

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



Faculté des Mathématiques et de l'Informatique et des Sciences de la Matière
Département des 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

GUIBEDJ Dounia

Intitulée

**Les complexes métalliques du methoxyphenyl N-sulfamoyloxazolidinone
avec Cu(II) et Co(II): Mise en évidence, études par DFT/B3LYP
(B2PLYP) et docking moléculaire**

Soutenue le : 08/10/2020

Devant le Jury composé de :

Nom et Prénom

Grade

Mr.A. SERIDI

Pr.

Univ. 08 Mai 1945. Guelma

Président

Mr.M. KADRI

Pr.

Univ. 08 Mai 1945. Guelma

Encadreur

M^{me}.M.BERREDJEM

Pr.

Univ. BADJI MOKHTAR Annaba

Examinatrice

M^{me}.D. FEDDAOUI

MCA

Univ. BADJI MOKHTAR Annaba

Examinatrice

Année Universitaire : 2019/2020

« A mente que se abre a uma nova idéia

Jamais voltará a ser tamanha original »

*L'esprit qui s'ouvre à une nouvelle idée ne revient jamais à sa
taille originale.*

Albert Einstein

Remerciements

Cette thèse n'aurait pas pu être ce qu'elle est, sans l'aide d'ALLAH source de toute connaissance qui m'a donné la force afin de l'accomplir فاللهم لك الحمد كما ينبغي لجلال وجهك و عظيم سلطانك

Cette thèse a été réalisée au Laboratoire de Chimie Physique (LCP), faculté des Mathématiques et Informatique et Sciences de la Matière, Université : 08 Mai 1945 –Guelma-, Algérie.

*Je tiens tout d'abord à remercier chaleureusement le professeur **KADRI Mekki**, mon directeur de thèse, pour ses encadrements et pour m'avoir fait confiance dès le début de cette thèse. J'ai beaucoup apprécié de travailler à vos côtés, pour votre dynamisme, votre franchise, votre soutien et disponibilité au quotidien et toutes les conversations échangées. Merci de m'avoir tant appris sur le monde de la modélisation moléculaire.*

*Je remercie chaleureusement tous les membres du Jury : Monsieur le professeur **SERIDI Achour** de l'université 08 Mai 1945 –Guelma-, Algérie, de m'avoir honoré et d'avoir présidé le jury, **M^{me}BERREDJEM Malika** et **M^{me}FEDDAOUI Dalila** de l'Université de Badji Mokhtar – Annaba- Algérie, d'avoir accepté de consacrer de leur temps pour évaluer ce travail.*

*Je ne saurais également oublier de remercier **M^{me}BERREDJEM Malika**, qui en plus m'avait accueillie dans son laboratoire pour la synthèse et la caractérisation par DRX de l'un des ligands de base pour ce travail.*

*Je voudrais aussi remercier **Mr AKKARI Hocine**, Professeur à l'université 20 août 1955 - SKIKDA, pour m'avoir aidé à mener la caractérisation par DRX.*

*Mes remerciements les plus sincères vont également au Docteur **YOUNES Ramdane**, pour l'attention et l'aide qu'il m'a apportées, ainsi que pour les conseils avisés qu'il m'a prodigués tout au long de mon travail de thèse.*

Je voudrais également saluer mes amis, doctorants et mes membres du LCP.

Enfin, merci à mes parents de m'avoir toujours encouragé, soutenu et donné l'opportunité de faire ces études.

Résumé

Les interactions de la méthoxyphényl-N-sulfamoyloxazolidinone avec les ions Cu (II) et Co (II) dans l'éthanol à 25 ° C ont été étudiées expérimentalement par spectrophotométrie UV-Vis. Le traitement des données avec un ajustement des moindres carrés non linéaires a permis la détermination des stœchiométries, des constantes de stabilité des complexes et des diagrammes de distribution des espèces dans les milieux réactionnels en fonction de la concentration en ligand.

Les complexes à l'état solide ont été synthétisés et caractérisés par FT-IR, RMN ¹H, techniques d'analyse thermogravimétrique (TGA) et calorimétrique à balayage différentiel (DSC) afin de prendre en compte la décomposition thermique du complexe de Cu (II).

L'étude DFT a été effectuée pour obtenir des informations sur l'interaction L: Cu (II) et / ou Co (II). D'abord, les propriétés structurales prédites du ligand ont été comparées à celles expérimentales obtenues à partir de données cristallographiques. Les performances de chaque fonctionnelle d'échange B3LYP, B3LYPD3, B2PLYP et B2PLYP-D3 avec la même base 6-311 ++ G (d, p) ont été testées dans la prévision des propriétés structurales. Les paramètres de réactivité chimique globaux et locaux ont également été estimés.

Les complexes métalliques les plus stables (1: 2) ont été optimisés au niveau B3LYP dans un milieu à l'éthanol avec le modèle CPCM. Les spectres FT-IR calculés et les résultats TD-DFT sont en accord avec les données expérimentales correspondantes. Les interactions ont également été analysées et caractérisées par orbitales naturelles de liaison (NBO), potentiel électrostatique moléculaire (MEP) et non linéaire optique (NLO).

Enfin, un docking (amarrage) moléculaire a été réalisé pour étudier les activités biologiques relatives du ligand seul et des complexes métalliques.

Mots clés:

N-sulfamoyl oxazolidinone, Complexes Cu (II) et Co (II), DRX, DFT, Docking moléculaire.

Abstract

Interactions of methoxyphenyl N-sulfamoyloxazolidinone with Cu(II) and Co(II) ions in ethanol at 25 °C were studied experimentally using UV-Vis spectrophotometry. The data processing with a nonlinear least square fitting allowed the determination of stoichiometries, stability constants of the complexes and species distribution diagrams for each complex against ligand concentration.

The solid-state complexes were synthesized and characterized by FT-IR, ¹HNMR, thermogravimetric analysis techniques (TGA) and differential scanning calorimetry (DSC) to account for the thermal decomposition of Cu(II) complex.

DFT study was performed to obtain insights on L: Cu(II) and / or Co(II) interaction. First, the predicted structural properties of the ligand were compared with the experimental ones obtained from crystallographic data. DFT calculations were performed at B3LYP, B3LYPD3, B2PLYP and B2PLYP-D3 levels with the same 6-311++G(d,p) basis set and consequently the performance of each exchange functional was tested in the structural properties prediction. Also, global and local chemical reactivity parameters were computed.

The most stable metal complexes (1:2) were optimized at B3LYP level in ethanol medium with the CPCM model. Computed FT-IR spectra and TD-DFT results agree with the corresponding experimental data. The interactions were also analyzed and characterized by NBO, MEP and NLO.

Finally, a molecular docking was performed to investigate the relative biological activities of the ligand alone and of the metal complexes.

Key words:

N-sulfamoyloxazolidinone, Cu(II) and Co(II) complexes, XRD, DFT, Molecular docking.

ملخص

تمت دراسة تفاعلات ميثوكسي فينيل-N-سلفامويلوكسازوليديونون مع أيونات Cu (II) و Co (II) في الإيثانول عند درجة حرارة 25 مئوية باستخدام التجربة الطيفية للأشعة فوق البنفسجية. أتاحت معالجة البيانات ذات التركيب المربعي الأقل خطية تحديد قياس العناصر المتكافئة وثوابت الاستقرار في المجمعات ومخططات توزيع الأنواع لكل مجمع مقابل تركيز يجند.

تم تجميع مجمعات الحالة الصلبة بواسطة FT-IR ، HNMR ، تقنيات التحليل الحراري الحراري (TGA) والمسح التفاضلي للمسح التفاضلي (DSC) لحساب التحلل الحراري لمجمع Cu (II).

تم إجراء دراسة DFT للحصول على رؤى حول تفاعل L: Cu (II) و / أو Co (II) أولاً ، تمت مقارنة الخصائص الهيكلية المتوقعة لليجند مع الخصائص التجريبية التي تم الحصول عليها من البيانات البلورية. تم إجراء حسابات DFT بمستويات B3LYP و B3LYPD3 و B2PLYP و B2PLYP-D3 مع نفس مجموعة الأساس d311-6 ++ G ، (p وبالتالي تم اختبار أداء كل وظيفة تبادل في التنبؤ بالخصائص الهيكلية. أيضا ، تم حساب المعلمات العالمية والمحلية للتفاعل الكيميائي.

تم تحسين التركيبات المعدنية الأكثر استقرارًا (2:1) عند مستوى B3LYP في وسط الإيثانول باستخدام نموذج CPCM. توافق أطياف FT-IR المحسوبة و TD-DFT مع البيانات التجريبية المقابلة. وقد تم تحليل التفاعلات أيضا والتي تتميز NBO ، MEP و NLO. أخيرًا ، تم إجراء رصيف جزيئي للتحقيق في الأنشطة البيولوجية النسبية للمخلب وحده والمجمعات المعدنية.

الكلمات المفتاحية :

N-sulfonyl oxazolidinone ، مجمعات Cu (II) و Co (II) ، XRD ، DFT ، الالتحام الجزيئي.

Liste des figures

Chapitre I

Figure 1.1 : Structures originales et révisées des complexes de cobalt étudiées par Werner...	7
Figure 1.2 : La sphère de coordination.....	9
Figure 1.3 : Exemple d'un complexe polyatomique.....	9
Figure 1.4 : Cluster Bimétallique $[\text{Re}_2\text{Cl}_8]^{2-}$	10
Figure 1.5 : Complexe dérivé de l'éthylédiamine, ligand chélatant.....	11
Figure 1.6 : Complexe avec un ligand ponté (OH)	12
Figure 1.7 : Complexe avec ligand ambidenté.....	12
Figure 1.8 : structures mono et dimérique des complexes synthétisés.....	14
Figure 1.9 : Structure d'un macrotricycliques cylindriques.....	14
Figure 1.10 : Structure d'un macrotricycle sphérique.....	15
Figure 1.11 : Exemple des composés azotés hétérocycliques.....	15
Figure 1.12 : Exemple des composés hétérocycliques polyazotés.....	16
Figure 1.13 : Diagramme d'interaction général pour un complexe ML_n à 18 é.....	19
Figure 1.14 : Exemple de complexes de cobalt utilisés dans les études antipaludiques (a) et antibactériennes (b)	21
Figure 1.15 : Complexe du ZnDPA antiplasmodique synthétisé par Rice.....	22
Figure 1.16 : Un exemple d'un complexe de palladium utilisé dans une étude anti-cancer....	22
Figure 1.17 : Centre de type Cu_A , Cu_B et Cu_Z	23
Figure 1.18 : (a) Mode d'interaction d'APC avec Co (II), (b) Efficacité antimicrobienne d'APC et de leurs complexes.....	24

Chapitre II

Figure 2.1 : Sulfanilamide de prontosil.....	30
Figure 2.2 : Interactions 2D d'un sulfonamide avec les acides aminés du site actif de 1AJ0..	31
Figure 2.3 : Intéraction des métaux de coordination M^{2+} avec l'azote sulfonamide.....	32
Figure 2.4 : Nouveaux complexes de sulfonamidique avec Ag (I) et Zn (II)	33
Figure 2.5 : Structure générale d'oxazolidinone.....	34
Figure 2.6 : Exemple des auxiliaires d'oxazolidinones les plus connus.	35
Figure 2.7 : Synthèse d'aryl-oxazolidinone.....	35
Figure 2.8 : Structure chimique de toloxantone.....	36
Figure 2.9 : Structures chimiques de Dup 105 et Dup 721.....	36
Figure 2.10 : Structures du linézolide et de l'eperozolide.....	37
Figure 2.11 : Synthèse des complexes métalliques à base d'oxazolidinone.....	37

Figure 2.12 : Processus réactionnel d'obtention d'une base de Schiff.....	38
Figure 2.13 : Structure générale de <i>N</i> -sulfonylimine.....	39
Figure 2.14 : Synthèse des premiers complexes dérivés de base de Schiff de type Salen.....	39
Figure 2.15 : Structure proposée de [M(N,N0-bis(5-(4sulfanilamidophenylazosalicylidene)-ethylenediamine)]	40
Figure 2.16 : Interactions de liaison de l'inhibiteur à base d'isatine MSI présent dans la structure.....	41

Chapitre III

Figure 3.1 : Principe générale d'un programme de docking.....	59
Figure 3.2 : Une boîte contenant la grille pardocking moléculaire avec AUTODOCK.....	62
Figure 3.3 : Résultat de docking : Histogramme par Docking moléculaire avec AUTODOCK	63
Figure 3.4 : Différents types de fonctions de score les plus connues (en vert) et les exemples (en bleu) les plus fréquemment cités dans la littérature.....	65
Figure 3.5 : Interactions électrostatiques.....	66
Figure 3.6 : Les forces de Van der Waals.....	66
Figure 3.7 : Liaison hydrogène.....	67
Figure 3.8 : Interactions hydrophobes.....	67
Figure 3.9 : Position de la boîte d'amarrage dans le site actif de 1H1W.....	70

Chapitre IV

Figure 4.1 : Structure cristalline du N-(4-methoxyphenyl)-2-oxooxazolidine-3-sulfonamide.	78
Figure 4.2 : Une vue partielle d'empilement d'un cristal du N-(4-methoxyphenyl)-2-oxooxazolidine-3-sulfonamide avec des liaisons hydrogène.....	79
Figure 4.3 : Graphique de corrélation de distances expérimentales et calculés (B2PLYP-D3) de N- (4-méthoxyphényl) -2oxooxazolidine-3-sulfonamide.....	81
Figure 4.4 : Graphique de corrélation des nombres d'onde expérimentaux de N (4-méthoxyphényl) -2oxooxazolidine-3-sulfonamide et calculés a) (B3LYP), b) (B2PLYP)...	85
Figure 4.5 : Les transitions électroniques et les énergies pour N- (4-méthoxyphényl) -2-oxooxazolidine-3-sulfonamide.....	86
Figure 4.6 : Représentation des fonctions de Fukui pour N-(4-methoxyphenyl)-2-oxooxazolidine-3-sulfonamide.....	87
Figure 4.7 : Le titrage spectrophotométrie d'une solution dans l'éthanol 10^{-4} M de Cu^{2+} ou de Co^{2+} par 10^{-3} M du L^1	88
Figure 4.8 : diagramme de distribution du titrage d'une solution de M^{2+} ($\text{C}_{\text{M}^{2+}} = 10^{-4}$ M) avec L^1 ($\text{C}_{\text{L}} = 10^{-3}$ M)	89

Figure 4.9 : Spectres de RMN ¹ H du complexe de cobalt.....	91
Figure 4.10 : Les structures des complexes a ; [M(L ¹) ₂] ²⁺ et b ; [M(L ²) ₂] ²⁺	92
Figure 4.11 : Le diagramme TG du complexe de Cu (II) (vitesse de chauffage 10 ° C min ⁻¹ , atmosphère N ₂ 8.6mg)	93
Figure 4.12 : les structures moléculaires des complexes optimisées, a) le complexe du cuivre b) le complexe du cobalt.....	94
Figure 4.13 : Le potentiel électrostatique moléculaire (MEP) du complexe de Cu (II).....	99
Figure 4.14 : Représentation schématique des parois bactériennes des bactéries à Gram positif et à Gram négatif.....	101
Figure 4.15 : Antibiogramme par diffusion en milieu gélosé.....	102
Figure 4.16 : Structure 3D des interactions entre le ligand N sulfamoyloxazolidinone et 1HNJ.....	104
Figure 4.17: Structure 3D des interactions entre le ligand complexes de cuivre et 1HNJ.....	104
Figure 4.18 : Structure 3D des interactions entre le ligand N-sulfamoyloxazolidinone et 1H1W.....	105
Figure 4.19 : Structure 3D des interactions entre le complexe de cobalt et 1H1W.....	105

Liste des tableaux

Chapitre IV

Tableau 4.1 : Données cristallographiques de N-(4-methoxyphenyl)-2-oxooxazolidine-3-sulfonamide.....	78
Tableau 4.2 : Valeurs expérimentales et théoriques sélectionnées des distances de N-(4-methoxyphenyl)-2-oxooxazolidine-3-sulfonamide.....	80
Tableau 4.3 : Valeurs expérimentales et théoriques sélectionnées des angles de N-(4-methoxyphenyl)-2-oxooxazolidine-3-sulfonamide.....	80
Tableau 4.4 : Les coefficients de corrélation pour les quatre fonctionnels d'échange..	82
Tableau 4.5 : Fréquences expérimentales et calculées pour certains modes de vibration du N-(4-méthoxyphényl)-2-oxooxazolidine-3-sulfonamide..	84
Tableau 4.6 : Constantes de stabilité des complexes formés.....	89
Tableau 4.7 : Paramètres géométriques calculés du $[\text{Cu}(\text{L}^1)_2]^{+2}$ et $[\text{Co}(\text{L}^1)_2]^{+2}$	95
Tableau 4.8 : Arrangement électronique, populations des orbitales 3d et charge de l'atome du métal dans les complexes étudiés.....	96
Tableau 4.9 : Valeurs de l'énergie d'interaction de second ordre calculée (E2) des liaisons métal-L ¹ dans les complexes étudiés.....	97
Tableau 4.10 : Résultats de calculs TD-DFT de complexes Cu (II) et Co (II).....	99
Tableau 4.11 : Valeurs de première hyperpolarisabilité (β_{tot}) du ligand et de leurs Complexes.....	100
Tableau 4.12 : Diamètres d'inhibition (mm).....	102
Tableau 4.13 : Interactions de liaison hydrogène entre les ligands et les résidus des Récepteurs.....	103

Liste des abréviations

anti-CA	Cancer antigen
ATG	Analyse Thermogravimétrique
BMR	Bactéries Multi-Résistantes
B2PLYP	Double-hybrid 3 Paramètre-Lee, Yang Parr
B3LYP	Signifie Becke-3 Paramètre-Lee, Yang Parr
B2PLYP-D3	Dispersion de Grimme de B2PLYP
B3LYP-D3	Dispersion de Grimme de B3LYP
CENS	Chloro Ethyl Nitroso Sulfamides
[Co(ClO ₄) ₂ .6H ₂ O	Cobalt (II) perchlorate hexahydrate
[Cu(ClO ₄) ₂ .6H ₂ O	Cuivre (II) perchlorate hexahydrate
CPCM	Conductor-like Polarizable Continuum Model
DFT	Théorie de la fonctionnelle de la densité
DFT-D3	dispersion de Grimme de DFT
DMF	Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DMSO-d ₆ :	Diméthylsulfoxyde deutéré
DRX	Diffractions des rayons X
DSC	Differential scanning calorimetry
EtOH	Ethanol
FT-IR	Fourier-transform infrared spectroscopy
GCRD	Global Chemical Reactivity Descriptors
GOLD	Genetic Optimisation for Ligand Docking
Gln	Glutamine
Glu	Glutamate
Gly	Glycine
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
His	Histidine
IMAO	Inhibiteurs de lamonoamine oxydase
Leu	Leucine
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
Lys :	Lysine

MLCT	Transfert de charge métal-ligand
MEPS	La surface du potentiel électrostatique moléculaire
PW91	Perdew-Wang
P86	Perdew
NAO	Orbitales atomiques naturelles
NBO	Orbitales naturelles de liaison
NLO	Non linéaires optiques
PABA	Acide p- aminobenzoïque
RMN	Résonance magnétique nucléaire
RMSD	L'écart quadratique moyen (Root Mean Square Deviation)
T _{min}	Température minimale
T _{max}	Température maximale
TD-DFT	Time Dependent Density Functional Theory
ΔG_{bind}	Energie libre de liaison

Table des matières

Remerciements.....	iii
Résumé.....	iv
Abstract.....	v
ملخص.....	vi
Liste des figures.....	vii
Liste des tableaux.....	x
Liste des abréviations.....	xi
Introduction générale.....	1
Références Bibliographiques.....	4

Chapitre I : Les complexes métalliques et leurs activités biologiques

I.1. Historique de la chimie de coordination.....	7
I.2. Généralité.....	8
I.3. Types de complexes.....	9
I.4. Les ligands.....	10
I.4.1. Généralité.....	10
I.4.2. Classification des ligands.....	10
I.4.2.1. Les ligands chélatants.....	10
I.4.2.2. Les ligands pontants.....	11
I.4.2.3. Les ligands ambidentés.....	12
I.4.2.4. Ligands macropolycycliques et cryptates.....	14
I.4.2.5. Ligands triamines contenant des cycles azotés.....	15
I.5. Caractéristiques des métaux de transition dans les complexes de coordination.....	16
I.5.1. Règle des dix-huit électrons.....	17
I.5.2. Les équilibres en solution des complexes de métaux de transition.....	18
I.5.3. Description de la structure électronique d'un complexe de métal de transition.....	19
I.6. Les complexes de coordination en biologie.....	20
I.6.1. Affinité des métaux pour les protéines.....	22
I.6.2. Protéines à cuivre.....	23
I.6.3. Propriétés antibactériennes des métaux de transition.....	24
I.7. Conclusion.....	24
Références Bibliographiques.....	25

Chapitre II : Sulfonamides, Oxazolidinone et N-sulfonylimine

II.1. Introduction.....	28
II.2. Généralités sur les sulfonamides et leurs complexes de coordination.....	29
II.2.1. Généralités.....	29
II.2.2. Historique.....	30

II.2.3.	Travaux antérieurs sur les médicaments à base des complexes de coordination contenant des sulfonamide.....	31
II.3.	Les oxazolidinones.....	34
II.3.1.	Généralités.....	34
II.3.2.	Activités pharmacologiques des oxazolidinones.....	35
II.3.3.	Complexes de coordination avec l'oxazolidinones.....	37
II.4.	Les bases de Schiff et les N-sulfonylimines.....	38
II.4.1.	Les bases de Schiff.....	38
II.4.2.	Les N-sulfonylimines.....	38
II.4.3.	Propriétés complexantes des bases de schiffet des N-sulfonylimines.....	39
II.4.3.1.	Coordination à l'état solide.....	39
II.4.3.2.	Les complexes de sulfonamides et leurs composés dérivés de la base de Schiff en biologie.....	40
II.5.	Conclusion.....	42
	Références Bibliographiques.....	43

Chapitre III : Etude théoriques

III.1.	Introduction.....	48
III.2.	Modélisation moléculaire.....	49
III.2.1.	Les méthodes de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)	49
III.2.1.1.	Les types de fonctionnelles existent.....	50
III.2.1.2.	Méthodes de la théorie de la fonctionnelle de la densité dépendante du temps (TD DFT)	52
III.2.1.3.	Solvation.....	53
III.2.1.4.	L'analyse Orbitale NBO.....	53
III.2.1.5.	Les descripteurs de réactivité globale et les indices de Fukui.....	54
III.2.1.6.	La surface du potentiel électrostatique moléculaire (MEP)	66
III.2.1.7.	Propriétés optiques non linéaires (NLO)	57
III.2.1.8.	Choix des méthodes de calcul.....	58
III.3.	Docking moléculaire.....	58
III.3.1.	Principe général Docking moléculaire protéine/ligand.....	60
III.3.2.	Docking avec AUTODOCK.....	61
III.3.2.1.	Préparation des sources.....	61
III.3.2.2.	Génération d'une boîte contenant la grille et calcul des grilles de potentiels	61
III.3.2.3.	Génération des paramètres de recherche.....	62
III.3.2.4.	Recherche et propositions de solutions par AUTODOCK.....	62
III.3.2.5.	Analyse de résultats	62
III.3.3.	Docking avec GOLD.....	63
III.3.4.	Le scoring.....	64
III.3.5.	Prédiction des interactions par docking moléculaire.....	65
III.3.6.	Les interactions intermoléculaires Protéine–Inhibiteurs.....	66
III.3.6.1.	Les différentes interactions.....	66
III.3.6.2.	Implication des interactions dans la structure et la flexibilité.....	67
III.3.6.3.	Importance de la structure co-cristallisée pour un criblage virtuel..	68

III.3.6.4. Réalisation du criblage virtuel (Docking moléculaire).....	69
III.4. Conclusion.....	70
Références Bibliographiques.....	71

Chapitre IV : Résultats et discussion

IV.1. Introduction.....	76
IV.2. Synthèse des ligands et des complexes.....	77
IV.3. Etude expérimentale et théorique du ligand N-(4-methoxyphenyl)-2-oxooxazolidine-3-sulfonamide.....	77
IV.3.1. Caractérisation de la structure du ligand N-(4-methoxyphenyl)-2-oxooxazolidine-3 sulfonamide par DRX.....	77
IV.3.2. Etude Expérimental et théorique des spectres infrarouge du N-(4-methoxyphenyl)-2-oxooxazolidine-3-sulfonamide.....	82
IV.3.3. NBOs et TD-DFT de N-(4-methoxyphenyl)-2-oxooxazolidine-3-sulfonamide.....	85
IV.3.4. Les descripteurs de réactivité globale et les indices de Fukui du N-(4-méthoxyphényl) -2-oxooxazolidine-3-sulfonamide.....	87
IV.4. Etude expérimental du Cu(II) et Co(II) complexes du N-(4-methoxyphenyl)-2-oxooxazolidine-3-sulfonamide (L1) et N-sulfonyl imine (L2).	88
IV.4.1. Formation constants et le diagramme de distribution des espèces des complexes.....	88
IV.4.2. Etude expérimental des spectres infrarouge des complexes.....	90
IV.4.3. Etudes des spectres RMN du proton.....	90
IV.4.4. Analyse thermogravimétrique.....	92
IV.5. Etude théorique des complexes du Cu (II) et Co (II) a base du N-(4-methoxyphenyl)-2-oxooxazolidine-3-sulfonamide (L1)	93
IV.5.1. Etude de la géométrie des complexes.....	93
IV.5.2. L'analyse de la NBO.....	96
IV.5.3. Calculs TD-DFT de complexes Cu (II) et Co (II)	97
IV.5.4. Etude théorique des spectres FT-IR des complexes.....	98
IV.5.5. Le potentiel électrostatique moléculaire (MEP) pour le complexe de Cu (II).	99
IV.5.6. Propriétés non-linéaire optique NLO.....	99
IV.6. Tests biologiques.....	100
IV.6.1. Concentration minimale inhibitrice (CMI) du composé le plus actif.....	101
IV.7. Docking moléculaire.....	103
IV.8. Conclusion.....	106
Références Bibliographiques.....	107
Conclusion générale.....	109
Liste des publications et communications.....	111

Introduction générale

La chimie est seule, peut-être, à avoir des frontières avec l'ensemble des autres disciplines. Cela lui donne la possibilité d'intervenir de façon pertinente et originale sur pratiquement tous les grands défis de l'humanité du XXI^e siècle (alimentation, énergie, santé, environnement, etc.). En effet, si aujourd'hui les disciplines sont devenues essentiellement interdépendantes, la chimie est probablement celle qui a le plus souvent et le plus profondément multiplié ses incursions chez les autres – sciences de la vie et de la santé, physique et matériaux, sciences pour l'ingénieur, sciences de la terre et de l'environnement, qui toutes la sollicitent en permanence. Le développement de ces interfaces constitue sans nul doute l'un des enjeux les plus importants de la science contemporaine. Malheureusement, il n'est pas certain que la recherche scientifique de nos jours soit à la hauteur de cette ambition tant les barrières culturelles et organisationnelles à la multidisciplinarité sont fortes.

Sollicitée, la chimie l'est parce qu'elle est avant tout la science de la création des molécules et des matériaux dont dépend tout le reste. C'est donc elle qui façonne le monde concret dans lequel nous vivons (médicaments, cosmétiques, polymères, plastiques, verres, pour ne citer que quelques composés chimiques de notre univers). À l'évidence, la chimie du vivant, à la fois chimie bio-organique et chimie bioinorganique, jouera un rôle majeur dans ce nouveau contexte. Enfin la chimie biologique continuera à trouver des solutions originales dans le domaine de la santé. La biologie et ses applications en médecine ont constitué la grande aventure scientifique de la fin du XX^e siècle. Le résultat est extraordinaire, comme le montre l'accroissement continu de l'espérance de vie, en particulier dans les pays développés. La chimie a joué dans ce progrès un rôle majeur. Il ne fait aucun doute que la recherche de nouveaux médicaments restera une activité centrale de la chimie du vivant dans les domaines de l'infectiologie, des grandes maladies neuro-dégénératives ou cardio-vasculaires et du cancer. Malgré les progrès des technologies de thérapie génique et cellulaire qui ouvrent des perspectives passionnantes, le médicament restera longtemps encore très majoritairement moléculaire – molécule de synthèse ou naturelle, petite molécule ou macromolécule biologique – et les progrès de la médecine et de la santé resteront largement tributaires de la chimie.

L'une des familles de molécules biologiquement actives est celle des sulfamides et de leurs dérivés. Particulièrement, les sulfonamides et leurs dérivés sont largement utilisés en médecine humaine et vétérinaire [1]. Ils ont été employés comme antimicrobiens [2], antifongiques [3], antipaludiques [4], activité antitumorale [5,6] et les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (sous forme de diurétique ou réactifs hypoglycémiques) [7–9]. Ils sont également utilisés comme agents pharmaceutiques pour le traitement de différentes maladies telles que les infections [10] la maladie d'Alzheimer [11] et le VIH [12].

Par ailleurs ces dernières années, en plus de l'importance des molécules libres, l'attention s'est focalisée sur l'implication de leurs complexes métalliques et organométalliques [19]. En particulier, les sulfonamides d'argent se sont révélés comme agents antimicrobiens topiques efficaces, notamment l'Ag-sulfadiazine utilisés dans le traitement des brûlures [20]. En plus, plusieurs séries de composés homoleptiques et hétéroleptiques de Cu (II) ont été étudiées, pour montrer l'importance des sites de coordination pour l'activité antibactérienne [21,22]. Selon des travaux menés sur les complexes de sulfonamide Zn (II), Cu (II), Ni (II), Ce (III), Bi (III), Cd (II), Hg (II), Sm(III) et UO₂(II) il a été trouvé que la polyvalence des sulfamides en tant que ligands et l'importance de leurs complexes dans la chimie de coordination et la chimie médicinale [23-28].

Dans le cadre de cette thématique, le présent travail se propose d'étudier les complexes de deux ligands : méthoxyphényl-N-sulfamoyloxazolidinone (L¹) et N- sulfonyl imine (L²) avec les ions Cu (II) et Co (II).

En solution d'éthanol et à 25 °C, l'interaction entre chaque ligand avec chaque ion a été étudiée par spectrophotométrie UV-visible. Le traitement des données par ajustement des moindres carrés 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.

Les complexes solides ont été synthétisés par FTIR, RMN ¹H, techniques d'analyse thermogravimétrique (TGA) et calorimétrique à balayage différentiel (DSC) pour le suivi cinétique de décomposition thermique du complexe de Cu (II).

L'aspect expérimental de ce sujet a été suivi par une étude complémentaire de modélisation moléculaire au niveau DFT.

Le ligand L₁ a été optimisé aux niveaux B3LYP, B3LYP-D3, B2PLYP et B2PLYP-D3 sous la même base de 6-311++G(d,p). Les caractéristiques structurales des configurations obtenues (distances et angles) ont été comparées à celles obtenues de la DRX menée sur le cristal du ligand. Les résultats ont été discutés sur la base de la nature des fonctionnelle d'échange et de l'implication de la dispersion. Afin de prévoir les sites d'interaction avec les espèces

électrophiles ou nucléophiles, une prédiction des paramètres locaux de réactivité chimique a été menée.

Les complexes les plus stables de stœchiométrie $L:ion = 1:2$, ont été optimisés au niveau B3LYP en milieu d'éthanol en adoptant le modèle CPCM. Les spectres FTIR et UV-visible des complexes prédits moyennant la DFT et la TD-DFT ont été comparés à ceux obtenus expérimentalement. Les interactions ont été également caractérisées et analysées par NBO, MEP et NLO.

Finalement, l'étude d'amarrage (docking) a permis de déterminer l'orientation de la molécule du complexe étudié liée à protéines ciblées afin de calculer leur affinité et niveau d'activité.

Le mémoire est présenté en quatre chapitres :

Le chapitre I est constitué de généralités sur les complexes de coordination. Après présentation de la classification des ligands et des caractéristiques des métaux de transition dans les complexes de coordination, les diverses applications des complexes métalliques dans divers domaines notamment en biologie ont été exposées.

Dans le chapitre II, nous avons fait un rappel bibliographique sur les sulfonamides, les N-sulfamoyloxazolidinone et les N-sulfonyl imine utilisés dans ce travail, nous avons donné le mode de coordination de ces ligands dans ces complexes. Nous avons aussi, présenté une mise au point sur l'activité biologique essentielle des ligands et de leurs complexes.

Dans le chapitre III, nous avons exposé les méthodes théoriques à savoir la modélisation moléculaire et le docking moléculaire utilisées pour étudier les complexes formés. Aussi nous avons présenté le principe général du docking moléculaire pour interpréter les interactions intermoléculaires ligand- récepteur protéiques.

Le dernier chapitre est consacré aux résultats et discussion.

Références Bibliographiques

- [1]. V. Khanolkar, D. Jahagirdar, D. Khanolkar, J. Inorg. Nucl. Chem., 1973, 35, 931.
- [2]. M. Bruce, P. Ronaldo, J. Inorg. Nucl. Chem., 1974, 36, 1665.
- [3]. V. Ramanujam, U. Krishnan, J. Indian Chem. Soc., 1981, 8, 425.
- [4]. J. Borrás, G. Alzuet, S. Ferrer, C.T. Supuran, in: C.T. Supuran, A. Scozzafava, J. Conway (Eds.), Carbonic Anhydrase: Its Inhibitors and Activators, vol. 36, CRC Press, Boca Raton, FL, 2004, pp. 183–207.
- [5]. A.K. Gadad, C.S. Mahajanshetti, S. Nimbalkar, A. Raichurkar, Eur. J. Med. Chem. 35 (2000) 853.
- [6]. L. Saiz-Urra, M.P. Gonzalez, I.G. Collado, R. Hernandez-Galan, J. Mol. Graph. Model. 25 (2007) 680.
- [7]. V.K. Agrawal, R. Srivastava, P.V. Khadikar, Bioorg. Med. Chem. 9 (2001) 3287.
- [8]. M. Jaiswal, P.V. Khadikar, A. Scozzafava, C.T. Supuran, Bioorg. Med. Chem. Lett. 14 (2004) 3283.
- [9]. S. Samanta, K. Srikanth, S. Banerjee, B. Debnath, S. Gayen, T. Jha, Bioorg. Med. Chem. 12 (2004) 1413.
- [10]. C.T. Supuran, A. Scozzafava, Expert Opin. Ther. Pat. 10 (2000) 575.
- [11]. T.H. Maren, Annu. Rev. Pharmacol. 16 (1976) 309.
- [12]. C.W. Thornber, Chem. Soc. Rev. 8 (1979) 563
- [13]. W. de Keizer, M.E. Bienenmann-Ploum, A.A. Bergwerff, W. Haasnoot, Anal. Chim. Acta 620 (2008) 142.
- [14]. A. Innocenti, A. Maresca, A. Scozzafava, C.T. Supuran, Bioorg. Med. Chem. Lett. 18 (2008) 3938.
- [15]. K.K. Sahu, V. Ravichandran, V.K. Mourya, R.K. Agrawal, Med. Chem. Res. 15 (2007) 418.
- [16]. H.A. Seow, P.G. Penketh, K. Shyam, S. Rockwell, A.C. Sartorelli, Proc. Natl. Acad. Sci. 102 (2005) 9282.
- [17]. A. Kamal, M.N.A. Khan, K.S. Reddy, K. Rohini, Bioorg. Med. Chem. 15 (2007) 1004.
- [18]. A.M. Al-Azzawi, M.S.A. Razzak, Kerbala J. Pharm. Sci. 2 (2011) 124.
- [19]. S.M. Sondhi, M. Dinodia, S. Jain, A. Kumar, Indian J. Chem. 48 (2010) 1128.
- [20]. A. Ignat, V. Zaharia, C. Mogosan, N. Palibroda, C. Cristea, L. Silaghi-Dumitrescu, Farmacia 58 (2010) 290.

- [21]. M.R. Abdo, D. Vullo, M.C. Saada, J.L. Montero, A. Scozzafava, J.Y. Winum, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 19 (2009) 2440.
- [22]. D. Pessoa Rocha, G. Ferreira Pinto, R. Ruggiero, C.A. De Oliveira, W. Guerra, A.P. Soares Fontes, T.T. Tavares, I.M. Marzano, E.C. Pereira-Maia, *Quimica Nova* 34 (1) (2011) 111.
- [23]. J.C. Ballin, *JAMA* 230 (8) (1974) 1184.
- [24]. E. Kremer, G. Facchin, E. Estévez, P. Alborés, E.J. Baran, J. Ellena, M.H. Torre, *J. Inorg. Biochem.* 100 (2006) 1167.
- [25]. A.M. Ramadan, *J. Inorg. Biochem.* 65 (1997) 183
- [26]. Z.H. Chohan, H. Pervez, A. Rauf, K.M. Khalid, C.T. Supuran, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 21 (2) (2006) 193.
- [27]. J. Joseph, K. Nagashri, G. Boomadevi Janaki, *Eur. J. Med. Chem.* 49 (2012) 151.
- [28]. R. Yuan, R. Xiong, Z. Chen, P. Zhang, H. Ju, Z. Dai, Z. Guo, H. Fun, X. You, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* (2001) 774.

Chapitre I

Les complexes métalliques et leurs activités biologiques

La chimie de coordination est une discipline qui associe, le plus souvent, la chimie inorganique et la chimie organique. Plus précisément dans ce système, des molécules organiques appelées ligands sont liées à un atome ou ion inorganique central. Cette branche de la chimie a connu un développement important, non seulement dans le domaine de la chimie structurale (applications analytiques), mais également dans le domaine de la chimie pharmaceutique en raison des propriétés biologiques ou thérapeutiques d'un certain nombre de complexes.

Grâce à leurs larges applications dans divers domaines d'activité chimique, biologique et environnementale, une attention particulière a été prêtée aux études des complexes de métaux de transition ces dernières années.

Dans ce chapitre, nous avons décrit plusieurs travaux concernant les complexes de coordination, les types de complexes, la classification des ligands et l'application de complexes de coordination en biologie.

