beta_{\text{xzz}})^2 + (\beta_{\text{yyy}} + \beta_{\text{yzz}} + \beta_{\text{yxx}})^2 + (\beta_{\text{zzz}} + \beta_{\text{zxx}} + \beta_{\text{zyy}})^2} \quad (15)$$

Table 8 summarises the results obtained. The dipole moments of the ligand (4.4058 D) and in particular the corresponding metallic complexes (5.3039 and 4.8027 D) are higher than those of the reference compound (1.3732 D) [77].

Furthermore, the insertion of the ligand into the metallic complexes leads to a significant improvement of the NLO properties. Thus, the hyperpolarizability (β) of the ligand is 3 times higher than that of the reference compound, while that of the copper complex is 6 times higher. These results indicate that DPSAMP and in particular the copper complex are good candidates of NLO materials.

3.4. Molecular docking

Candida albicans is the most common fungal pathogen of humans and other mammals. Fungal infections, particularly *Candida albicans* infection, are becoming widespread due to increasing populations of immunocompromised people. In addition, *Candida albicans* infection is also a leading cause of morbidity and mortality in immunocompromised people [78,79]. *Escherichia coli* is a bacterium that causes various infections and disorders, such as typhoid fever, haemolytic uraemic syndrome, food poisoning, vomiting, diarrhoea and infections (respiratory, skin) [80,81]. Sulphonamide phosphonates form a distinct class of organophosphorus compounds where the medically relevant sulphonamides carry the phosphonate unit; some of them have been used as

antitumour agents, antivirals, antimicrobials, antibiotics, and also in pesticide chemistry due to their biological activities. In recent years, there has been considerable interest in the synthesis of phosphonates as they are considered structural analogues of amino acids [10,82,83]. In the present work, to study the bonding modes of DPSAMP and its metallic complexes against *Escherichia coli*: β -ketoacyl-acyl carrier protein synthase III (PDB ID code 1HNJ) and *Candida albicans*: 3-phosphoinositide-dependent kinase-1 (PDK) (PDB ID code 1H1W), molecular docking studies were performed. The crystal structure of *Escherichia coli* (PDB code: 1HNJ) and *Candida albicans* (PDB code: 1H1W) was isolated from the RCSB protein database (<http://www.rcsb.org/pdb>) [36,84]. The three-dimensional (3D) structure of DPSAMP was transferred to the PDB using Mercury 3.8 [85]. Docking of these compounds with receptors (*Escherichia coli* and *Candida albicans*) was performed using the Auto-Dock 4.2 program [84]. The free Auto-Dock Tool 1.5.6 software was used in this study for the docking procedures.

The best docking conformations between DPSAMP or its complexes with *Escherichia coli* and *Candida albicans* were selected and the docked ligand-receptor system was also analysed for the study of intermolecular interactions between them [86]. Fig. 9 and Fig.S8 (in Supplementary Materials) show the modes of interaction between DPSAMP and its complexes with *Escherichia coli* and *Candida albicans*.

The results presented in Table 9 indicate that hydrogen bonding is the most predominant donor-acceptor interaction. Through O20 and H49, DPSAMP interacts with the appropriate residue sites ARG151, GLU49 and ALA194 of *Escherichia coli*. The strongest interaction was established between GLU49 and H49 with a distance of 2.078 Å. The interaction between DPSAMP and *Escherichia coli* is characterised by an energy of -4.35 kcal/mol. With *Candida albicans* the energy is 3.56 kcal/mol and the highest affinities are between residues ASN164-O20, GLU166-H49 and LEU88-H48 with distances of 2.142 Å, 2.163 Å and 1.981 respectively. Interestingly, *Escherichia coli* and *Candida albicans* show stronger bonding affinities to the metallic complexes than to the ligand alone. The interaction energies of *Escherichia coli* with the copper and zinc complexes are -8.41 kcal/mol, -5.32 kcal/mol respectively. With *Candida albicans* these values become -6.38 kcal/mol and -7.06 kcal/mol. The copper complex has a relatively higher affinity with *Escherichia coli* than the zinc complex. However, *Candida albicans* shows an affinity for the zinc complex.

Table 9Molecular docking results of the ligand and its complexes with *Escherichia coli* and *Candida albicans* receptors.

