

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE
L'ARECHERSCIENTIFIQUE

UNIVERSITEMOHAMEDKHIDERBISKRA

Faculté des sciences exactes et
des sciences de la nature et de la vie

Département des Sciences de la matière

THESE

Présentée par

KOUCHKAR Khaoula

En vue de l'obtention du diplôme de:

Doctorat en chimie

Option :

Chimie Moléculaire

Intitulée:

**Prédiction par la méthode DFT conceptuelle de la
réactivité chimique et de l'activité biologique de
quelques composés organiques**

Soutenue le : 27/03/2022

Devant la commission d'Examen

M. OMARI Mahmoud	Prof.	Université de Biskra	Président
M. BOUMEDJANE Youcef	Prof.	Université de Biskra	Directeur de thèse
M. MELKEMI Nadjib	Prof.	Université de Biskra	Examineur
M. MESSAOUDI Abdelatif	Prof.	Université de Batna1	Examineur

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE
L'ARECHERSCIENTIFIQUE

UNIVERSITEMOHAMEDKHIDERBISKRA

Faculté des sciences exactes et
des sciences de la nature et de la vie

Département des Sciences de la matière

THESE

Présentée par

KOUCHKAR Khaoula

En vue de l'obtention du diplôme de:

Doctorat en chimie

Option :

Chimie Moléculaire

Intitulée:

**Prédiction par la méthode DFT conceptuelle de la
réactivité chimique et de l'activité biologique de
quelques composés organiques**

Soutenue le : 27/03/2022

Devant la commission d'Examen

M. OMARI Mahmoud	Prof.	Université de Biskra	Président
M. BOUMEDJANE Youcef	Prof.	Université de Biskra	Directeur de thèse
M. MELKEMI Nadjib	Prof.	Université de Biskra	Examineur
M. MESSAOUDI Abdelatif	Prof.	Université de Batna1	Examineur

Remerciements

Avant toute chose, je remercie Dieu, le tout puissant, pour m'avoir donnée la force et la patience.

Mes plus sincères remerciements vont à mon encadreur de thèse Mr. BOUMEDJANE Youcef pour avoir dirigé mes travaux et pour toute l'aide qu'elle m'a apportée au cours de ce travail, ainsi que la confiance que vous m'avez accordée m'ont permis de mener à bien cette thèse.

J'adresse mes respectueux remerciements au professeur Mahmoud OMARI directeur de notre laboratoire (LMCE) et le président du comité de formation de doctorant, pour avoir accepté de présider le jury et d'avoir consacré son temps à la lecture et à l'évaluation de ce travail.

Je tiens à exprimer ma très profonde gratitude à Mr. MELKEMI Nadjib, Professeur à l'université de Biskra, pour l'intérêt qu'il a bien voulu porter à ce travail en acceptant de faire partie du jury de cette thèse.

Je tiens à adresser mes vifs remerciements et l'expression de mon profond respect à Mr. MESSAOUDI Abdelatif, Professeur à l'Université de Batna, pour avoir accepté d'examiner et de juger ce travail.

Mes profonds remerciements s'adressent tout particulièrement à Mr. Salah Eddine HACHANI, docteur en chimie moléculaire pour ses compétences scientifiques, sa gentillesse et son soutien moral.

J'adresse un très grand et sincère remerciement à tous les enseignants du département de chimie l'université de Biskra...

Je remercie enfin toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

A tous merci

Dédicaces

A qui me sont chers: mon père et ma mère.

A mon mari et ma fille Inas et mon fils Anis.

A mes frères

A mes sœur Naoual, wafae

A toute la famille Kouchkar.

A toute la famille Rebhi.

Je dédie ce modeste travail.

SOMMAIRE

Liste des figures et schémas

Liste des tableaux

Liste des abréviations

INTRODUCTION GENERALE.....	2
Références	5

CHAPITRE I : Généralités sur la réaction de cycloaddition dipolaire 1,3 (32CA) et cancer du poumon

I.1. La réaction de cycloaddition dipolaire 1, 3 (32CA).....	8
I.1.1. Introduction.....	8
I.1.2. Historique.....	9
I.1.3. Aspects basiques	10
I.1.3.1. Les dipoles-1,3.....	10
I.1.3.2. Mécanisme	12
I.1.3.3. La régiosélectivité.....	13
I.1.3.4. La stéréospécificité	14
I.2. Cancer du poumon	15
I.2.1. Introduction.....	15
I.2.2. Signes cliniques	17
I.2.3. Classification des tumeurs broncho-pulmonaires	17
I.2.3.1. Les carcinomes épidermoïdes	17
I.2.3.2. Les adénocarcinomes	17
I.2.3.3. Les carcinomes à petites cellules	18
I.2.3.4. Carcinomes à grandes cellules	18
I.2.4. Etiologies	18
I.2.4.1. Le Tabagisme.....	18
I.2.4.2. Les expositions professionnelles.....	18
I.2.4.3. Facteurs environnementaux	19
I.2.4.4. Les susceptibilités génétiques	19

I.2.5. Cibles thérapeutiques	20
I.2.5.1. La chirurgie	21
I.2.5.2. La chimiothérapie	21
I.2.5.3. La radiothérapie	22
I.2.5.4. Les résultats du traitement	22
I.2.5.5. Les nouvelles thérapeutiques ciblées	23
I.3. Références.....	25