I.1. Historique de la chimie de coordination

Par définition, la chimie de coordination est l'étude de composés chimiques résultant de l'interaction de fonctionnalités organiques ou inorganiques avec des centres métalliques. De telles fonctionnalités entourant l'atome de métal central sont appelées ligands à lier (à partir du verbe latin ligare). La synthèse et la caractérisation de tels composés de coordination sont essentielles à la compréhension des propriétés chimiques et physiques observées.

A partir de 1893 et pendant les vingt années suivantes, Werner [**1b**, **2**, **3**] développa les idées modernes de la chimie inorganique. Il a découvert que l'ion métallique (Co^{3+}) était entouré dans l'hexa amine cobalt de six ligands (6NH_3), occupant une géométrie octaédrique.

Alfred Werner était le pionnier de la chimie de la coordination (prix Nobel de chimie en 1913[**1b**]). Ce savant a, notamment, étudié plusieurs complexes du cobalt avec des ligands amine et chloro, qui contenaient tous trois ions chlorure par ion cobalt, mais présentaient des couleurs et des propriétés physiques différentes (Figure 1.1). Ses observations ont conduit à la formulation que les atomes (ou molécules) peuvent être liés à un atome central dans certains motifs géométriques de la sphère de coordination primaire, tandis que les atomes de la sphère de coordination externe (ou secondaire) équilibrent la charge du complexe. Il a noté que le nombre d'atomes dans la sphère de coordination primaire, qu'il a appelé nombre de coordination, dicte souvent la géométrie autour de l'atome central. Par exemple, un nombre de coordination de six, noté comme étant particulièrement courant, donne généralement un complexe octaédrique, dans lequel les ligands de coordination occupent les sommets d'un octaèdre autour de l'atome central. Cela devint la base de sa théorie bien connue des composés de coordination.

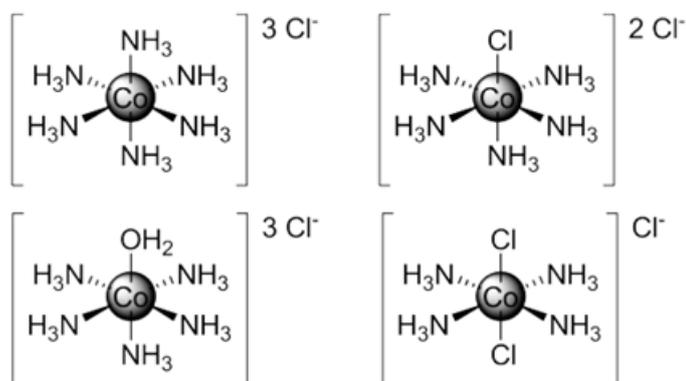


Figure 1.1 : Structures originales et révisées des complexes de cobalt étudiés par Werner

Aux composés de coordination, une grande importance a été accordée dans divers domaines de la science. Par exemple, le cis-platine, un complexe de platine intensément étudié depuis sa première synthèse rapportée en 1845 par Michele Peyrone (Figure 1.1). Ce complexe jouerait un rôle central dans le travail de Werner qui a correctement proposé la géométrie carrée et planaire. Il a été, également, en mesure de distinguer les isomères cis et trans, qui sont maintenant connus sous le nom de cis-platine et de trans-platine, respectivement [1,4, 5]. Actuellement, l'un des agents anticancéreux le plus efficace de la clinique, l'activité biologique du cis-platine, est dû à l'inhibition de la division cellulaire [6,7]. Le succès de la cis-platine a inspiré de nombreux chercheurs à mener des travaux visant à étudier le potentiel des complexes métalliques chimiothérapeutiques [8-11].

I.2. Généralités

Un complexe est un édifice polyatomique, constitué d'un cation métallique central (moins fréquemment d'un atome métallique), entouré d'ions ou de molécules associés à l'atome central par des liaisons chimiques. Le terme composé de coordination est, aussi, utilisé pour caractériser les complexes dont certains complexes sont constitués de plusieurs atomes centraux, appelés 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).

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.

La sphère de coordination est constituée par les ligands tandis que la sphère de complexation contient les ions complémentaires du complexe attirés par la force électrostatique. Autour de la sphère (autour de quoi), le solvant forme la sphère de solvation qui stabilise et isole le complexe (Figure 1.2).

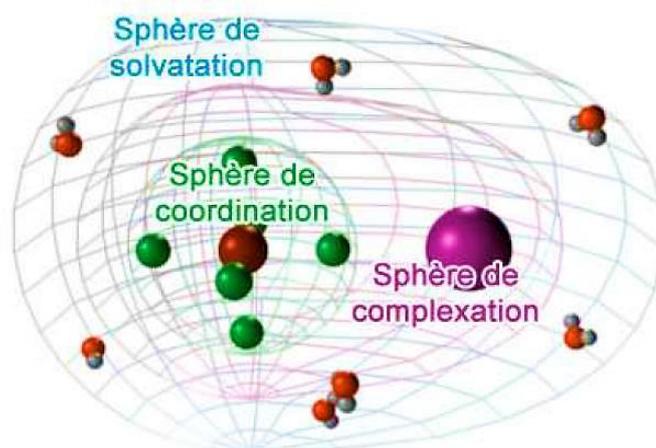


Figure 1.2 : Sphère de coordination

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

I.3. Types de complexes

La classification des complexes se base sur le nombre d'ions (ou d'atomes) centraux qu'ils comportent. Les complexes, dont les formules sont données ci-dessus, sont organisés autour d'un seul ion central. Ce sont des complexes monométalliques (on dit aussi mononucléaires). Si l'entité complexe comporte deux ou plusieurs ions métalliques, on l'appelle par les termes bimétalliques (binucléaire), trimétallique (trinucléaire), polymétallique (polynucléaire).

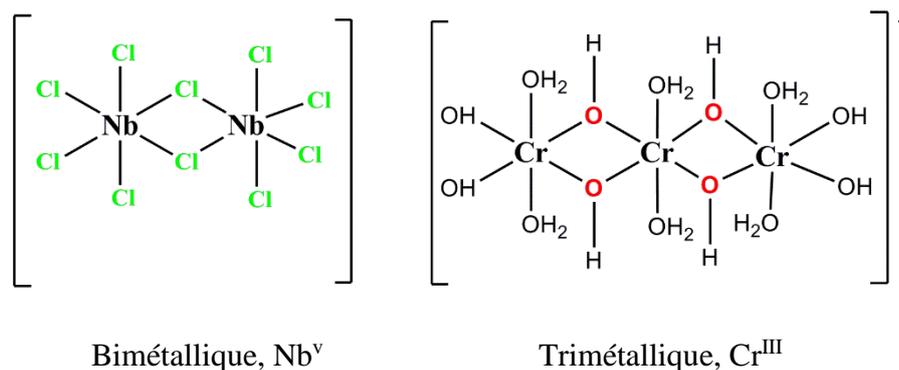


Figure 1.3 : Exemple d'un complexe polyatomique

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 et le complexe résultant (Figure 1.4) est appelé agrégat (cluster en anglais).

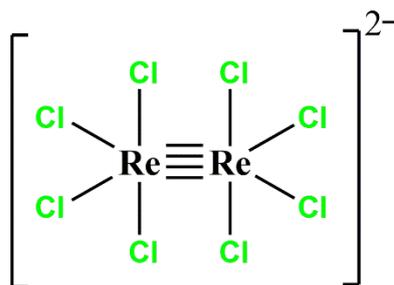


Figure 1.4 : Cluster bimétallique $[\text{Re}_2\text{Cl}_8]^{2-}$

I.4. Les ligands

I.4.1. Généralités

Un agent complexant (ligand) peut être défini comme une molécule ou un ion qui se coordonne à un centre organisateur qui est en général un atome ou un ion central. Ce ligand possède un ou plusieurs sites donneurs qui ne sont pas nécessairement tous engagés dans des liaisons de coordination. Ces ligands sont engagés par un ou deux électrons dans l'échange avec l'atome central. Il existe des ligands monodentés et des ligands polydentés selon le nombre des atomes liés avec l'atome central. Un halogénure est monodenté et l'éthylène diamine est bidenté. Un même ligand peut être coordonné de façon variable avec un atome central.

I.4.2. Classification des ligands

On peut classer les ligands selon le nombre d'électrons fournis sur le métal ou selon le nombre des liaisons formées avec l'ion métallique. Selon le nombre de liaisons que forme un ligand avec le métal, nous distinguons les ligands unidentés ayant une liaison avec le centre métallique (exemple: l'ammoniac NH_3) et les ligands polydentés ayant plusieurs liaisons avec le centre métallique.

I.4.2.1. Les ligands chélatants

Un ligand chélatant est un coordinaat dont la structure est constituée de plusieurs atomes électrodonneurs, arrangés de manière à occuper plusieurs sites de coordination d'un seul ion métallique. L'exemple de la Figure 1.5 illustre le mode de coordination du ligand 1,2-diaminoéthane (= éthylènediamine, abréviation en), où les deux atomes d'azote sont liés au même métal M, formant un cycle stable à cinq chaînons.

Du fait de la formation des cycles de chélation à cinq ou six chaînons, la présence de ligands chélatants dans les complexes métalliques engendre une plus grande stabilité comparée à leurs analogues monodentés [12].

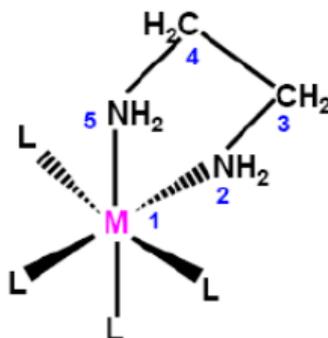


Figure 1.5 : Complexe dérivé de l'éthyldiamine, ligand chélatant

L'exaltation de la stabilité d'un complexe par formation d'un ou de plusieurs cycles de chélation porte le nom d'« *effet chélate* », résultant essentiellement d'un effet entropique. Dans le cas du cation complexe $[\text{Ni}(\text{NH}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+}$ ($\log \beta \approx 4,9$), qui est nettement moins stable que le cation chélate $[\text{Ni}(\text{H}_2\text{O})_4\text{en}]^{2+}$ ($\log \beta \approx 7,3$), la formation du cation complexe provoque la disparition de deux espèces indépendantes. Alors que celle du cation chélate ne provoque la disparition que d'une seule espèce indépendante, induisant un accroissement relatif d'entropie pour la réaction de chélation, et donc un accroissement de stabilité [12]. Cette différence d'entropie, due aux différents nombres de particules impliquées et/ou aux constantes de vitesse plus élevées pour les cycles, serait due à l'effet de la grande concentration locale des intermédiaires monodentés [12].

Par ailleurs, une telle exaltation de la stabilité des complexes dérivés de ligands chélatants pourrait s'expliquer par des arguments microscopiques. En effet, un ligand chélatant agit comme une pince : si une extrémité se décoordine, l'autre extrémité la maintient proche du métal, la recoordination est alors favorisée. De ce fait, le complexe issu d'un ligand chélatant polydenté, donc, tendance à moins se dissocier par rapport à son homologue.

I.4.2.2. Les ligands pontants

Un ligand pontant fait un pont entre plusieurs cations. Dans le di- μ -hydroxobis(tétraaquofer(III)), aussi appelé octoaquo-di- μ -hydroxo-difer(III), (Figure 1.6), deux ligands hydroxyles font le pont entre deux cations métalliques. Au niveau de la nomenclature, la convention adoptée veut qu'un tel ligand soit précédé de la lettre « μ ». Les ligands ponts les plus courants sont : OH^- , S^{2-} , NH_2^- .

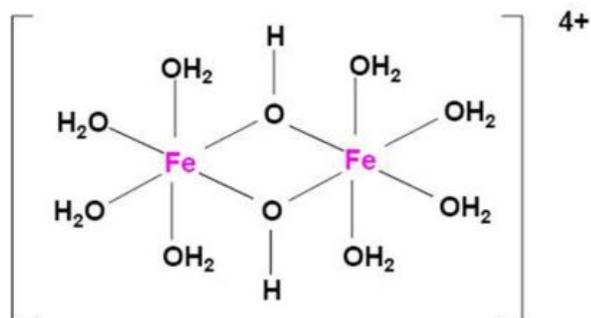


Figure 1.6 : Complexe avec un ligand ponté (OH)

I.4.2.3. Les ligands ambidentés :

Un ligand ambidenté a deux atomes différents qui peuvent fonctionner comme ligand, c'est à dire que le ligand a deux atomes qui peuvent se lier avec le centre métallique mais leur arrangement stérique ne leur 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^- , $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$ (diméthyl sulfoxyde=DMSO), $\text{HCON}(\text{CH}_3)_2$ (diméthyl formamide= DMF). Ces ligands prennent un nom différent suivant l'atome par lequel ils sont liés.

Aussi, 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 1.7).

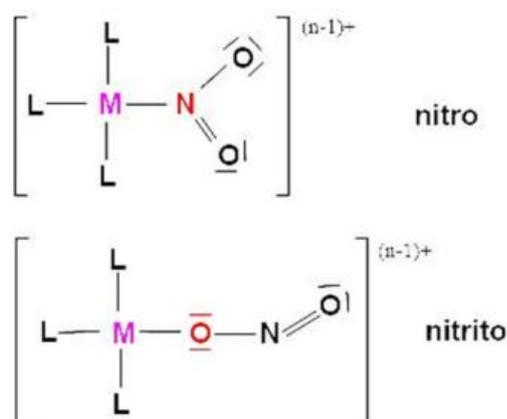


Figure 1.7 : Complexe avec ligand ambidenté

En effet, l'utilisation de ligands bidentés, possédant des hétéroatomes (N, O, S, P) combinés à un composé organique par exemple, a pour but d'améliorer la stabilité ainsi que les performances catalytiques des complexes [13]. Cela permet aussi de varier les effets de position des

groupements coordonnants sur les complexes. Les ligands bidentés conduisent généralement à une coordination en *cis*, tandis que celle de deux groupements monodentés sera essentiellement régie par leur encombrement respectif d'où leur effet *trans*. L'utilisation de ligands bi- ou tridentés permet également d'accroître la stabilité des complexes formés. En effet, la coordination d'un premier fragment du ligand faciliterait la coordination du second, par effet de proximité. Réciproquement, la décoordination du ligand serait plus difficile que dans le cas de ligands monodentés du fait de cet effet chélate [14].

Différents types de ligands chélatants polydentés ont été utilisés lors de la synthèse des complexes organométalliques et de leurs applications, aussi bien en catalyse, qu'en biologie, en magnétisme, etc... [15].

Ainsi, de nombreux systèmes organométalliques sont décrits et qui renferment, outre des ligands π donneurs, des substrats organiques chélatants à différents hétéroatomes, à l'instar des ligands de type *N,N*-donneurs (éthylène diamine, bipyridine, ...)[16], des carbènes *N*-hétérocycliques [17], des ligands *N*, *O*, *S* ou *P*-donneurs bi- ou multidentés (bases de *Schiff* de type aniline salicylidènes et dérivés) [18], etc. Lorsqu'ils sont astucieusement combinés avec des ligands usuels, ils confèrent des propriétés catalytiques ciblées pour les systèmes du métal de transition résultant [19]. Ainsi, l'introduction de ligands chélatants de type base de *Schiff* par exemple (et notamment des aniline salicylidènes et dérivés) dans le complexe organométallique, devrait conférer des propriétés inédites à ce dernier et élargir davantage l'éventail de ses champs d'application [20].

Yudhvir et al. [21] ont aussi synthétisé et caractérisé un ligand base de Schiff tétradentate le bis (2, 5-dihydroxy acétophénone) éthylène diamine et ses complexes de Cu (II) monomérique et dimérique (Figure 1.8). L'analyse par la spectroscopie UV-Visible montre une bande d'absorption du complexe entre 500 et 600 nm, due à la transition des électrons d'orbitales d-d. De plus, ils ont confirmé la coordination de Cu (II) avec les sites d'oxygène (O) et d'azote (N) du ligand par la spectroscopie infrarouge (I.R).

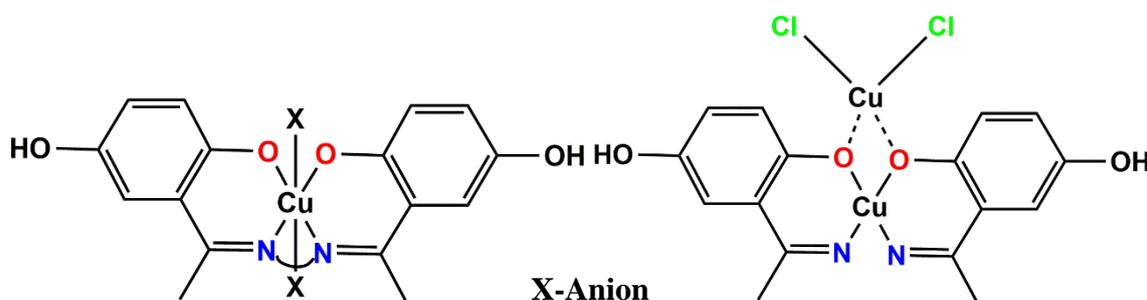


Figure 1.8 : Structures mono et dimérique des complexes synthétisés

I.4.2.4. Ligands macropolycycliques et cryptates

Les ligands macropolycycliques [22] suscitent un grand intérêt car ils sont capables de séquestrer différents substrats métalliques ou organiques pour former des complexes d'inclusion plus stables que les complexes macrocycliques. La majorité des composés polycycliques décrits dans la littérature sont des macrobicycles ou des macrotricycles comportant des atomes d'azote et d'oxygène ou de soufre.

Ces cryptants ont une cavité tridimensionnelle permettant de fixer un ou plusieurs ions métalliques. Ainsi, des complexes macrobicycliques et macrotricycliques, mononucléaires et dinucléaires, ont été obtenus avec les cations alcalins et les alcalino-terreux [23]. La stabilité de ces cryptates est, généralement, élevée tandis que la sélectivité des récepteurs peut être ajustée en effectuant des modifications structurales appropriées. Néanmoins, ces ligands présentent une faible affinité vis-à-vis des métaux de transition par comparaison aux peraza-macrocycles [24].

De ce fait, la synthèse de ligands macropolycycliques polyazotés capables de séquestrer un ou plusieurs métaux de transition présente un intérêt majeur. En effet, de tels systèmes sont susceptibles d'être utilisés dans divers domaines tels que la catalyse, le transport ou la modélisation de sites actifs de métalloprotéines [25]. Dans cette optique, de nombreux ligands macrobicycliques et bismacrocycliques en série triaza- ou tétraaza-macrocyclique ont été synthétisés et complexés avec divers métaux de transition [25].

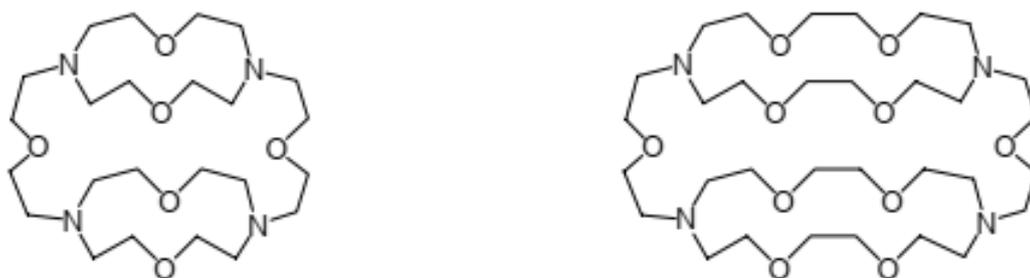


Figure 1.9 : Structure d'un macrotricycliques cylindriques

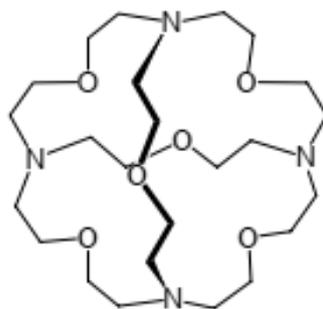


Figure 1.10 : Structure d'un macrotricyclone sphérique

I.4.2.5. Ligands triamines contenant des cycles azotés

Les composés azotés hétérocycliques représentent une classe importante de ligands dans la chimie de coordination des métaux de transition (Figure 1.11). En particulier les ligands appartenant à la famille des azines (cycles azotés à six chaînons) tels que la 2,2'-bipyridine (bpy), la 1,10-phenanthroline (phen), la 2,2',2''-terpyridine (terpy) et leurs dérivés ont suscité depuis une cinquantaine d'années un immense intérêt aussi bien en chimie analytique qu'en chimie de synthèse organométallique.

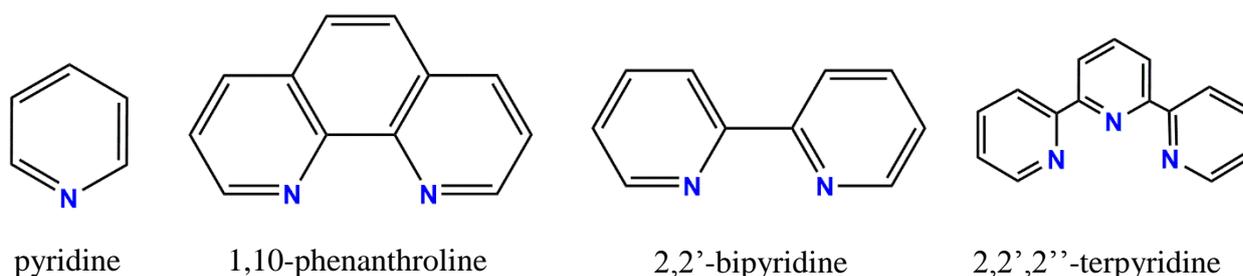


Figure 1.11 : Exemple des composés azotés hétérocycliques

Un tel engouement pour ces composés hétérocycliques polyazotés a tout naturellement orienté la chimie de coordination vers la synthèse et l'utilisation de ligands polyazotés contenant un ou plusieurs hétérocycles insaturés à cinq chaînons (azoles) (Figure 1.12). La nature des fragments hétérocycliques azotés coordonnés aux métaux de transition a une influence significative sur les propriétés chimiques, catalytiques et même physiques des complexes résultants. Cette influence n'est pas seulement liée au caractère s-donneur de l'atome d'azote présent dans les différents substituants azotés, mais dépend pour beaucoup du caractère p-accepteur/donneur du ligand. La grande majorité des composés de type azine sont d'excellents p-accepteurs pour les orbitales 'd' des métaux de transition, alors que les composés azoles sont plutôt de type donneur. Ces deux caractères p-accepteur/donneur donnent lieu à des transferts de charge très importants entre le métal et le ligand et influencent les propriétés d'oxydoréduction des complexes qui contiennent de tels ligands.

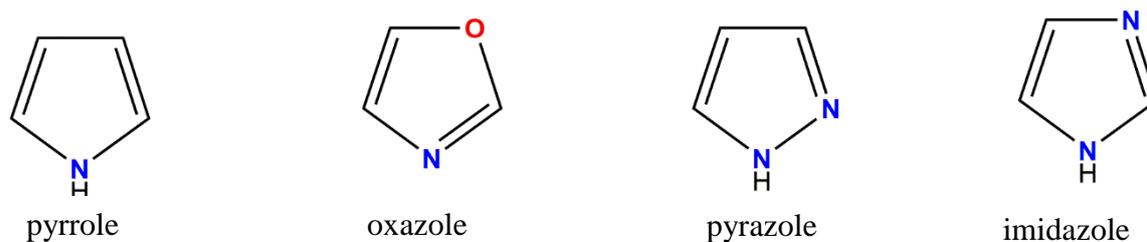


Figure 1.12 : Exemple des composés hétérocycliques azotés

Ainsi, vers la fin des années 80, l'étude de la chimie de coordination de ligands résultant de la combinaison de fragments azone/azole a été très importante, et de nombreux ligands bidentés N, N'-chélatants contenant des pentacycliques azotés ont été synthétisés et utilisés pour la chimie de coordination. Cependant, la synthèse de composés triamines tridentés constitués d'un ou de plusieurs substituants pentacycliques azotés a été moins développée et est encore maintenant restreinte à quelque composés-type.

Les ligands triamines tridentés peuvent être classés en deux ensembles distincts, dont l'un englobe des composés de symétrie C₂, tandis que l'autre contient des molécules tripodes triamines de symétrie C₃.

I.5. Caractéristiques des métaux de transition dans les complexes de coordination

Les complexes métalliques sont souvent classés par les ligands de coordination, qui peuvent contenir une variété d'atomes de coordination et de modes de liaison. L'état d'oxydation, qui indique le degré d'oxydation du métal, est au cœur de la réactivité du complexe métallique. Les deux électrons de la liaison métal-ligand étant attribués au ligand, de sorte que l'état d'oxydation correspond à la charge restant sur le centre métallique si tous les ligands étaient retirés. Les états d'oxydation formels sont souvent utiles pour classer les composés, ils ne sont pas des quantités mesurables car la plupart des liaisons comportent un certain degré de covalence, ou le partage d'électrons [26]. À cette fin, Jørgensen et Wieghardt [27] ont défendu l'idée d'une spectroscopie (ou l'état physique) d'oxydation, en particulier aux centres métalliques dans les complexes de coordination, qui sont mesurables et référencés à l'aide de données spectroscopiques et cristallographiques. Ce phénomène fait l'objet de nombreuses publications et il est connu pour des complexes présentant différents centres métalliques (3d⁴ – 3d⁷) tels que les ions Fe(III), Co(II), Co(III), Mn(II), Mn(III) et Cr(II), l'ion Fe(II) a fait l'objet de nombreuses études [28].

Les métaux de transition sont, par définition, des éléments à couches d incomplètes et leur dernière couche p (de valence) est vide. 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 suivant l'élément de transition dans la même période.

Il est clair que l'environnement stéréochimique d'un ion métallique est un facteur important dans la détermination de son spectre. Un travail considérable a été accompli pour tenter de formuler des théories capables de décrire les liaisons dans les composés de coordination et de prédire leurs propriétés. Le premier succès, dans cette perspective, a été la théorie de la liaison de valence établie par Pauling et d'autres auteurs dans les années 30. Dans les années 50 et 60, la théorie du champ cristallin (TCC) et ses modifications, que l'on connaît sous le nom de théorie du champ des ligands (TCL) ou théorie du champ des coordinats, est devenue prédominante et a puisé son formalisme d'une autre théorie qui est la théorie des orbitales moléculaires.

Bien que les théories de la liaison de valence et du champ cristallin aient été largement dépassées comme modèles de travail, elles continuent à apporter leur contribution aux études actuelles sur les composés de coordination. Il faut donc savoir évaluer les modèles anciens pour bien comprendre les modèles modernes.

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).

I.5.1. Règle des dix-huit électrons

En réalité, cette règle n'est autre que **la règle de l'octet** appliquée aux complexes de métaux de transition qui signifie que chaque atome souhaitera mettre en commun ses électrons de valence pour atteindre la configuration du gaz rare qui le suit dans la classification périodique. Pour les éléments du bloc p, il suffit d'avoir 8 électrons pour satisfaire cette règle, la couche de valence étant complète pour ns^2np^6 . Alors que, pour les métaux de transition qui se caractérisent par la présence d'une sous couche d incomplète, cette règle classique valable en chimie organique est ici remplacée par la **règle dite des 18 électrons** car la sous couche d n'est complète que pour $(n-1)d^{10}ns^2np^6$. Ainsi, en comptant les électrons «autour» du métal, on saura s'il peut ou non augmenter ou diminuer sa coordinence. La règle des 18 électrons n'est pas absolue car il existe des complexes à 12, 13,18 électrons et même des complexes riches à 19 et 20 électrons (dans certains cas rares).

La richesse ou la pauvreté électronique d'un complexe explique sa réactivité.

Pour les métaux de transition les plus à droite, notamment ceux de la colonne du cuivre, et pour des raisons configurationnelles, la tendance est souvent d'avoir un NEV égal à 14 dans les

complexes organométalliques. Ainsi, un grand nombre de complexes à 14 électrons existe +et dont la structure est de type MLX (M = Cu, Ag, Au ; L = phosphine par exemple, X = halogène par exemple).

I.5.2. Les équilibres en solution des complexes de métaux de transition

De 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 (I.1) :

$$(M_mL_lH_h) = \beta_{mlh}^0 (M)^m (L)^l (H)^h \quad (I.1)$$

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 (I.2) :



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 (I.3) :

$$\Delta G^0 = -RT \ln \beta_{mlh}^0 \quad (I.3)$$

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

$$\mathcal{Y}_{M_mL_lH_h} \quad (I.4)$$

Où les coefficients d'activité $\mathcal{Y}_{M_mL_lH_h}$, 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 (I.5).

$$\beta_{mlh} = \frac{[M_mL_lH_h]}{[M]^m [L]^l [H]^h} \quad (I.5)$$

Les constantes de protonation peuvent être exprimées sous la forme de constantes successives K_{01n} , définies par l'équation (I.7) et reliées aux constantes de protonation globales par la relation (I.8).



$$K_{01n} = \frac{[LH_n^{n+}]}{[LH_{n-1}^{(n-1)+}][H^+]} \quad (I.7)$$

$$\beta_{01n} = \prod_{i=1}^n K_{01i} \quad (I.8)$$

I.5.3. Description de la structure électronique d'un complexe de métal de transition :

Pour décrire la structure électronique d'un complexe de métal de transition, il faut combiner les orbitales atomiques du métal et les orbitales moléculaires des ligands. A priori, ceci est très difficile car il y'a beaucoup d'orbitales. Aussi, les ligands ne sont pas tous équivalents électroniquement; ils peuvent contenir des O.M de type sigma et des O.M de type π . Le diagramme suivant illustre les interactions de type sigma :

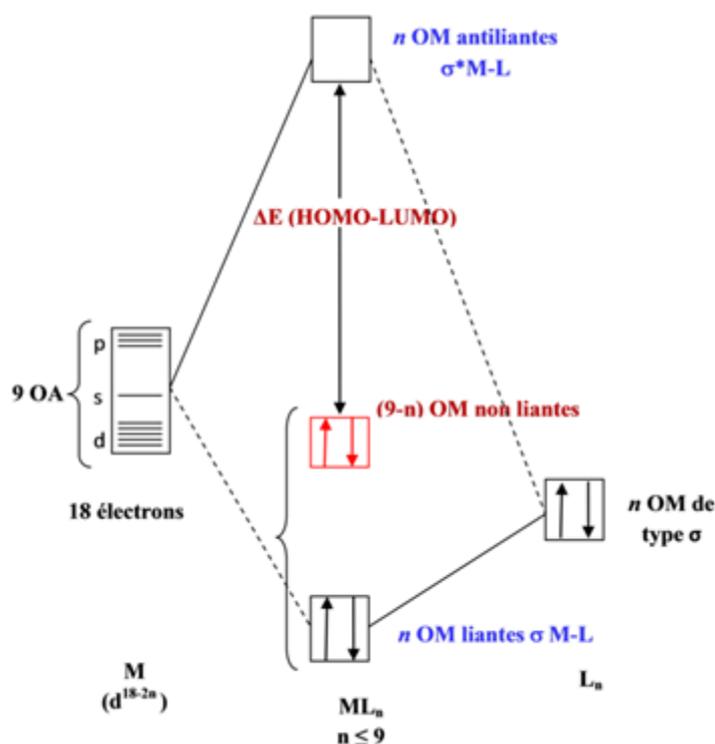


Figure 1.13 : Diagramme d'interaction général pour un complexe ML_n à 18 électrons

On ne peut pas limiter la description électronique des ligands aux seuls effets σ . Les ligands possèdent des orbitales moléculaires de symétrie π qui peuvent être vides ou pleines (c'est souvent le cas en chimie organométallique). On distinguera alors deux types de ligands [29] :

- ✓ Les ligands π -donneurs (2 électrons) qui déstabilisent les orbitales d non liantes.
- ✓ Les ligands π -accepteurs (orbitale moléculaire vide) qui stabilisent les orbitales d non liantes. Il est en effet admis que de tels ligands, de par la diversité de leurs hétéroatomes (N, O, ...), coordinent différents types de cations métalliques, allant des métaux alcalins aux éléments de transition et autres métaux lourds, et s'utilisent dans des domaines aussi divers et disparates que la catalyse, la biologie, la corrosion, ... [30].

I.6. Les complexes de coordination en biologie

Selon Brown et al. 1980 [31], de nombreux médicaments possèdent des propriétés pharmacologiques et toxicologiques modifiées lorsqu'ils sont administrés sous forme de complexes métalliques. Le cation le plus largement étudié à cet égard est probablement le Cu^{2+} , car de nombreux complexes de cuivre de faible poids moléculaire se sont révélés bénéfiques contre plusieurs maladies telles que la tuberculose, les rhumatoïdes, les ulcères gastriques et les cancers. Vingt acides aminés naturels constituent les éléments constitutifs des protéines, qui sont des espèces chimiques indispensables à de nombreuses fonctions biologiques, comme en témoigne le rôle des enzymes.

Les métaux impliqués dans des processus biologiques sont, soit liés directement aux protéines, soit à des cofacteurs (comme les porphyrines ou les cobalamines), soit à des clusters, eux-mêmes ligands de protéines. Les principaux atomes ligands des métaux sont l'azote, l'oxygène, le soufre et le carbone [32].

Les complexes de cuivre à base d'azote-donneur sont de grands intérêts car ils peuvent imiter les sites actifs de nombreuses enzymes contenant du cuivre et aussi pour leur utilisation potentielle en tant que métallo-médicaments. Le cuivre en tant qu'élément essentiel pour l'homme, de par son activité bio-essentielle et sa nature oxydante, a amené de nombreux chimistes inorganiques à aborder les complexes de Cu (II) dans des applications médicales. Il existe plusieurs articles scientifiques dans la littérature concernant les activités biologiques de ces complexes synthétiques. Les complexes de cuivre (II) peuvent interagir avec les acides nucléiques par intercalation ; toutefois, leurs interactions dépendent de leur structure moléculaire. À cet égard, la conception de biomatériaux fonctionnels a fait l'objet d'une attention particulière en raison de leurs applications potentielles en tant que matériaux pharmaceutiques

[33]. Bien que le zinc, qui possède un orbital d complet, ne soit pas au sens strict un métal de transition, il partage beaucoup de propriétés bio-inorganiques avec les métaux de transition.

➤ Les complexes du cobalt

Les complexes du cobalt ont montré des effets anti-paludéens où ils visent le plasmodium parasite (Figure 1.14-a). Ces études étaient in vitro et ne montrent pas la toxicité au parasite l'hôte. D'autres études ont montré des complexes du cobalt pour avoir activité anti-bactérienne (Figure 1.14-b). Ces résultats ont aussi été faits in vitro. Le cobalt est un redox métal actif où les +2 et +3 états de l'oxydation sont très communs.

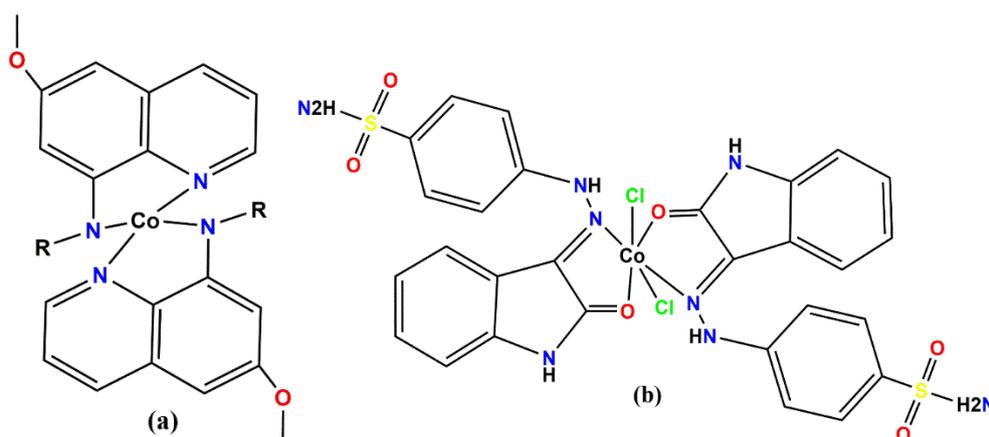


Figure 1.14 : Exemple de complexes de cobalt utilisés dans les études antipaludiques (a) et antibactériennes (b)

➤ Les complexes du zinc

Les complexes du zinc (Figure 1.15) ont été montrés pour lier fortement à un récepteur HIV CXCR4, utilisé pour la fusion de la membrane et d'où inhibe l'étendue du virus. Les complexes ont été montrés pour être dix fois plus actifs que le ligand libre. D'autres complexes du zinc ont été montrés pour avoir l'activité anti-paludéenne et aussi activité anti-bactérienne.

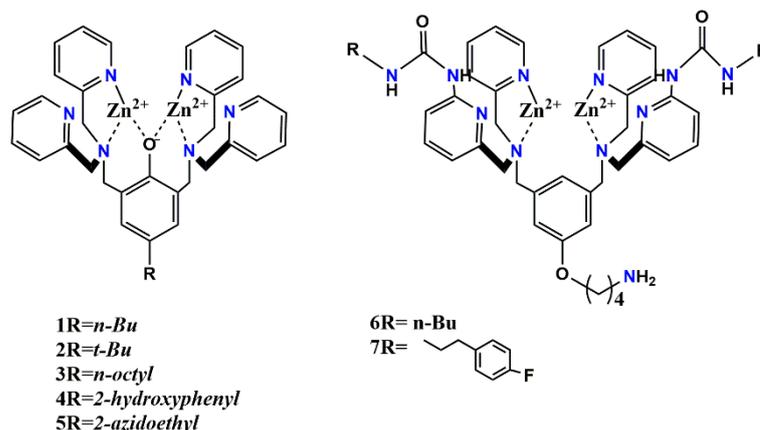
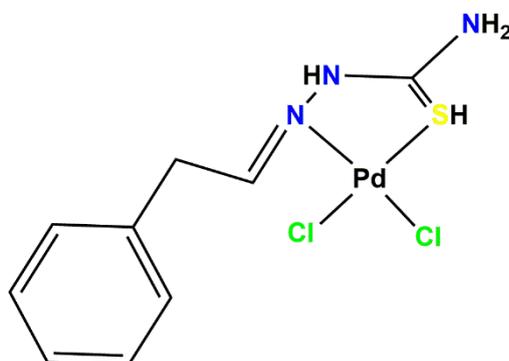


Figure 1.15 : Complexe du ZnDPA antiplasmodiques synthétisé par Rice [34]**➤ Complexe de palladium**

Le complexe de palladium (Figure 1.16) a montré l'activité anticancéreuse semblable à leur équivalents du platine et dans quelques cas a été plus actif que cis platine. Pd (II) est un d8 ion qui a la géométrie du plan carrée autour du métal, semblable à Pt (II).