Donor	Receptor	Residue name	Length, Å	Energies, kcal/mol
DPSAMP	<i>Escherichia coli</i> (PDBcode: 1HNJ)	ARG151HE1:O20	2.231	-
		GLU490E2:H49	2.078	4.35
		ALA194HN:O20	2.149	-
	<i>Candida albicans</i> (PDB code: 1H1W)	ASN164HD22:O20	2.142	-
		SER92OG:H48	2.112	3.56
		LEU88O:H49	2.124	-
Cu(II) complex	<i>Escherichia coli</i> (PDB code: 1HNJ)	GLU570E1:H98	1.733	-
		GLU570E1:H96	1.981	8.41
		GLU166OE2:H98	1.632	-
	<i>Candida albicans</i> (PDB code: 1H1W)	GLU166OE2:H96	1.682	5.32
		GLU90HN:O20	1.890	-
		GLU570E1:H98	1.979	-
Zn(II) complex	<i>Escherichia coli</i> (PDB code: 1HNJ)	GLU570E1:H96	2.062	6.38
		ASN48HD21:O20	1.930	-
		GLU166OE2:H98	1.789	-
	<i>Candida albicans</i> (PDB code: 1H1W)	GLU166OE2:H96	1.924	7.06
		GLU90HN:O20	1.807	-
		GLU570E1:H98	1.979	-

4. Conclusion

New metallic complexes between Cu(II), Zn(II) and DPSAMP have been synthesised and investigated both in solid and in liquid states by UV-Vis, FTIR, elemental analysis, ¹H NMR and magnetic moment measurements. The stoichiometry, stability constants β_{ij} and the thermodynamic parameters (ΔG° , ΔH° , and ΔS°) were determined. In the DFT study, the M11/6-311++(d,p) was the most accurate exchange-correlation functional in the prediction of the structural parameters and the vibration frequencies.

According to NBO and QTAIM analysis, the Cu-N, Cu-O, Zn-N and Zn-O bonds are dative, and that the hydrogen bonds of both complexes are weak. Analysis of non-covalent interactions using RDG analysis shows that the complexes were stabilised by van der Waals interactions between the planes of the ligand molecules and by dative bonds between the metal ions and the oxygen and especially nitrogen atoms.

The molecular docking study was performed to understand the molecular interaction and binding mode of the two complexes and free DPSAMP ligand on active site of receptors from *Escherichia coli* (PDB code: 1HNJ) and *Candida albicans* (PDB code: 1H1W). The results show that the complexes are more active than the DPSAMP ligand alone.

Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Acknowledgments

The authors would like to acknowledge the Algerian Minister of the High Education and Scientific Research and ATRST for supporting this study. We want to thank the reviewers for significant help in improving the manuscript.

Supplementary materials

Supplementary material associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.molstruc.2022.133003.