**Figure 1.16** : Exemple d'un complexe de palladium utilisé dans une étude anti-cancer**I.6.1. Affinité des métaux pour les protéines**

Tout au long de la série des métaux de transition (de Mn^{2+} à Cu^{2+}), la taille des ions diminue, tandis que l'affinité de l'ion métallique pour les électrons augmente (ce qui est inversé pour le zinc). En conséquence, l'affinité relative du métal pour les atomes non-métalliques ou les anions, qui peuvent donner ou partager des électrons, augmente. Ainsi, la série d'Irving-Williams [35] classe les métaux en fonction de leur capacité d'interaction avec les ligands [36]. $Ca^{2+} < Mg^{2+} < Mn^{2+} < Fe^{2+} < Co^{2+} < Ni^{2+} < Cu^{2+} > Zn^{2+}$

En général, l'affinité des métaux pour les métalloprotéines suit l'ordre défini par cette série. Ainsi, le cuivre et le zinc ont souvent des affinités plus fortes pour la majorité des métalloprotéines que les autres métaux. Ces ions doivent donc être tenus éloignés des sites réservés aux cations de plus faible affinité. Des systèmes de transport et de stockage permettent de maintenir une concentration extrêmement faible de ces ions sous forme libre dans le cytoplasme des cellules [36].

I.6.2. Protéines à cuivre

Les protéines à cuivre sont des enzymes qui possèdent des sites actifs présentant un ou plusieurs atomes de cuivre [37]. Ce dernier a un rôle de cofacteur et il intervient donc dans de nombreux processus tels que le transfert d'électrons, le transport de l'oxygène, le métabolisme

du fer, la régulation des neurotransmetteurs et des neuropeptides, la synthèse des phospholipides, le fonctionnement du cerveau, la pigmentation, etc.

L'utilisation du cuivre par le vivant est étroitement liée aux propriétés d'oxydo-réduction du couple $\text{Cu}^+/\text{Cu}^{2+}$ dont le potentiel standard redox, est de 160 mV. Le cuivre a aussi une capacité à former des liaisons de coordination stables avec les groupements thiolate et imidazole. Les protéines à cuivre peuvent se classer en plusieurs types selon la structure du site liant le cuivre. Certaines enzymes sont constituées de sites plus complexes de type, Cu_A (Figure 1.17) où les atomes de cuivre sont liés par des histidines, une méthionine et un carbonyle d'un acide aminé et sont pontés par un atome de soufre d'une cystéine, ou de type Cu_B où le cuivre est coordonné par trois histidines dans une géométrie trigonale (Figure 1.17) ou plus complexe encore, avec d'autres ions métalliques tels que le fer, le manganèse ou le zinc. Enfin, le site Cu_Z que l'on rencontre dans l'enzyme oxyde nitreux réductase est quant à lui constitué de quatre atomes de cuivre, entourés par 7 histidines et reliés par un atome de soufre pontant (Figure 1.17)[38].

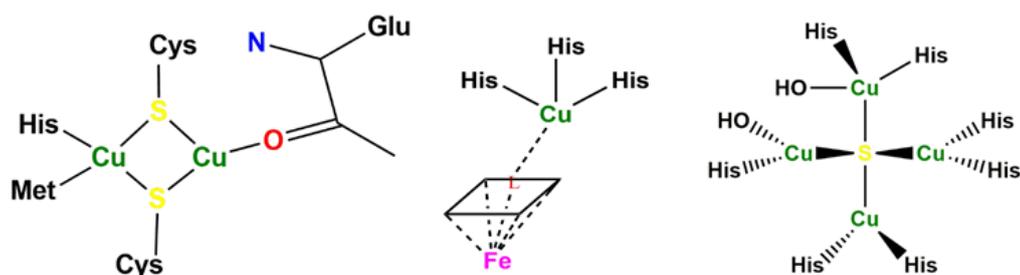


Figure 1.17 : Centre de type Cu_A , Cu_B et Cu_Z

I.6.3. Propriétés antibactériennes des métaux de transition

Les ions métalliques ont été explorés en médecine pendant longtemps. Selon la littérature, la vaste application des métaux en médecine comprend des composés antimicrobiens et anticancéreux, des agents antithrombotiques, des inhibiteurs enzymatiques, etc. [39].

Depuis l'antiquité, le cuivre est utilisé par l'homme notamment pour soigner les infections et prévenir les maladies. Avant la découverte des micro-organismes, l'homme a utilisé des préparations à base de cuivre pour les maux de gorge, éruptions cutanées et pour l'hygiène quotidienne. Au XIX^e siècle, après la découverte du lien de causalité entre le développement de germes pathogènes et la déclaration des maladies, de nombreux scientifiques se sont intéressés à l'exploitation des propriétés antibactériennes du cuivre. Actuellement, le cuivre est utilisé par l'industrie pharmaceutique, dans des applications allant des antiseptiques et antimycosiques aux produits de soins et d'hygiène (crèmes, ampoules d'oligo-éléments, etc.).

En 2015, des complexes de Co (II), Ni (II), Cu (II) et Pd (II) de 4-amino-5 pyrimidine carbonitrile (APC) ont été synthétisés et caractérisés par Mohamed et al. [39]. La Figure 1.18- représente le mode d'interaction d'APC avec Co (II) et l'efficacité antimicrobienne d'APC et de leurs complexes. L'efficacité antimicrobienne de ces complexes pourrait être liée à l'inhibition de plusieurs enzymes structurelles joue un rôle clé dans la vie voies métaboliques des microorganismes, le ligand APC et ses complexes métalliques ont montré une activité modérée contre les souches bactériennes par rapport au médicament standard (tétracycline)(Figure 1.18- b).

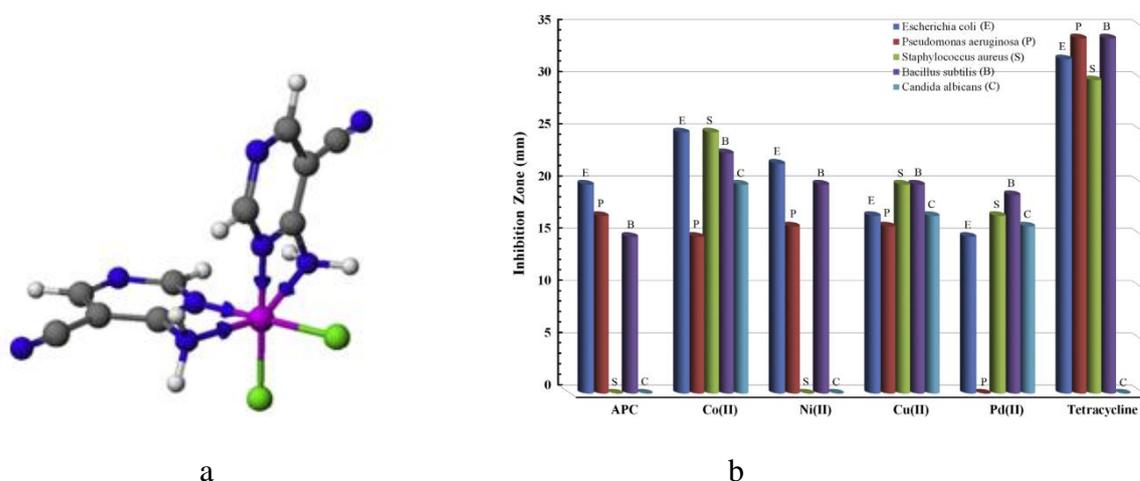


Figure 1.18 : (a) Mode d'interaction d'APC avec Co (II), (b) Efficacité antimicrobienne d'APC et de leurs complexes

I.7. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons rapporté des généralités sur les complexes de coordination. Nous avons, également, fait le point sur les différents types des ligands et leurs méthodes de coordination avec les ions métalliques ainsi que leurs réactivités. Les ions métalliques de coordination ont reçu une attention considérable pour les chimistes en raison de leurs utilisations en synthèse de complexes métallo-organiques d'intérêt biologique.

Références Bibliographiques

- [1]. 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 ZEWAIL - 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 - Couplages palladocatalysés.
- [2]. A. WERNER, "Contribution to the Constitution Of Inorganic Compounds", Z. Anorg. Chem., 3, 267–330, 1893.
- [3]. A. WERNER et A. MIOLATI, Z. Phys. Chem., 12, 35–55, 1893.

- [4]. Kauffman, G. B.; Pentimalli, R.; Doldi, S.; Hall, M. D., *Platinum Met. Rev.*, 2010, 54 (4) ,250-256.25.
- [5]. Mellor, D. P., *Chem. Rev.*, 1943, 33, 137-183.
- [6]. Rosenberg, B., In *Cisplatin: Chemistry and Biochemistry of a Leading Anticancer Drug*, Lippert, B., Ed. Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 1999; pp 3-27.
- [7]. Rosenberg, B.; Vancamp, L., *Cancer Res.*, 1970, 30 (6), 1799.
- [8]. Rosenberg, B.; Vancamp, L.; Krigas, T., *Nature*, 1965, 205 (4972), 698.
- [9]. Rosenberg, B.; Vancamp, L.; Trosko, J. E.; Mansour, V. H., *Nature*, 1969, 222 (5191), 385.
- [10]. Guo, Z. J.; Sadler, P. J., *Adv. Inorg. Chem.*, 2000, 49, 183-306.
- [11]. Hambley, T. W., *Coord. Chem. Rev.*, 1997, 166, 181-223.
- [12]. R. B. JORDAN, "Reaction Mechanisms of Inorganic and Organometallic Systems", Oxford University Press, 104, ISBN 978-0-19-530100-7, 2007.
- [13]. J. WOLF, "Préparation de précurseurs de carbènes N-hétérocycliques bidentés, étude de leur complexation et catalyse", Thèse de Doctorat en Sciences, Université Paul Sabatier - Toulouse III, 2007.
- [14]. M. BENEDETTI, V. LAMACCHIA, D. ANTONUCCI, P. PAPADIA, C. PACIFICO, G. NATILE et F.P. FANIZZI, *Dalton Trans.*, 43, 8826, 2014.
- [15]. M. BENEDETTI, D. ANTONUCCI, D. MIGONI, V.M. VECCHIO, C. DUCANI et F. P. FANIZZI, *Chem Med Chem.*, 5, 46, 2010.
- [16]. M. BENEDETTI, D. ANTONUCCI, S. A. DE PASCALI, C. R. GIRELLI et F. P. FANIZZI, *Journal of Organometallic Chemistry*, 714, 60–66, 2012.
- [17]. E. PERIS et R. H. CRABTREE, *Coord. Chem. Rev.*, 248, 2239, 2004.
- [18]. S. CHANG, L. JONE, C. WANG, L. M. HENLING et R. H. GRUBBS, *Organometallics* 17, 3460, 1998.
- [19]. H. M . LEE, C. BIANCHINI, G. JIA et P. BARBARA, *Organometallics*, 18, 1961,1999.
- [20]. A. E. PATTERSON, J. J. MILLER, B. A. MILES, E. L. STEWART, J-M. E. J. MELANSON, C. M. VOGELS, A. M. COCKSHUTT, A. DECKEN et P. M. JR, *Inorganica Chimica Acta*, 415, 88–94, 2014.
- [21]. Yudhvir, S.Sharma, H.Panday et P, Mendialo; *Polyhedron*, 13, 3111 (1994).
- [22]. G. NATTA, *J. Polym. Sci.*, 16, 143, 1955.
- [23]. K. ZIEGLER, *Adv. Organomet. Chem.*, 6, 1, 1968.
- [24]. K. ZIEGLER, *Angew. Chemie*, 64, 323, 1952.
- [25]. K. ZIEGLER, *Brennstoff-Chemie*, 33, 193, 1952

- [26]. Hegedus, L. S., In *Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules*, University Science Books: Mill Valley, California, 1994; p 3.
- [27]. Jørgensen, C. K., *Oxidation Numbers and Oxidation States*. Springer: New York, 1969.
- [28]. P. Gütllich, A. Hauser, H. Spiering, *Angew. Chem.* 1994, 106, 2109.
- [29]. *Chimie moléculaire des éléments de transition. Un dialogue entre théorie et expérience – Les éditions de l'école polytechnique – François Mathey et Alain Sevin.*
- [30]. A. SASMAL, E. GARRIBBA, C. J. GOMEZ-GARCIA, C. DESPLANCHES et S. MITRA, *Dalton Trans.*, 43, 15958, 2014.
- [31]. Brown, D.H., Lewis, A.J., Smith, W.E., Teape, J.W., 1980. *J. Med. Chem.* 23, 729–734
- [32]. Bertini, I., Piccioli, M., Viezzoli, M.S., Chiu, C.Y., and Mullenbach, G.T. 1994. A spectroscopic characterization of a monomeric analog of copper-zinc superoxide dismutase. *Eur. J. Biophys.* 23167–176.
- [33]. M. Kose , C. Hepokur, D. Karakas, V. Mckee, M. Kutoglu, *Poly* 117(2016) 652-660.
- [34]. D.R. Rice, M.L. Betancourt Mendiola, C. Murillo-Solano, L. A. Checkley, M. T. Ferdig, J. C. Pizarro, B.D. Smith, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 25 (2017) 2754–2760.
- [35]. Irving, H. et Williams, R. (1948) Order of stability of metal complexes. *Nature* 162 : 746–747
- [36]. Williams, R. et da Silva, J. (2006) *The chemistry of evolution*. Elsevier Amsterdam.
- [37]. Waldron, K. J. et Robinson, N. J. (2009) How do bacterial cells ensure that metalloproteins get the correct metal? *Nat Rev Microbiol* 7 : 25–35.
- [38]. Rasmussen T, Berks BC, Sanders-Loehr, J, Dooley DM, Zumft WG, Thomson AJ, *Biochemistry*, 39 (2000) 12753–12756.
- [39]. Tarek A. Mohamed, Ibrahim A. Shaaban, Rabei S. Farag, Wajdi M. Zoghaib, Mahmoud S. Afifi, *Molecular and Biomolecular Spectroscopy* 135 (2015) 417–427.

Chapitre II

Sulfonamides, Oxazolidinones et N-sulfonylimines

II.1. Introduction

Dans ce chapitre, nous présentons des généralités sur les sulfonamides et leurs dérivés N-sulfamoyl oxazolidinones et N-sulfonylimines, en donnant leur mode de coordination au sein des complexes métalliques et organométalliques, et l'importance de cette interaction sur les activités biologiques.

II.2. Généralités sur les sulfonamides et leurs complexes de coordination

Un sulfonamide est un membre d'une classe de composés chimiques contenant le groupe $-SO_2N-$. La classe comprend plusieurs groupes de médicaments utilisés dans le traitement des infections bactériennes, du diabète sucré, de l'œdème et de l'hypertension [1].

Les sulfamides sont des analogues à l'acide p-aminobenzoïque (PABA). Le prontosil, un colorant azoïque métabolisé in vivo en sulfanilamide, a été le premier sulfonamide d'importance clinique. De nombreux sulfamides ont été synthétisés, mais leur activité antimicrobienne ne diffère que légèrement, tandis que leurs propriétés pharmacocinétiques varient. Les sulfamides ont été classés en fonction de leurs taux d'excrétion en activités : courtes, moyennes, intermédiaires ou longues et ultra-longues. Les sulfamides à courte durée d'action sont excrétés dans l'urine de fortes concentrations et ont donc été particulièrement utiles dans le traitement des infections des voies urinaires. Parmi les sulfamides à action brève les plus couramment utilisés, la sulfadiazine a une faible solubilité dans l'urine alors que la sulfamérazine et la sulfaméthazine et leurs conjugués acétyle sont très solubles.

Les sulfamides sont des antibiotiques bactériostatiques synthétiques à large spectre contre la plupart des organismes gram-positifs et de nombreux organismes gram-négatifs. Cependant, de nombreuses souches d'une espèce donnée peuvent être résistantes. Les sulfamides inhibent la

multiplication des bactéries en agissant comme inhibiteurs compétitifs de l'acide p-aminobenzoïque dans le cycle du métabolisme de l'acide folique. La sensibilité bactérienne est la même pour les différents sulfamides et la résistance à un sulfamide indique une résistance à tous.

Ces médicaments sont largement répondus en médecine et ont été les premiers agents utilisés dans le traitement de l'infection bactérienne pour les maladies humaines et animales. Aujourd'hui, l'utilisation de sulfamides est limitée au traitement de maladies spécifiques en médecine humaine, telles que les infections des voies urinaires. Cependant, les sulfamides sont plus souvent rencontrés en médecine animale. La présence de certains résidus dans les produits animaux présente un risque potentiel pour la santé en raison de leurs propriétés allergiques [2]. De plus, certaines personnes présentent une hypersensibilité aux résidus de médicaments et / ou aux faibles concentrations des résidus de médicaments pouvant produire des bactéries génétiquement modifiées résistantes au traitement médicamenteux existant [3]. En outre, une étude du Centre national de recherche toxicologique a indiqué que la sulfaméthazine pourrait être un cancérigène de la thyroïde [4].

II.2.1. Historique

Les sulfamides ont été synthétisés pour la première fois par Gelmo et al.[5] en 1908 alors qu'ils effectuaient des recherches sur les colorants azoïques. Juste après ces travaux, Hoerlien et al. [6] ont découvert des colorants contenant le groupe sulfanyle ayant une affinité pour les protéines de la soie et de la laine.

Cependant, jusqu'en 1932, les propriétés thérapeutiques des sulfonamides n'étaient pas reconnues. Les scientifiques allemands Domagk et al.[7] ont découvert que le prontosil avait une activité antibactérienne in vivo prononcée. Ils ont observé que les souris atteintes de septicémie à streptocoque pouvaient être guéries avec du prontosil. Domagk a également découvert que le prontosil était rapidement réduit dans la cellule en sulfanilamide et qu'il s'agissait en fait du sulfanilamide et non du prontosil (Figure 2.1), qui était le véritable antibiotique [8]. Cette nouvelle classe de sulfamides était la seule antibactérienne efficace jusqu'à ce que la pénicilline soit disponible au début des années 1940. Malgré les avantages des sulfamides, ils se sont révélés inefficaces contre des infections telles que la salmonelle (organisme responsable de la typhoïde) [9].

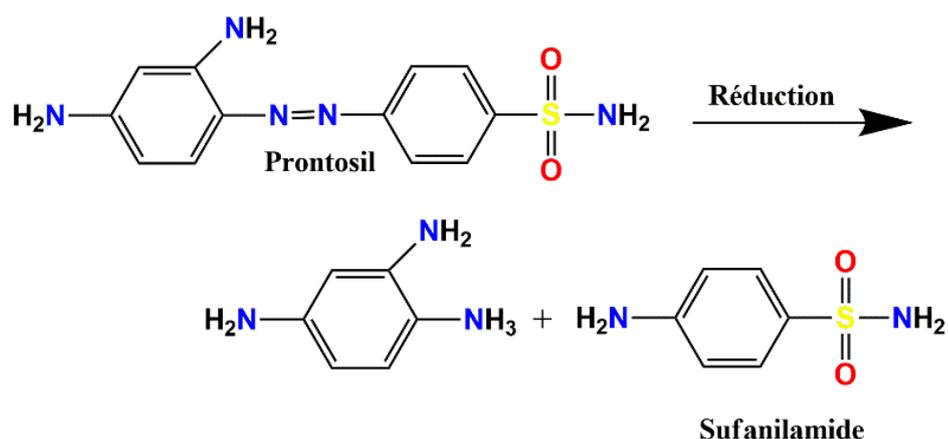


Figure 2.1 : Sulfanilamide de prontosil

De nombreux sulfamides différents ont été synthétisés à la fin des années trente. On a découvert qu'un grand nombre d'entre eux possédaient une activité antibactérienne considérable pour une variété de bactéries streptocoques et pneu monocoques. Plusieurs sulfapyrimidines introduites en 1941 [9] se sont avérés posséder une activité antibactérienne considérable et une toxicité inférieure à celles des sulfamides antérieurs. Cette avancée a conduit à la synthèse de nombreux nouveaux sulfamides. Aujourd'hui, il existe plus de 5000 sulfamides, mais seulement 33 d'entre eux ont été introduit pour un usage médical général.

L'utilisation des sulfamides en tant que médicaments remonte au début du XX^e siècle, lorsque la découverte de l'usage médicinal des sulfamides et de leurs dérivés a marqué un tournant dans l'histoire de la chimiothérapie (Figure 2.2). Il s'agissait de la première enquête de synthèse des molécules organiques en tant que médicaments potentiels pour combattre les infections véhiculées par le sang.

L'importance des sulfonamides dans l'industrie pharmaceutique a même été mise en évidence lors de la recherche dans la base de données lorsque le composé 5-acétamido-1, 3, 4-thiadiazole-2-sulfonamide était localisé. L'acétazolamide, ou Diamox comme il est communément appelé, est utilisé dans le traitement de nombreux types de glaucome (pression élevée dans la chambre antérieure de l'œil ; la chambre antérieure est la partie la plus avancée de l'œil, derrière la cornée). Il est également utilisé comme diurétique dans certains problèmes tels que l'insuffisance cardiaque ou lorsqu'un liquide est retenu dans le corps. Ce médicament empêche l'action d'une enzyme, l'anhydrase carbonique, dans tout le corps. Dans l'œil, cela entraîne une diminution de la production de fluide sécrétée dans la chambre antérieure de l'œil, ce qui entraîne une diminution de la pression. Il agit dans les reins pour augmenter la quantité de bicarbonate excrété dans l'urine et augmente ainsi l'élimination du sel et de l'eau du corps. La façon dont cela fonctionne sur le système nerveux central n'est pas encore bien comprise [9,10]. La relative insolubilité de la

plupart des sulfonamides, en particulier de leurs métabolites acétylés, peut provoquer une précipitation dans les tubules rénaux. Les analogues les plus solubles, tels que le sulfisoxazole et le sulfaméthoxazole, doivent généralement être choisis et le patient doit être bien hydraté. Pour éviter la cristallinergie et les lésions rénales, la consommation de liquide devrait être suffisante pour produire un débit urinaire de 1200 à 1500 ml / jour [9,10].

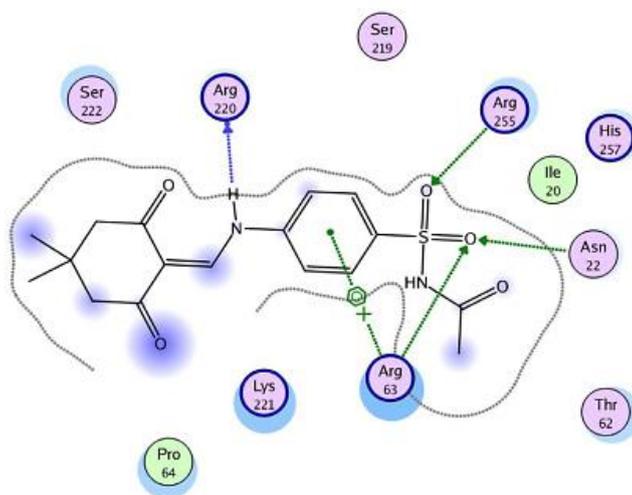


Figure 2.2 : Interactions 2D d'un sulfonamide avec les acides aminés du site actif de pdb :1AJ0 (CIRCULARLY PERMUTED (1-3,1-4)-BETA-D-GLUCAN 4-GLUCANOHYDROLASE CPA16M-127)

II.2.2. Travaux antérieurs sur les médicaments à base des complexes de coordination contenant des sulfonamide

La présence de plusieurs sites donneurs potentiels, par exemple l'azote sulfonamide, un azote amino, deux atomes d'azote pyrimido et deux atomes d'oxygène sulfonyle en font un agent complexant polyvalent avec des ions métalliques. Les dérivés de sulfonamide et leurs complexes métalliques possèdent une activité antibactérienne. Quelques complexes métalliques des sulfonamides sont encore utilisés dans la médecine topique comme antiseptiques, bien qu'il soit connu que les interactions d'ions de métaux lourds avec des biomolécules peuvent avoir des effets potentiellement toxiques. Les complexes métalliques des médicaments à base de sulfonamide ont acquis un rôle important dans la chimie de coordination. Cependant, les études rapportées sur les complexes métalliques ne sont ni systématiques ni exhaustives (Figure 2.3) [10].

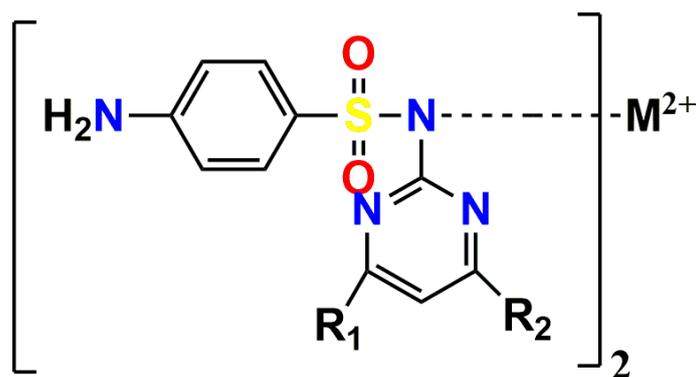


Figure 2.3 : Interaction des métaux de coordination M^{2+} avec l'azote sulfonamide

Selon Behrens et al, 1986[11], on sait que plusieurs chélates métalliques possèdent une activité antibactérienne, anti-fongicide, antivirale et anticancéreuse. Dans plusieurs cas, les chélates de métal ont été plus antimicrobiens que les agents calcifiants eux-mêmes. On sait également que certaines drogues agissent par chélation ou par métalloenzymes inhibitrices, mais pour la plupart des médicaments qui agissent comme des ligands potentiels, de nombreuses études sont réalisées pour déterminer comment les liaisons des métaux influent sur l'activité des médicaments d'autres sont en cours.

Cependant, les ions métalliques tels que Fe, Co, Ni, Cu, Zn et Cd jouent un rôle important dans la chimie bio-inorganique. Ces composés sont extrêmement importants, bien que quelques articles aient été publiés sur les complexes de métaux de transition de ligands apparentés [12].

Il est à noter que, outre l'intérêt stéréochimique des complexes métalliques de sulfonamide, leur utilisation clinique est importante. Par exemple, les complexes d'argent et de zinc ont déjà trouvé une application en tant que médicaments topiques pour la guérison des brûlures.

Les sulfamides fournissent des sites de liaison potentiels pour les ions métalliques et toute information sur leurs propriétés de coordination est importante pour comprendre le rôle des ions métalliques dans les systèmes biologiques. L'activité biologique prédominante de divers complexes sulfonamides métalliques a été rapportée avec des activités antibactériennes [13], anti-tumorales, diurétiques, anti-carboniques anhydrase [14], hypoglycémiques, antithyroïdiennes, protéases et plusieurs autres activités [15]. Les complexes de sulfonamides Ag (I) et Zn (II) sont utilisés avec succès depuis plusieurs décennies pour la prophylaxie et le traitement des infections microbiennes et fongiques [16]. Dans la Figure 2.4 Mastrolorenzo et al.[17]proposons que des ligands agissent de manière monodentée dans les nouveaux complexes Ag (I) (A), le système donneur étant constitué par l'azote sulfonamidique du fragment p-phénylène-SO₂NH-thiadiazole. D'autre part, les mêmes ligands agissent probablement de manière bidentée dans le Zn (II) (B).

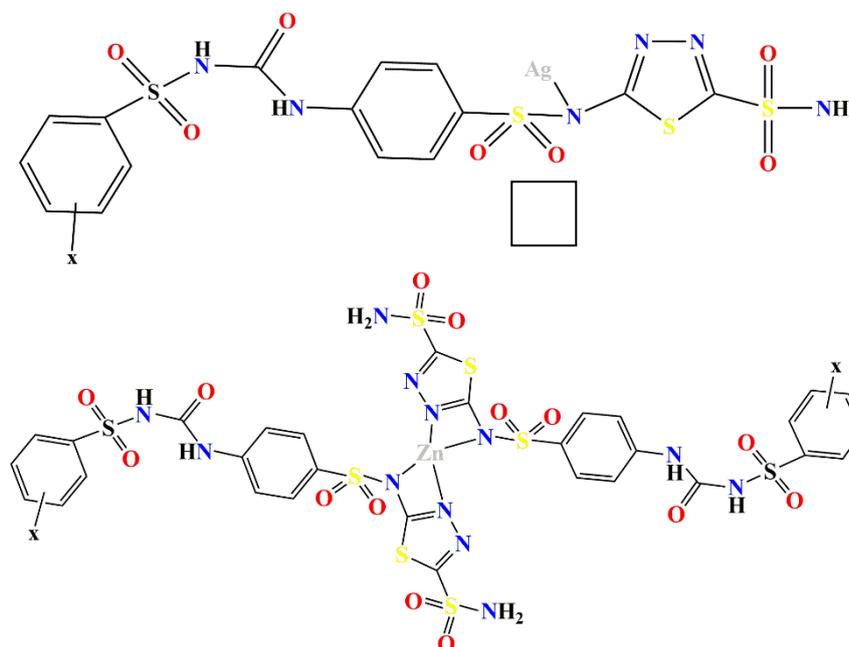


Figure 2.4 : Nouveaux complexes de sulfonamidique avec Ag (I) et Zn (II)

De plus, il a été constaté que plusieurs complexes de sulfonamide de Cu (II), Ce (III), Bi (III), Cd (II) et Hg (II) ont révélé une activité antibactérienne. Les complexes de sulfonamides, ainsi que leurs dérivés, trouvent également une application en chimiothérapie.

Différents dérivés de sulfonamide substitués contenant un cycle oxazolidinone sont une classe essentielle de composés bioactifs ayant un large spectre d'activités pharmacologiques, parmi lesquels les N-sulfamoyloxazolidinones, qui sont des composés attrayants combinant un pharmacophore oxazolidinone et un radical sulfamoyle. Ils se sont avérés efficaces comme agents antibactériens et ont été utilisés comme précurseurs dans la synthèse de 2-chloroéthylnitrososulfamides CENS.

Certains auteurs ont modifié ou remplacé le cycle de l'oxazolidinone, ce qui a entraîné une amélioration considérable de la puissance des oxazolidinones [18-22]. Tant de critiques intéressantes ont été publiées par différents groupes de recherche sur les bactéries antibactériennes à base d'oxazolidinone [18,23-26].

Ces hétérocycles présentent un intérêt considérable en chimie pharmaceutique et médicinale et constituent des classes de composés hétérocycliques avec une large gamme d'activités biologiques [27]. En outre, l'importance de l'imidazolidine-2-one a été soulignée dans la

synthèse organique. Les oxazolidinones constituent une classe très importante de composés hétérocycliques présentant des activités biologiques intéressantes [28].

II.3. Les oxazolidinones

L'étude des systèmes hétérocycliques à cinq chaînons a connu un développement considérable, dû à la mise en évidence de leurs activités biologiques. Les oxazolidinones sont parmi une large variété des hétérocycles étudiés pour développer de nouvelles molécules bioactives. L'oxazolidinone (Figure 2.5) est une structure la plus largement utilisée en synthèse asymétrique et qui se retrouve un peu moins fréquemment dans les produits naturels. Ce composé a été introduit pour la première fois par Evans en 1981[29], cette molécule présente une activité remarquable in vitro et in vivo.

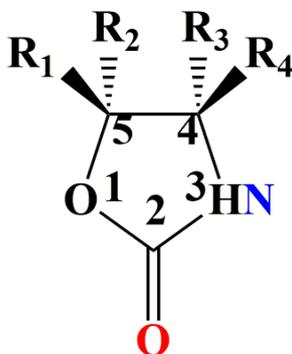


Figure 2.5 : Structure générale d'oxazolidinone

L'importance des oxazolidinones se situe au niveau du rôle qu'elles jouent comme auxiliaires chiraux. En effet, elles représentent un groupe important d'auxiliaires utilisés pour contrôler la stéréosélectivité de nombreuses transformations chimiques diversifiées comme; les réactions d'aldolisation, les réactions de cycloaddition de Diels-Alder, et les réactions d'alkylation des énolates [30]. Parmi les auxiliaires de type oxazolidinone les plus connus, on trouve les auxiliaires d'Evans (Figure 2.6) [31]. Le groupe de Sibi a développé un nouvel auxiliaire particulièrement efficace pour les réactions radicalaires [32].

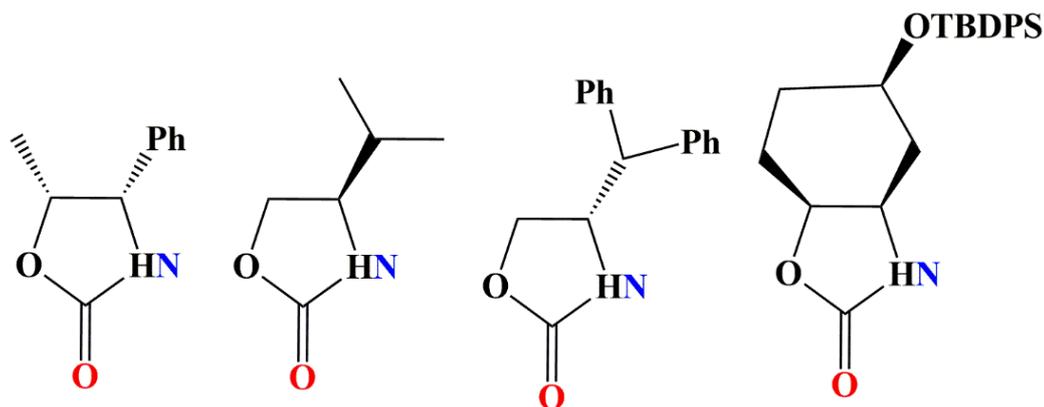


Figure 2.6 : Exemple des auxiliaires d'oxazolidinones les plus connus.

Le *N*-aryloxazolidinone est un motif structural important pour l'utilisation médicinale. Plusieurs médicaments cliniques portant ce fragment ont été développés comme l'éperzolide et le linézolide...etc. J. Li et al. [33], ont décrit une réaction d'arylation des oxazolidinones avec le bromure d'aryle en présence de K_2CO_3 comme base pour former les *N*aryloxazolidinones. Ils ont utilisé le *N,N*-diméthylglycine comme un excellent ligand pour le couplage catalysé par du CuI à 120 °C après 24 h (Figure 2.7).

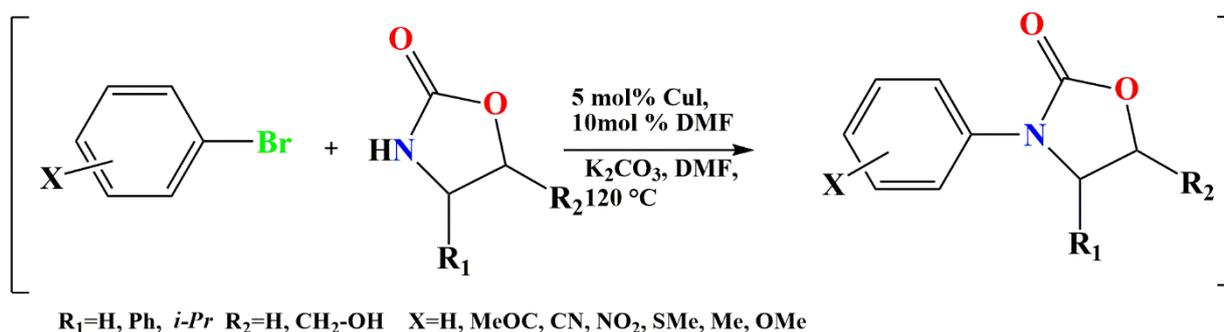


Figure 2.7 : Synthèse d'aryl-oxazolidinone

II.3.1. Activités pharmacologiques des oxazolidinones

Les oxazolidinones sont largement utilisés dans la synthèse des produits pharmaceutiques, les pesticides et les cosmétiques [34]. La classe des oxazolidinones est la première classe d'antibiotiques qui soit apparue au cours de ces 30 dernières années. Cette classe de composés montre une excellente activité contre les bactéries à Gram positives, aussi bien que plusieurs anaérobies et Mycobactérie tuberculoses[35]. Dans un premier temps, elles sont utilisées comme antidépresseurs inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) pour le traitement de dépression et de la maladie de Parkinson, puis comme myorelaxant, anticonvulsivant et tranquillisant et

enfin pour leur activité fongicide vis-à-vis de la tomate, nous citons à titre d'exemple le toloxatone un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) (Figure 2.8).

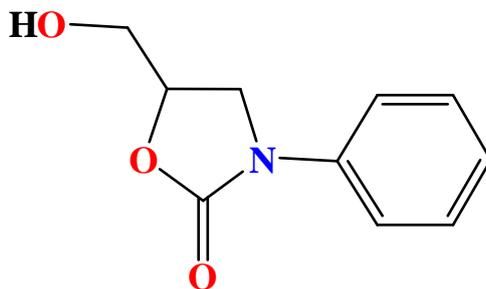


Figure 2.8 : Structure chimique de toloxantone.

À la fin des années 80 ; les oxazolidinones ont été utilisées pour certains agents pathogènes humains. En 1987 Slee et al. [36], décrivent pour la première fois des composés appartenant à la classe des oxazolidinones, nommés Dup 105 et Dup 721 (DuPont de Neumours), développés afin d'être actifs envers les germes à Gram positif (Figure 2.9)

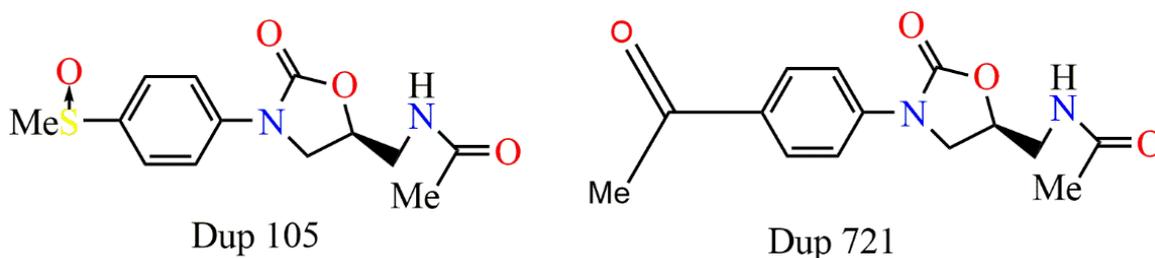


Figure 2.9 : Structures chimiques de Dup 105 et Dup 721.