References

- [1] S.E.D.H. Etaiw, M.M. El-Bendary, A new organometallic complex based on the trimethyltin cation and 2,6-pyridinedicarboxylic acid as a potential anticancer agent, *Polyhedron* 87 (2015) 383–389, doi:10.1016/j.poly.2014.12.011.
- [2] S.M. Emam, I.E.T. El Sayed, N. Nassar, Transition metal complexes of neocryptolepine analogues. Part I: Synthesis, spectroscopic characterization, and in vitro anticancer activity of copper(II) complexes, *Spectrochim Acta - Part A Mol Biomol Spectrosc* 138 (2015) 942–953, doi:10.1016/j.saa.2014.03.114.
- [3] G. Joydeb, C. Vadapalli, Molecular Metal Phosphonates, *Chem. Rev.* 115 (2015) 6854–6965, doi:10.1021/acs.chemrev.5b00107.
- [4] E.I. Tolis, M.M. Helliwell, S. Langley, J. Raftery, R.R.E.P. Winpenny, Synthesis and Characterization of Iron(III) Phosphonate Cage Complexes, *Angew. Chem. Int. Ed.* 42 (2003) 3804–3808, doi:10.1002/anie.200351764.
- [5] G. Felipe, F. Hiroyasu, L. Seungkyu, M.Y. Omar, High Methane Storage Capacity in Aluminum Metal–Organic Frameworks, *J. Am. Chem. Soc.* 136 (2014) 5271–5274, doi:10.1021/ja501606h.
- [6] C. Vadapalli, S. Palani, S. Tapas, D. Atanu, Dinuclear metal phosphonates and -phosphates, *Inorg. Chim Acta.* 363 (2010) 2920–2928, doi:10.1016/j.ica.2010.03.038.
- [7] P. Malay, K.P. Astam, B. Asim, Self-assembled titanium phosphonate nanomaterial having a mesoscopic void space and its optoelectronic application, *Dalton. Trans.* 42 (2013) 5140–5149, doi:10.1039/c3dt32744b.
- [8] B. Song-Song, L. Nan-Zhu, M.T. Jared, S. Yang, K. Hiroshi, Z.L.M. Zheng, Co-Ca Phosphonate Showing Humidity-Sensitive Single Crystal to Single Crystal Structural Transformation and Tunable Proton Conduction Properties, *Chem. Mater.* 27 (2015) 8116–8125, doi:10.1021/acs.chemmater.5b03897.
- [9] M.K. Bijsterbosch, L.J.J.W. Smeijsters, T.J.C. Van Berkel, Disposition of the Acyclic Nucleoside Phosphonate (S)-9(3-Hydroxy-2-Phosphonylmethoxypropyl) Adenine, *Antimicrob Agents Chemother* 42 (1998) 1146–1150, doi:10.1128/aac.42.5.1146.
- [10] S. Hessainia, M. Berredjem, S. Ouarna, Z. Cheraïet, N.E. Aouf, Efficient Synthesis of Modified Sulfamides and Cyclosulfamides Containing Phosphonate Moieties, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat Elem.* 188 (2013) 719–725, doi:10.1080/10426507.2012.700356.
- [11] Z. Hnatejko, S. Lis, G. Pawlicki, G. Meinrath, Lanthanide complexes with diethyl(2-oxopropyl) phosphonate and diethyl(2-oxo-2-phenylethyl) phosphonate ligands, *J. Alloys. Compd.* 451 (2008) 395–399, doi:10.1016/j.jallcom.2007.04.155.
- [12] W. Boufas, H. Cheloufi, F. Bouchareb, M. Berredjem, N.E. Aouf, Convenient Synthesis of Novel N-Acylsulfonamides Containing Phosphonate Moiety, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem* 190 (2015) 103–111, doi:10.1080/10426507.2014.931398.
- [13] S.V. Gulnik, M. Eissenstat Approaches to the design of HIV protease inhibitors with improved resistance profiles, *Curr. Opin. HIV. AIDS.* 3 (2008) 633–641, doi:10.1097/COH.0b013e328313911d.
- [14] M. Ben Nasr, E. Aubert, E. Espinosa, F. Lefebvre, C. Ben Nasr, Synthesis and physico-chemical studies of a novel organo-metallic compound CdCl₂(C₆H₄FNH₂)₂, *J. Mol. Struct.* 1082 (2015) 162–169, doi:10.1016/j.molstruc.2014.10.075.
- [15] A.A. Zaid, M. Farooqui, D.M. Janrao, Potentiometric study of atenolol as hypertension drug with Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II) transition metal ions in aqueous solution, *J. Saudi. Chem. Soc.* 19 (2015) 92–96, doi:10.1016/j.jscs.2011.12.025.
- [16] K.M. Madha, P. Gurumoorthy, S.A. Antony, N. Ramalakshmi, Synthesis of mononuclear copper(II) complexes of N₃O₂ and N₄O₂ donors containing Schiff base ligands: Theoretical and biological observations, *J. Mol. Struct.* 1143 (2017) 478–486, doi:10.1016/j.molstruc.2017.04.115.
- [17] K. Bechlem, M. Aissaoui, B. Belhane, K.O. Rachedi, S. Bouacida, R. Bahadi, S.E. Djouad, R. Ben Mansour, M. Bouaziz, F. Almalki, T. Ben Hadda, M. Berredjem, Synthesis, X-ray crystallographic study and molecular docking of new α -sulfamidophosphonates: POM analyses of their cytotoxic activity, *J. Mol. Struct.* 1210 (2020) 127990–127998, doi:10.1016/j.molstruc.2020.127990.

- [18] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H.P. Hratchian, A.F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J.L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Ito, T. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J.A. Montgomery Jr., J.E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J.J. Heyd, E. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J.C. Burant, S.S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J.M. Millam, M. Klene, J.E. Knox, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, R.L. Martin, K. Morokuma, V.G. Zakrzewski, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, S. Dapprich, A.D. Daniels, Ö. Farkas, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, J. Cioslowski, D.J. Fox, Gaussian 09, Revision A.02, 34, Gaussian Inc Wallingford CT, Wallingford CT, 2009.
- [19] P. Dennington, T. Keith, J. Millam, GaussView, SemichemInc., Shawnee MissionKS, 2009.
- [20] S. Miertuš, E. Scrocco, J. Tomasi, Electrostatic interaction of a solute with a continuum. A direct utilization of AB initio molecular potentials for the prevision of solvent effects, *Chem. Phys.* 55 (1981) 117–129, doi:10.1016/0301-0104(81)85090-2.
- [21] H. Kargar, M. Fallah-Mehrjardi, R. Behjatmanesh-Ardakani, K.S. Munawar, M. Ashfaq, M.N. Tahir, Diverse coordination of isoniazid hydrazone Schiff base ligand towards iron(III): Synthesis, characterization, SC-XRD, HSA, QTAIM, MEP, NCI, NBO and DFT study, *J. Mol. Struct.* 1250 (2022) 131691, doi:10.1016/j.molstruc.2021.131691.
- [22] A.M. Mansour, Synthesis, spectroscopic, electrochemical, DFT and SAR studies of nifuroxazide complexes with Pd(II), Pt(II) and Ru(II), *Polyhedron* 78 (2014) 10–17, doi:10.1016/j.poly.2014.04.020.
- [23] N.T. Rahmouni, N. el H. Bensiradj, S.A. Megatli, S. Djebbar, O.B. Baitich, New mixed amino acids complexes of iron(III) and zinc(II) with isonitrosoacetophenone: Synthesis, spectral characterization, DFT study and anticancer activity, *Spectrochim Acta - Part A Mol Biomol Spectrosc* 213 (2019) 235–248, doi:10.1016/j.saa.2019.01.042.
- [24] Y. Zhao, D.G. Truhlar, The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals, *Theor. Chem. Acc* 120 (2008) 215–241, doi:10.1007/s00214-007-0310-x.
- [25] R. Peverati, D.G. Truhlar, Improving the Accuracy of Hybrid Meta-GGA Density Functionals by Range Separation, *J. Phys. Chem. Lett.* 2 (2011) 2810–2817, doi:10.1021/jz201170d.
- [26] H. Bougherara, R. Kadri, M. Kadri, M. Yekhlef, A. Boumaza, Complex of 4-(2-aminophenyl)-1,2,3-thiadiazole with 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone: Experimental study and investigation at different exchange-correlation functionals. DOS, NBO, QTAIM and RDG analyses, *J. Mol. Struct.* 223 (2021) 128855, doi:10.1016/j.molstruc.2020.128855.
- [27] M.A.S. Sakr, M.A. Saad, Spectroscopic investigation, DFT, NBO and TD-DFT calculation for porphyrin (PP) and porphyrin-based materials (PPBMs), *J. Mol. Struct.* 1258 (2022) 132699, doi:10.1016/j.molstruc.2022.132699.
- [28] E. Kavitha, D. Ramarajan, A. Rakić, S. Sudha, P.N. Nirmla, Structural, spectroscopic, quantum chemical, and molecular docking investigation of (E)-N'-(2,5-dimethoxybenzylidene) picolinohydrazide, *J. Mol. Struct.* 1253 (2022) 132259, doi:10.1016/j.molstruc.2021.132259.
- [29] S.Ehrlich S.Grimme, L. Goerigk, Effect of the damping function in dispersion corrected density functional theory, *J. Comp. Chem.* 32 (2011) 1456–1465, doi:10.1002/jcc.21759.
- [30] S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich, H. Krieg, A consistent and accurate ab initio parametrization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H-Pu, *J. Chem. Phys.* 132 (2010) 154104, doi:10.1063/1.3382344.
- [31] P. Gans, A. Sabatini, A. Vacca, Investigation of equilibria in solution. Determination of equilibrium constants with the HYPERQUAD suite of programs, *Talanta* 43 (1996) 1739–1753, doi:10.1016/0039-9140(96)01958-3.