Le linézolide [37,38] est le premier et le seul médicament à base d'oxazolidinone qui a été approuvé par la FDA en 2000 pour le traitement de la polychimio-thérapie infections bactériennes à Gram positif résistantes. Dans un court laps de temps de son lancement, des souches de *S. aureus* et d'*Enterococcus* résistantes au linézolide faecium [39] ont commencé à émerger. Il y a un besoin urgent d'antibiotiques plus récents et améliorés à large spectre antimicrobien qui sont également actifs contre les souches résistantes au linézolide. De nombreux efforts ont été déployés pour améliorer la puissance et le spectre antimicrobien de ce médicament [40-42] (Figure 2.10).

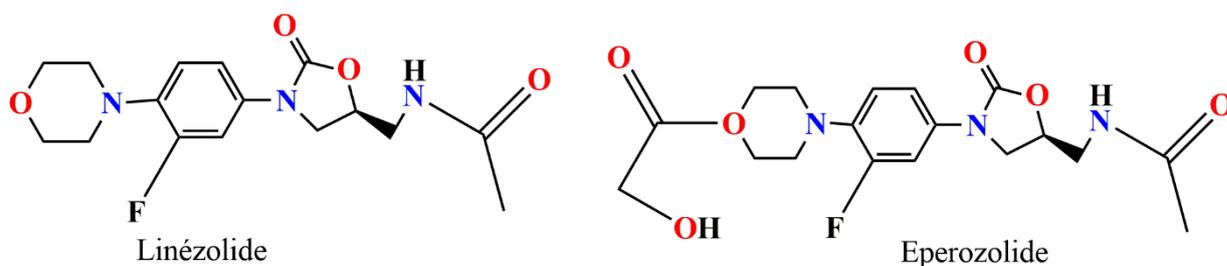


Figure 2.10 : Structures du linézolide et de l'épèrozolide

II.3.3. Complexes de coordination avec l'oxazolidinones

En plus d'être des composés antimicrobiens, les dérivés d'oxazolidinones ont des ligands potentiels à partir desquels peuvent être générés des complexes métalliques. Les complexes métalliques d'oxazolidinones étaient connus et utilisés dans la catalyse à savoir la réaction de Diels-Alder, [43-45] réaction aldol, [46-48] réaction de Henry, [49] réaction de Mukaiyama – Michael, [50] diamination des alcènes [51-52] ou pour générer des MOF [53] principalement en fonction du choix du métal et de la coordination environnement rendu. Bien que les complexes du métal à base d'oxazolidinone ont été utilisés en catalyse et hautement d'intérêt thérapeutique à savoir agents antimicrobiens ou anticancéreux.

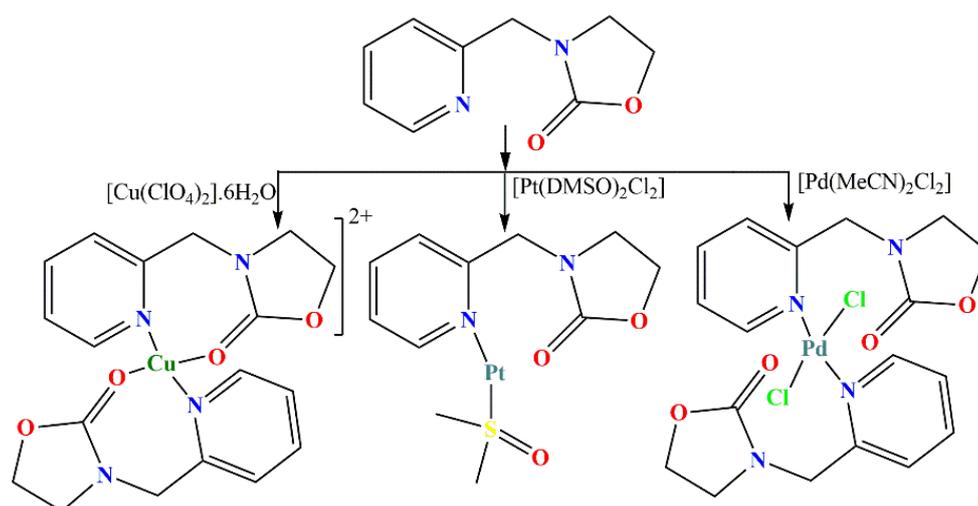


Figure 2.11 : Synthèse des complexes métalliques à base d'oxazolidinone 1-3 [54]

II.4. Les bases de Schiff et les N-sulfonylimines

Les sulfonamides et leurs composés dérivés de la base de Schiff sont largement utilisés pour antibactérien [55], anti-tumeur [56], diurétique [57], anti-anhydrase carbonique (anti-CA) [58], hypoglycémiant [59], anti-thyroïdien [60] et inhibiteur de protéase [61] activités.

De nombreux médicaments possèdent des propriétés pharmacologiques et toxicologiques modifiées, lorsqu'ils sont administrés sous la forme de leurs complexes métalliques. Les ions métalliques les plus étudiés à cet égard sont le cobalt (II), le cuivre (II), le nickel (II) et le zinc (II) [62,63].

II.4.1. Les bases de Schiff

Une base de Schiff est toute molécule comportant une fonction imine (C=N). Le chimiste allemand Hugo Schiff fut le premier à avoir synthétisé ce type de composés en 1864; c'est ainsi qu'ils gardent son nom jusqu'à présent (Bases de Schiff) [64]. Ils sont obtenus par condensation d'une amine primaire avec un aldéhyde ou une cétone (Figure 2.12).

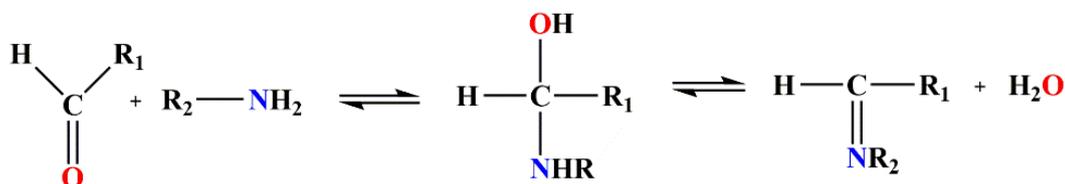


Figure 2.12 : Processus réactionnel d'obtention d'une base de Schiff[65]

II.4.2. Les N-sulfonylimines

Plusieurs réactions de condensation des sulfonamides avec les aldéhydes pour accéder aux N-sulfonylimines ont été décrites dans la littérature [66-68]. Durant les dernières décennies, les N-sulfonylimines ont gagné une importance, particulière pour les chimistes organiciens, et ce, dans les domaines de la méthodologie, de l'industrie ainsi qu'en synthèse totale de molécules naturelles. Plus encore, leur utilisation en synthèse asymétrique constitue en soi un défi pour les groupes de synthèse organique. La N-sulfonylimine (Figure 2.13) est une classe spéciale d'imine contenant le motif sulfonyle [69], utilisé comme précurseur en synthèse de composés biologiquement actifs [70]. En effet, il est à noter que le groupement sulfonyle accroît l'électrophilie de la liaison C=N ce qui permet d'atteindre d'excellents rendements avec l'addition d'organométallique.

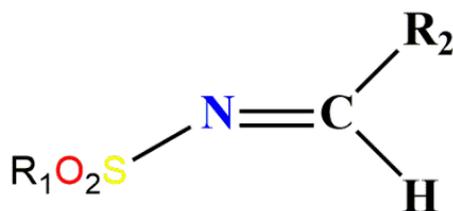


Figure 2.13 : Structure générale de N-sulfonylimine

La double liaison carbone-azote C=N du N-sulfonylimine a beaucoup attiré l'attention des chimistes comme un excellent accepteur de radicaux [71], et d'excellent précurseur pour la préparation des aziridines [72], des imidazolines [73], des N-sulfonyloxaziridines [74] qui ont une utilité d'oxydants chiraux et dans la synthèse asymétrique des dérivés de β-aminoacide [75].

II.4.3. Propriétés complexantes des bases de schiffet des N-sulfonylimines

II.4.3.1. Coordination à l'état solide

La découverte des propriétés complexantes de certaines bases de Schiff par V. P. Pfeiffer en 1931 a conféré à ces dernières une importance particulière et sans cesse grandissante, tel que le prouve la multitude de travaux dont elles font l'objet au fil du temps [76].

Les données de la littérature ont permis à titre d'exemple d'établir des complexes polymères de type ML₂ avec les métaux de la première série de transition. Selon la nature du milieu et sa température, ces complexes s'avèrent adopter différentes géométries, octaédriques, plan carrées ou même un équilibre entre les deux [77-81].

En effet, V. P. Pfeiffer et T. Tsumaki ont été les premiers à élaborer des complexes de métaux de transition avec des ligands tétradentés à pont éthyldène, usuellement appelés Salen (Figure 2.14) [82-85]. Il s'agit là du début d'une méthode de synthèse des complexes tétradentés, généralisée ultérieurement par les mêmes auteurs.

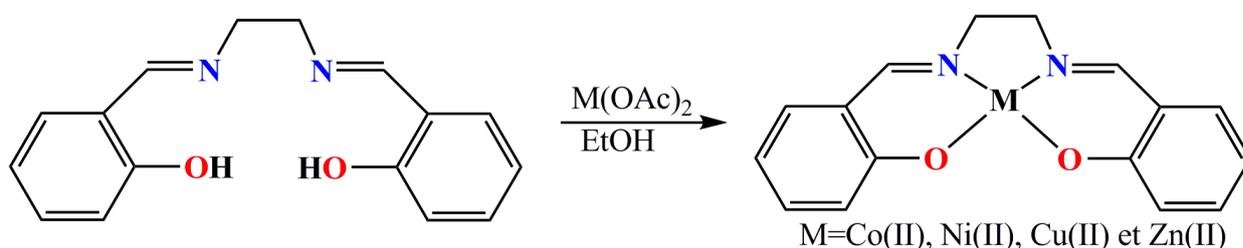


Figure 2.14 : Synthèse des premiers complexes dérivés de base de Schiff de type Salen

Les complexes de métaux de transition avec des sulfonamides de dérivé bases de Schiff donneurs d'oxygène et d'azote présentent un intérêt particulier en raison de leur capacité à

posséder des propriétés géométrique inhabituelles [86]. La Figure 2.15 présente une structure proposée des complexes métalliques à base d'un sulfonamide de dérivé bases de Schiff.

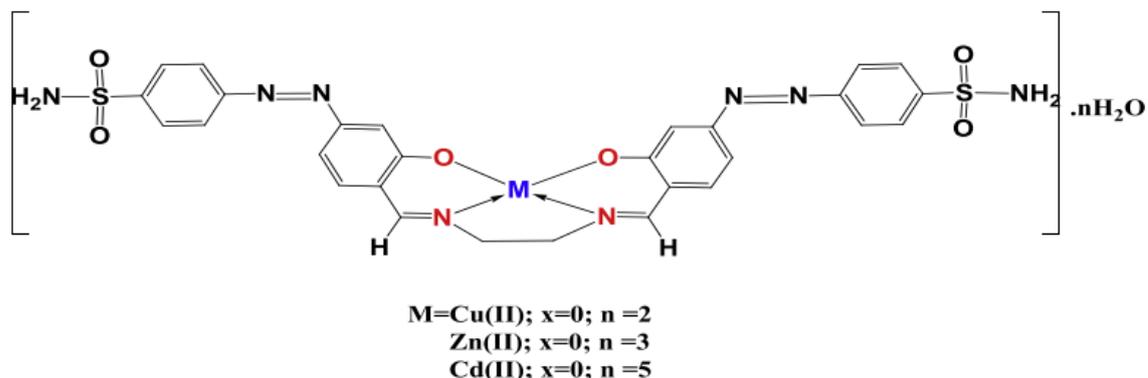


Figure 2.15 : Structure proposée de [M(N,N'-bis(5-(4-sulfanilamidophenylazosalicylidene)-ethylenediamine)] synthétisé par A.-N.M.A. Alaghaz et al [87].

En effet, les N-sulfonylimines constituent les premiers systèmes ayant fait l'objet d'études de coordination vis-à-vis de cations métalliques divers tels, le nickel(II), cuivre(II), fer(III). La structure de ces ligands s'avère d'autant plus intéressante qu'elle renferme, outre N-sulfonylimines, un groupement C=N, augmentant leur basicité et leur permettant de coordonner, avec des constantes de stabilité élevées, différentes entités métalliques, allant des métaux de la première série de transition aux métaux lourds, tels que l'uranyle ou le tungstène.

II.4.3.2. Les complexes de sulfonamides et leurs composés dérivés de la base de Schiff en biologie

Certains complexes métalliques sulfonamides ont beaucoup attiré l'attention du fait que leur activité biologique était supérieure à celle des ligands sulfonamides ou les sels métalliques [88].

Les ligands imine et imine réduite et leurs complexes métalliques sont également utilisés dans divers domaines d'application en chimie des polymères, en raison de leurs propriétés magnétiques, de leurs propriétés optiques, comportement thermique, chimie médicale, chimie des catalyseurs...etc. [89–100].

En outre, les ligands de sulfonamide de dérivé de base de Schiff et leur métal correspondant complexes se sont énormément étendus et comprennent un vaste domaine de composés organométalliques et divers aspects de la chimie bio-inorganique [55-60]. Des ligands de la base de Schiff ont été rapportés pour montrer une variété d'actions biologiques.

Depuis quelques années, on assiste à travers la littérature scientifique à un intérêt concernant les bases de Schiff qui présentent des activités biologiques spécifiques en général reliées à la présence de ce groupement fonctionnel.

La lutte contre les maladies infectieuses constitue, de nos jours, un enjeu planétaire de la plus haute importance. Les problèmes infectieux demeurent en effet des plus préoccupants, du fait du surcote hospitalier qui en découle, de l'émergence de bactéries multi-résistantes (BMR) et du taux de mortalité dont elles sont responsables. Pour cela, la recherche de nouvelles molécules dotées de propriétés antibactériennes, antifongiques et anti-inflammatoires demeure un sujet d'actualité, qui revêt une importance sans cesse grandissante avec le temps. Les composés organiques de type sulfonamide de dérivé de bases de Schiff et leurs complexes métalliques constituent de nos jours des systèmes dont l'importance et l'efficacité thérapeutique en tant qu'agents anti-viraux et anti-cancéreux demeurent avérées.

Nous citerons dans ce qui suit, quelques-unes des références bibliographiques les plus récentes, ayant porté sur l'élaboration de bases de Schiff analogues aux nôtres et sur la mise en évidence de leurs propriétés bioactives ainsi que celles de leurs complexes avec différents cations métalliques.

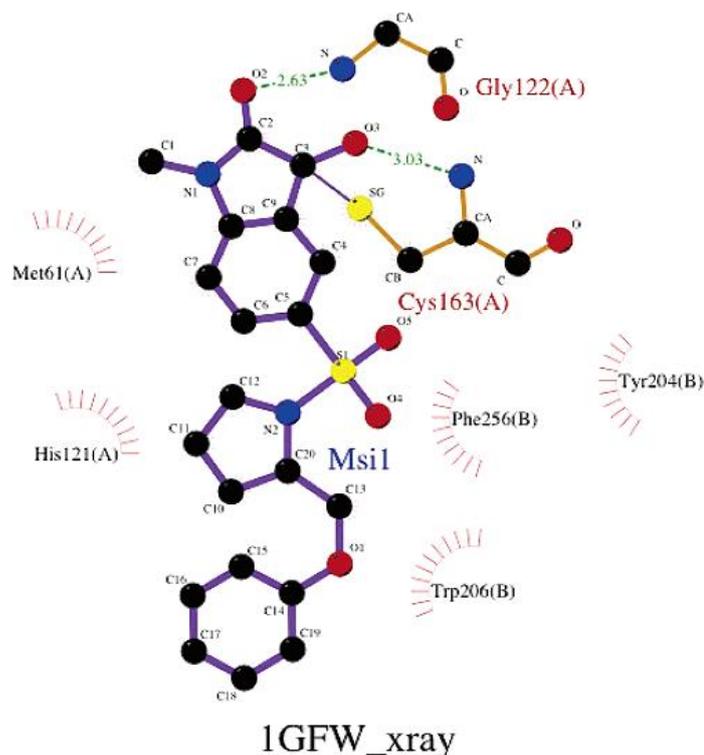


Figure 2.16 : Interactions de l'inhibiteur à base d'isatine MSI présent dans la structure cristalline 1GFW. Les liaisons hydrogène sont représentées par des lignes vertes. Les contacts hydrophobes sont représentés par des hémisphères radiaux. Les interactions de liaison ont été calculées avec le programme LigPlot.20 [101].

II.5. Conclusion

Selon les travaux présentés dans cette partie, il en ressort que l'insertion d'un ligand dans la structure d'un complexe métallique ou organométallique contribue à l'amélioration de l'activité biologique et constitue une stratégie porteuse dans cet axe de travail.

Références Bibliographiques

- [1]. L. A. Cates; “Sulfa Drugs in Handbook of Chemotherapeutic Agents, Vol. 1”, M. Verderame ed., CRC Press, Boca Raton, 1986, 1.
- [2]. W. J. Blanchflower and D. A. Rice; *J. Assoc. Anal. Chem.*, 1988, 71, 302.
- [3]. B. M. Kagan, “Antimicrobial Therapy”, W.B. Saunders, Philadelphia, 1974
- [4]. N. Littlefield; Technical Report, National Center for Toxicological Research, Jeffersons, A. R., 1988.
- [5]. P. Gelmo, *J. Prakt. Chem.*, 1908; 77: 369.
- [6]. H. Hoerlein; *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1935, 29, 313.
- [7]. G. Domagk; *Deutsche Med. Wehnschr.*, 1935, 61, 250.
- [8]. J. Trefouel, Mme. Trefouel, F. Nittie and D. Bovet ; *C. R. Soc. Biol.*, 1935, 120, 756.
- [9]. L. H. Sophian, D. L. Piper and G. H. Schneller, “The Sulfapyrimidines”, A. Colish, New York, 1952.
- [10]. H. F. Chambers and E. Jawetz; “Sulfonamides, Trimethoprim and Quinolones, in Basic and Clinical Pharmacology”, (Katzung, B.G., ed) Appleton-Lange, 1998, pp. 761-763.
- [11]. Barba-Behrens, N., Mendoza-Dial, G. & Goodgame, D. M. L. (1986). Metal complexes of the antibiotic nalidixic acid. *Znorganica Chimica Acta*. 125. 21-26.
- [12]. E. Canpolat, M. Kaya, *Russian Journal of Coordination Chemistry*, 31(2005) 790–794.
- [13]. T.H. Maren, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 16 (1976) 309–327.
- [14]. C.T. Supuran, *Nat. Rev. Drug Discovery* 7 (2008) 168–181.
- [15]. M. Ruiz, L. Perello, R. Ortiz, A. Castineiras, C. Maichlemosmer, E. Canton, *J. Inorg. Biochem.* 59 (1995) 801–810.
- [16]. A.J. Singer, L. Berrutti, S.A. McClain, *Wound Repair. Regen.* 7 (1999) 356–361.
- [17]. Antonio Mastrolorenzo, Andrea Scozzafava & Claudiu T. Supuran, *J Enzyme Inhibition*, 2000, Vol IS. pp 517-531.
- [18]. A.R. Renslo, G.W. Luehr, M.F. Gordeev, *Bioorg. Med. Chem.* 14 (2006) 4227-4240.
- [19]. T. Komine, A. Kojima, Y. Asahina, T. Saito, H. Takano, T. Shibue, Y. Fukuda, *J. Med. Chem.* 51 (2008) 6558-6562.
- [20]. Y.W. Jo, W.B. Im, J.K. Rhee, M.J. Shim, W.B. Kim, E.C. Choi, *Bioorg. Med. Chem.* 12 (2004) 5909-5915.
- [21]. F. Reck, F. Zhou, C.J. Eyermann, G. Kern, D. Carcanague, G. Ioannidis, R. Illingworth, G. Poon, M.B. Gravestock, *J. Med. Chem.* 50 (2007) 4868-4881.

- [22]. Q. Xin, H. Fan, B. Guo, H. He, S. Gao, H. Wang, Y. Huang, Y. Yang, *J. Med. Chem.* 54 (2011) 7493-7502.
- [23]. D.K. Hutchinson, *Curr. Top. Med. Chem.* 3 (2003) 1021-1042.
- [24]. R. Sood, T. Bhadauriya, M. Rao, R. Gautam, S. Malhotra, T.K. Barman, D.J. Upadhyay, *Infect. Disord. Drug Targets* 6 (2006) 343.
- [25]. J.V.N. Vara Prasad, *Curr. Opin. Microbiol.* 10 (2007) 454.
- [26]. S.J. Brickner, *Curr. Pharm. Des.* 2 (1996) 175.
- [27]. Robert, J. M. H.; Sabourin, C.; Alvarez, N.; Robert-Piessard, S.; Le Baut, G.; Le Pape, P. *Eur. J. Med. Chem.* 2003, 38, 711
- [28]. Castilla, J.; Riquez, R.; Cruz, D.; Higaki, K.; Nanba, E.; Ohno, K.; Suzuki, Y.; Diaz, Y.; Mellet, C. O.; Fernandez, J. M. G.; Castillon, S. J. *Med. Chem.* 2012, 55, 6857.
- [29]. Evans, M. J. J. *Reprod. Pert.* 62, 625–631 (1981).
- [30]. W. Hopper, D. Vera, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 19 (2009) 2487.
- [31]. E. Connor, *Primary Care Update for OB/GYN*, 5 (1998) 32.
- [32]. H. Chohan, H. Youssoufi, *Europ Jour of Med Chem*, 45(2010) 1189.
- [33]. J. Li, Y. Zhang, Y. Jiang, D. M. *Tetrahedron Lett.* 2012, 53, 3981.
- [34]. J. Lesch, *The first miracle drugs: how the sulfa drugs transformed medicine*, Oxford University Press, (2007) 51.
- [35]. D. Bovet, *Une chimie qui guérit. Histoire de la découverte des sulfamides*, Payot, (1988) 83.
- [36]. Slee AM, Wuonola MA, McRipley RJ, et al. Oxazolidinones. *Antimicrob Agents Chemother.* 1987;31(11):1791–1797. doi:10.1128/aac.31.11.1791
- [37]. M.R. Sarbachyn, C.W. Ford, *Angew. Chem. Int. Ed.* 42 (2003) 2010-2030.
- [38]. S.J. Brickner, D.K. Hutchinson, M.R. Barbachyn, P.R. Manninen, D.A. Ulanowicz, S.A. Garmon, K.C. Grega, S.K. Hendges, D.S. Toops, C.W. Ford, G.E. Zurenko, *J. Med. Chem.* 39 (1996) 673-679.
- [39]. S. Tsiodras, H.S. Gold, G. Sakoulas, G.M. Eliopoulos, C. Wennersten, L. Venkataraman, R.C. Moellering, M.J. Ferraro, *Lancet* 358 (2001) 207-208.
- [40]. F. Reck, F. Zhou, M. Girardot, G. Kern, C.J. Eyermann, N.J. Hales, R.R. Ramsay, M.B. Gravestock, *J. Med. Chem.* 48 (2005) 499-506.
- [41]. G. Poce, G. Zappia, G.C. Porretta, B. Botta, M. Biava, *Expert Opin. Ther. Pat.* 18 (2008) 97-121.
- [42]. O.A. Phillips, E.E. Udo, A.A.M. Ali, S.M. Samuel, *Eur. J. Med. Chem.* 42 (2007) 214-225.
- [43]. D. A. Evans, S. J. Miller and T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.*, 1993, 115, 6460–6461.

- [44]. S. Kanemasa, Y. Oderaotoshi, S.-i. Sakaguchi, H. Yamamoto, J. Tanaka, E. Wada and D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, 120, 3074–3088.
- [45]. D. A. Evans, J. S. Johnson and E. J. Olhava, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, 122, 1635–1649.
- [46]. C. B. Shinisha and R. B. Sunoj, *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, 132, 12319–12330.
- [47]. J. S. Johnson and D. A. Evans, *Acc. Chem. Res.*, 2000, 33, 325–335.
- [48]. D. A. Evans, C. W. Downey and J. L. Hubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, 125, 8706–8707.
- [49]. D. A. Evans, D. Seidel, M. Rueping, H. W. Lam, J. T. Shaw and C. W. Downey, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, 125, 12692–12693.
- [50]. D. A. Evans, K. A. Scheidt, J. N. Johnston and M. C. Willis, *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, 123, 4480–4491.
- [51]. K. Muniz and M. Nieger, *Chem. Commun.*, 2005, 2729–2731.
- [52]. I. Almodovar, C. H. Hoevermann, J. Streuff, M. Nieger and K. Muniz, *Eur. J. Org. Chem.*, 2006, 704–712.
- [53]. K. Gedrich, M. Heitbaum, A. Notzon, I. Senkovska, R. Froehlich, J. Getzschmann, U. Mueller, F. Glorius and S. Kaskel, *Chem.–Eur. J.*, 2011, 17, 2099–2106.
- [54]. Amrita Sarkar, Sudipta Bhattacharyya, Suman Kr Dey, Subhendu Karmakar and Arindam Mukherjee*, *New J. Chem.*, 2014, 38, 817–826.
- [55]. Chohan ZH, Supuran CT, Scozzafava A. Metalloantibiotics: synthesis and antibacterial activity of cobalt(II), copper(II), nickel(II) and zinc(II) complexes of kefzol. *J Enzyme Inhib Med Chem* 2004;19:79–84.
- [56]. Pacchiano F, Carta F, McDonald PC, Lou Y, Vullo D, Scozzafava A et al. Ureido-substituted benzenesulfonamides potently inhibit carbonic anhydrase IX and show antimetastatic activity in a model of breast cancer metastasis. *J Med Chem* 2011;54:1896–1902.
- [57]. Supuran CT. Diuretics: from classical carbonic anhydrase inhibitors to novel applications of the sulfonamides. *Curr Pharm Des* 2008;14:641–648.
- [58]. Supuran CT. Carbonic anhydrases: novel therapeutic applications for inhibitors and activators. *Nature Rev Drug Discov* 2007;8:167–181.
- [59]. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:709–728.
- [60]. Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med* 2005;352:905–917.
- [61]. Supuran CT, Casini A, Scozzafava A. Protease inhibitors of the sulfonamide type: anticancer, antiinflammatory, and antiviral agents. *Med Res Rev* 2003;23:535–558.

- [62]. Chohan ZH, Scozzafava A, Supuran CT. Synthesis of biologically active Co(II), Cu(II), Ni(II) and Zn(II) complexes of symmetrically 1,10-disubstituted ferrocene-derived compounds. *Synth React Inorg Met-Org Chem* 2003;33:241.
- [63]. Castillo-Blum SE, Barba-Behrens N. Coordination Chemistry of Some Biologically Active Ligands. *Coord Chem Rev* 2000;196:3–30.
- [64]. H. Schiff, *Ann. Chem.*, 131, 118, (1864).
- [65]. L. LEKHA. these de doctorat en chemie. B.S. Abdur Rahman University Vandalur, Chennai – 600 048. India. 2014 pp 4.
- [66]. Trost, B.; Marrs, C. J. *Org. Chem.* 1991, 56, 6468.
- [67]. Georg, G. I.; Harriman, G. C. B.; Peterson, S. C. A. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 7366.
- [68]. Chemla, F.; Hebbe, V.; Normant, J. F. *Synthesis*, 2000, 77.
- [69]. Ruano, J. L. G.; Alemán, J.; Cid, M. B.; Parra, A. *Org. Lett.* 2005, 7, 179.
- [70]. Hayashi, T.; Kishi, E.; Soloshonok, V. A.; Uozumi, Y. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 4969.
- [71]. (a) Shirai, A.; Miyata, O.; Tohnai, N.; Miyata, M.; Procter, D. J.; Sucunza, D.; Naito, T. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 4464; (b) Portela-Cubillo, F.; Scott, J. S.; Walton, J. C. *Chem. Commun.* 2008, 2935; (c) Friestad, G. K.; Mathies, A. K. *Tetrahedron.* 2007, 63, 9373; (d) Friestad, G. K.; Jiang, T.; Mathies, A. K. *Tetrahedron.* 2007, 63, 3964; (e) Kitamura, M.; Narasaka, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 2008, 81, 539; (f) Miyata, O.; Shirai, A.; Yoshino, S.; Nakabayashi, T.; Takeda, Y.; Kiguchi, T.; Fukumoto, D.; Ueda, M.; Naito, T. *Tetrahedron.* 2007, 63, 10092; (g) Tojino, M.; Otsuka, N.; Fukuyama, T.; Matsubara, H.; Ryu, I. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 7712; (h) Miyata, O.; Shirai, A.; Yoshino, S.; Takeda, Y.; Sugiura, M.; Naito, T. *Synlett.* 2006, 893.
- [72]. Zhou, Y.-G.; Li, A.-H.; Hou, X.-L.; Dai, L.-X. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 7225.Z
- [73]. Zhang, Z. W.; Lu, G.; Chen, M. M.; Lin, N.; Li, Y. B.; Hayashi, T.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron. Asym.* 2010, 21,1715.hou, X.-T.; Lin, 6 2541.
- [74]. Zhou, X. T.; Lin, Y. R.; Dai, L. X.; Sun, J.; Xia, L. J.; Tang, M. H. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 1331.
- [75]. (a) Cordova, A. *Acc. Chem. Res.* 2004, 37, 102; (b) Friestad, G. K.; Mathies, A. K. *Tetrahedron.* 2007, 63,
- [76]. V. P. PFEIFFER, E. BUCHHOLZ et O. BAUER, *J. Prakt. Chem.*, 129, 163 (1931).
- [77]. R. H. HOLM et K. SWAMINATHAN, *Inorg. Chem.*, 1, 599 (1962).
- [78]. L. SACCONI et M. CIAMPOLINI, *J. Amer. Soc.*, 85, 1750 (1963).
- [79]. E. A. LALANCETTE, D. R. EATON, R. E. BENSON et W. D. PHILLIPS, *J. Amer. Chem. Soc.*, 85, 3968 (1962).

- [80]. N. SHORI, Y.DUTT et R. P. SINGH, J. Inorg. Nucl. Chem., 34,2007 (1972).
- [81]. A. SYAML et M. MAURYA, Transition Met., 11, 172 (1986).
- [82]. V. P. PFEIFFER B. LUBBE et T. TSUMAKI. Ann. chim., 503, 85 (1933).
- [83]. V.P. PFEIFFER, T. HESSE, H. PFITZER, W. SCHOL et H.THIELERT, J. Prakt. Chem., 149, 217 (1937).
- [84]. V. P. PFEIFFER, W. CHRISTILEIT, T. HESSE, H. PFITZER, et H. THIELERT, J. Prakt. Chem., 150, 261 (1938).
- [85]. T. TSUMAKI, Bull. Chem. Soc. Jpn., 13, 252 (1938)
- [86]. A. Golcu, M. Tumer, H. Demirelli, R.A. Wheatley, Inorg. Chim. Acta 358 (2005) 1785–1797.
- [87]. A.-N.M.A. Alaghaz, Mohamed E. Zayed b, Suliman A. Alharbi, Journal of Molecular Structure 1084 (2015) 36–45.
- [88]. Hamit Alyar a, Saliha Alyar b,†, Arslan Ünal c, Neslihan Özbek d, Ertan Sahin e, Nurcan Karacan f Journal of Molecular Structure 1028 (2012) 116–125
- [89]. L.-Y. Kong, Z.-W. Li, T. Okamura, G.-H. Ma, Q. Chu, H.-F. Zhu, S.-H. Tang, W.-Y. Sun, N. Ueyama, Chem. Phys. Lett. 416 (2005) 176–181.
- [90]. L. Jia, N. Tang, J.J. Vittal, Inorg. Chim. Acta 362 (2009) 2525–2528.
- [91]. F. Thomas, H. Arora, C. Philouze, O. Jarjaves, Inorg. Chim. Acta 363 (2010) 3122–3130.
- [92]. R. Singh, A. Banerjee, K.K. Rajak, Inorg. Chim. Acta 363 (2010) 3131–3138.
- [93]. R. Ganguly, B. Sreenivasulu, J.J. Vittal, Coord. Chem. Rev. 252 (2008) 1027–1050.
- [94]. S. Chattopadhyay, M.S. Ray, S. Chaudhuri, G. Mukhopadhyay, G. Bocelli, A. Cantoni, et al., Inorg. Chim. Acta 359 (2006) 1367–1375.
- [95]. A. Biswas, M.G.B. Drew, J. Ribas, C. Diaz, A. Ghosh, Inorg. Chim. Acta 379 (2011) 28–33.
- [96]. S.-M. Ying, Inorg. Chim. Acta 387 (2012) 366–372.
- [97]. S. Brooker, S.S. Iremonger, G.P. Plieger, Polyhedron 22 (2003) 665–671.
- [98]. V.K. Muppidi, S. Pal, Eur. J. Inorg. Chem. 14 (2006) 2871–2877.
- [99]. B. Sreenivasulu, M. Vetrichelvan, F. Zhao, S. Gao, J.J. Vittal, Eur. J. Inorg. Chem. 22 (2005) 4635–4645.
- [100]. L.-Y. Wang, X.-G. Ran, D.-R. Cao, J. Hao, J. Coord. Chem. 64 (2011) 3245–3254.
- [101]. Wallace, A. C.; Laskowski, R. A.; Thornton, J. M. LIGPLOT: A Program to generate schematic diagrams of protein – ligand interactions. Protein Eng. 1995, 8, 127-124.

Chapitre III

Etudes théoriques

III.1. Introduction

La modélisation moléculaire est un outil destiné aux chercheurs préoccupés par la structure et la réactivité des molécules. La connaissance de la structure des édifices moléculaires permet de comprendre le résultat d'une transformation physique, chimique ou biologique ou encore de prévoir de telles transformations.

Dans ce chapitre nous avons présenté les méthodes théoriques DFT permettant l'étude des géométries et de la réactivité de nos molécules, et aussi le principe général du Docking moléculaire pour interpréter les interactions intermoléculaires Ligands-récepteur protéique par docking moléculaire.

III.2. Modélisation moléculaire

La recherche et la synthèse de nouveaux composés chimiques sont aujourd'hui souvent associées à une étude par modélisation moléculaire. La modélisation moléculaire est une technique permettant, non seulement de représenter les propriétés et les réactions chimiques mais aussi de manipuler les modèles des structures en deux ou trois dimensions.

La modélisation moléculaire implique l'utilisation des méthodes de calcul théoriques (mécanique moléculaire, dynamique moléculaire, mécanique quantique *ab-initio* ou semi-empirique,...) permettant de déterminer la représentation graphique en 2D ou 3D de la géométrie ou de la configuration des atomes d'une molécule, et d'évaluer les propriétés physico-chimiques de la molécule étudiée.

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 (pour expliquer les résultats enzymatiques).

III.2.1. Les méthodes de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)

La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) se distingue des méthodes *ab initio* basées sur les équations HF car elle s'appuie sur la notion de densité électronique $\rho(\mathbf{r})$ et non sur celle de fonction d'onde multiélectronique. Cette approche est basée sur deux théorèmes dus à Hohenberg et Kohn [1].

Le premier stipule que "*l'énergie totale d'un système dans son état fondamental ne dépend que de sa seule densité électronique $\rho(\mathbf{r})$* " (l'énergie est donc une fonctionnelle de la densité électronique). Toute propriété de l'état fondamental, dont l'énergie, peut s'écrire comme une fonctionnelle de la densité électronique.

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

Le second théorème est l'analogie du principe variationnel appliqué à la densité et montre que la densité est stationnaire pour l'état fondamental.

III.2.1.1. Les types de fonctionnelles existent

- Les fonctionnelles locales (*LDA*) qui dépendent uniquement de la densité électronique en chaque point du système et négligent toute influence de l'inhomogénéité du système. Cette approximation est correcte lorsque la densité varie suffisamment lentement. Ces fonctionnelles (S [2], $X\alpha$ [2], VWN [3]) ne sont plus utilisées à présent de façon régulière.
- Les fonctionnelles à correction de gradient (*GGA*) qui introduisent dans leur expression le gradient de la densité permettent de tenir compte de l'inhomogénéité de la distribution électronique. Les fonctionnelles les plus employées sont : Becke88 [4], PW91 [5], P86 [6] et LYP [7].
- Les fonctionnelles hybrides *HF-DFT*, apparues récemment, qui incluent pour l'énergie d'échange un mélange Hartree-Fock et DFT tandis que l'énergie de corrélation reste purement DFT. Ces fonctionnelles apparaissent comme étant les plus fiables du moment.

a) La fonctionnelle B3LYP [8]

B3LYP représente la fonctionnelle hybride la plus populaire de la chimie computationnelle. Elle a été introduite par l'équipe de Becke en 1993 [9]. La particularité de cette fonctionnelle est de présenter une combinaison linéaire entre des fonctionnelles d'échange-corrélation GGA et de l'échange Hartree-Fock. L'énergie d'échange calculée par cette méthode est composée de 80% de DFT et de 20% de HF. L'énergie totale d'échange corrélation peut être représentée par l'équation suivante :

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

Les indices x et c désignent l'énergie d'échange et de corrélation respectivement. LDA et GGA désignent les termes énergétiques calculés par la DFT. HF désigne la contribution calculée par la théorie HF. a_0 , a_x et a_c sont des coefficients constants définis empiriquement fixant le poids de chaque terme (0.2 ; 0.72 et 0.81 respectivement).