- [32] L. Alderighi, P. Gans, A. Ienco, D. Peters, A. Sabatini, A. Vacca, Hyperquad simulation and speciation (HySS): a utility program for the investigation of equilibria involving soluble and partially soluble species, *Coord. Chem. Rev.* 184 (1999) 311–318, doi:10.1016/S0010-8545(98)00260-4.
- [33] M.V. Rekharsky, Y. Inoue, Complexation Thermodynamics of Cyclodextrins, *Chem. Rev.* 98 (1998) 1875–1918, doi:10.1021/cr970015o.
- [34] Y. Inoue, T. Hakushi, Y. Liu, L.H. Tong, B.J. Shen, D.S. Jin, Thermodynamics of molecular recognition by cyclodextrins. 1. Calorimetric titration of inclusion complexation of naphthalenesulfonates with alpha-, beta-, and gamma-cyclodextrins: enthalpy-entropy compensa, *J. Am. Chem. Soc.* 115 (1993) 475–481, doi:10.1021/ja00055a017.
- [35] K. Nakamoto, *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*, Wiley, New York, 1986.
- [36] A.C. Ekenia, A.A. Osowole, L.O. Olasunkanmi, D.C. Onwudiwe, O.O. Olubiye, E.E. Ebenso, Synthesis, characterization, DFT calculations and molecular docking studies of metal (II) complexes, *J. Mol. Struct.* 1150 (2017) 279–292, doi:10.1016/j.molstruc.2017.08.085.
- [37] N. Davletshina, A. Khabibullina, J. Ushakova, R. Davletshin, D. Islamov, K. Usachev, R. Cherkasov, FTIR spectroscopic analyses of the pentyl {[benzyl(dibutyl)ammonio]methyl}phosphonate copper(II) complex, *J. Organomet. Chem.* 916 (2020) 121267, doi:10.1016/j.jorganchem.2020.121267.
- [38] B. Zurowska, J. Mroziński, Z. Ciunik, J. Ochocki, Crystal structure, spectroscopic and magnetic properties of 2D network high-spin cobalt(II) complex with diethyl 2-pyridylmethylphosphonate, *J. Mol. Struct.* 791 (2006) 98–105, doi:10.1016/j.molstruc.2006.01.011.
- [39] A.I. Hanafy, Z.M. El-Bahy, M.S. El-Gendy, O.M. Ali, Anticancer Activity of Cu(II), Pd(II) and Zn(II) Complexes of Phosphonate with Glutamine Amino Acid, *Orient. J. Chem.* 34 (2018) 848–856, doi:10.13005/ojc/340231.
- [40] B. Zurowska, K. Ślepokura, U. Kalinowska-Lis, B. Boduszek, Synthesis, spectroscopy and magnetic properties of transition-metal complexes with diethyl [(n-butylamino-N)(pyridin-2-yl)methyl]phosphonate (2-pmape): Structure of [Co(2-pmape)₂](ClO₄)₂ complex, *Inorganica, Chim. Acta.* 384 (2012) 143–148, doi:10.1016/j.ica.2011.11.046.
- [41] M.Y. El-Sayed, H. Fetooh, M.S. Refat, H.H. Eldaroti, A.M.A. Adam, H.A. Saad, Complexes of the plant hormone gibberellic acid with the Pt(II), Au(III), Ru(III), V(III), and Se(IV) ions: preparation, characterization, and in vitro evaluation of biological activity, *J. Mol. Liq.* 296 (2019) 111895, doi:10.1016/j.molliq.2019.111895.
- [42] M.M. Ibrahim, G.A.M. Mersal, N. El-Shafai, A.M.M. Ramadan, M.M. Youssef, Spectroscopic, electrochemical, and alkylation reactions: tert-butyl N-(2-mercaptoethyl) carbamate copper(II) and nickel(II) complexes as structural mimics for the active site of thiolate-alkylating enzymes, *Spectrochim Acta - Part A Mol Biomol Spectrosc* 120 (2014) 574–584, doi:10.1016/j.saa.2013.10.002.
- [43] R.P. Dhanekar, A.M. Rahatgaonkar, M.S. Chorghade, A. Tiwari, Spectral and in vitro antimicrobial properties of 2-oxo-4-phenyl-6-styryl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylic acid transition metal complexes, *Spectrochim Acta - Part A Mol Biomol Spectrosc* 93 (2012) 348–353, doi:10.1016/j.saa.2012.02.096.
- [44] M.T. Basha, R.M. Alghanmi, M.R. Shehata, L. H. Abdel-Rahman, Synthesis, structural characterization, DFT calculations, biological investigation, molecular docking and DNA binding of Co(II), Ni(II) and Cu(II) nanosized Schiff base complexes bearing pyrimidine moiety, *J. Mol. Struct.* 1183 (2019) 298–312, doi:10.1016/j.molstruc.2019.02.001.
- [45] A.A. Abdel Aziz, F.M. Elantabli, H. Moustafa, S.M. El-Medani, Spectroscopic, DNA binding ability, biological activity, DFT calculations and non linear optical properties (NLO) of novel Co(II), Cu(II), Zn(II), Cd(II) and Hg(II) complexes with ONS Schiff base, *J. Mol. Struct.* 1141 (2017) 563–576, doi:10.1016/j.molstruc.2017.03.081.