Néanmoins, cette méthode présente quelques limitations telles que la sous-estimation des hauteurs de barrières énergétiques [10] et l'absence de prise en compte des interactions non-covalentes : la B3LYP est incapable de décrire des liaisons de Van Der Waals pour les composés liés par des interactions de portée moyenne. Malgré ces problèmes, cette fonctionnelle reste la

base de calculs pour la plupart des composés chimiques et l'outil le plus utilisé en modélisation moléculaire.

b) La fonctionnelle B2PLYP

Les fonctionnelles de densité double hybride (E_{xc}^{DHDF}) [11] sont considérées comme des méthodes de DFT «à rang supérieur» comparées aux fonctionnelles hybrides et méta-GGA. Ils mélangent un échange DFT standard (E_x^{DFT}) et une corrélation (E_c^{DFT}) avec un échange HF (E_x^{HF}) et une contribution supplémentaire à la théorie de la perturbation du second ordre (E_c^{PT2}) :

$$E_{xc}^{DHDF} = (1 - a_x) E_x^{DFT} + a_x E_x^{HF} + (1 - a_c) E_c^{DFT} + a_c E_c^{PT2} \quad (\text{III.3})$$

La contribution E_c^{PT2} est obtenue par un terme de perturbation de Møller-Plesset (MP2) basé sur les orbitales de Kohn-Sham optimisées de manière auto-cohérente par rapport aux trois premiers termes :

$$E_c^{PT2} = \frac{1}{4} \sum_{ia} \sum_{jb} \frac{[(ia/jb) - (ib/ja)]^2}{e_i + e_j - e_a - e_b} \quad (\text{III.4})$$

L'exemple archétypal est la fonctionnelle B2-PLYP [12] qui utilise les fonctionnelles B88 et LYP pour l'échange et la corrélation, en mélangeant l'échange HF ($\alpha_X = 0,53$) et la correction de perturbation ($\alpha_C = 0,27$). Le pourcentage d'échange HF dans les DHDF est généralement considérablement plus élevé que dans la plupart des fonctionnelles hybrides standards. Les E_{xc}^{DHDF} ont montré des performances robustes et avec des résultats généralement supérieurs à ceux d'autres méthodes de DFT dans de nombreux tests impliquant différents types d'énergétique [11,13–17]. Les études impliquant des systèmes à couplage d'échange sont relativement rares. Schwabe et Grimme [18] ont évalué la DFT double hybride sur un ensemble de composés organiques et quelques complexes de cuivre simples [19], confirmant ainsi la bonne performance de la méthode. Rajaraman et ses collaborateurs [20] ont rapporté que la fonctionnalité B2-PLYP 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. Vogiatzis et al. [21] ont également signalé que B2-PLYP fonctionnait bien dans l'approche BS-DFT pour les complexes à aubes dinucléaires, mais ils ont également noté qu'il était inférieur à B3LYP dans le cas d'un système à trichrome [21].

c) La DFT-D3

La méthode DFT-D3 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.

III.2.1.2. Méthodes de la théorie de la fonctionnelle de la densité dépendante du temps (TD-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 [1] de la DFT, le théorème de Runge-Gross [22] établit une relation directe entre la densité électronique dépendante du temps et le potentiel dépendant du temps $v[\rho(\mathbf{r}, t)]$; 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 [23]. 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 $\rho(\mathbf{r}, t)$.

$$\rho(\mathbf{r}, t) = \rho_s(\mathbf{r}, t) = \sum_i^N |\Phi_i(\mathbf{r}, t)|^2 \quad (\text{III.5})$$

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

$$E[\rho(\mathbf{r}, t)] = T_s[\rho(\mathbf{r}, t)] + \int v_{\text{eff}}[\rho(\mathbf{r}, t)]\rho(\mathbf{r}, t)d\mathbf{r} \quad (\text{III.6})$$

$$v_{\text{eff}}[\rho(\mathbf{r}, t)] = v_{\text{ne}}(\mathbf{r}, t) + \int \frac{\rho(\mathbf{r}', t)}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}' + \frac{\partial E_{\text{xc}}[\rho]}{\partial \rho(\mathbf{r}, t)} \quad (\text{III.7})$$

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

$$[T_s + v_{\text{eff}}]\Psi_i(\mathbf{r}, t) = i \frac{\partial \Psi_i(\mathbf{r}, t)}{\partial t} \quad (\text{III.8})$$

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 à 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 [24, 25]. 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.2.1.3. Solvation

La majorité des réactions chimiques et biologiques ont lieu en solution et les effets dus au solvant peuvent être très importants. Celui-ci influe directement sur les interactions non liantes et sa présence peut être simulée de deux manières : en introduisant effectivement les molécules de solvant dans le système étudié (solvant explicite) ou bien en mimant sa présence implicitement dans les calculs de la fonction d'énergie (solvant implicite).

III.2.1.4. L'analyse Orbitale 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 [26]. 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) résultants 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 un 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 [26] a proposé l'analyse NBO dont la procédure se déroule en trois étapes. La première étape consiste à diagonaliser la matrice densité d'ordre un 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'orbitaux naturels 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 $\geq 1, 90$, 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) :

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

$$\sigma_{AB}^* = c_B h_A + c_A h_B \quad (\text{III.10})$$

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

Une analyse perturbative des interactions "donneur-accepteur", appelée "analyse perturbative au second-ordre" est effectuée entre les NBO occupées et vacantes. Elle mesure le transfert d'énergie engendré par la combinaison d'une NBO occupée (i d'énergie E_i) et d'une NBO vacante (j d'énergie E_j) en prenant en compte l'élément hors-diagonal de la matrice de Fock $F(i; j)$ ainsi que l'occupation q_i de la NBO i :

$$E_2 = \Delta E_{ij} = q_i \frac{(F_{(i,j)}^2)}{E_j - E_i} \quad (\text{III.11})$$

Les avantages de la théorie NBO

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

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

III.2.1.5. Les descripteurs de réactivité globale et les indices de Fukui

Les paramètres de la réactivité globale sont utilisés pour reconnaître le lien entre la structure, la stabilité et la réactivité chimique globale de toutes les molécules. Ces paramètres sont utilisés

dans la progression des relations quantitatives structure – propriété, structure – activité et structure – toxicité. Et il est bien connu qu'il existe une relation entre aromaticité et dureté [27]. Dans les recherches actuelles, nous avons utilisé la DFT qui fournit des éclaircissements sur les perceptions universelles significatives de la stabilité et de la réactivité de la structure moléculaire [28]. Actuellement, les descripteurs de réactivité chimique globaux tels que la dureté (η), le potentiel chimique (μ), la douceur (S), l'électronégativité (χ) et l'indice d'électrophilicité (ω) du composé du titre ont été calculés à l'aide des valeurs EHOMO et ELUMO sous forme d'ionisation potentiel (I) et affinité électronique (A) respectivement. Ces paramètres du composé indiqué ont été calculés comme suit : En utilisant le théorème de Koopman [29] pour les molécules à enveloppe fermée, la dureté chimique de toute molécule peut être calculée par la relation suivante.

$$\eta = \frac{I - A}{2} \quad (\text{III.12})$$

Le potentiel chimique calculé par :

$$\mu = -\left(\frac{I + A}{2}\right) \quad (\text{III.13})$$

Le softness calculé par :

$$S = \frac{1}{2\eta} \quad (\text{III.14})$$

L'électronégativité calculé par :

$$\chi = \left(\frac{I + A}{2}\right) \quad (\text{III.15})$$

L'électrophilicité calculé par :

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (\text{III.16})$$

Des paramètres de réactivité locaux sont nécessaires pour différencier différents sites réactifs d'une molécule. Parr et Yang ont montré que chez les espèces chimiques, les sites avec les valeurs les plus élevées de la fonction de Fukui ($f(r)$) sont ceux avec une réactivité plus élevée. La fonction de Fukui est définie comme [30] :

$$f(r) = \left[\frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right]_v \quad (\text{III.17})$$

Où $f(r)$ est la densité électronique, N le nombre d'électrons et v le potentiel externe exercé par le noyau. La fonction de Fukui est un descripteur de réactivité local qui indique les régions préférées où une espèce chimique va changer de densité lorsque le nombre d'électrons est modifié. Par conséquent, il indique la propension de la densité électronique à se déformer à une position donnée lors de l'acceptation ou du don d'électrons [31-32]. Pour étudier la réactivité au niveau atomique, il convient d'utiliser un moyen plus pratique de calculer les fonctions $f(r)$ à résolution atomique, les fonctions de Fukui à atome condensé. Pour un atome k dans une molécule :

$$\begin{aligned} f_k^+ &= q_k(N+1) - q_k(N) \\ f_k^- &= q_k(N) - q_k(N-1) \\ f_k^0 &= \frac{1}{2} [q_k(N+1) - q_k(N-1)] \end{aligned} \quad (\text{III.18})$$

Où f_k^+ , f_k^- et f_k^0 sont respectivement des attaques nucléophiles, électrophiles ou radicales et q_k est la population électronique de l'atome k de la molécule considérée évaluée à partir de l'analyse de population de Mulliken. La plus grande valeur de la fonction Fukui implique la plus grande réactivité du site correspondant [33].

III.2.1.6. 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 [34-39]. 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 [40].

III.2.1.7. Propriétés optiques non linéaires (NLO)

Les matériaux à forte réponse d'optique non linéaire (NLO) sont très utiles dans les dispositifs optoélectroniques, et l'optique non linéaire trouve de grandes applications dans les technologies de l'information et dans d'autres industries [41]. Les matériaux NLO ont également une large gamme d'applications pour les dispositifs de communication photonique et de mémoire numérique, la défense nationale et l'industrie pharmaceutique [42]. Les composés ayant des groupes donneurs d'électrons et accepteurs d'électrons avec un système à conjugaison π peuvent être considérés comme des candidats puissants pour de telles applications, car l'augmentation de la conjugaison dans la molécule entraîne une modification des propriétés NLO lorsque les propriétés NLO d'une molécule sont liées au fossé énergétique entre HOMO et LUMO. La valeur des paramètres ci-dessus de tous les composés a été simulée au niveau théorique de B3LYP / 6-311++G (d, p) avec les calculs supplémentaires calculés en utilisant les équations suivantes :

Le moment dipolaire a été calculé par :

$$\mu_{tot} = (\mu_x^2 + \mu_y^2 + \mu_z^2)^{1/2} \quad (\text{III.19})$$

La polarisabilité totale a été calculée par :

$$\alpha_{tot} = \frac{1}{3}(\alpha_{xx} + \alpha_{yy} + \alpha_{zz}) \quad (\text{III.20})$$

L'anisotropie de la polarisabilité a été calculée par :

$$\Delta\alpha = \frac{1}{\sqrt{2}} \sqrt{[(\alpha_{xx} - \alpha_{yy})^2 + (\alpha_{yy} - \alpha_{zz})^2 + (\alpha_{zz} - \alpha_{xx})^2 + 6\alpha_{xz}^2]} \quad (\text{III.21})$$

Les composants de la première hyper polarisabilité peuvent être calculés par :

$$\beta_i = \beta_{iii} + \sum_{i \neq j} \left[\frac{(\beta_{ijj} + 2\beta_{jii})}{3} \right] \quad (\text{III.22})$$

En utilisant les composantes x, y, z, la magnitude de la première hyperpolarisabilité (β_{tot}) peut être calculée comme suit :

$$\beta_{tot} = \sqrt{(\beta_x^2 + \beta_y^2 + \beta_z^2)} \quad (\text{III.23})$$

Où β_x , β_y et β_z sont $\beta_x = (\beta_{xxx} + \beta_{xxy} + \beta_{xyy})$, $\beta_y = (\beta_{yyy} + \beta_{yyx} + \beta_{yxy})$, $\beta_z = (\beta_{zzz} + \beta_{zzx} + \beta_{zxx})$.

Par conséquent, l'équation finale pour la magnitude du premier calcul total de l'hyperpolarisabilité statique totale est donnée par :

$$\beta_{\text{tot}} = [(\beta_{\text{xxx}} + \beta_{\text{xyy}} + \beta_{\text{xzz}})^2 + (\beta_{\text{yyy}} + \beta_{\text{yzz}} + \beta_{\text{yxx}})^2 + (\beta_{\text{zzz}} + \beta_{\text{zxx}} + \beta_{\text{zyy}})^2]^{1/2} \quad (\text{III.24})$$

III.2.1.8. Choix des méthodes de calcul

Les calculs de la modélisation moléculaire ont été effectués au moyen du logiciel GAUSSIAN 09 [43]. Avec le même ensemble de bases 6-311 ++ g (d, p), les calculs ont été effectués au niveau DFT en utilisant quatre fonctionnelles d'échange : la fonctionnelle hybride (méthode hybride à trois paramètres de Becke et fonctionnelle B3LYP de corrélation Lee – Yang – Parr) [44], le double hybride (B2PLYP [45]) et leurs versions de dispersion Grimme : B3LYP-D3 (BJ) et B2PLYP-D3 respectivement.

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 [46,47] a été effectué au même niveau théorique, le méthanol a été utilisé comme solvant et le modèle de type polarisable en continu CPCM [48] 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 [49].

III.3. Docking moléculaire

Le docking moléculaire consiste à déterminer la position relative de deux molécules (un ligand et un récepteur). La structure obtenue confère les propriétés à l'ensemble (le complexe) ainsi formé. Par exemple, la recherche de bonne structure est cruciale dans la conception de nouveau médicament. Ou encore, selon l'association de 2 protéines, le signal déclenché lors de leur association peut être différent. D'un point de vue informatique, la prédiction de structure se traduit par un problème d'optimisation. A chaque position relative possible est associé une énergie (également appelée score, fitness, etc.). La structure la plus probable est alors celle qui minimise cette énergie.

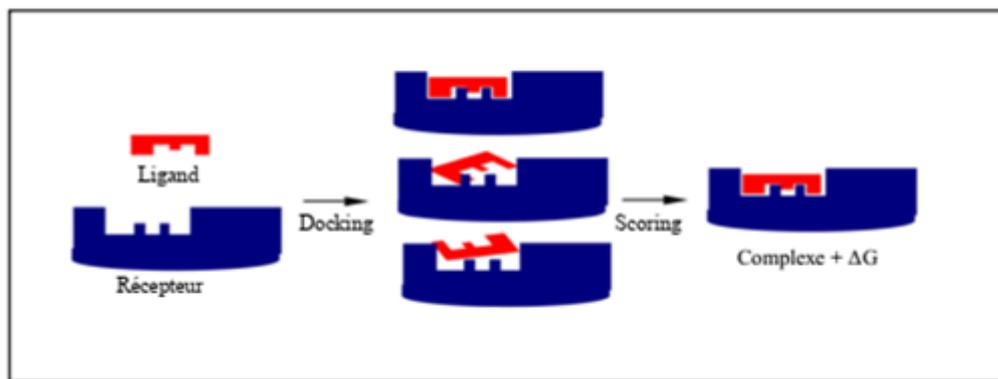


Figure 3.1 : Principe générale d'un programme de docking.

Les interactions protéine-protéine et protéine-ligand jouent un rôle clé dans l'organisation des systèmes biologiques. Elles permettent la régulation de certains processus biologiques [50] ainsi que la transmission des signaux ou encore la catalyse de diverses réactions biochimiques. Connaître la façon dont les protéines interagissent avec d'autres entités biochimiques est une étape essentielle en vue de comprendre les processus biologiques dans lesquels elles sont impliquées. Le développement d'approches prédictives ouvre la voie à la conception assistée par ordinateur de systèmes protéiniques aux propriétés modifiées et présente donc un intérêt indéniable pour la recherche et l'industrie pharmaceutique et médicale.

Dans le domaine de la chimie théorique, le docking moléculaire est une méthode qui prédit la conformation (position et orientation relatives) la plus favorable de deux molécules en interaction et formant un complexe stable. La connaissance de cette conformation préférentielle permet par la suite l'estimation de la force d'association (affinité de liaison) entre ces deux molécules. Cependant, chaque programme de docking diffère par rapport aux autres par son algorithme d'échantillonnage, sa manière de manipuler la flexibilité du ligand et de la protéine ainsi que sa fonction d'évaluation des complexes. Il existe deux grands types de docking moléculaire. Le docking rigide consiste à obtenir la conformation préférentielle d'un système protéine-ligand en considérant que chacune des deux molécules conserve une géométrie interne fixe. Dans ce cas, la relaxation de la géométrie interne de chaque entité, en interaction dans le complexe, n'est pas prise en compte [50]. Actuellement cette approche est utilisée dans le docking protéine-protéine. L'approche la plus récente dans le traitement de la flexibilité, considère la cible protéique comme corps rigide tandis que le ligand est flexible. En effet elle représente l'approche la plus utilisée dans la plupart des logiciels ou programmes de docking. Néanmoins, celle-ci reste approximative, du fait que le récepteur ne doit pas être

considéré comme corps rigide (au moins la flexibilité du site d'interaction doit être prise en compte).

III.3.1. Principe général Docking moléculaire protéine/ligand

Le docking (amarrage) moléculaire est une méthode empirique qui permet de prédire l'affinité entre deux molécules. Il est généralement utilisé pour prédire l'affinité d'un ligand pour une protéine, entre autre, la position et l'orientation la plus favorable pour un ligand venant en interaction avec une protéine cible. Cet outil est actuellement très sollicité dans la recherche de nouvelles molécules à visée thérapeutique. Il est utilisé pour faire des criblages très rapides et peu coûteux afin d'identifier une molécule pouvant avoir une forte activité sur une protéine cible ou au contraire d'identifier la cible d'une molécule ayant des activités biologiques intéressantes. D'autres parts, lorsque la structure tridimensionnelle d'une protéine cible est définie, le docking permet de mettre en évidence les régions et les résidus à explorer pour optimiser l'affinité d'un ligand avec cette cible. Ainsi, il est également utilisé pour optimiser la sélectivité d'une molécule entre deux ou plusieurs protéines. Le principe général est, considérant une cible de géométrie donnée, d'essayer de placer le ligand en interaction avec la protéine de la façon la plus favorable possible. Lors du docking, la protéine cible est généralement figée alors qu'une certaine flexibilité est attribuée au ligand (angle de torsion). Il existe de nombreux logiciels de docking, qu'on peut répartir en deux catégories selon la méthode utilisée : la simulation de trajectoire et l'ajustement de fragments. A partir d'une position initiale aléatoire, la simulation de trajectoire consiste à explorer plusieurs positions (avec différentes conformations du ligand) par évaluation de l'énergie d'interaction ligand/protéine. La meilleure position est celle qui est la plus basse en énergie, donc correspond au complexe ligand/protéine le plus stable. La seconde approche, ajustement de fragments, est basée sur la complémentarité des formes. Dans cette méthode, le ligand est décomposé en plusieurs fragments puis reconstruit dans le site actif, en essayant de faire correspondre les géométries et les fonctions chimiques. Cette méthode est beaucoup plus rapide que la simulation de trajectoire et permet généralement le criblage rapide de vastes bibliothèques de molécules. La méthode par simulation de trajectoire est plus lente mais prend mieux en compte la flexibilité du ligand et permet l'exploration de régions plus vastes. Compte tenu des avantages et inconvénients de chaque méthode, deux logiciels seront utilisés dans cette thèse : AUTODOCK 3.05 (la simulation de trajectoire), pour la validation du modèle construit par homologie de séquence et GOLD (ajustement de fragments), pour les études de prédiction.

III.3.2. Docking avec AUTODOCK

L'interaction ligand/protéine est évaluée en suivant plusieurs étapes.

III.3.2.1. Préparation des sources :

Il s'agit de vérifier et d'affiner la structure du ligand et de la cible (protéine) avant de les sauvegarder au bon format mol2. Tous les atomes d'hydrogène du ligand sont présents, alors que seuls les hydrogènes essentiels (polaires) de la cible ne sont gardés. Les charges partielles sont assignées par la méthode qui convient (Gasteiger pour le ligand et KOLL UNI pour la cible). Cette étape est effectuée avec le logiciel SYBYL et son module BIOPOLYMER. Le fichier cible.mol2 est converti en format *pdbq* puis *pdbqt* avec le module *convpdbq* d'AUTODOCK dans lesquels on trouve les charges et paramètres de solvation des atomes de la cible. Pour le ligand.mol2, on définit avec le module *deftors* d'AUTODOCK les pivots qui sont en libre rotation durant la simulation et on génère le fichier *ligand.pdbq*.

III.3.2.2. Génération d'une boîte contenant la grille et calcul des grilles de potentiels :

Les deux fichiers *ligand.pdbqt* et *cible.pdbqt* ayant des coordonnées spatiales différentes, on rapproche le ligand de la cible (site catalytique). Une boîte contenant une grille est définie autour de la cible (*cible.pdbqt*), qui correspond à la région où peut s'amarrer le ligand (*ligand.pdbqt*). Cette boîte est généralement centrée sur le ligand et ses dimensions doivent être éditées afin de l'ajuster au mieux à la région de la cible qu'on souhaite étudier (site catalytique). Elle est générée par AUTODOCK et visualisée sur SYBYL (Figure 3.2). Pour chaque type d'atome présent dans le ligand (C, O, N...), le programme AUTOGRID de AUTODOCK calcule l'énergie d'interaction avec la cible lorsqu'il est placé en un point donné de la grille. Cette évaluation est répétée pour chaque type d'atome et chaque point de la grille. Le but est d'évaluer très rapidement l'énergie pour les différentes configurations du ligand.

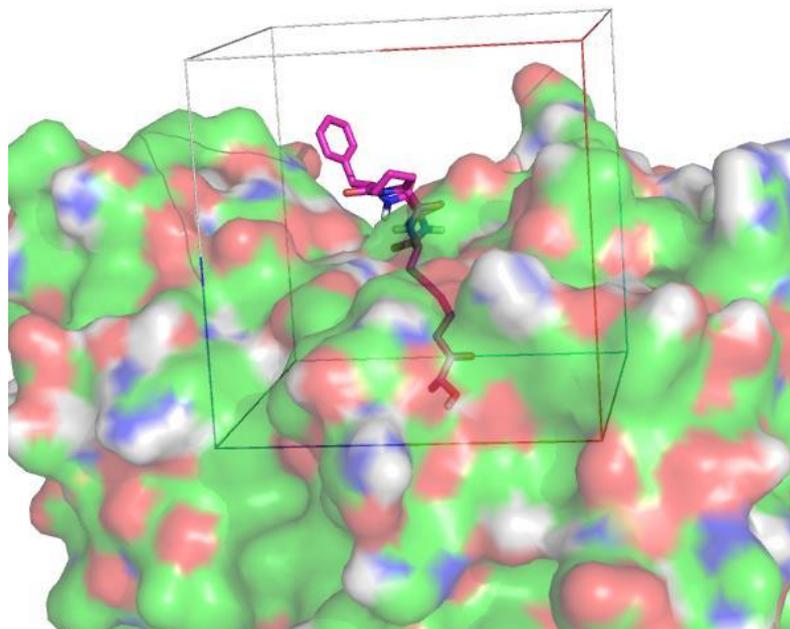


Figure 3.2 : Une boîte contenant la grille par docking moléculaire avec AUTODOCK

III.3.2.3. Génération des paramètres de recherche :

On génère le fichier *ligand.cible.dpf* à partir du *ligand.pdbq* et *cible.pdbqs*. Ce fichier qui contient les paramètres de recherche est par la suite édité pour ajuster les paramètres tels que le nombre de conformations générés, la précision de recherche et bien d'autres.

III.3.2.4. Recherche et propositions de solutions par AUTODOCK :

Le programme procède à la recherche du complexe ligand/cible le plus favorable en déplaçant et en changeant la conformation du ligand. La recherche est faite via un algorithme génétique qui permet de générer des configurations et positions du ligand rapidement. A chaque configuration, l'énergie d'interaction est évaluée en mécanique moléculaire avec un champ de force spécifique à AUTODOCK et en utilisant la grille calculée précédemment.

III.3.2.5. Analyse de résultats :

A la fin du docking, un fichier *ligand.cible.dlg* est généré. Il contient des histogrammes (ou clusters) regroupant les solutions proposées par similitude et les classe par énergies croissantes (Figure 3.3). 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.

On peut ensuite extraire les coordonnées des solutions trouvées pour les visualiser avec des logiciels de visualisation (VMD, PYMOL, SYBYL et d'autres).

Cluster Rank	Lowest Docked Energy	Run	Mean Docked Energy	Num in Clus	Histogram						
					5	10	15	20	25	30	35
1	-12.33	126	-10.30	19	#####						
2	-11.58	76	-10.52	4	####						
3	-11.05	147	-9.93	46	#####						
4	-11.01	188	-9.66	12	#####						
5	-10.95	50	-10.95	1	#						
6	-10.21	156	-10.21	1	#						
7	-10.10	104	-10.10	1	#						
8	-9.92	38	-9.02	2	##						
9	-9.69	166	-9.17	7	#####						
10	-9.61	27	-8.97	6	#####						

Figure 3.3 : Résultat de docking : Histogramme par Docking moléculaire avec AUTODOCK

III.3.3. Docking avec GOLD :

GOLD (Genetic Optimisation for Ligand Docking) est un logiciel de docking basé sur la complémentarité de forme et il est généralement utilisé pour le docking de petites molécules organiques dans le site catalytique d'une protéine. En comparaison à AUTODOCK, GOLD est plus rapide et très simple d'utilisation. Le logiciel est fourni sous forme d'un ensemble de programme (HERMES) pour la visualisation et la manipulation des structures. Pour faire un docking, on ouvre HERMES et on rentre dans le programme GOLD. La première étape consiste à charger la protéine cible sous format mol2 et de vérifier que tous les atomes d'hydrogène sont présents. On définit ensuite une région à étudier autour de la cible, qui correspond au site catalytique de la protéine. Dans la deuxième étape, comme pour la cible, on charge le ligand sous format mol2 et on vérifie que tous les atomes d'hydrogène sont présents. A cette étape, on définit le nombre de cycle (GA runs) qui correspond au nombre de solutions générées à la fin du docking. Contrairement à la cible qui est figée, on attribue une certaine flexibilité au ligand. La troisième étape consiste à définir une fonction de score, qui permet d'évaluer l'affinité entre le ligand et la cible. Il existe plusieurs fonctions de score et CHEMPLP, qui est la fonction de score par default de GOLD est celle qui a été utilisée dans cette thèse. C'est une fonction de score empirique qui tient compte de la complémentarité stérique entre le ligand et la cible, et inclut des termes de distance et d'angle pour les liaisons hydrogènes. Dans la dernière étape, GOLD procède à la recherche de la position du ligand qui exploite le mieux le site catalytique de la cible

via un algorithme génétique. A la fin du docking, plusieurs solutions sont générées en fonction du nombre de cycle (GA runs) défini. Ces solutions sont classées en fonction de leur score et la meilleure pose de docking correspond à celle qui a le score le plus haut (best ranking) et qui revient le plus de fois.

III.3.4. Le scoring

La procédure de docking permet de générer une liste de complexes représentant les modes d'association favorables entre le ligand et le récepteur macromoléculaire. Les méthodes de "scoring" permettent, par la suite, d'évaluer l'énergie de liaison du complexe formé et de donner un score aux poses obtenues lors de la phase de docking, afin de trouver celui ou ceux les plus susceptibles de reproduire aux mieux le mode d'association réel [51]. L'association non covalente et réversible d'un récepteur (R) et d'un ligand (L) pour former un complexe récepteur-ligand (RL), dans un milieu aqueux contenant des électrolytes peut être décrite par l'équation (25) :



À l'équilibre, cette réaction est déterminée par un constant d'équilibre K_{eq} (équation 26) et aussi par l'énergie libre de liaison ΔG_{bind} (équation 27).

$$K_{eq} = [RL] / [R] \times [L] \quad (\text{III.26})$$

$$\Delta G_{bind} = - R.T.ln.K_{eq} \quad (\text{III.27})$$

Où R est la constante des gaz parfaits et T est la température (en kelvin) [52, 53]. Théoriquement, le complexe est favorable si la variation d'énergie libre globale de complexation est négative (ΔG_{bind} de complexation < 0). En pratique, l'évaluation de l'énergie libre des complexes est une tâche souvent coûteuse ce qui limite son utilisation en routine. De ce fait, des méthodes approximatives ont été développées pour distinguer (évaluer et classer) les meilleurs complexes parmi ceux générés par une procédure de docking : les fonctions de score. Dans les programmes de docking, on trouve différents types de fonction de score : celles utilisant un champ de force de mécanique moléculaire (CHARMM, AMBER, GAFF, GROMOS, OPLS, MMFF,...etc.), celles reposant sur les connaissances actuelles (Knowledge-based) et les méthodes empiriques (Bohm's Score, ChemScore, Fresno, F-Score, SCORE, X-Score,...etc.). Les fonctions de score les plus couramment utilisées sont présentées schématiquement dans la Figure 3.4 [51]. Suivant la structure du ligand et son emplacement vis-

à-vis du récepteur, AutoDockné value leur affinité en utilisant une fonction de score basée sur une forme empirique de l'énergie libre d'interaction entre le ligand et le récepteur [51-54].

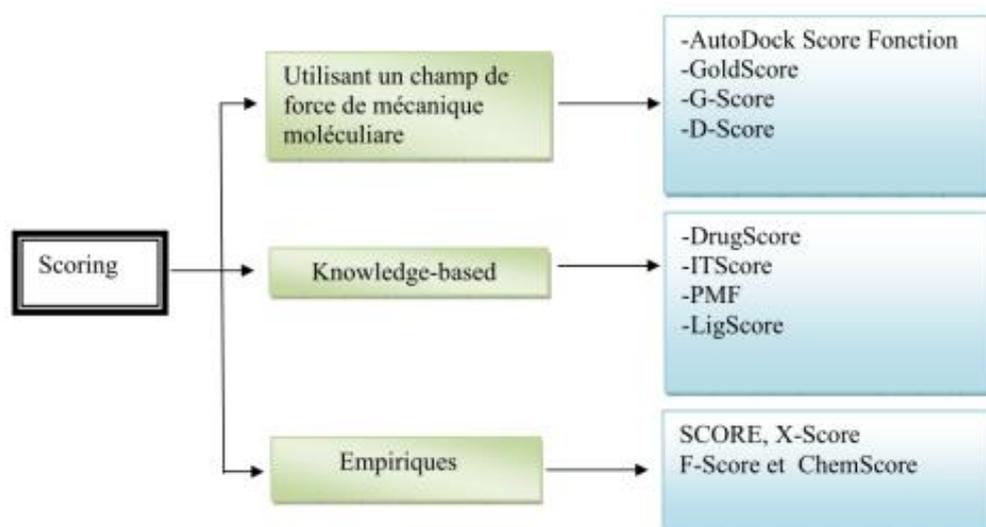


Figure 3.4 : Différents types de fonctions de score les plus connues (en vert) et les exemples (en bleu) les plus fréquemment cités dans la littérature [51].

L'énergie est donnée par l'équation (28) :

$$\Delta G_{bind} = \Delta G_{vdw} + \Delta G_{h-bond} + \Delta G_{elec} + \Delta G_{tor} + \Delta G_{sol} \quad (\text{III.28})$$

Les trois premiers termes sont des termes classiques de mécanique moléculaire ; il s'agit respectivement des énergies : dispersion/répulsion des atomes, liaisons hydrogène et interactions électrostatiques. ΔG_{tor} est un terme qui traduit l'augmentation d'énergie du système due à la restriction des rotors libres du ligand et à la restriction des rotations et translations du ligand lors de la complexation au récepteur. Cette perte de degrés de liberté est une perte d'entropie. ΔG_{sol} est un autre terme lié à l'entropie qui décrit les variations d'énergie du système lors de la désolvation du ligand au moment de la complexation au récepteur. C'est une modélisation partielle de ce que l'on appelle l'effet hydrophobe dû aux variations de l'entropie du solvant aux interfaces solvant-soluté [55].

III.3.5. Prédiction des interactions par docking moléculaire

L'utilisation des méthodes de docking (ancrage, amarrage ou arrimage moléculaire) dans le processus de conception de médicaments a débuté il y a plus de 30 ans [56]. Leur 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 [57]. 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 [58]. 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.3.6. 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.3.6.1. Les différentes interactions

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

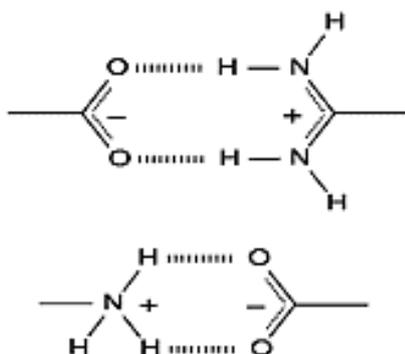


Figure 3.5 : Interactions électrostatiques

- *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 [59,60].

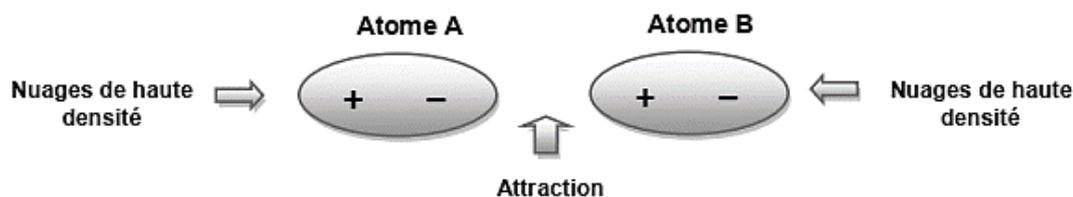


Figure 3.6 : Les forces de Van der Waals

- *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**[59,60].

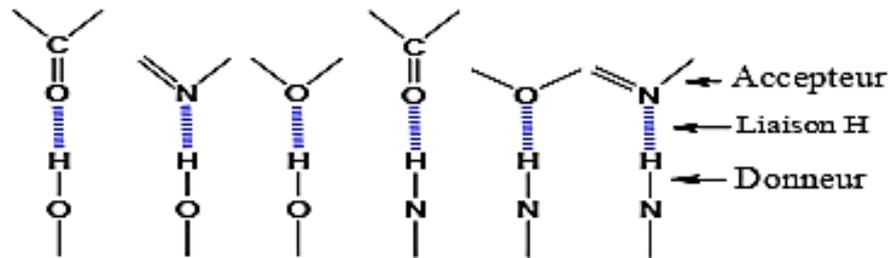


Figure 3.7 : Liaison hydrogène

- *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.

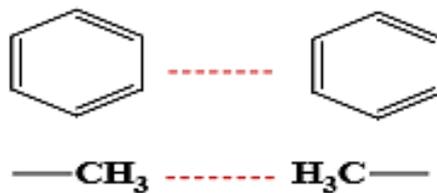


Figure 3.8 : Interactions hydrophobes

III.3.6.2. 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. En revanche, la facilité quand 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 [61].

III.3.6.3. 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.3.6.3.1. 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 [62].

III.3.6.3.2. 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 [63]. 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.3.6.4. 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, Echer et candidas A.

Dans cette étude, nous avons utilisé le programme AutoDock 4.2.6 dans sa version la plus récente. AutoDock 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 AutoTors. Le sous-programme AutoGrid effectue, de son côté, le calcul des différentes grilles de potentiel. Enfin, le sous-programme AutoDock réalise les calculs d'amarrage moléculaire proprement dits. Nous avons également utilisé l'interface graphique "ADT" (AutoDock Tools) version 1.5.6 pour visualiser la localisation précise de l'espace à l'intérieur duquel vont se faire les calculs [64]. La procédure de simulation par le programme AutoDock 4.2.6 se décompose en 5 étapes :

III.3.6.4.1. 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 **1H1W** et **1HNJ**, car ils s'agissent des structures correctement définies avec des résolutions de 1.55 Å et 1.98 Å. Avant leur utilisation par AutoDock, les complexes **1H1W**[65] et **1HNJ**[66] 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 AutoTors qui attribue des charges de type "Kollman" calculées avec le champ de forces empirique Amber [67]. 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 AutoDock 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 AutoDock). Les géométries initiales des ligands utilisés dans ce travail sont optimisées précédemment (voir le paragraphe II du chapitre II) avec la méthode DFT pour minimiser leur énergie. Les molécules ainsi obtenues sont enregistrées au format *pdb*. La phase finale de préparation du ligand est réalisée par le sous-programme AutoTors4. Ce dernier a pour rôle 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 AutoDock 4.2.6.

III.3.6.4.2. Calcul des grilles de potentiel

Pour augmenter la vitesse d'évaluation de l'énergie du système, le récepteur (soit ACHI ou II) 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 -42.806, 19.079 et 2.962 pour l'isoforme Escherichia coli et de -25,208, 16,643 et 5,087 dans le cas de candidas, respectivement, avec les dimensions 50*50*50 Å³ (Figure 3.9). 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 AutoDock 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.

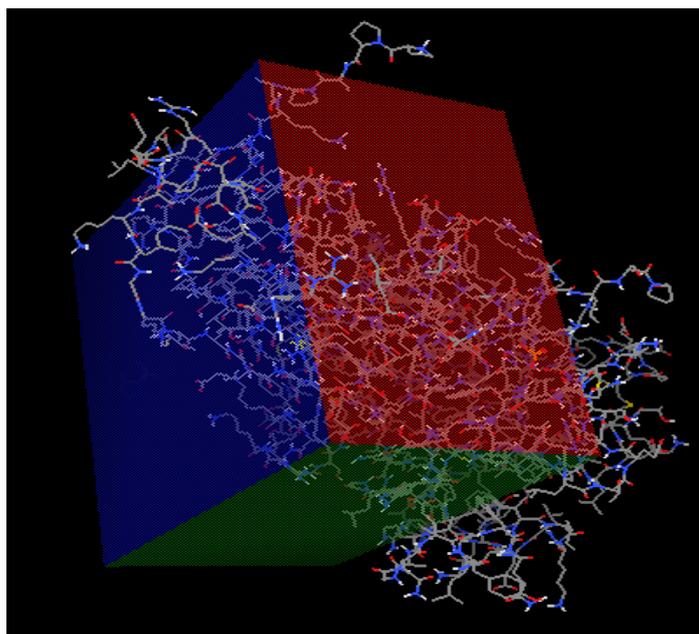


Figure 3.9 : Position de la boîte d'amarrage dans le site actif de 1H1W

Références Bibliographiques

- [1]. P. Hohenberg, W. Kohn. *Phys. Rev.* 1964, 136: 864-871.
- [2]. J.C. Slater, *Quantum Theory of Molecular and Solids. Vol. 4: The Self-Consistent Field for Molecular and Solids.* McGraw-Hill: New York, 1974.
- [3]. S.H. Vosko, L. Wilk, M. Nusair. *Canadian J. Phys.* 1980, 58: 1200.
- [4]. A.D. Becke. *Phys. Rev. A.* 1988, 38: 3098-3100.
- [5]. J.P. Perdew, Y. Wang. *Phys. Rev. B.* 1992, 45: 13244-13249.
- [6]. J.P. Perdew, Y. Wang. *Phys. Rev. B.* 1986, 33: 8800-8802.
- [7]. C. Lee, W. Yang, R.G. Parr. *Phys. Rev. B.* 1988, 37: 785-789.
- [8]. A.D. Becke. *J. Chem. Phys.* 1993, 98: 5648-5642.
- [9]. Becke, A. D. (1993). A new mixing of Hartree–Fock and local density-functional theories. *The Journal of chemical physics*, 98(2), 1372-1377.
- [10]. Zhao, Y., González-García, N., & Truhlar, D. G. (2005). Benchmark database of barrier heights for heavy atom transfer, nucleophilic substitution, association, and unimolecular reactions and its use to test theoretical methods. *The Journal of Physical Chemistry A*, 109(9), 2012-2018.
- [11]. Goerigk, L.; Grimme, S. Double-Hybrid Density Functionals. *Wires Comput. Mol. Sci.* 2014, 4, 576–600.
- [12]. Grimme, S. Semiempirical hybrid density functional with perturbative second-order correlation. *J. Chem. Phys.* 2006, 124, 034108.
- [13]. Schwabe, T.; Grimme, S. Theoretical thermodynamics for large molecules: Walking the thin line between accuracy and computational cost. *Acc. Chem. Res.* 2008, 41, 569–579.
- [14]. Goerigk, L.; Grimme, S. Efficient and Accurate Double-Hybrid-Meta-GGA Density Functionals—Evaluation with the Extended GMTKN30 Database for General Main Group Thermochemistry, Kinetics, and Noncovalent Interactions. *J. Chem. Theory Comput.* 2010, 7, 291–309.
- [15]. Goerigk, L.; Grimme, S. A thorough benchmark of density functional methods for general main group thermochemistry, kinetics, and noncovalent interactions. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2011, 13, 6670–6688.
- [16]. Goerigk, L.; Hansen, A.; Bauer, C.; Ehrlich, S.; Najibi, A.; Grimme, S. A Look at the Density Functional Theory Zoo with the Advanced GMTKN55 Database for General Main

- Group Thermochemistry, Kinetics and Noncovalent Interactions. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2017, 19, 32184–32215.
- [17]. Mardirossian, N.; Head-Gordon, M. Thirty Years of Density Functional Theory in Computational Chemistry: An Overview and Extensive Assessment of 200 Density Functionals. *Mol. Phys.* 2017, 115, 2315–2372.
- [18]. Schwabe, T.; Grimme, S. Calculation of Magnetic Couplings with Double-Hybrid Density Functionals. *J. Phys.Chem. Lett.* 2010, 1, 1201–1204.
- [19]. Valero, R.; Costa, R.; de PR Moreira, I.; Truhlar, D.G.; Illas, F. Performance of the M06 family of exchange–correlation functionals for predicting magnetic coupling in organic and inorganic molecules. *J. Chem. Phys.* 2008, 128, 114103.
- [20]. Gupta, T.; Rajeshkumar, T.; Rajaraman, G. Magnetic exchange in {GdIII–radical} complexes: Method assessment, mechanism of coupling and magneto-structural correlations. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2014, 16, 14568–14577.
- [21]. Vogiatzis, K.D.; Klopper, W.; Mavrandonakis, A.; Fink, K. Magnetic properties of paddlewheels and trinuclear clusters with exposed metal sites. *Chem Phys Chem* 2011, 12, 3307–3319.
- [22]. R. van Leeuwen, *Phys. Rev. Lett.* 1999, 82: 3863.
- [23]. I. R. Laskar, T. M. Chen. *Chem. Mater.* 2004, 16: 111.
- [24]. M. G. Colombo, H. U. Gudel. *Inorg. Chem.* 1993, 32: 3081.
- [25]. E. Runge, E. K. U. Gross, *Phys. Rev. Lett.* 1984, 52: 997.
- [26]. F. Weinhold, J. E. Carpenter, R. Naaman, Z. Vager. Eds. Springer US. 1989, 227.
- [27]. A. Vektariene, G. Vektaris, J. Svoboda, A theoretical approach to the nucleophilic behavior of benzofused thieno [3 2-b] furans using DFT and HF based reactivity descriptors, *Arkivoc* 7 (2009) 311–329
- [28]. R.G. Pearson, Recent advances in the concept of hard and soft acids and bases, *J. Chem. Educ.* 64 (1987) 561.
- [29]. T. Koopmans, Ordering of wave functions and eigenenergies to the individual electrons of an atom, *Physica* 1 (1933) 104–113.
- [30]. W. Yang, W.J. Mortier, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 5708
- [31]. P. Gans, A. Sabatini, A. Vacca, *Talanta* 43 (1996) 1739–1753
- [32]. L. Alderighi, P. Gans, A. Ienco, D. Peters, A. Sabatini, A. Vacca, *Coord. Chem. Rev.* 184 (1999) 311–318
- [33]. K. Nakamoto, *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination*
- [34]. J. Sponer, P. Hobza, *Int. J. Quantum Chem.* 57 (1996) 959-970.
- [35]. S.R. Gadre, I.H. Shrivastava, *J. Chem. Phys.* 94 (1991) 4384e4390.

- [36]. P. Politzer, J.S. Murray, *Theor. Chem. Acc.* 108 (2002) 134-142.
- [37]. Sagadevan, S. Investigation on the optical properties of nonlinear optical (NLO) single crystal: L-valine zinc hydrochloride. *Am. J. Optics Photogr.* 2014, 2, 24–27.
- [38]. Zhang, J.; Liang, X.; Jiang, Y.; Wang, G.; Qu, C.; Zhao, B. Computational study on the second-order nonlinear optical properties of coumarin derivatives with N-p-vinylphenyl carbazole chromophores. *Asian J. Chem.* 2014, 26, 7404–7408.
- [39]. Pu LS. In materials for nonlinear optics, chemical perspectives. *ACS Symp Ser.* 1991;455:331–42.
- [40]. A. Bult, in: H. Sigel (Ed.), *Metal Ions in Biological Systems*, vol. 16, Marcel Dekker, New York, 1983, pp. 261–278.
- [41]. Th. Nogrady, In: *Medicinal Chemistry*, second ed., Oxford University Press, New York, 1988, pp. 383–387
- [42]. T.H. Maren, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 16 (1976) 309–327
- [43]. M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc, Wallingford CT, 2009.
- [44]. C. Lee, W. Yang, R.G. Parr, *Phys. Rev. B.* 37 (1988) 785.
- [45]. S. Grimme, *J. Chem. Phys.* 124(2006) 034108.
- [46]. E. Runge, E.K.U. Gross, *Phys. Rev. Lett.* 52 (1984) 997-1000.
- [47]. R. Bauernschmitt, R. Ahlrichs, *Chem. Phys. Lett.* 256 (1996) 454-464.
- [48]. V. Barone, M. Cossi, *J. Phys. Chem. A* 102 (1998) 1995.
- [49]. R. Dennington, T. Keith, J. Millam, V. GAUSSVIEW, Semichem Inc., Shawnee Mission KS, 2009.
- [50]. Kitchen, D. B., Decornez, H., Furr, J. R., & Bajorath, J. (2004). Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. *Nature reviews Drug discovery*, 3(11), 935.

- [51]. De Oliveira, E. B. (2009). Simulations moléculaires appliquées à l'acétylation de flavonoïdes catalysée par des lipases: influence des structures de la lipase et du flavonoïde et sur la régiosélectivité de la bioconversion. P 187 (Doctoral dissertation, Institut National Polytechnique de Lorraine).
- [52]. Grosdidier, A. (2007). Conception d'un logiciel de docking et applications dans la recherche de nouvelles molécules actives. P 90 (Doctoral dissertation, PhD thesis, Université Joseph Fourier Grenoble 1, France).
- [53]. Brut, M. (2009). Nouvelle approche méthodologique pour la prise en compte de la flexibilité dans les interactions entre molécules biologiques : les modes statiques. P 170 (Doctoral dissertation, Université Paul Sabatier-Toulouse III)
- [54]. Moroy, G. (2005). Etude structurale du domaine d'interaction du récepteur de l'élastine.: Approches biochimiques, biophysiques et bioinformatiques . P 241 (Doctoral dissertation, Reims).
- [55]. Fortuné, A. (2006). Techniques de Modélisation Moléculaire appliquées à l'Etude et à l'Optimisation de Molécules Immunogènes et de Modulateurs de la Chimiorésistance (Doctoral dissertation, Université JosephFourier-Grenoble I).
- [56]. K. Saiadali Fathima a, M. Sathiyendran b, K. Anitha, Journal of Molecular Structure 1177 (2019) 457-468.
- [57]. Kuntz, I. D., Blaney, J. M., Oatley, S. J., Langridge, R., & Ferrin, T. E. (1982). A geometric approach to macromolecule-ligand interactions. Journal of molecular biology, 161(2), 269-288.
- [58]. Kitchen, D. B., Decornez, H., Furr, J. R., & Bajorath, J. (2004). Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. Nature reviews Drug discovery, 3(11), 935.
- [59]. Barril, X., & Soliva, R. (2006). Molecular modelling. Molecular BioSystems, 2(12), 660-681.
- [60]. Karp, G. (2010). Biologie cellulaire et moléculaire. 3ème édition. De Boeck Supérieur. 850p.
- [61]. Voet, D., & Voet, J. G. (2005). Biochimie. 2ème édition. De Boeck Supérieur. 1600p.
- [62]. Laurie, R., Alasdair, T., & Jackson, R. M. (2006). Methods for the prediction of protein-ligand binding sites for structure-based drug design and virtual ligand screening. Current Protein and Peptide Science, 7(5), 395-406.
- [63]. Hubbard, R. E. (2005). 3D structure and the drug-discovery process. Molecular BioSystems, 1(5-6), 391-406.

- [64]. Morris, G. M., Goodsell, D. S., Halliday, R. S., Huey, R., Hart, W. E., Belew, R. K., & Olson, A. J. (1998). Automated docking using a Lamarckian genetic algorithm and an empirical binding free energy function. *Journal of computational chemistry*, 19(14), 1639-1662.
- [65]. Biondi, R.M., Komander, D., Thomas, C.C., Lizcano, J.M., Deak, M., Alessi, D.R., Van Aalten, D.M.F.(2003) *Embo J.* 21: 4219.
- [66]. Qiu, X., Janson, C.A., Smith, W.W., Head, M., Lonsdale, J., Konstantinidis, A.K.(2001) *J.Mol.Biol.* 307: 341-356.
- [67]. Weiner, P. K., & Kollman, P. A. (1981). AMBER: Assisted model building with energy refinement. A general program for modeling molecules and their interactions. *Journal of Computational Chemistry*, 2(3), 287-303.

Chapitre IV

Résultats et discussions

IV.1. Introduction

Le présent chapitre qui est réservé principalement aux résultats et discussion, comporte au début toutes les descriptions et les conditions du travail. En effet, après une présentation des techniques et des appareillages utilisés, nous décrirons les modes opératoires adoptés pour l'élaboration des ligands ainsi que de leurs complexes de cobalt (II) et cuivre (II). Ces complexes ont été étudiés en phases liquide et solide. Les études en solution ont été réalisées par spectrophotométrie UV-vis à 25°C et les résultats obtenus ont été traités pour obtenir les constantes de stabilité et les distributions des espèces. A l'état solide, les complexes synthétisés ont été caractérisés par différentes méthodes telle que FT-IR, RMN ^1H et par ATG/DSC.

Aujourd'hui, la recherche et la synthèse de nouveaux composés chimiques sont, souvent, associées à une étude par modélisation moléculaire [1] qui constitue une approche scientifique complémentaire permettant de travailler sur des sujets extrêmement variés, que ce soit dans un but fondamental ou beaucoup plus appliqué. Dans ce travail, nous avons utilisé la modélisation moléculaire par des méthodes basées sur la **DFT (Density Functional Theory)**.

Le principe d'un calcul consiste à minimiser l'énergie d'une molécule, décrite dans le vide ou dans un solvant, à partir de la position dans l'espace des atomes qui la constituent. La structure tridimensionnelle de plus basse énergie, appelée modèle, peut être considérée comme une représentation de la conformation de la molécule "la plus proche possible de la réalité".

Différents niveaux d'approximation et de modélisation peuvent être utilisés en fonction de la taille du système étudié. Plusieurs méthodes de modélisation sont utilisées dans l'optimisation des structures.

Dans la dernière partie de ce chapitre, nous allons décrire les tests biologiques, ce qui donnera plus d'informations sur la relation structure-activité. Les résultats obtenus permettent de mettre

en évidence l'effet antimicrobien de la partie métallique et le groupe sulfamoyloxazolidinone dont l'objectif est de déterminer l'activité antimicrobienne de nos molécules étudiées.

L'étude par docking moléculaire est une étape essentielle dans la compréhension des réactions biologiques entre les protéines et leurs inhibiteurs. Pour cela, le criblage virtuel vient interpréter les résultats obtenus et étudier théoriquement les interactions intervenant entre les composés synthétisés et les deux récepteurs (1H1W et 1HNJ).

IV.2. Synthèse des ligands et des complexes

Les ligands utilisés, dans cette étude, ont été synthétisés selon la méthode classique décrite dans la littérature [2].

Les complexes métalliques solides ont été préparés en mélangeant des solutions du ligand et des ions métalliques $[\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}]$ et $[\text{Co}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}]$ dissouts séparément dans l'éthanol dans un rapport ion métallique : ligand égal à 1:2. Les solutions ainsi obtenues ont été ensuite chauffées à reflux pendant 10 heures à une température de 50°C. Les complexes solides, formés à chaud, ont été filtrés et lavés plusieurs fois avec l'éthanol pour être, finalement, conservés sous vide en présence du déshydratant CaCl_2 anhydre.

IV.3. Etude expérimentale et théorique du ligand N-(4-methoxyphenyl)-2-oxooxazolidine-3 sulfonamide

IV.3.1. Caractérisation de la structure du ligand N-(4-methoxyphenyl)-2-oxooxazolidine-3 sulfonamide par DRX

Les données du cristal pour le ligand N-(4-methoxyphenyl)-2-oxooxazolidine-3 sulfonamide ont été obtenues avec un diffractomètre à quatre cercles Xcalibur à géométrie automatisée (Oxford Diffraction, Pologne). La structure a été résolue par des méthodes directes avec SIR92 [3] et affinée avec le raffinement de la structure des moindres carrées à matrice complète contre F_2 à l'aide du SHELXL-2016/6 [4]. Les atomes d'hydrogène ont été ajoutés aux positions idéales et affinés à l'aide d'un modèle de conduite. La collecte de données, les paramètres de raffinement de la structure et les données cristallographiques pour le ligand sont indiqués dans le tableau 4.1. Le CCDC 1853764 qui contient les données cristallographiques supplémentaires utilisées pour les expériences peut être obtenu gratuitement du centre de données cristallographiques de Cambridge, à l'adresse www.ccdc.cam.ac.uk/structures

La structure cristalline du N-(4-methoxyphenyl)-2-oxooxazolidine-3-sulfonamide avec numérotation atomique est représentée sur la Figure 4.1.

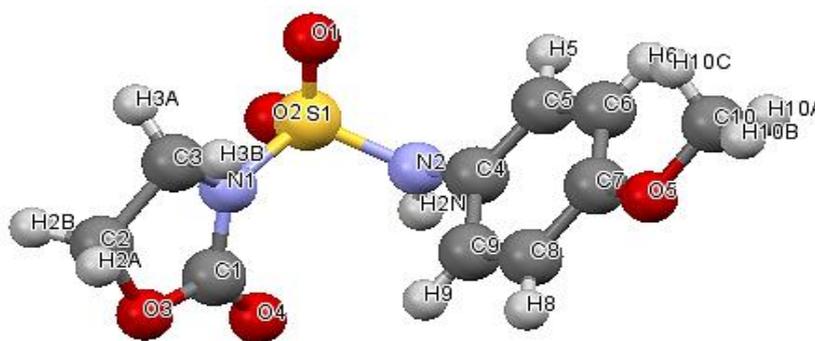


Figure 4.1 : Structure cristalline du N-(4-méthoxyphényl)-2-oxooxazolidine-3-sulfonamide.

Les paramètres de raffinement de la structure et les données cristallographiques de N-(4-méthoxyphényl)-2-oxooxazolidine-3-sulfonamide sont rassemblés dans le Tableau 4.1.

Tableau 4.1 : Données cristallographiques de N-(4-méthoxyphényl)-2-oxooxazolidine-3-sulfonamide

Paramètres	N-(4-méthoxyphényl)-2-oxooxazolidine-3-sulfonamide
Formule chimique	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₅ S
Température (K)	100(2)
Système cristallographique	Triclinique
Groupe d'espace P21/c	P-1
a, b, c (Å)	6.400(2), 8.045(2), 11.973(3)
α, β, γ (°)	98.99(2), 95.25(2), 103.32(3)
Volume Å ³	587.3(3)
Z	2
Densité (mgm ⁻³)	1.540
F(000)	284
Θ range (°)	2.888 - 28.836
Indices	-8 h 8 -10 k 10 -15 l 16
Coefficient d'absorption mm ⁻¹	0.292
T _{min} , T _{max}	0.897, 0.988
Diffractomètre/meas. Meth.	
No. des reflections	285
No. des paramètres	168
Traitement des atomes H	Mixte
Les indices de R	R ₁ = 0.0378 R ₂ = 0.0325 wR ₁ = 0.0816 wR ₂ = 0.0782

Le ligand N-(4-méthoxyphényl)-2-oxooxazolidine-3-sulfonamide se cristallise dans le système de cristaux tricliniques et avec le groupe spatial P-1. Les longueurs de liaison sélectionnées et les angles, obtenus expérimentalement, sont donnés dans les tableaux 4.2 et 4.3. A titre indicatif, les distances de liaison S1-N2 et N2-H2N du groupe sulfonamide sont, respectivement, de 1.6032 (13) Å et 0,835 (18) Å. Les liaisons C1-O4 et C2-O3 sont égales à 1.2060 et 1.4593(17) Å, respectivement. La valeur expérimentale de l'angle C4-N2-H2N est de

118.9(12) et celles des angles O1-S1-N1 (103.46(6), C7-O5-C10 (117.82(11)) et C1-O3-C2 (109.64(11)).

L'analyse cristallographique a démontré que La structure moléculaire de N-(4-methoxyphenyl)-2-oxooxazolidine-3-sulfonamide est stabilisée par des liaisons hydrogène intermoléculaires. A titre d'exemple, une interaction N(2)-H(2N)···O(4) (2.091 Å) entre le proton du groupement sulfonamide et l'atome d'azote O4 d'un composé voisin (Figure 4.2).

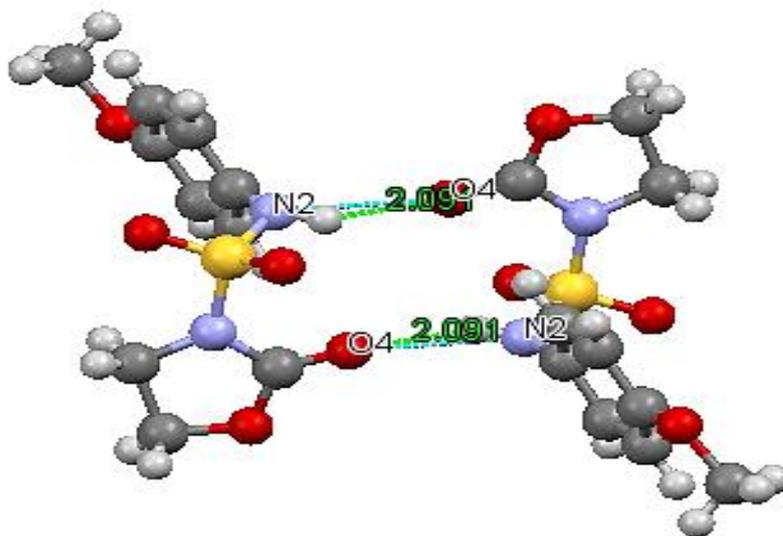


Figure 4.2 : Vue partielle d'empilement du cristal de N-(4-méthoxyphényl)-2-oxooxazolidine-3-sulfonamide avec des liaisons hydrogène.

Par modélisation moléculaire, les valeurs des longueurs de liaison et des angles au niveau DFT dépendent, clairement, de la base et de la fonctionnelle d'échange. Sous la même base 6-311++G(d, p) et différents niveaux de DFT/ B3LYP, B3LYP-D3, B2PLYP et B2PLYP-D3, nous avons obtenu les résultats montrés dans les tableaux 4.2 et 4.3. Globalement, les valeurs estimées par chaque méthode ne sont pas beaucoup plus éloignées des valeurs expérimentales. Ainsi, la valeur expérimentale de la longueur de la liaison C4-C9 du cycle aromatique est de 1,3930 (2) Å, alors que les valeurs théoriques sont de 1,3370 et 1,4004 Å en utilisant respectivement B3LYP et B2PLYP. Cependant, compte tenu de la dispersion de Grimme, ces valeurs sont considérablement améliorées. Ainsi, nous avons obtenu 1,3958 Å de B3LYP-D3 et 1,3909 Å de B2PLYP-D3. De même, les valeurs expérimentales des angles C1-O3-C2 et O1-S1-N1 égales à 109,64 (11) et 103,46 (6) sont estimées à 104,00 et 109,44 (B3LYP), 109,54 et 105,94 (B2PLYP). Grâce aux versions de dispersion, nous avons obtenu des valeurs considérablement améliorées égales à 109,95 et 108,98 (B3LYP-D3), 109,62 et 102,43 (B2PLYP-D3).

La structure de ligand optimisée, obtenue à partir des calculs de DFT, est en accord avec les résultats de cristallographie aux rayons X (Figure 4.1). A titre comparatif, certaines valeurs expérimentales et théoriques sélectionnées des longueurs de liaison ainsi que celles des angles de liaison de N-(4-methoxyphenyl)-2-oxooxazolidine-3-sulfonamide sont présentées dans les tableaux 4.2 et 4.3. De plus, pour toutes les fonctionnelle d'échange, on peut observer que les valeurs optimisées sont, parfois, plus courtes ou plus longues que les celles expérimentales. Ces différences ont été attribuées aux effets environnementaux liés à la littérature ainsi qu'à la méthode DFT choisie. Par rapport aux autres groupes fonctionnels, B2PLYP-D3 permet une meilleure prédiction des caractéristiques structurales de N-(4-methoxyphenyl)-2-oxooxazolidine-3-sulfonamide.

Tableau 4.2 : Valeurs expérimentales et théoriques sélectionnées des distances de N-(4-methoxyphenyl)-2-oxooxazolidine-3-sulfonamide.

Paramètres	Distances (Å)								
	B3LYP	$\pm\Delta$	B3LYP-D3	$\pm\Delta$	B2PLYP	$\pm\Delta$	B2PLYP-D3	$\pm\Delta$	Exp.
S1-O1	1.4522	0,0284	1.4465	0,0227	1.4609	0,0371	1.4517	0,0279	1.4238(11)
S1-N2	1.6960	0,0928	1.7281	0,1249	1.6609	0,0577	1.6570	0,0538	1.6032(13)
C1-O3	1.3381	0,0019	1.3608	0,0246	1.3651	0,0289	1.3618	0,0256	1.3362(17)
C2-O3	1.4020	0,0573	1.4424	0,0169	1.4549	0,0044	1.4512	0,0081	1.4593(17)
C7-O5	1.4307	0,0666	1.3624	0,0017	1.3667	0,0026	1.4219	0,0578	1.3641(17)
C4-N2	1.4680	0,0282	1.4319	0,0079	1.4338	0,006	1.4335	0,0063	1.4398(17)
N2-H2N	1.0500	0,215	1.0131	0,1781	1.0151	0,1801	1.0137	0,1787	0.835(18)
C2-H2A	1.1130	0,123	1.0924	0,1024	1.0921	0,1021	1.0918	0,1018	0.9900
C4-C9	1.3370	0,056	1.3958	0,0028	1.4004	0,0074	1.3909	0,0021	1.3930(2)
C1-O4	1.1942	0,0118	1.1933	0,0127	1.2048	0,0012	1.2062	0,0002	1.2060
C10-H10A	1.1130	0,133	1.0952	0,1152	1.0944	0,1144	1.0939	0,1139	0.9800

Tableau 4.3 : Valeurs expérimentales et théoriques sélectionnées des angles de N-(4-methoxyphenyl)-2-oxooxazolidine-3-sulfonamide.

Paramètres	Angles (°)								
	B3LYP	±Δ	B3LYP-D3	±Δ	B2PLYP	±Δ	B2PLY P-D3	±Δ	Exp.
O1-S1-N2	109.50	0,08	108.71	0,87	102.24	7,34	108.54	1,04	109.58(7)
O1-S1-N1	109.44	5,98	108.98	5,52	105.94	2,48	102.43	1,03	103.46(6)
C7-O5-C10	109.50	8,32	118.21	0,39	117.89	0,07	117.79	0,03	117.82(11)
C1-O3-C2	104.00	5,64	109.95	0,31	109.58	0,06	109.62	0,02	109.64(11)
C1-N1-C3	111.00	0,99	110.17	1,82	109.60	2,39	109.77	2,22	111.99(12)
C3-N1-S1	124.50	1,9	118.95	7,45	118.38	8,02	118.92	7,48	126.40(10)
C4-N2-H2N	120.00	1,1	116.46	2,44	115.41	3,49	114.94	3,96	118.9(12)
N1-C3-H3B	112.29	0,49	111.33	0,47	111.20	0,6	111.37	0,43	111.80
C9-C4-N2	120.00	1,46	119.49	1,97	119.71	1,75	120.51	0,95	121.46(12)
O4-C1-O3	124.27	0,62	122.89	0,76	122.08	1,57	123.20	0,45	123.65(11)
O4-C1-N1	127.70	1,15	126.01	0,54	127.35	0,8	125.98	0,57	126.55(11)

Pour étudier les performances des quatre fonctionnels d'échange utilisés, les coefficients de corrélation et la valeur de l'erreur quadratique moyenne (RMSE) entre les distances et les angles calculées et observées expérimentalement ont été calculés à l'aide de l'expression suivante :

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

La représentation graphique des valeurs théoriques et expérimentales donne des coefficients de corrélation variant de 0.9067 à 0.9659 pour les distances et de 0.5114 à 0.8992 pour les angles. Il en ressort que, pour la prédiction des distances avec la B2PLYP-D3, une fonctionnelle double hybride (RMSE = 0.0757, $R^2 = 0.9659$) donne de meilleurs résultats et que même sans dispersion de B2PLYP (Fig.3), la prédiction est meilleure que celle des autres (B2PLYP, RMSE = 0.0794, $R^2 = 0.9600$). Il est à noter que la dispersion de Grimme améliore clairement les résultats du B3LYP (Tableau 4.4).

Pour les angles, les prédictions sont moins satisfaisantes avec B3LYP (RMSE = 3.6516, $R^2 = 0.5114$) et B2PLYP (RMSE = 3.6776, $R^2 = 0.7623$). Néanmoins, en impliquant l'effet de la dispersion, les résultats théoriques deviennent en accord avec ceux obtenus expérimentalement, notamment avec la B2PLYP-D3 (RMSE = 2.7022, $R^2 = 0.8992$).

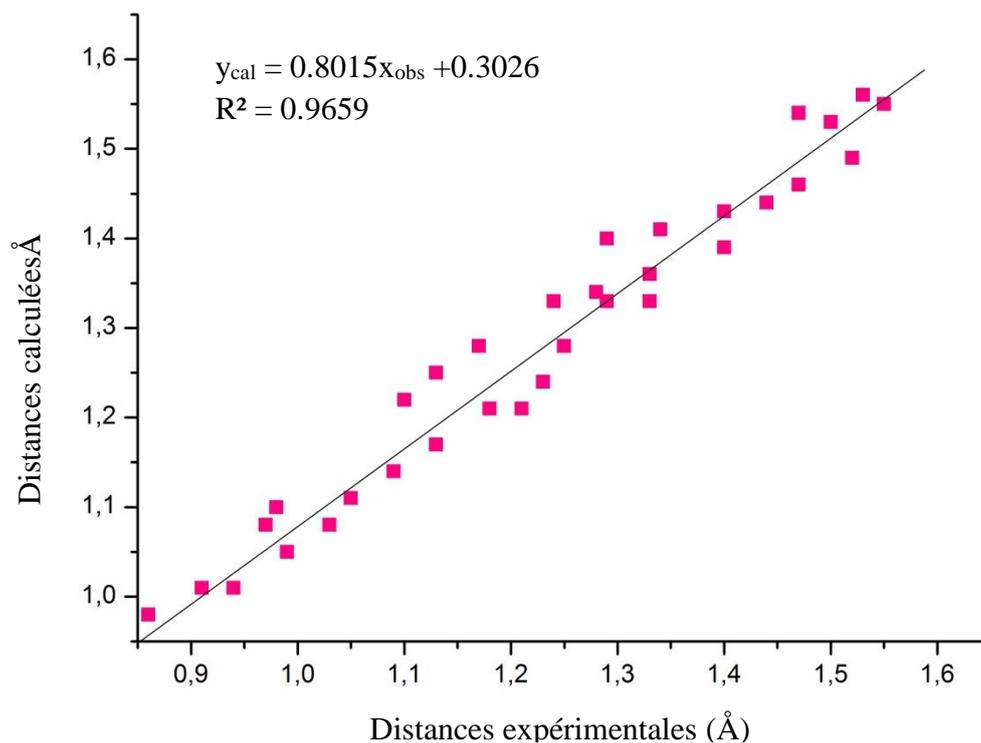


Figure 4.3 : Corrélation de distances expérimentales et calculés (B2PLYP-D3) de N- (4-méthoxyphényl) -2oxooxazolidine-3-sulfonamide

Tableau 4.4 : Les coefficients de corrélation pour quatre fonctionnelles d'échange

	B3LYP	B3LYP-D3	B2PLYP	B2PLYP-D3
Distances Å	$y = 0.7556x + 0.3647$ $R^2 = 0.9067$ RMSE=0.0953	$y = 0.8298x + 0.2654$ $R^2 = 0.9302$ RMSE=0.0813	$y = 0.8001x + 0.3021$ $R^2 = 0.9644$ RMSE=0.0794	$y = 0.8015x + 0.3026$ $R^2 = 0.9659$ RMSE=0.0757
Angles (°)	$y = 0.664x + 36.87$ $R^2 = 0.5114$ RMSE=3.6516	$y = 0.6617x + 37.95$ $R^2 = 0.8312$ RMSE=3.0334	$y = 0.7404x + 27.39$ $R^2 = 0.7623$ RMSE=3.6776	$y = 0.7801x + 23.28$ $R^2 = 0.8992$ RMSE=2.7022

IV.3.2. Etude Expérimentale et théorique des spectres infrarouge du N-(4-méthoxyphényl)-2-oxooxazolidine-3-sulfonamide

La prédiction des principales fréquences de vibration FT-IR du ligand a été étudiée par l'utilisation de la fonctionnelle double hybride B2PLYP et la fonctionnelle hybride B3LYP.

Les résultats des calculs, inclus dans le Tableau 4.5, sont confrontés à ceux obtenus expérimentalement par l'intermédiaire des représentations linéaires sur la Figure 4.4. Sur la base de ces constatations, examinons à titre illustratif une comparaison entre les fréquences obtenues théoriquement avec les deux fonctionnels B3LYP et B2PLYP et celles obtenues

expérimentalement pour les principaux groupements de la molécule du ligand (N-(4-methoxyphenyl)-2-oxooxazolidine-3-sulfonamide).

A) Fréquences vibrationnelles du groupe N-H

Les vibrations d'élongation de N-H donnent des bandes à 3500–3300 cm^{-1} [5] et celles de déformation hors plan sont indiquées à 730 cm^{-1} [6, 7]. Dans la présente étude, la bande d'élongation expérimentale apparaît à 3283 cm^{-1} et les valeurs prédites théoriquement sont à 3272 cm^{-1} et 3289 cm^{-1} par B3LYP et B2PLYP, respectivement. Les fréquences de déformation hors plan (γ N-H) calculées sont de 732 cm^{-1} (B3LYP) et de 739 cm^{-1} (B2PLYP).

B) Fréquences vibrationnelles du groupe C-H d'un cycle aromatique

L'existence d'un ou de plusieurs cycles aromatiques dans la structure est, normalement, facile à déterminer à partir des vibrations liées aux cycles C-H et C = C-C. L'élongation C-H se produit au-dessus de 3000 cm^{-1} et se présente, généralement, sous la forme d'une multiplicité de bandes faibles à modérées par rapport à l'élongation aliphatique C-H [8]. Les bandes observées à 3120, 3090 cm^{-1} dans le spectre expérimental FT-IR sont attribuées comme modes d'élongation C-H des cycles phényle. Les calculs de B3LYP donnent ces modes dans l'intervalle de 3087 à 3118 cm^{-1} . Le benzène possède six vibrations d'élongation, dont les quatre ayant des nombres d'ondes les plus élevés (se produisant vers 1600, 1580, 1490 et 1440 cm^{-1}) sont de bonnes vibrations de ce groupe. En l'absence de conjugaison de cycle, la bande proche de 1580 cm^{-1} est, généralement, plus faible que celle de 1600 cm^{-1} . La cinquième vibration d'élongation est active vers $1335 \pm 35 \text{ cm}^{-1}$, une région qui chevauche fortement celle de la déformation dans le plan du C-H et dont l'intensité est, généralement, faible ou moyenne élevée [9]. La sixième vibration d'élongation apparaît comme une bande faible vers 1000 cm^{-1} dans les benzènes mono, 1,3-di et 1,3,5-trisubstitués. Cependant, dans le benzène substitué, cette vibration de la déformation dans le plan est sensible aux substituants et difficile à distinguer. Pour le composé du titre, la déformation dans le plan du groupe phényle est observée à 1024 cm^{-1} , les B2PLYP et B3LYP donnent ce mode à 1020 et 1025 cm^{-1} , respectivement. La bande observée à 1424 cm^{-1} dans le spectre expérimental est attribuée aux modes ν Ph, avec 1420 cm^{-1} par B3LYP. Cependant, par B2PLYP, cette bande est observée à 1427 cm^{-1} .

C) Fréquences vibrationnelles des groupes C-O et C=O

Expérimentalement, la fréquence de vibration en mode d'élongation du motif C-O-C a été détectée à 1062 cm^{-1} , valeur très proche à 1144 et 1063 cm^{-1} , rapportées dans la littérature par Bhagyasree et al. [8]. En modélisation, la B2PLYP prédit avec très bon accord la fréquence de 1064 cm^{-1} , par contre la B3LYP donne 1059 cm^{-1} . Le groupe carbonyle est contenu dans un grand nombre de classes différentes de composés, pour lesquels une forte bande d'absorption due à la vibration d'élongation C = O est observée dans l'écart de 1850-1550 cm^{-1} [7]. Pour notre

ligand, les fréquences observées du groupe (-C = O) sont concentrées autour de 1756 cm^{-1} . La B3LYP donne une valeur très proche de 1754 cm^{-1} , alors que la B2PLYP surestime la valeur par 9 cm^{-1} .

D) Fréquences vibrationnelles du groupe C-N

Le classement des vibrations du C-N dans une molécule serait une entité difficile en raison de son occurrence en tant que mélange de plusieurs bandes dans la région. Silverstein et al. [10] ont attribué une absorption d'élongation C-N dans la région $1382\text{-}1266\text{ cm}^{-1}$ pour les amines. La bande de plus faible intensité à 1350 cm^{-1} , trouvée expérimentalement, a été assignée à la vibration symétrique (C-N). B3LYP (1347 cm^{-1}) et B2PLYP (1352 cm^{-1}).

E) Fréquences vibrationnelles du groupe S=O

Normalement, les composés soufrés présentent des pics intenses dans la région $1360\text{-}1310\text{ cm}^{-1}$ et $1165\text{-}1135\text{ cm}^{-1}$ [11] en raison des vibrations asymétriques et symétriques S = O. Pour le N-(4-méthoxyphényl)-2-oxooxazolidine-3-sulfonamide, les vibrations d'élongation $\nu_{\text{S=O}}$ ont été observées à 1300 cm^{-1} avec une très forte intensité dans le spectre FT-IR. Les valeurs calculées sont 1306 et 1302 cm^{-1} dans B3LYP et B2PLYP, respectivement.

D'une manière globale et indépendamment de la fonctionnelle utilisée, les résultats obtenus sont en très bon accord avec ceux obtenus expérimentalement. Ainsi, selon la Figure 4.4, le modèle B2PLYP semble donner les fréquences les plus précises ($R^2=0.9997$) devant celles obtenues par B3LYP ($R^2=0.9991$).

Le RMSE entre les fréquences vibrationnelles observées et calculées est de 23.7010 pour B3LYP et de 14.0432 pour B2PLYP. Cependant, la B3LYP est la fonctionnelle la plus largement utilisée et elle était, souvent, efficace pour prédire les fréquences de vibration des composés. L'utilisation du double hybride B2PLYP permet d'obtenir des résultats encore plus efficaces et précis dans le cas de N-(4-méthoxyphényl)-2-oxooxazolidine-3-sulfonamide. D'autre part, le léger avantage, présenté par la fonctionnelle double hybride, pourrait être dû à la correction effectuée pour compenser les effets harmoniques.