- [46] M. Tümer, N. Deligönül, A. Gölcü, E. Akgün, M. Dolaz, Mixed-ligand copper(II) complexes: Investigation of their spectroscopic, catalysis, antimicrobial and potentiometric properties, *Transit. Met. Chem.* 31 (2006) 1–12, doi:10.1007/s11243-005-6249-7.
- [47] E. İspir, The synthesis, characterization, electrochemical character, catalytic and antimicrobial activity of novel, azo-containing Schiff bases and their metal complexes, *Dye Pigment* 82 (2009) 13–19, doi:10.1016/j.dyepig.2008.09.019.
- [48] M. Jafari, M. Salehi, M. Kubicki, A. Arab, A. Khaleghian, DFT studies and antioxidant activity of Schiff base metal complexes of 2-aminopyridine. Crystal structures of cobalt(II) and zinc(II) complexes, *Inorganica. Chim. Acta.* 462 (2017) 329–335, doi:10.1016/j.ica.2017.04.007.
- [49] M.K. Awad, M.F. Abdel-Aal, F.M. Atlam, H.A. Hekal, Molecular docking, molecular modeling, vibrational and biological studies of some new heterocyclic α -aminophosphonates, *Spectrochim Acta - Part A Mol Biomol Spectrosc* 206 (2019) 78–88, doi:10.1016/j.saa.2018.07.083.
- [50] Y.D. Song, L. Wang, L.M. Wu, Constructing a novel nonlinear optical materials: substituents and heteroatoms in π - π systems effect on the first hyperpolarizability, *Struct. Chem.* 28 (2017) 1623–1630, doi:10.1007/s11224-017-0918-y.
- [51] B. Mandal, M.C. Majee, D. Mandal, R. Ganguly, Synthesis, structure, Hirshfeld surface analysis and catecholase activity of Ni(II) complex with sterically constrained phenol based ligand, *J. Mol. Struct.* 1202 (2020) 127340, doi:10.1016/j.molstruc.2019.127340.
- [52] S. Kumar, A. Radha, M. Kour, R. Kumar, A. Chouaih, S.K. Pandey, DFT studies of disubstituted diphenylthiophosphates of nickel(II): Structural and some spectral parameters, *J. Mol. Struct.* 1185 (2019) 212–218, doi:10.1016/j.molstruc.2019.02.105.
- [53] M.R. Mlahi, O.A. El-Gammal, M.H. Abdel-Rhman, I.M. AbdAl-Gader, Synthesis, characterization, DFT molecular modeling and biological studies of Zn(II), Cd(II) and Hg(II) complexes of new polydentate thiosemicarbazide, *J. Mol. Struct.* 1182 (2019) 168–180, doi:10.1016/j.molstruc.2018.12.064.
- [54] M.A. Bhat, S.H. Lone, S. Ali, S.K. Srivastava, Synthesis, spectral characterization, reactivity and DFT studies of novel ligand phenylseleno benzylacetate (L) and its complexes with group 12 metal chlorides, *J. Mol. Struct.* 1171 (2018) 233–242, doi:10.1016/j.molstruc.2018.05.091.
- [55] R.F.W. Bader, *Atoms in Molecules: A Quantum Theory*, Oxford University Press, 1990.
- [56] A.M. Afanasenko, D.V. Krutin, A.E. Taishev, A.S. Novikov, T.G. Chulkova, I.E. Kolesnikov, I.V. Korniyakov, T.L. Panikorovskii, A.N. Vereshchagin, M.N. Elinson, The impact of the molecular structure on aggregation and solid state luminescence of 2,3-diarylfuraronitriles, *J. Mol. Struct.* 1248 (2022) 131503, doi:10.1016/j.molstruc.2021.131503.
- [57] P. Kowsalya, M.A. Neelakantan, N.S.P. Bhuvanesh, Tetranuclear Cu(II) complex with [2+4] Cu₄O₄ cubane based core framework derived from 2-[(2-(1-hydroxy-ethyl)-phenylimino)-methyl]-6-methoxy-phenol: Quantifying conventional and unconventional interactions and QTAIM analysis, *J. Mol. Struct.* 1254 (2022) 132396, doi:10.1016/j.molstruc.2022.132396.
- [58] N. Moorthy, P.C.J. Prabakar, S. Ramalingam, M. Govindarajan, S.J. Gnanamuthu, G.V. Pandian, Spectroscopic analysis, AIM, NLO and VCD investigations of acetaldehyde thiosemicarbazone using quantum mechanical simulations, *J. Phys. Chem. Solids.* 95 (2016) 74–88, doi:10.1016/j.jpccs.2016.04.002.
- [59] N.S. Venkataraman, A. Suvitha, Nature of bonding and cooperativity in linear DMSO clusters: A DFT, AIM and NCI analysis, *J. Mol. Graph. Model.* 81 (2018) 50–59, doi:10.1016/j.jmgm.2018.02.010.

- [60] N.S. Venkataramanan, A. Suvitha, A. Vijayaraghavan, S. Thamotharan, Investigation of inclusion complexation of acetaminophen with pillar [5]arene: UV-Vis, NMR and quantum chemical study, *J. Mol. Liq.* 241 (2017) 782–791, doi:[10.1016/j.molliq.2017.06.095](https://doi.org/10.1016/j.molliq.2017.06.095).
- [61] Y.S. Mary, Y.S. Mary, A.S. Rad, R. Yadav, I. Celik, S. Sarala, Theoretical investigation on the reactive and interaction properties of sorafenib – DFT, AIM, spectroscopic and Hirshfeld analysis, docking and dynamics simulation, *J. Mol. Liq.* 330 (2021) 115652, doi:[10.1016/j.molliq.2021.115652](https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.115652).
- [62] D. Cremer, E. Kraka, A Description of the Chemical Bond in Terms of Local Properties of Electron Density and Energy, *Croatia Chemica Acta* 57 (1984) 1259–1281 <https://doi.org/doi.org/hrcak.srce.hr/194019>.
- [63] S.A. Beyramabadi, M. Saadat-Far, A. Faraji-Shovey, M. Javan-Khoshkholgh, A. Morsali, Synthesis, experimental and computational characterizations of a new quinoline derived Schiff base and its Mn(II), Ni(II) and Cu(II) complexes, *J. Mol. Struct.* 1208 (2020) 127898, doi:[10.1016/j.molstruc.2020.127898](https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.127898).
- [64] A. Fonari, E.S. Leonova, M.Y. Antipin, On justification of Cu(II) environment in mononuclear complexes: Joint X-ray and AIM studies, *Polyhedron* 30 (2011) 1710–1717, doi:[10.1016/j.poly.2011.04.002](https://doi.org/10.1016/j.poly.2011.04.002).
- [65] N.S. Venkataramanan, A. Suvitha, Y. Kawazoe, Intermolecular interaction in nucleobases and dimethyl sulfoxide/water molecules: A DFT, NBO, AIM and NCI analysis, *J. Mol. Graph. Model.* 78 (2017) 48–60, doi:[10.1016/j.jmigm.2017.09.022](https://doi.org/10.1016/j.jmigm.2017.09.022).
- [66] L.Tian, F. Chen, Quantitative analysis of molecular surface based on improved Marching Tetrahedra algorithm, *J. Mol. Graph. Model.* 38 (2012) 314–323, doi:[10.1016/j.jmigm.2012.07.004](https://doi.org/10.1016/j.jmigm.2012.07.004).
- [67] M. Chen, U.V. Waghmare, C.M. Friend, E. Kaxiras, A density functional study of clean and hydrogen-covered α -MoO₃(010): Electronic structure and surface relaxation, *J. Chem. Phys.* 109 (1998) 6854–6860, doi:[10.1063/1.477252](https://doi.org/10.1063/1.477252).
- [67] E.R. Johnson, S. Keinan, P. Mori-Sánchez, J. Contreras-García, A.J. Cohen, W. Yang, Revealing Noncovalent Interactions, *J. Am. Chem. Soc.* 132 (2010) 6498–6506, doi:[10.1021/ja10096w](https://doi.org/10.1021/ja10096w).
- [69] A. Zupan, J.P. Perdew, K. Burke, M. Causà, Density-gradient analysis for density functional theory: Application to atoms (bibtext), *Int. J. Quantum. Chem.* 61 (1997) 835–845, doi:[10.1002/\(SICI\)1097-461X\(1997\)61:5<835::AID-QUA9>3.0.CO;2-X](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-461X(1997)61:5<835::AID-QUA9>3.0.CO;2-X).
- [70] J.P. Perdew, M. Ernzerhof, K. Burke, Rationale for mixing exact exchange with density functional approximations, *J. Chem. Phys.* 105 (1996) 9982–9985, doi:[10.1063/1.472933](https://doi.org/10.1063/1.472933).
- [71] W. Humphrey, A. Dalke, K. Schulten, VMD: Visual molecular dynamics, *J. Mol. Graphics.* 14 (1996) 33–38, doi:[10.1016/0263-7855\(96\)00018-5](https://doi.org/10.1016/0263-7855(96)00018-5).
- [72] S. Murugavel, V. Vetri velan, D. Kannan, M. Bakthadoss, Synthesis of a novel methyl(2E)-2-[[N-(2-formylphenyl)(4-methylbenzene) sulfonamido]methyl]-3-(2-methoxyphenyl)prop-2-enoate: Molecular structure, spectral, antimicrobial, molecular docking and DFT computational approaches, *J. Mol. Struct.* 1127 (2017) 457–475, doi:[10.1016/j.molstruc.2016.08.001](https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2016.08.001).
- [73] B. Mohan, A. Jana, N. Das, S. Bharti, M. Choudhary, S. Muhammad, S. Kumar, A.G. Al-Sehemi, H. Algarni, A dual approach to study the key features of nickel (II) and copper (II) coordination complexes: Synthesis, crystal structure, optical and nonlinear properties, *Inorganica. Chim. Acta.* 484 (2019) 148–159, doi:[10.1016/j.ica.2018.09.037](https://doi.org/10.1016/j.ica.2018.09.037).
- [74] S.S. Chavan, S.B. Pawal, S.R. Lolage, K.M. Garadkar, Synthesis, Spectroscopic Characterization, Luminescence and NLO Properties of Heterometallic M(II)-Ru(II) (M = Ni and Zn) Hybrid Complexes Composed of Coordination and Organometallic Sites, *J. Organomet. Chem.* 853 (2017) 18–26, doi:[10.1016/j.jorganchem.2017.10.020](https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2017.10.020).