Tableau 4.5 : Fréquences expérimentales et calculées (en cm^{-1}) pour certains modes de vibration du N- (4-méthoxyphényl) -2-oxooxazolidine-3-sulfonamide

Assignments	B3LYP	B2PLYP	Exp.
νNH	3272	3289	3283
$\nu\text{C-H}$	3140	3124	3128
$\nu_s\text{CH}_3$	2925	2923	2927
$\nu\text{C=O}$	1754	1765	1756
δCH_2	1530	1609	1625
$\nu\text{C=C}$	1507	1509	1510
$\nu\text{C=C}$	1466	1472	1488
$\delta_s\text{CH}_3, \nu\text{CH}_2$	1380	1382	1385
$\delta\text{CH}_2, \nu\text{CN}$	1347	1352	1350
$\nu\text{S=O}$	1306	1302	1300
$\nu\text{CH}_2, \nu\text{CC}$	1255	1221	1234
νCO	1059	1064	1062
$\nu\text{Ph}, \delta\text{CH}$	1025	1020	1024
$\gamma\text{CH}, \tau \text{ Ph}$	962	920	965
$\gamma\text{C=C}$	905	881	901
$\gamma\text{CC}, \tau \text{ Ph}, \gamma\text{CH}$	790	780	780
$\tau \text{ Ph}, \gamma\text{C=O}, \gamma\text{CH}$	758	744	750
$\gamma\text{C=O}, \gamma\text{NH}$	739	732	730

^a ν – élongation; δ – déformation dans le plan; γ – déformation hors plan; τ – torsion; Phényle – Ph;
as – non symétrique; s – symétrique

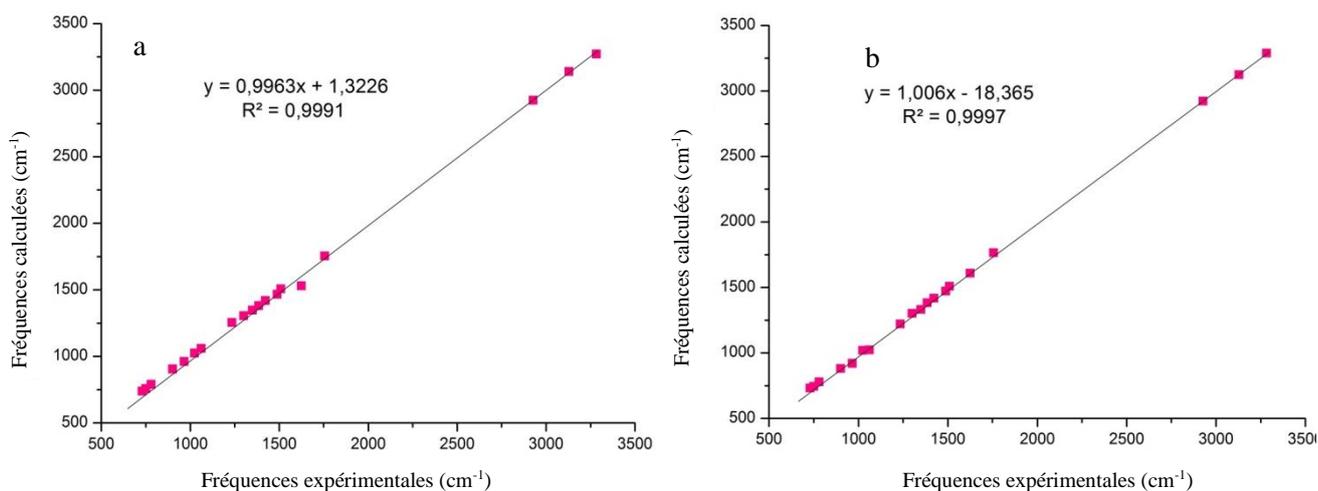
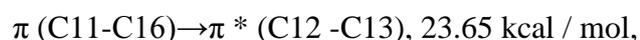
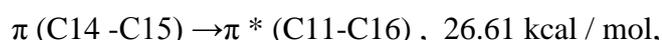


Figure 4.4 : Corrélation des nombres d'onde expérimentaux de N- (4méthoxyphényl) - 2oxooxazolidine-3-sulfonamide et calculés **a)** (B3LYP), **b)** (B2PLYP)

IV.3.3. NBOs et TD-DFT de N-(4-methoxyphenyl)-2-oxooxazolidine-3-sulfonamide

L'analyse de la NBO a été réalisée au niveau B3LYP / 6-311++G (d, p) afin d'élucider la délocalisation de la densité électronique dans la molécule du titre N- (4-méthoxyphényl) - 2oxooxazolidine-3-sulfonamide.

Les valeurs E2 représentent l'énergie de stabilisation nécessaire pour diverses transitions possibles entre les niveaux donneur et accepteur dans la molécule. Selon les valeurs de E2, les transitions qui contribuent au transfert de charge intramoléculaire, par conséquent à la stabilisation du système, sont dues principalement au chevauchement d'orbital entre les orbitales liantes (π) et d'anti-liantes (π^*). Ainsi, on relève :



Les transitions électroniques LP $\rightarrow \pi^*$ sont impliquées entre les O1 et C2 - O10 d'une part, et entre O8 et C11-C16 d'autre part. Les énergies sont de 2.02 et 3.09 kcal/mol, respectivement.

On s'attend, généralement, à ce que toutes ces transitions soient observées dans le spectre UV-Visible, mais certaines d'entre elles peuvent avoir une intensité très faible et peuvent ne pas être visibles dans le spectre. Ce qui peut également être prédit par calcul des valeurs de résistance ou de coefficient d'absorption de l'oscillateur pour ces trois transitions en utilisant l'analyse TD-DFT comme suit :

Les transitions électroniques, au sein de la molécule dans l'éthanol comme solvant, ont été élucidées en utilisant la TD-DFT/B3LYP/6-311++G (d,p) level. Les énergies d'excitation électronique théoriques et les forces de l'oscillateur ont été calculées et les résultats ont montré que les bandes d'absorption les plus probables (selon les valeurs de la force d'oscillateur f) sont les suivantes : 228nm ($f= 0.0077$) and 235 nm ($f=0.05$). La bande apparue à 228nm correspond à la transition de HOMO \rightarrow LUMO + 3. Le pic à 235 nm provient de la contribution de HOMO \rightarrow LUMO + 1 ou de HOMO-2 \rightarrow LUMO + 3. Ces transitions ont été illustrées à la Figure 4.5.

Ces résultats sont en très bon accord avec ceux obtenus expérimentalement par l'élargissement et l'extension de la bande d'absorption de 235 nm à 225 nm.

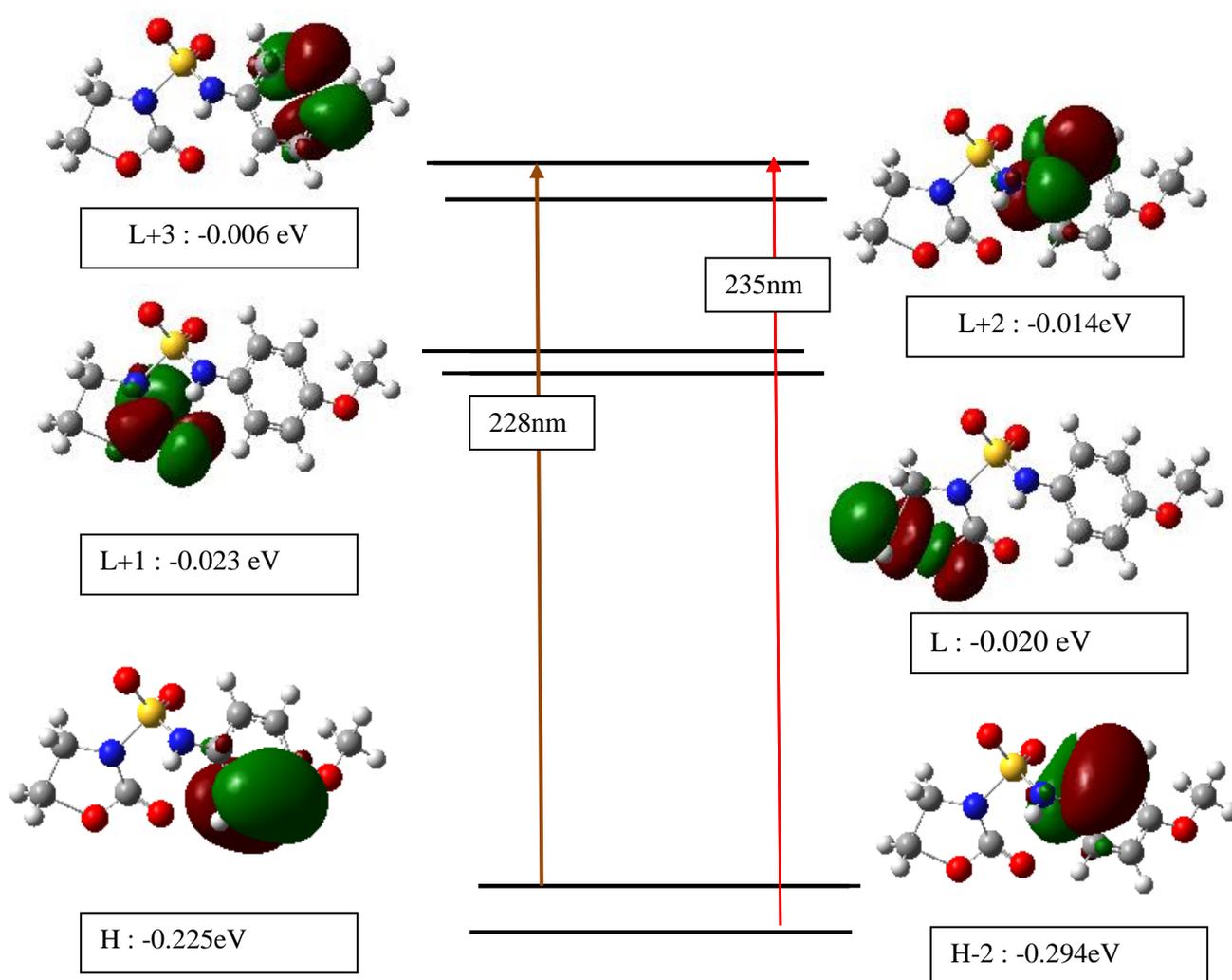


Figure 4.5 : Transitions électroniques et énergies pour N- (4-méthoxyphényl) -2-oxooxazolidine-3-sulfonamide

IV.3.4. Descripteurs de réactivité chimique globale et indices de Fukui du N- (4-méthoxyphényl) -2-oxooxazolidine-3-sulfonamide

les valeurs de I et A de N- (4-méthoxyphényl) -2-oxooxazolidine-3-sulfonamide sont calculées au niveau théorique B3LYP / 6-311++G (d,p). I ($= -E_{\text{HOMO}}$) est le potentiel d'ionisation égale à 6.258 eV et A ($= -E_{\text{LUMO}}$) est l'affinité électronique de la molécule égale à 0.816 eV. L'énergie supérieure (HOMO) concerne la molécule la plus réactive dans les réactions avec des électrophiles, tandis que l'énergie inférieure (LUMO) est nécessaire pour les réactions moléculaires avec des nucléophiles [12]. Les valeurs calculées de GCRD telles que η , μ , S , et ω pour les molécules de N- (4-méthoxyphényl) -2-oxooxazolidine-3-sulfonamide sont, respectivement, 2.721, -3.537, 0.183, 3.537 et 2.285 eV. Ces valeurs sont en faveur de la réactivité significative du ligand et de sa large possibilité de participer aux réactions de complexation en tant que donneur. Les valeurs des indices de Fukui condensées à l'atome, f_k^+ pour l'attaque nucléophile et f_k^- pour l'attaque électrophile, ont été calculées à l'aide de l'analyse de population de Hirshfeld pour les complexes étudiés. En ce qui concerne les résultats présentés à la Figure 4.6, on peut voir que la couleur verte se situe au voisinage des atomes de carbone (C05), (C14) et (C16), ce qui indique que la densité électronique augmente à ces emplacements sous l'attaque nucléophile. De l'autre côté, en ce qui concerne la fonction f_k^- de Fukui, la couleur bleue indique que la région située à proximité des atomes d'azote (N9) et d'oxygène (O10) perd de la densité électronique lorsque la molécule est soumise à l'attaque électrophile.

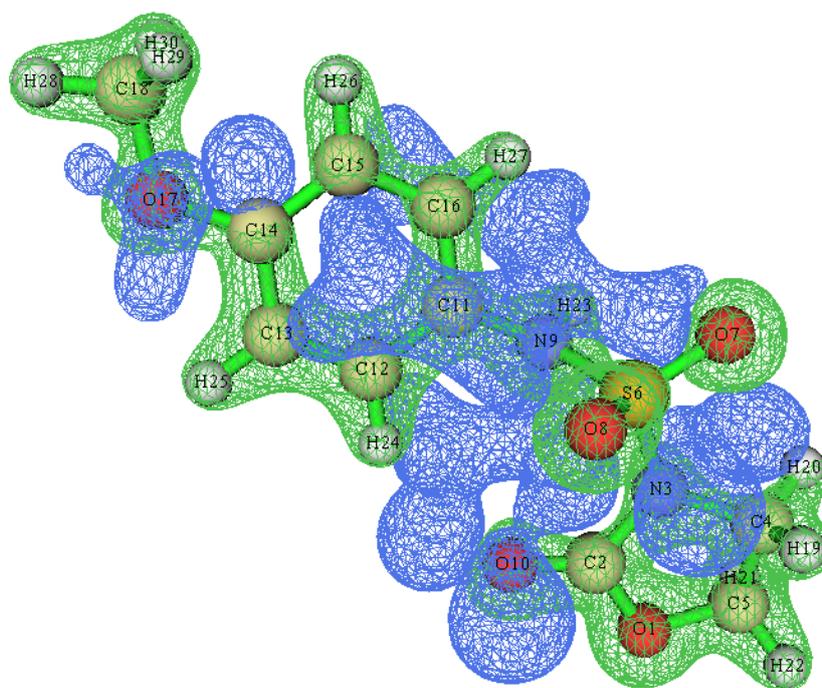


Figure 4.6 : Représentation des indices de Fukui pour N-(4-méthoxyphényl)-2-oxooxazolidine-3-sulfonamide

IV. 4. Etude expérimental du Cu(II) et Co(II) complexes du N-(4-methoxyphenyl)-2-oxooxazolidine-3-sulfonamide (L¹) et N-sulfonyl imine (L²).

IV.4.1. Formation des constantes et le diagramme de distribution des espèces des complexes

Le titrage spectrophotométrique d'une solution dans l'éthanol 10⁻⁴ M de Cu²⁺ ou de Co²⁺ par 10⁻³M du ligand N-(4-methoxyphenyl)-2-oxooxazolidine-3-sulfonamide (L¹) est représenté sur la Figure 4.7. D'après les résultats spectrophotométrie, nous remarquons une apparition de deux nouvelles bandes, la première à 270 nm et la deuxième comme une bande large entre 310 et 330 nm.

Pour le titrage spectrophotométrie des mêmes ions métalliques, utilisés précédemment par N-sulfonyl imine (L²), nous avons observé une nouvelle bande à 340nm.

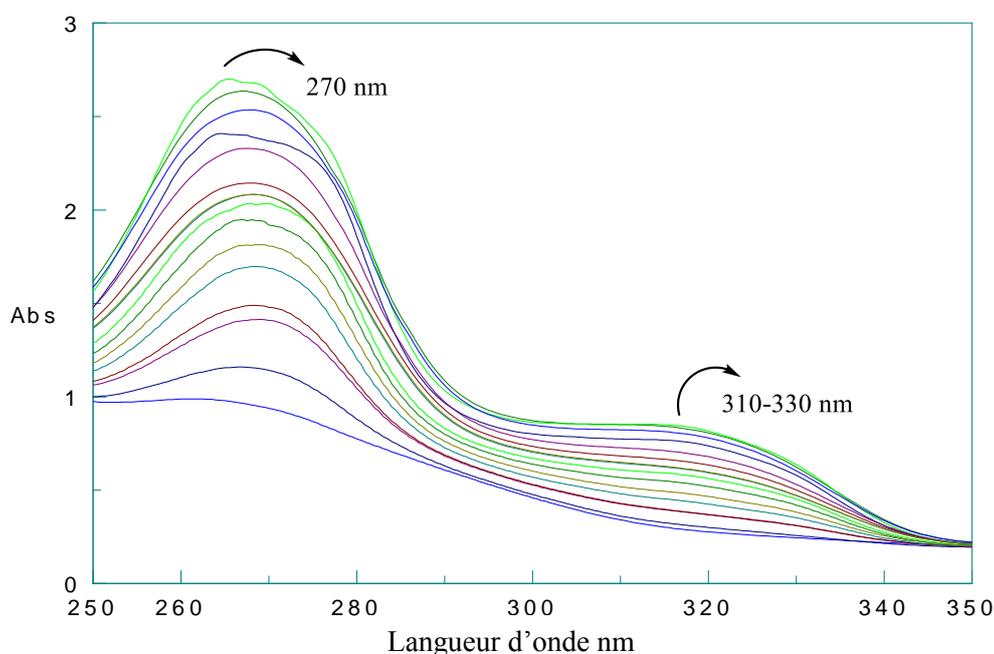


Figure 4.7 : Le titrage spectrophotométrie d'une solution dans l'éthanol 10⁻⁴ M de Cu²⁺ ou de Co²⁺ par 10⁻³ M du L¹

Le traitement des données spectrophotométriques par le logiciel hypspec [13] montre l'existence de deux complexes ML₁ et ML₂ où M représente l'ion métallique. Les constantes de stability β_{jk} sont rassemblées dans le Tableau 4.6.

Tableau 4.6 : Constantes de stabilité des complexes formés

Complexes formés	Constante de stabilité
$[\text{Cu}(\text{L}^1)]^{2+}$	$\log \beta_{11} = 4.65 \pm 0.022$
$[\text{Cu}(\text{L}^1)_2]^{2+}$	$\log \beta_{12} = 9.27 \pm 0.010$
$[\text{Co}(\text{L}^1)]^{2+}$	$\log \beta_{11} = 3.32 \pm 0.033$
$[\text{Co}(\text{L}^1)_2]^{2+}$	$\log \beta_{11} = 8.02 \pm 0.064$
$[\text{Cu}(\text{L}^2)]^{2+}$	$\log \beta_{11} = 2.65 \pm 0.012$
$[\text{Cu}(\text{L}^2)_2]^{2+}$	$\log \beta_{12} = 7.15 \pm 0.025$

Les valeurs des constantes de stabilité indiquent que les complexes du Cu(II) sont plus stables que ceux de Co(II) et les complexes de stœchiométrie 1 :2 sont plus stables que 1 :1. Il serait alors instructif, à partir de ces constantes, de construire à l'aide du logiciel Hyperquad Simulation and Speciation (HySS) [14] les diagrammes de distribution des espèces qui montrent les concentrations des différentes espèces en fonction du volume du ligand.

Le diagramme de la Figure 4.8 indique également que les ML_2 sont respectivement formés par réactions successives au dépend de ML_1 par déplacement des complexes.

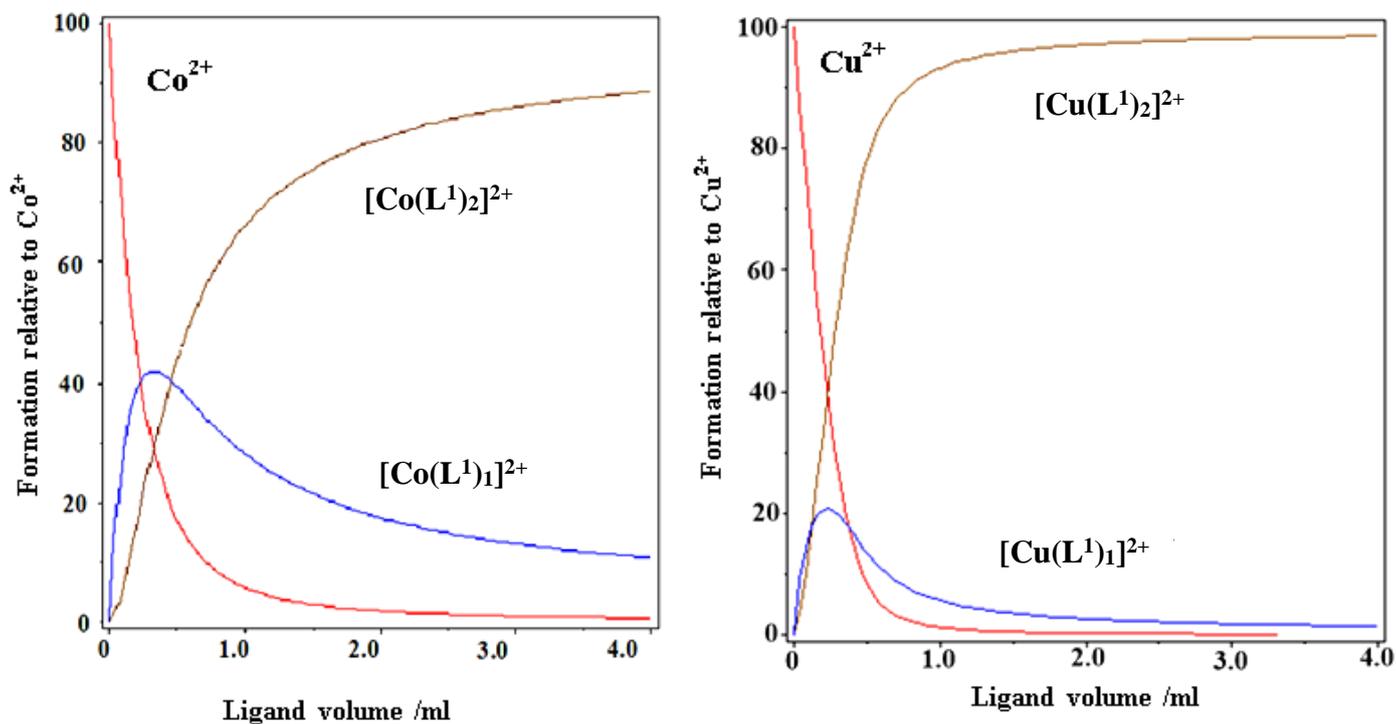


Figure 4.8 : Diagramme de distribution du titrage d'une solution de M^{2+} ($C_{\text{M}^{2+}} = 10^{-4}$ M) avec L^1 ($C_{\text{L}} = 10^{-3}$ M)

IV.4.2. Etude expérimentale des spectres infrarouge des complexes

Les spectres FT-IR fournissent beaucoup d'informations précieuses sur la réaction de coordination et sur la formation des complexes.

Il y a des différences significatives entre les complexes métalliques et le ligand libre. Le spectre FT-IR des ligands libres montre une bande nette à 3283cm^{-1} , attribuée à $\nu(\text{N-H})$, qui s'est déplacée à droite suite à la formation du complexe vers 3270cm^{-1} pour les complexes de N- (4-méthoxyphényl) -2-oxooxazolidine-3-sulfonamide (L^1) et vers 3268cm^{-1} pour les complexes de N-sulfonyl imine (L^2). Ceci est une caractéristique de la coordination de l'azote amino au métal. D'autre part, on remarque l'apparition d'une nouvelle bande dans les spectres des complexes dans la gamme de $488\text{-}498\text{cm}^{-1}$, qui pourrait être attribuée à la liaison $\nu(\text{M-N})$ [15].

Les fréquences de vibration $\nu(\text{C}=\text{O})$ du carbonyl group dans le N- (4-méthoxyphényl) -2-oxooxazolidine-3-sulfonamide libre apparaissant à 1756cm^{-1} se voient déplacer après formation des complexes dans l'intervalle ($1760\text{-}1765\text{cm}^{-1}$). Ce qui est en faveur de la coordination du ligand à travers l'oxygène du groupe amide. De même, les nouvelles bandes dans la région $534\text{-}560\text{cm}^{-1}$ correspondent aux liaisons formées $\nu(\text{M-O})$ [16].

Le spectre FT-IR du complexe du cuivre à base de N-sulfonyl imine montrent une bande nette entre 1605 et 1613cm^{-1} , attribuée à $\nu(\text{-C=N-})$, qui a été diminué par rapport à une fréquence correspondante au ligand libre (1643cm^{-1}). Ceci est indicatif de la coordination de l'azote imine avec le centre métallique.

Suite à la formation des complexes, les fréquences SO_2 du groupement sulfonyl qui apparaissent aux fréquences 588cm^{-1} , correspondant aux modes symétriques et antisymétriques respectivement, restent inchangées. Ce qui indique que le soufre et les oxygènes de ce fragment ne participent pas à la coordination [16].

IV.4.3. Etude des spectres RMN du proton

Les spectres RMN ^1H des ligands N- (4-méthoxyphényl) -2-oxooxazolidine-3-sulfonamide et de leurs complexes Cu (II) et Co (II) ont également fourni des preuves supplémentaires du mode de liaison du ligand. Les spectres de RMN des complexes Cu (II) et Co (II) indiquaient un déplacement de la densité électronique du ligand au métal. Le spectre RMN ^1H du complexe est présenté à la Figure 4.9.

Dans les spectres de RMN ^1H des complexes, les signaux du proton du groupe aminé de sulfonamide ($-\text{SO}_2\text{-NH-}$) ont été observés à 10.60 ppm pour le ligand libre et à $10,84\text{ ppm}$ dans le spectre de complexe de cuivre et à 10.83 dans le spectre de complexe de cobalt en raison du NH non déprotoné dans le ligand. Ces différences dans les déplacements des protons, liées au

groupement amine dans le ligand seul et dans les complexes correspondants ($\Delta\delta = 0.23$ et 0.24 ppm), indiquent que le mode de complexation le plus probable fait impliquer les atomes d'azote du ligand.

D'autre part, dans le cycle oxazolidinone, le signal du proton les plus affecté (H2) par la complexation a été observé à 4.29 ppm dans le complexe du cuivre et 4.31 ppm dans celui du cobalt. Ce proton apparaît à 4.30 ppm dans le ligand seul. Ce qui justifie l'interaction du groupe carbonyle de groupe oxazolidinone avec les ions métalliques. En revanche, le groupe méthoxyphenyl ne participe pas à la coordination, car les valeurs des déplacements des protons n'ont pas été affectées.

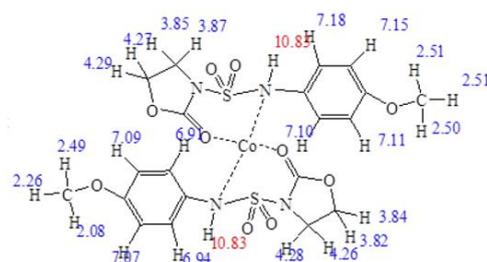


Figure 4.9 : Spectres de RMN ^1H du complexe de cobalt

En conclusion, tenant compte des résultats spectrophotométriques du FT-IR et la RMN ^1H , les structures des complexes sont les suivantes:

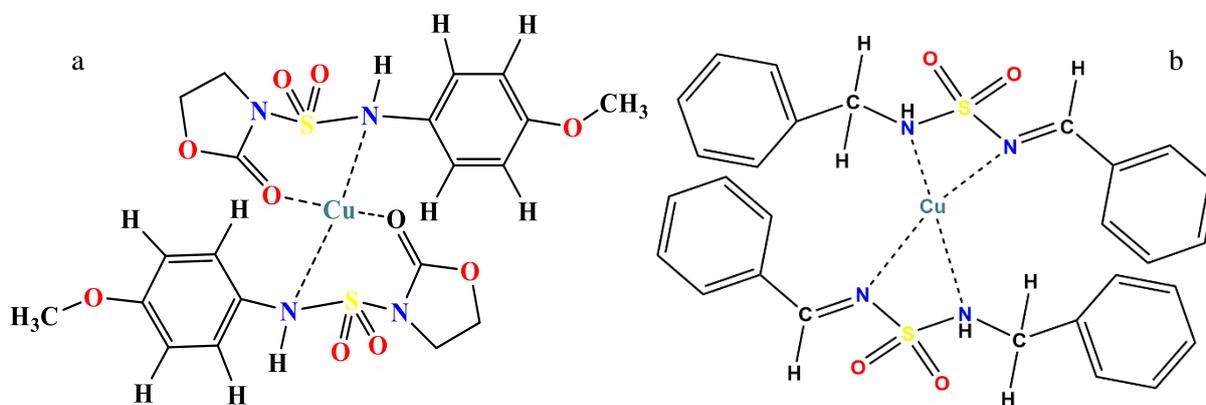
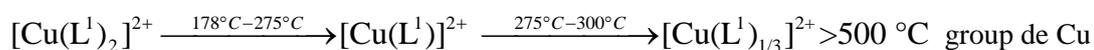


Figure 4.10 : Les structures des complexes a : $[\text{M}(\text{L}^1)_2]^{2+}$ et b : $[\text{M}(\text{L}^2)_2]^{2+}$.

IV.4.4. Analyse thermogravimétrique

Le comportement thermique du complexe a été étudié à l'aide d'une analyse thermogravimétrique de la température ambiante à 800°C sous atmosphère d'azote. Sur la base des thermogrammes, les étapes de décomposition, les plages de température, le produit de décomposition ainsi que les pourcentages de perte de poids du complexe ont été examinés. La courbe TG et les résultats obtenus pour $[\text{Cu}(\text{L}^1)_2]^{2+}$ sont présentés par la Figure 4.11. La courbe

TG montre que le processus de décomposition du $[\text{Cu}(\text{L}^1)_2]^{2+}$ se déroule en trois étapes. La première se produit entre 178 et 275 ° C où le ligand éliminé entraîne une perte de masse expérimentale de 17,01%. Cette étape se termine par la formation de l'intermédiaire donné par la formule $[\text{Cu}(\text{L}^1)]^{2+}$. La deuxième est observée entre 275 et 500°C, entraînant une perte de masse de 48.15%. A ce stade, 2/3 moles du ligand ont été cassées et transformées en produits gazeux et l'intermédiaire de formule $[\text{Cu}(\text{L}^1)_{1/3}]^{2+}$ s'est formé. La troisième est observée à une température > 500°C, entraînant une perte de masse de 29.83%. Le produit restant à 500°C pourrait être identifié en tant que groupe de cuivre. La réaction de décomposition thermique du complexe de Cu (II) basée sur les données de TG est suggérée comme suit:



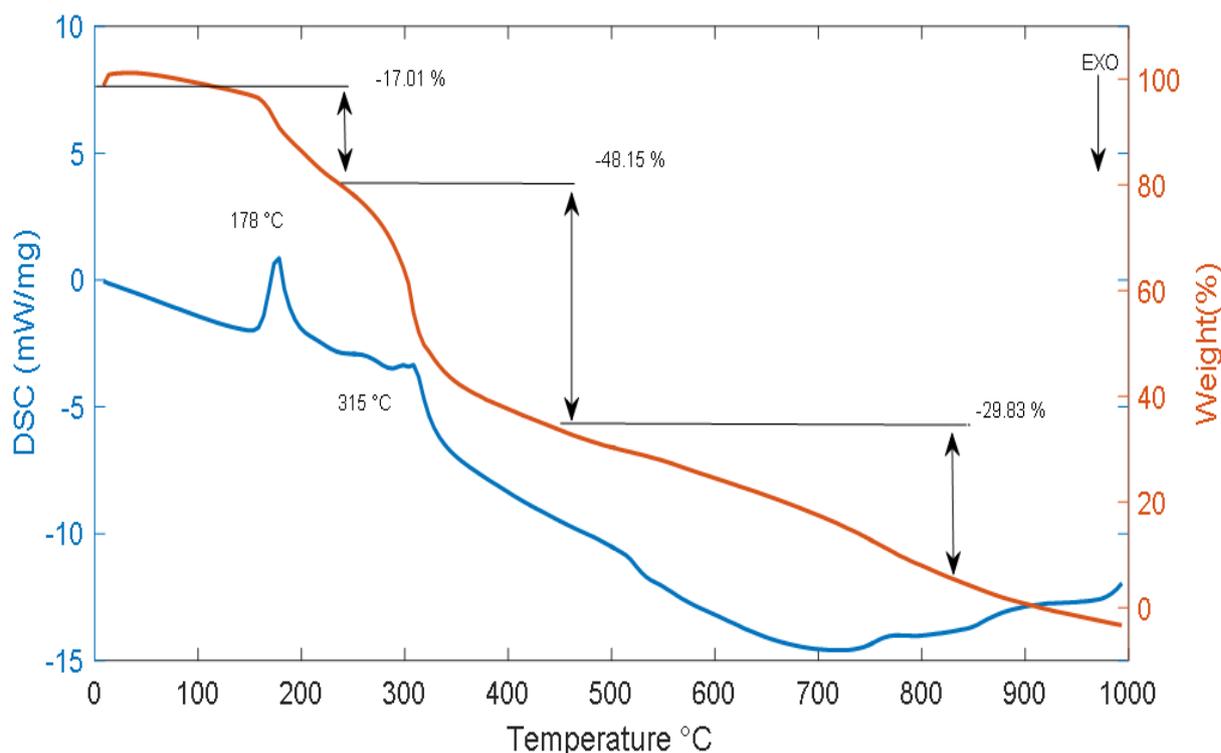


Figure 4.11: Diagramme TG du complexe de Cu (II) (vitesse de chauffage 10°C/min, atmosphère N₂ 8.6mg).

IV.5. Etude théorique des complexes du Cu (II) et Co (II) a base du N-(4-methoxyphenyl)-2-oxooxazolidine-3-sulfonamide (L¹)

IV.5. 1. Etude de la géométrie des complexes

La figure 4.12 montre les structures moléculaires des complexes optimisées au niveau B3LYP/6-311++G(d,p). Le N-(4-methoxyphenyl)-2-oxooxazolidine-3-sulfonamide est coordonné à l'ion métallique (Cu ou Co(II)) en tant que ligand bidenté. L'ion central se trouve dans une position où il est tétra coordonné par deux atomes d'azote du groupe amine et deux atomes d'oxygène du ligand.

Les valeurs des longueurs de liaison et les angles sélectionnés sont regroupés dans le Tableau 4.7. Selon les valeurs des longueurs de liaison Cu-N9 (2.090 Å) et Cu-O10(2.167Å), l'atome de l'azote est donneur relativement plus fort que l'oxygène.

Suite à la complexation, certaines longueurs de liaison du ligand sont affectées par la coordination avec l'ion métallique, ainsi les liaisons C20-O10 et C34-N37 sont augmentées par 0.170 Å et 0.041 Å, respectivement.

Les angles de liaison autour de l'ion métallique central (Cu) sont N15-Cu59-O38 = 98.23° et N9- Cu59-N37 = 114.69°. Dans le ligand libre, des angles ont été calculés comme (C4- N2-H2N) 116.00° et (C9-C4-N2) 120.00°, ces angles sont calculés comme 109,73 et. 118.71° dans le complexe de cuivre, on peut dire que c'est une bonne preuve pour la formation complexe.

Pour Co complexe, les distances de liaison calculées autour de l'ion métallique central (Co) sont presque égales, $\text{Co61-N9} = 2.019\text{\AA}$, $\text{Co61-O10} = 1.941\text{\AA}$, $\text{Co59-N37} = 2.019\text{\AA}$ et $\text{Co61-O38} = 1.941\text{\AA}$. Dans le ligand libre, les distances de C1-O4 et C4-N2 sont 1.194 et 1.430 respectivement, après la complexation ces distances sont augmentées vers 1.210 et 1.468 Å, respectivement.

Les angles O4-C1-O3 (123.40°) et O4-C1-N1 (125.47°) sont diminués par 0.87 et 2.23° sous l'effet de l'interaction de l'atome d'oxygène (O4) avec l'ion métallique.

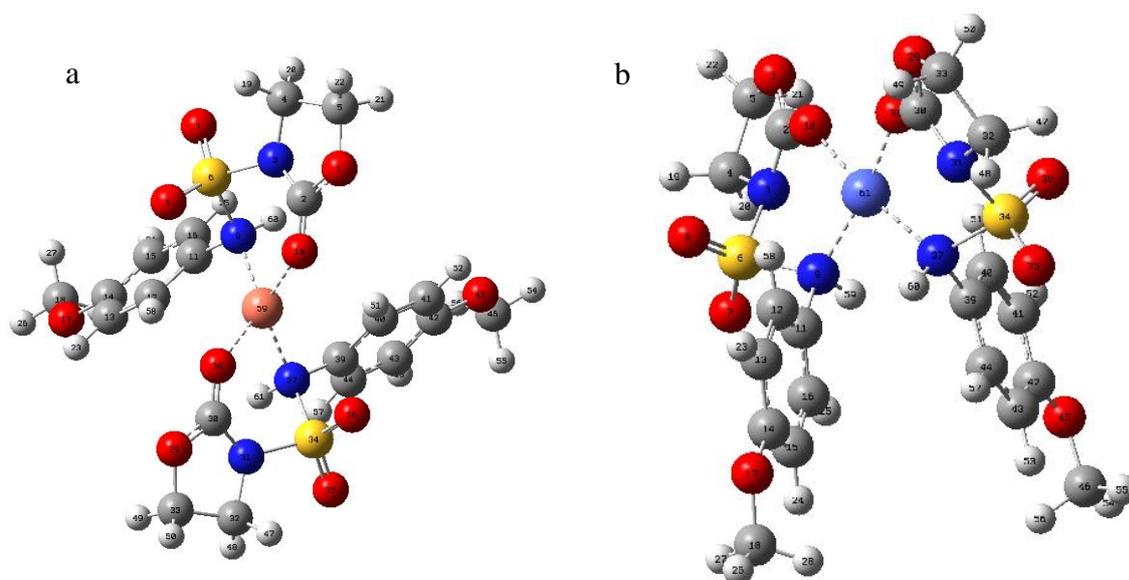


Figure 4.12 : Structures moléculaires des complexes optimisées, **a)** Complexe du cuivre **b)** Complexe du cobalt

Tableau 4.7 : Distances et angles calculés du $[\text{Cu}(\text{L}^1)_2]^{+2}$ et $[\text{Co}(\text{L}^1)_2]^{+2}$

Distance (Å)	$[\text{Cu}(\text{L}^1)_2]^{+2}$	$[\text{Co}(\text{L}^1)_2]^{+2}$
M59-N9	2.090	2.019
M59-O10	2.167	1.941
M59-N37	2.091	2.021
M57-O38	2.167	1.941
C2O10	1.200	1.215
O1-C2	1.330	1.323
C11-N9	1.460	1.468
S6- N9	1.762	1.794
S6-O7	1.447	1.447
S6-O8	1.444	1.443
C30-N31	1.403	1.395
C30-O38	1.208	1.215
C39-N37	1.460	1.468
S34-O35	1.447	1.447
S34-O36	1.444	1.443
C39-C40	1.399	1.399
C42-C43	1.400	1.401
Angles (°)		
N9-M59-O10	90.56	94.36
O10-M59-O38	95.78	82.35
N37-M59-O38	90.57	94.36
N9-M59-N37	114.43	114.69
C12-C11-N9	118.71	119.09
N3-C2-O10	126.47	125.47
C11-N9-M59	106.52	112.77
S6-N9-H60	105.08	102.49
C11-N9-H60	109,73	108.07
O29-C30-O38	124.04	123.94
O10-C2-O1	124.04	123.40
O10-C2-N3	126.63	125.47
C39-N37-M59	106.51	112.77
S34-N37-M59	116.92	117.49

IV.5.2. Analyse de la NBO

L'analyse de la NBO [17] et l'analyse par la théorie des perturbations du second ordre de la matrice de Fock fournissent des détails sur les charges naturelles, le type d'hybridation, la nature de la liaison et la force des interactions entre un ion métallique et les sites donneurs [18,19]. La

disposition électronique, la distribution électronique en 3D et la charge atomique naturelle de l'ion Cu (II) dans les complexes rapportés sont présentées dans le Tableau 4.8.