- [75] P. Romaniello, F. Lej, Effects of fluorine atoms on the optical nonlinear response of stilbene derivatives, *J. Fluor. Chem.* 125 (2004) 145–149, doi:[10.1016/j.jfluchem.2003.10.002](https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2003.10.002).
- [76] M. Sarigul, S.Erkan Kariper, P. Deveci, H. Atabey, D. Karakas, M. Kurtoglu, Multi-properties of a new azo-Schiff base and its binuclear copper(II) chelate: Preparation, spectral characterization, electrochemical, potentiometric and modeling studies, *J. Mol. Struct.* 1149 (2017) 520–529, doi:[10.1016/j.molstruc.2017.08.016](https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.08.016).
- [77] H. Abbas, M. Shkir, S. AlFaify, Density functional study of spectroscopy, electronic structure, linear and nonlinear optical properties of l-proline lithium chloride and l-proline lithium bromide monohydrate: For laser applications, *Arab. J. Chem.* 12 (2019) 2336–2346, doi:[10.1016/j.arabjc.2015.02.011](https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2015.02.011).
- [78] N.M.S. Araújo, L.P. Dias, H.P.S. Costa, D.O.B. Sousa, I.M. Vasconcelosa, G.A. De Morais, J.T.A. Oliveira, CITI, a Kunitz trypsin inhibitor purified from *Cassia leiandra* Benth. seeds, exerts a candidicidal effect on *Candida albicans* by inducing oxidative stress and necrosis, *Biochim Biophys Acta – Biomembr.* 1861 (2019) 183032, doi:[10.1016/j.bbmem.2019.183032](https://doi.org/10.1016/j.bbmem.2019.183032).
- [79] Z.L. Xu, S.R. Li, L. Fu, L. Zheng, J. Ye, J. Bin Li, *Candida albicans*-induced acute lung injury through activating several inflammatory signaling pathways in mice, *Int. Immunopharmacol.* 72 (2019) 275–283, doi:[10.1016/j.intimp.2019.04.026](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.04.026).
- [80] K. Saiadali Fathima, M. Sathiyendran, K. Anitha, Structure elucidation, biological evaluation and molecular docking studies on a new organic salt: 2-Aminobenzimidazolium 5-nitro-2-hydroxybenzoate, *J. Mol. Struct.* 1177 (2019) 457–468, doi:[10.1016/j.molstruc.2018.09.059](https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2018.09.059).
- [81] N. Raman, S. Sobha, L. Mitu, Synthesis, structure elucidation, DNA interaction, biological evaluation, and molecular docking of an isatin-derived tyramine bidentate Schiff base and its metal complexes, *Monatshfte fur Chemie* 143 (2012) 1019–1030, doi:[10.1007/s00706-011-0699-8](https://doi.org/10.1007/s00706-011-0699-8).
- [82] Y. Xu, K. Yan, B. Song, G. Xu, S. Yang, W. Xue, D. Hu, P. Lu, G. Ouyang, L. Jin, Z. Chen, Synthesis and Antiviral Bioactivities of α -Aminophosphonates Containing Alkoxyethyl Moieties, *Molecules* 11 (2006) 666–676, doi:[10.3390/11090666](https://doi.org/10.3390/11090666).
- [83] S. Rasheed, K. Venkataramana, K. Chandrasekhar, G. Fareeda, C.N. Raju, Ultrasound-Assisted Synthesis of Novel α -Aminophosphonates and Their Biological Activity, *Arch. Pharm (Weinheim)*. 345 (2012) 294–301, doi:[10.1002/ardp.201100256](https://doi.org/10.1002/ardp.201100256).
- [84] K.S. Fathima, M. Sathiyendran, K. Anitha, Structure elucidation, biological evaluation and molecular docking studies of 3-aminoquinolinium 2-carboxy benzoate- A proton transferred molecular complex, *J. Mol. Struct.* 1176 (2019) 238–248, doi:[10.1016/j.molstruc.2018.08.020](https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2018.08.020).
- [85] C.F. Macrae, I.J. Bruno, J.A. Chisholm, P.R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, L. Rodriguez-Monge, R. Taylor, J.J.V. de Streek, P.A. Wood, Mercury CSD 2.0 - new features for the visualization and investigation of crystal structures, *J. Appl. Crystallogr.* 41 (2008) 466–470, doi:[10.1107/S0021889807067908](https://doi.org/10.1107/S0021889807067908).
- [86] K. Karami, M. Rafiee, Z.M. Lighvan, M. Zakariazadeh, A.Y. Faal, S.A. Esmaeili, A.A. Momtazi-Borojeni, Synthesis, spectroscopic characterization and in vitro cytotoxicities of new organometallic palladium complexes with biologically active β -diketones; Biological evaluation probing of the interaction mechanism with DNA/Protein and molecular docking, *J. Mol. Struct.* 1154 (2018) 480–495, doi:[10.1016/j.molstruc.2017.10.059](https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.10.059).