Tableau 4.8 : Arrangement électronique, populations des orbitales 3d et charge de l'atome du métal dans les complexes étudiés.

Complexes	Arrangement électronique	d_{xy}	d_{xz}	d_{yz}	$d_{x^2-y^2}$	d_{z^2}	Charge du M
Complexe du Cu(II)	[Ar] 4S ^(0.33) 3d ^(9.64) 4p ^(0.27) 5p ^(0.01)	1.8937	1.9305	1.9533	1.9042	1.9559	28.2597
Complexe du Co(II)	[Ar] 4S ^(0.22) 3d ^(7.85) 4p ^(0.01)	1.9409	0.3691	1.7241	1.8786	1.9325	26.0700

Selon le Tableau 4.8, l'arrangement électronique des atomes de Cu et de Co dans les complexes étudiés est [Ar] 4S^(0.33) 3d^(9.64) 4p^(0.27) 5p^(0.01) et [Ar] 4S^(0.22) 3d^(7.85) 4p^(0.01), respectivement. Les occupations de M 3d sont $d_{xy}d_{xz}d_{yz}d_{x^2-y^2}d_{z^2}$ de Cu et $d_{xy}d_{xz}d_{yz}d_{x^2-y^2}d_{z^2}$ de Co. Pour le complexe Cu, 18 électrons sont répartis en électrons du noyau, 10,244 électrons de valence (sur les atomes 4s, 3d et 4p) orbitales et 0.005 électrons en électrons de Rydberg (sur l'orbite 5p), ce qui donne un nombre total d'électrons de 28.259. Cela correspond à la charge naturelle calculée sur l'atome de Cu (+ 0.413e), qui correspond à la différence entre 28.254 et le nombre total d'électrons dans un atome de Cu isolé (29e). De même, le noyau, la valence, les électrons de Rydberg et le total des électrons sur l'atome de Co sont 18, 8.069, 0.004 et 26.070 dans cet ordre. La charge naturelle calculée a été établie à + 0.921e.

Le Tableau 4.9 répertorie les valeurs sélectionnées de l'énergie d'interaction de second ordre calculée (E2) des liaisons M-L dans les complexes étudiés. Plus les valeurs E2 sont élevées, plus l'interaction entre les donneurs d'électrons et les accepteurs d'électrons est intense. De plus, le Tableau 4.9 montre que 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. Par contre, pour le complexe de cobalt, la valeur d'énergie plus élevée E2 était de 16,04 kcal/mol, ce qui correspond à LP (1) N9 → LP* (5).

Les valeurs d'énergie d'interaction de second ordre calculées corroborent les résultats expérimentaux, tels que la stabilité des complexes de Cu (II) et de Co (II). Les interactions donneur-récepteur pourraient être décrites comme un don d'électrons depuis les NBO de donneurs remplis d'une seule paire des atomes O et N vers les orbitales hybrides métalliques vides. L'analyse des orbitales naturelles des groupes de ligands indique que la deuxième paire isolée d'atomes de O et de N est celle qui est responsable des interactions importantes avec les NBO anti-liantes des ions Cu et Co.

Tableau 4.9 : Valeurs de l'énergie d'interaction de second ordre calculée (E2) des liaisons métal-L¹ dans les complexes étudiés

Complexes	donor → acceptor	E2, kcal/mol.
Complexe de Cu(II)	LP (1) N9 → LP*(6) Cu	39.72
	LP (1) N37 → LP*(6) Cu	49.86
	LP (2) O10 → LP* (8) Cu	3.21
	LP (1) O 38 → LP* (7) Cu	3.26
Complexe de Co(II)	LP (1) N9 → LP*(5) Co	16.04
	LP (1) O10 → LP*(5) Co	11.80
	LP (1) N37 → LP*(5) Co	15.85
	LP (1) O38 → LP*(5) Co	11.87

IV.5.3. Calculs TD-DFT de complexes Cu (II) et Co (II)

Les longueurs d'onde d'absorption, les oscillateurs correspondants et les transitions électroniques verticales ont été calculés pour les complexes en milieu éthanoïque (modèle CPCM) par TD-DFT / B3LYP / 6-311 ++ G (d, p). Les résultats de calcul montrent que le complexe de cuivre a des absorptions à 274 nm ($f = 0.0682$), 293 nm ($f = 0.0325$), 312 nm ($f = 0.0621$) et 331 nm ($f = 0.0193$). Ces résultats sont en accord avec les données expérimentales. Nous avons montré auparavant (Figure 4.7) que les absorptions ont été observées à 270 nm et dans la plage (310 - 330 nm). Les transitions verticales correspondant aux pics principaux sont: $H \rightarrow L$ (12%), $H-2 \rightarrow L + 1$ (45%), $H-3 \rightarrow L$ (21%) et $H \rightarrow L + 1$ (7%). Pour le complexe de cobalt, les bandes d'absorption sont localisées à 271 nm ($f = 0.0633$), 310 nm ($f = 0.0591$) et 318 nm ($f = 0.0730$) dont les transitions sont: $H \rightarrow L$ (10%), $H -2 \rightarrow L + 1$ (17%), $H \rightarrow L + 1$ (36%) et $H \rightarrow L + 3$ (5%).

Tableau 4.10 : Résultats TD-DFT de complexes Cu (II) et Co (II)

	Longueur d'onde, λ (nm)		Force d'oscillateurs	Contribution
	Expérimental	TD-DFT		
Complexe du Cu(II)	270-285	273	0.0325	H-2→L(17%) H→L(38%) H-1→L+1 (28%) H→L(12%)
		281	0.0621	H-2→L+1(45%) H→L+1(07%) H-2→L+1(09%)
		292	0.0193	H-2→L+4(58%) H→L+4(11%)
		270-285	269	0.0591
Complexe du Co(II)		283	0.0730	H→L(10%) H-2→L+1(17%) H→L+1(36%) H→L+3(5%)
		290	0.0053	H-2→L+1(6%) H-2→L+4(21%) H→L+4(30%) H-1→L(2%)

IV.5.4. Etude théorique des spectres FT-IR des complexes

Les fréquences vibrationnelles de la molécule sont calculées au niveau B3LYP en utilisant la 6-311 ++ G (d, p). Les fréquences FT-IR observées pour différents modes des vibrations ont été présentées. La comparaison des fréquences calculées à B3LYP avec les valeurs expérimentales révèle la surestimation des modes vibrationnels calculés due à la négligence d'une harmonicité dans le système réel. L'inclusion de la corrélation d'électrons dans la théorie fonctionnelle de densité à certaines étendues rend les valeurs de fréquence plus petites en comparaison avec les données de fréquence 6-311 ++ G (d, p). Expérimentalement, les bandes à 3270 et 3272 cm⁻¹ sont affectées aux vibrations N-H pour les complexes de cuivre et cobalt respectivement. Les valeurs calculées de ce mode de vibration est obtenue à 3278 cm⁻¹ pour le complexe de cuivre et 3280 cm⁻¹ pour le complexe de cobalt. Pour les deux complexes, les vibrations C=O sont observées entre 1756-1760 cm⁻¹ et les valeurs calculées de ces vibrations varient entre 1769 et 1772 cm⁻¹. Les vibrations S = O observées à 1310 cm⁻¹ dans le spectre FT-IR ont des valeurs calculées de 1324 cm⁻¹.

IV.5.5. Potentiel électrostatique moléculaire (MEP) pour le complexe de Cu (II)

Le potentiel électrostatique moléculaire (MEP) pour le complexe de Cu (II) est calculé selon le niveau de théorie de B3LYP / 6-311++G (d, p).

Comme le montre le MEP du complexe Cu (II) (voir Figure 4.13), les régions ayant le potentiel négatif se trouvent sur les atomes électronégatifs, et les régions présentant un potentiel électrostatique négatif sont généralement associées à la paire isolée d'atomes électronégatifs. Le potentiel le plus négatif se situe sur les groupes carbonyles, tandis que les régions les plus positives se situent sur les atomes d'hydrogène. L'atome de soufre entouré de couleur jaune a le potentiel négatif, et l'autre atome de carbone semble avoir un potentiel nul. D'après les surfaces MEP du complexe de Cu (II) indiquées à la Figure 4.13, les côtés les plus réactifs sont les groupes carbonyle qui localisent les côtés opposés du cycle oxazolidinone.

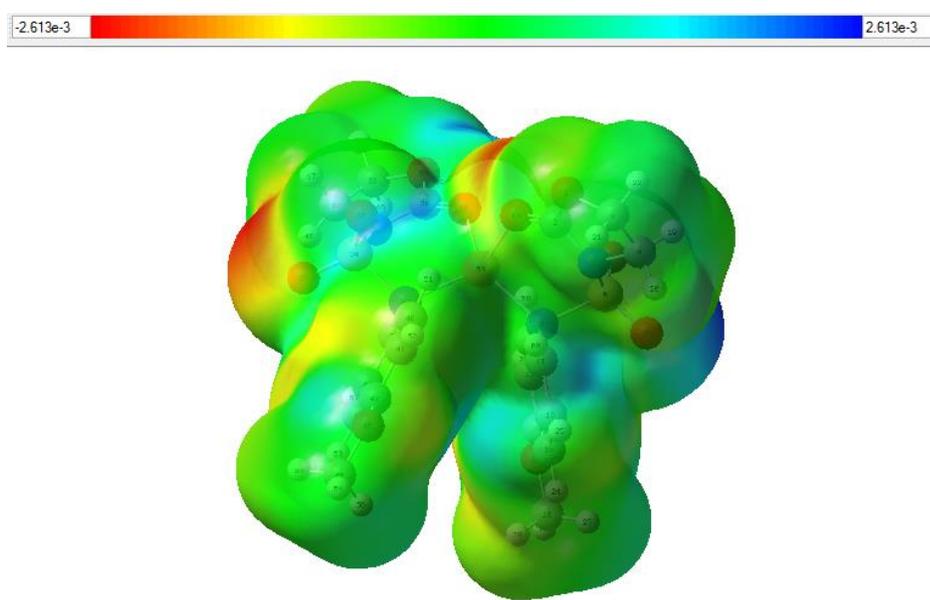


Figure 4.13: Potentiel électrostatique moléculaire (MEP) du complexe de Cu (II)

IV.5.6. Propriétés non-linéaires optiques NLO

La première hyperpolarisabilité statique (β_0) a également été calculée à l'aide de la relation suivante $\beta_0 = (3/5) \beta_{tot}$ et est donnée dans le Tableau 4.11.

Les valeurs calculées d'hyperpolarisabilité (β_{tot}) du complexe de Cu (II) (3.0074×10^{-30} esu) et du complexe de Co (II) (3.4166×10^{-30} esu) sont similaires mais trois fois plus élevées que celles du ligand 1.1036×10^{-30} . Habituellement, les valeurs trouvées d'hyperpolarisabilité (β_{tot}) sont comparées à celles du composé de référence qui est l'urée. Cette comparaison montre que le ligand et en particulier les complexes ont de meilleures propriétés NLO que celles de l'urée.

Tableau 4.11 : Valeurs de première hyperpolarisabilité (β_{tot}) du ligand et de leurs complexes

Parameters	L ¹	complexe de Cu(II)	Complexe de Co (II)
α_{tot}	-102.5976	-125.1287	-15.3716
$\Delta\alpha$	49.0497	161.0241	325.8295
μ_{tot}	3.4435	2.1056	3.4586
$\beta_{tot}\times 10^{30}$ (esu)	1.1036	3.416	3.0074

IV.6. Tests biologiques

Un certain nombre de sulfamides, tels que le sulfanilamide, la sulfapyridine, le sulfathiazole et la sulfadiazine ont été les premiers agents chimio-thérapeutiques efficaces utilisés systématiquement pour la prévention et le traitement des infections bactériennes chez l'homme [20,21]. L'activité biologique prédominante de divers complexes sulfonamides métalliques a été rapportée avec un traitement antibactérien [22].

Des précédents travaux basés sur des tests biologiques, les composés oxazolidinones se sont montrés très efficaces pour inhiber la prolifération du parasite *P. falciparum* et de plusieurs lignées de cellules cancéreuses. Ces composés sont, donc, servi de référence pour l'évaluation des activités biologiques de nos analogues simplifiés [23].

Le potentiel antimicrobien des composés nouvellement synthétisés a été étudié vis-à-vis des microorganismes d'essai et exprimé comme le diamètre des zones d'inhibition selon la gélose méthode de diffusion sur plaque [24]. L'activité antibactérienne des composés synthétisés a été évalué par la méthode standard de diffusion sur disque de papier filtre. Les diamètres de zone d'inhibition obtenus ont été mesurés en millimètres et utilisés comme critère de l'activité antimicrobienne. Les solvants (DMSO) ont été inclus dans chaque expérience en tant que contrôles négatifs. Le DMSO a été utilisé pour dissoudre les composés testés et n'a montré aucune zone d'inhibition, confirmant qu'elle n'a aucune influence sur la croissance des microorganismes testés.

L'activité antibactérienne du composé nouvellement synthétisé a été criblée contre certaines bactéries gram positives (*Staphylococcus aureus* (ATCC 29013)), et des bactéries gram négative (*Escherichia Coli* (ATCC27922)). Celles-ci étaient individuellement responsables de diverses infections et troubles, tels que l'infection de la peau, l'infection respiratoire, l'intoxication alimentaire, les vomissements, la diarrhée, les infections des voies urinaires, les infections des plaies, la fièvre typhoïde et le syndrome hémolytique et urémique [25,26].

Une plaque a été préparée et le milieu stérile a été uniformément enduit sur les plaques avec des cultures de bactéries Gram positives et Gram négatives sélectionnées (Figure 4.14). Les composés étudiés imprégnés de disque de papier stérilisé placé sur une plaque de gélose sont ensuite inversés. Les plaques ont été incubées pendant 24 h à 37 C°. Après incubation, le résultat antibactérien des composés étudiés a été enregistré en tant que diamètre moyen de la zone d'inhibition autour du disque de papier imprégné et présenté dans le Tableau 4.12 regroupe les résultats de tous les tests effectués en trois répétitions.

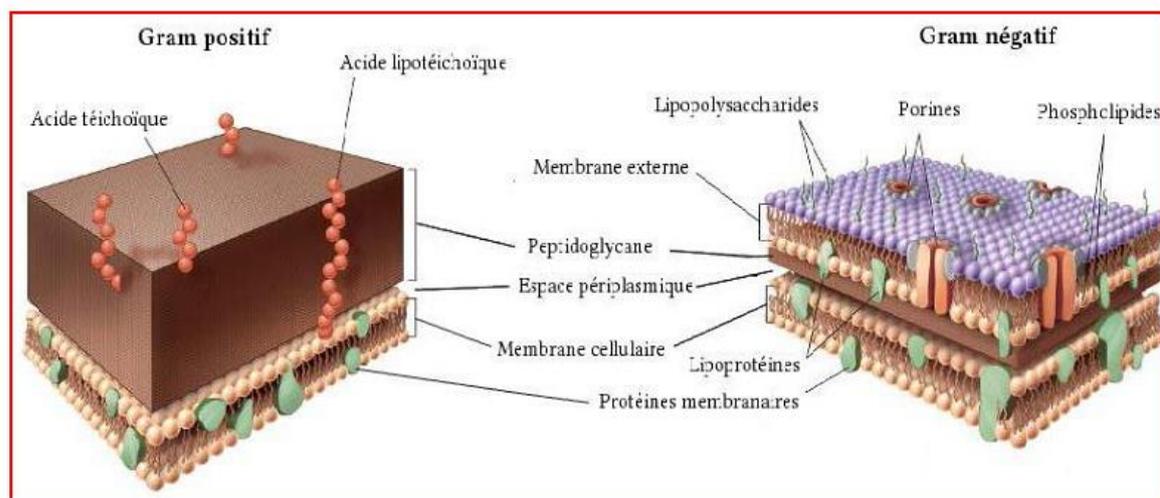


Figure 4.14 : Représentation schématique des parois bactériennes des bactéries à Gram positif et à Gram négatif

IV.6.1. Concentration minimale inhibitrice (CMI) du composé le plus actif

La CMI des composés synthétisés les plus puissants était déterminée par la méthode conventionnelle de diffusion sur disque de papier (Figure 4.15). Les bactéries ont été cultivées sur gélose nutritive moyenne. Les composés synthétisés les plus puissants ont été dissous dans du DMSO et chargés sur des disques en papier par micropipette avec différentes concentrations. Des disques de séchage ont été chargés à la surface de la gélose sur plaques inoculées avec l'organisme d'essai. L'inhibition de la croissance a été examinée après 24 h. de l'incubation à 37°C, chaque essai a été répété trois fois. Nous avons constaté que la CMI était la plus basse concentration inhibant la croissance de l'organisme d'essai.

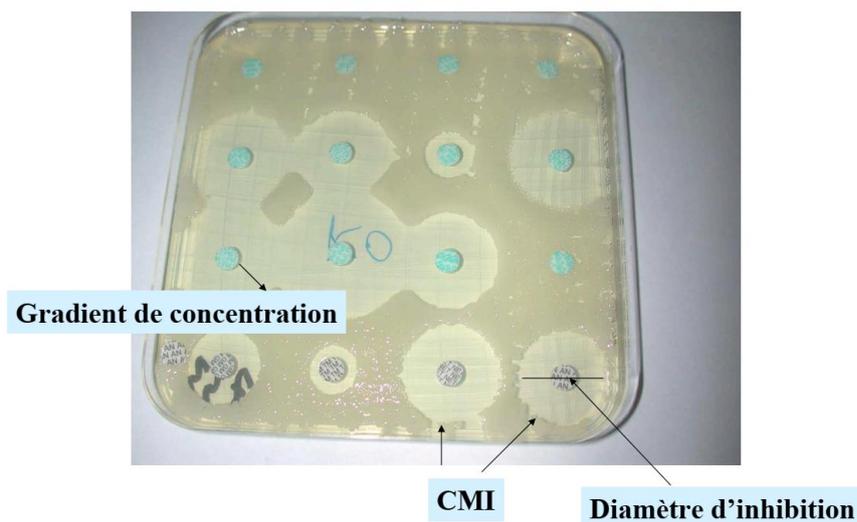


Figure 4.15 : Antibiogramme par diffusion en milieu gélosé

Dans la présente étude, la sensibilité des bactéries sélectionnées vers les complexes de ligand et de cuivre (II) ont été criblés par la mesure du diamètre d'inhibition.

La valeur CMI du complexe de cuivre contre *Escherichia coli* a été identifiée à 3.2µg/ml. Une concentration élevée du complexe de cuivre était nécessaire pour l'activité anti *Staphylococcus aureus* et 50µg/ml a été considéré comme la valeur de CMI pour *Staphylococcus aureus*. Cette CMI est la petite quantité d'antibiotique (ATB) capable d'inhiber une croissance visible à l'œil nu. C'est l'approche la plus utilisée pour évaluer in vitro l'activité bactériostatique d'un antibiotique.

Le complexe de Cu (II) a affiché une activité antibactérienne efficace et sélective contre la bactérie *Staphylococcus aureus*. Le complexe de Cu (II) présente une activité antibactérienne plus importante que celle du ligand libre et les autres complexes.

Tableau 4.12: Diamètres d'inhibition (mm)

Composés	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Escherichia coli</i>	DMSO
Sulfamoyoxazolidinone	2	4	-
Complexe de cuivre	8	8	-
Complexe de cobalt	4	6	-

L'activité antimicrobienne accrue des complexes peut être expliquée sur la base du concept Overtone [27] et la théorie de la chélation tweedy [28]. Selon le concept Overtone, la perméabilité cellulaire de la membrane lipidique entourant la cellule ne favorise que le passage de matières liposolubles, ce qui a pour conséquence la lipo-solubilité comme étant un facteur important contrôlant l'activité antimicrobienne. Lors de la chélation, la polarité de l'ion

métallique sera réduite dans une plus grande mesure en raison du chevauchement du ligand partage orbital et partiel de la charge positive du métal avec les groupes de donneurs.

Une telle complexation pourrait améliorer le caractère lipophile de l'atome de métal central, qui favorise par la suite sa permutation à travers les couches lipidiques de la membrane cellulaire, ce qui inhibe la croissance des bactéries.

IV.7. Docking moléculaire

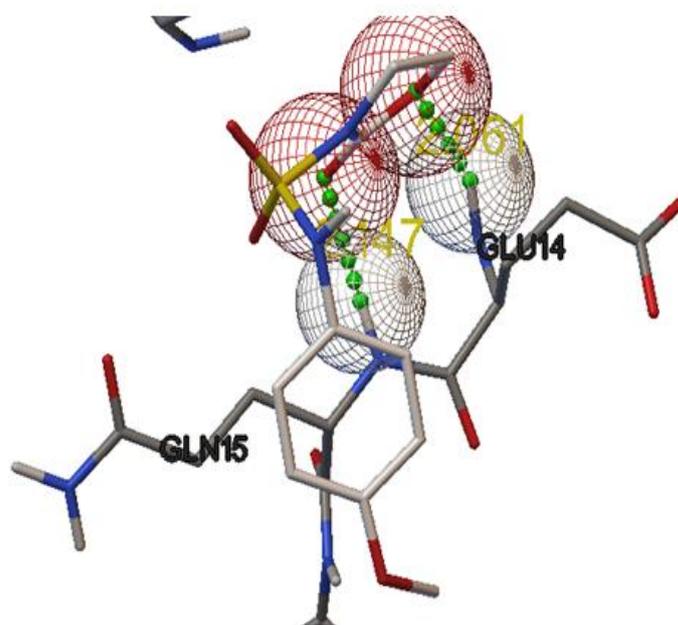
Le mode d'interaction de la structure N- (4-méthoxyphényl) -2-oxooxazolidine-3-sulfonamide et de ses complexes avec *Escherichia Coli* et *Candida albicans* a été présenté par les figures (16-19). De plus, la structure a été stabilisée par liaisons hydrogène. Les atomes donneurs et accepteurs importants dans les interactions de liaison hydrogène sont présentés dans le Tableau 4.13. Dans l'interaction de liaison hydrogène, les atomes d'amine et d'oxygène agissaient comme un atome donneur important.

Les résultats indiquent l'existence des interactions élevées et efficaces entre ces composés préparés et les deux récepteurs. La pose la plus favorable est inférieure à 2 Å en RMSD (1,89 Å pour N- (4-méthoxyphényl) -2-oxooxazolidine-3-sulfonamide, 1,40 Å pour le complexe Cu (II) et 1,05 pour le complexe Co (II)). Les valeurs du RMSD sont conformes aux résultats de Chikhi et Bensegueni (2008) [29] qui démontrent que tout programme de docking n'est performant que lorsque le RMSD est inférieur ou égale à 2 angströms.

Les énergies de liaison les plus faibles du ligand N- (4-méthoxyphényl) -2-oxooxazolidine-3-sulfonamide et de ses complexes Co (II) et Cu (II) avec les récepteurs 1H1W et 1H1J étaient de -6.4 et -5.8 kcal/mol pour le ligand, -11.2 et -10.8 kcal/mol pour le complexe Co (II) et -10.2 et -12.4 kcal/mol pour le complexe Cu (II), respectivement. En outre, les résultats obtenus ont montré que l'énergie de liaison diminue lors de la coordination. Ainsi, les complexes Cu (II) et Co (II) étaient plus actifs que le ligand N- (4-méthoxyphényl) -2-oxooxazolidine-3-sulfonamide. Ces valeurs indiquaient que l'énergie de liaison diminue lors de la coordination. Nous pouvons conclure que les interactions de liaison hydrogène augmentent la bioactivité du composé.

Tableau 4.13 : Interactions de liaison hydrogène entre les ligands et les résidus des récepteurs

Ligand	Récepteur	Nom du résidu	Distance(Å)
Oxazolidinone	<i>Escherichia coli</i> (PDB code: 1HNJ)	GLU14HN1:O1	2.061
		GLN15HN1:O10	2.147
	<i>Candida albicans</i> (PDB code: 1H1W)	ASN210:HD21O3	2.132
		LYS111: HZ1O1	1.876
Cu(II) complex	<i>Escherichia coli</i> (PDB code: 1HNJ)	ALA162:HN O5	1.972
		GLU57 : OE1H60	1.891
	<i>Candida albicans</i> (PDB code: 1H1W)	GLU57 : OE1H61	1.929
		GLU166 :OE2H60	1.871
		GLU166 : OE2H61	1.742
		GLU57 : OE1H60	1.886
Co (II) complex	<i>Escherichia coli</i> (PDB code: 1HNJ)	GLU57 : OE1H61	1.958
		GLU166 : OE2H60	1.988
	<i>Candida albicans</i> (PDB code: 1H1W)	GLU166 : OE2H61	1.854

**Figure 4.16** : Structure 3D des interactions entre le ligand N-sulfamoyloxazolidinone et 1HNJ.

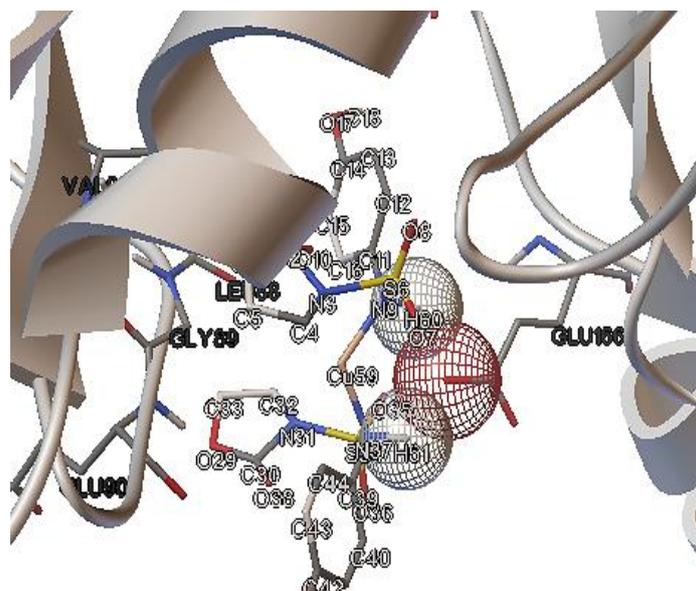


Figure 4.17: Structure 3D des interactions entre le ligand complexes de cuivre et 1HNJ.

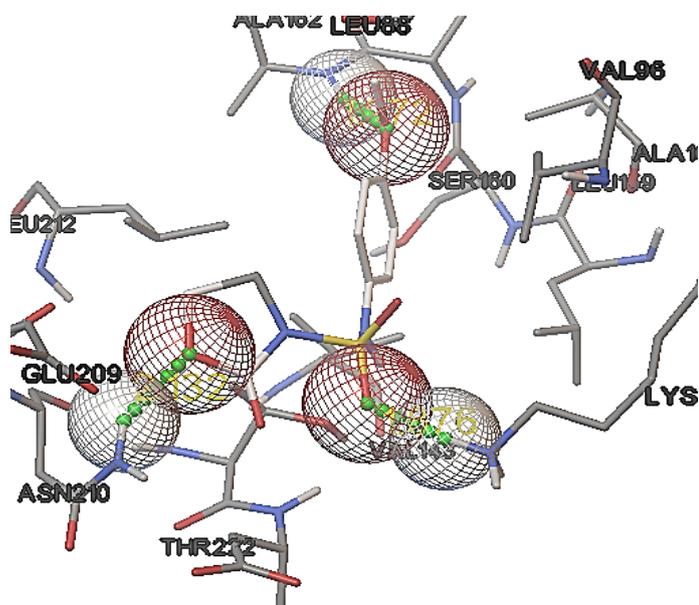


Figure 4.18: Structure 3D des interactions entre le ligand N-sulfamoyloxazolidinone 1H1W.

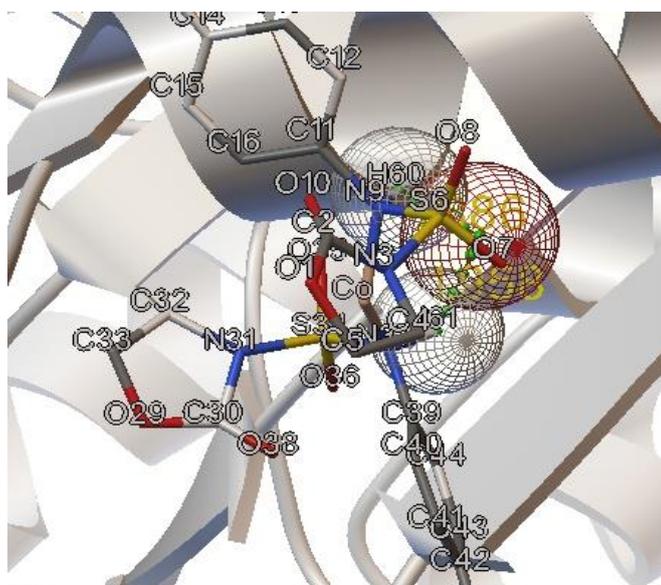


Figure 4.19 : Structure 3D des interactions entre le complexe de cobalt et 1H1W.

Références Bibliographiques

- [1] J. P. BAYS; " Modélisation Moléculaire ". J. Chem. Ed. n°69. 1992, 209 - 215.
- [2] C. Barbey, R. Bouasla, M. Berredjem, N Dupont, P. Retailleau, N.E. Aouf, M. Lecouvey, tetrahedron. 68(2012) 9125-9130.
- [3] A. Altomare, G. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, M.C.Burla, G. Polidori, M. Camalli, J. Appl. Crystallogr 27, 435 (1994).
- [4] G. Sheldrick, Acta Crystallogr. Sect. A 71, 3(2015)
- [5] L.J. Bellamy, the IR Spectra of Complex Molecules, John Wiley and Sons, New York, 1975.
- [6] A. Spire, M. Barthes, H. Kallouai, G. De Nunzio, Physics D. 137 (2000) 392-396.
- [7] N.P.G. Roeges, A Guide to the Complete Interpretation of IR Spectra of Organic Compounds, Wiley, New York, 1994.
- [8] J. Coates, in: R.A. Meyers (Ed.), Encyclopedia of Analytical Chemistry: Interpretation of Infrared Spectra. A Practical Approach, John Wiley and Sons Ltd., Chichester, 2000.
- [9] J.B. Bhagyasree, H.T. Varghese, C.Y. Panicker, J. Samuel, C. Van Alsenoy, K. Bolelli, I. Yildiz, E. Aki, Spectrochim. Acta A. 102 (2013) 99-113.
- [10] G. Socrates, Infrared Characteristic Group Frequencies, John Wiley and Sons, New York, 1981.
- [11] M. Silverstein, G.C. Basseler, C. Morill, Spectrometric Identification of Organic Compounds, Wiley, New York, 1981.
- [12] T. Koopmans, , Physica. 1 (1933) 104-113.
- [13] P. Gans, A. Sabatini, A. Vacca, Talanta. 43 (1996) 1739-1753.
- [14] L. Alderighi, P. Gans, A. Ienco, D. Peters, A. Sabatini, A. Vacca, Coord. Chem. Rev. 184 (1999) 311-318.
- [15] K. Nakamoto, Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds, Wiley, New York, 1986.
- [16] A.M.A. Alaghaz, H.A. Bayoumi, Y.A. Ammar, S.A. Aldhlmani, Molecu. Struct. 1035 (2013) 383-399.
- [17] A.E. Reed, L.A. Curtiuss, F. Weinhold, Chem. Rev.88 (1988) 899.
- [18] A.M. Mansour, Polyhedron. 78 (2014) 10-17.
- [19] A.M. Mansour, RSC Adv. 5 (2015) 62052-62061.
- [20] E.Hoare, 1938. Lancet 231, 655-659.

- [21] A.R. Renslo, G.W. Luehr, M.F. Gordeev, *Bioorg. Med. Chem.* 14 (2006) 4227-4240.
- [22] Q. Xin, H. Fan, B. Guo, H. He, S. Gao, H. Wang, Y. Huang, Y. Yang, *J. Med. Chem.* 54 (2011) 7493-7502.
- [23] Ahmed Kamal, P. Swapna, Rajesh V.C.R.N.C. Shetti, Anver Basha Shaik, M.P. Narasimha Rao, Soma Gupta, *European Journal of Medicinal Chemistry* 62 (2013) 661-669.
- [24] Cappuccino, J.G. and Sherman, N. (2004) *Microbiology: A Laboratory Manual*. Pearson Education, Singapore, 491.
- [25] A. Colette, B. Yuoh, M.O. Agwara, et al. *Int. J. Inorg. Chem.* (2015) 1-8.
- [26] M.A. Divakar, V. Sudhamani, S. Shanmugam, et al. *RSC Adv.* 5 (2015) 8362-8370.
- [27] Y. Anjaneyulu, R. Prabhakara Rao *Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry*, 16(1986) 2, 257-272
- [28] Dharmaraj, N., Viswanathamurthi, P. & Natarajan, K. *Transition Metal Chemistry* (2001) 26: 105.
- [29] Chikhi, A., & Bensegueni, A. (2008). Docking efficiency comparison of Surflex, a commercial package and Arguslab, a licensable freeware. *Journal of Computer Science & Systems Biology*, 1(01), 081-086.

Conclusion générale

Le ligand ayant fait l'objet du présent travail le N- (4-méthoxyphényl) -2-oxooxazolidine-3-sulfonamide a été cristallisé et caractérisé expérimentalement par DRX, FT-IR et UV-visible.

Les calculs par DFT aux niveaux B3LYP, B3LYP-D3, B2LYP et B2LYP- D3 avec une même base 6-311++ G (d, p) ont permis de tester ces fonctionnelles quant aux prédictions des paramètres géométriques et des fréquences de vibration FTIR du ligand. Par ailleurs, les résultats sont influencés non seulement par le niveau du calcul, mais également par l'effet de l'incorporation de la dispersion de Grimme. Les deux fonctionnelles avec dispersion sont les plus efficaces dans la prédiction des longueurs de liaison, en revanche pour la prédiction des angles et des fréquences de vibration c'est la double hybride qui prend le dessus.

Les analyses NBO et TD-DFT ont révélé que les interactions $\pi \rightarrow \pi^*$ sont l'origine de la stabilisation la plus dominante dans la molécule du ligand et que les transitions électroniques les plus probables déterminées théoriquement ont été confirmées par les résultats de UV-vis.

Les indices de la réactivité globale et également locale déterminés ont été permis d'avoir une idée sur l'affinité de l'interaction de la molécule du ligand étudié avec un autre réactif et de prédire les sites qui seront affectés en cas d'interaction avec une autre molécule nucléophile ou électrophile.

Les complexes de ce ligand avec les ions Co (II) and Cu (II) sont synthétisés et caractérisés par diverses techniques physico-chimiques et spectroscopiques, UV-vis, FT-IR, RMN ^1H et ATG/DSC en solution ou à l'état solide. En solution, par spectroscopie UV-vis, l'apparition de bande large entre 270 et 285nm pour confirment la formation de nouvelles espèces. Le traitement des données spectrophotométries permet d'accéder aux valeurs des constantes de stabilité pour deux espèces formées ML_1 et ML_2 de stabilités très différentes. Par ailleurs les diagrammes de distribution des espèces pour les deux complexes ont été représentés. Les complexes solides ont été caractérisés par FT-IR et RMN ^1H et TGA / DSC.

La géométrie moléculaire des complexes de Cu(II) et Co(II) ont été optimisés par les méthodes de la théorie fonctionnelle de la densité (DFT / B3LYP) utilisant la base 6-311 ++ G (d,p). Les paramètres géométriques calculés ont été comparés aux valeurs expérimentales et se sont révélées en très bon accord de même que pour les fréquences de vibration FT-IR.

Les analyses de NBO et de TD-B3LYP montrent que l'interaction de l'ion M (II) avec l'atome d'azote du sulfonamide est plus forte qu'avec l'atome d'oxygène et que les longueurs d'onde d'excitation prédites sont en accord avec les valeurs expérimentales.

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'activité antibactérienne des complexes étudiés a été évaluée in vitro, les résultats obtenus montrent que ces molécules sont plus actives que le ligand libre et possèdent une activité bactériostatique intéressante.

La dernière partie du travail a été consacrée à l'étude théorique par le docking moléculaire de l'activité antibactérienne sur le ligand libre de N- (4-méthoxyphényl) -2-oxooxazolidine-3-sulfonamide et de son complexe Co (II) sur les récepteurs Escherichia Coli (code PDB: 1HNJ) et Candida albicans (code PDB: 1H1W). Les résultats obtenus 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 Co (II) sont plus efficaces que le ligand libre.

Les travaux de cette thèse ont été présentés via article et communications internationales et nationales qui sont comme suit :

Publications:

Article intitulé : Methoxyphenyl N-sulfamoyloxazolidinone Cu(II) and Co(II) complexes: Synthesis, DFT/B3LYP (B2PLYP) study and molecular docking, a été publié dans la revue "Elsevier" *Journal of Molecular Structure*. Vol. 1202 (2020).

Auteurs : Dounia Guibedj, Hadjer Bougherara, Mekki Kadri, Hocine Akkari, Malika Berredjem and Amira Khaled

Communications Internationales :

- **GUIBEDJ D., KHALED A., KADRI M.,** Organ-metallic Schiff base complexes containing sulfonyl moiety: Experimental and DFT studies, 3^{ème} Journées Internationales de Chimie Organique de Annaba (JICOA'15), Annaba, Algérie.
- **GUIBEDJ D., KHALED A., KADRI M.,** Interaction of heterocyclic bis-oxazolidinone with copper: experimental and theoretical studies, Deuxième Colloque Maghrébin sur la Chimie Hétérocyclique : CMCH 2-2018, Kairouan, Tunisie.
- **GUIBEDJ D., KHALED A., KADRI M.,** Antimicrobial activity and DFT studies of organo-metallic Schiff base complexes containing sulfonyl, 29^{ème} congrès international des sciences biologiques et de biotechnologie de l'ATSB, Sousse, Tunisie
- **GUIBEDJ D., KHALED A., KADRI M.,** Heteronuclear complexes containing heterocyclic (2,2'-BIPYRIDINE) : experimental and DFT studies, premières journées internationales de chimie hétérocyclique et ses applications : JICHA 1-2016, Bardo-Tunis