CHAPITRE II: Méthodes quantiques, indices de la réactivité chimique et QSAR

II.1. Introduction.....	29
II.2. Généralités sur les méthodes de chimie quantique	30
II.2.1. L'équation de Schrödinger	30
II.2.2. L'approximation Born-Oppenheimer	30
II.2.3. Méthode Hartree-Fock	31
II.2.4. Méthode de poste- SCF.....	31
II.2.4.1. Méthode d'interaction de configuration (CI)	32
II.2.4.2. Interactions de configuration par perturbation : méthode MP2.....	32
II.2.5. Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT).....	33
II.2.5.1. Fondement de la théorie DFT	33
II.2.5.2. Méthode de Kohn et Sham	35
II.2.5.3. Approximation de la densité de spin locale LSDA	36
II.2.5.4. Approximation du Gradient Généralisé (GGA)	36
II.2.5.5. Fonctionnelle hybride B3LYP.....	37
II.2.5.6. Processus SCF de résolution des équations de Kohn et Sham	37
II.2.6. Bases d'orbitales atomiques	38
II.2.7. Méthodes de solvation	40
II.2.7.1. Le modèle continuum polarisable (PCM)	40
II.3. Généralités sur la réactivité chimique.....	42
II.3.1. Théorie des orbitales moléculaires frontières FMO	42
II.3.1.1. Introduction.....	42
II.3.1.2. Principe de la théorie FMO	42

II.3.1.3. Approximations de la théorie FMO	44
II.3.1.4. Critiques de la FMO	45
II.3.2. Théorie de l'état de transition (TST)	45
II.3.2.1. Principe de la TST	45
II.3.2.2. Difficultés dans l'application de la TST	47
II.3.3. Concepts chimiques et indices de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle	48
II.3.3.1. Concepts et indices globaux de réactivité.....	48
a) Electronegativité et potentiel chimique électronique	49
b) Dureté et mollesse chimiques	49
c) Indice d'électrophilicité globale	50
d) Indice Nucléophilie globale	51
1. Nucléophilie et basicité	51
2. Nucléophilie théorique	51
II.3.3.2. Indices locaux de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle	52
II.3.3.2.1. Introduction	52
II.3.3.2.2. Les différents indices locaux de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle.....	53
a) Indices de Fukui $f(r)$	53
b) Mollesses locales	54
c) Electrophilie locale	55
d) Nucléophilie locale	55
II.3.3.2.3. Méthodes d'analyse de population	55
a) Analyse de population naturelle NPA (1985)	56
b) Analyse de bond naturelle NBO	56
c) Méthodes basées sur le potentiel électrostatique	56
II.3.4. Règles et modèles polaires pour la prédiction de la régiosélectivité dans les réactions de cycloadditions	57
II.3.4.1. Règle de Houk	57
a) Principe.....	57
b) Les coefficients des orbitale atomiques.....	57
c) Critiques de la règle de Houk.....	58
II.3.4.2. Règle de Gazquez et Mendez	58
a) Principe	58

b) Critique de la règle de Gazquez-Mendez	59
II.3.4.3. Modèle polaire de Domingo basé sur l'utilisation des indices W et N	59
II.4. La relation quantitative structure-activité (QSAR)	60
II.4.1. Introduction	60
II.4.2. Principe de QSAR.....	60
II.4.3. Outils et Méthodologie de QSAR.....	62
II.4.3.1. Paramètres biologiques	62
II.4.3.2. Les descripteurs moléculaires	62
II.4.4. Méthodes d'analyse de données	63
II.4.4.1. Régression multi-linéaire.....	64
II.4.4.1.1. Test de la signification totale de la régression.....	64
II.4.4.1.2. Le choix du meilleur modèle	66
II.4.4.1.3. Validation du modèle LOO	66
II.4.5. Domaine d'applicabilité	67
II.5. Références	68

***CHAPITRE IV: Étude de la régio et stéréo-sélectivité dans la réaction de [3+2]
cycloaddition entre la N-tert-Butyl, α -(4-Trifluorométhyl)-Phényl Nitroène
et Méthacroléine***

III.1. Introduction.....	75
III.2. Détails de calcul quantique.....	76
III.3. Résultats et discussion.....	78
III.3.1. Indices globaux de réactivité des réactifs	78
III.3.2. Etude mécanistique de la réaction de cycloaddition basée sur l'énergie d'activation le long des différents chemins de la réaction	81
III.3.2.1. Étude mécanistique.....	81
III.3.2.2. La géométrie des structures de transition et analyse de l'ordre de liaison Wiberg	89
III.3.2.3. L'étude de transfert de charge en TSs.....	91
III.4. Conclusion.....	92
III.5. Références	93

*CHAPITRE IV: Étude quantitative des relations structure-activité d'une série de dérivés
de 2-imino-4-thiazolidinone*

IV.1. Introduction.....	96
IV.2. Procédé de calcul	99
IV.3. Les propriétés structurales, spectroscopiques vibrationnelles et indices de réactivité du 2- iminothiazolidin-4-one.....	100
IV.3.1. Géométrie optimisée du 2-iminothiazolidine-4-one	100
IV.3.2. Analyse vibrationnelle.....	101
IV.3.3. Analyse DFT des indices de réactivité du 2-iminothiazolidin-4-one.....	103
IV.3.3.1. Descripteurs de réactivité globale	103
IV.3.3.2. Descripteurs de réactivité locale	105
IV.3.3.3. Analyse orbitale des liaisons naturelles ainsi que le potentiel électrostatique moléculaire.....	105
IV.4. Relations structure activité/propriété des dérivés 2-iminothiazolidin-4-one	107
IV.5. Conclusion.....	113
IV.6. Références	114
CONCLUSION GENERALE	118
Résumé	

Liste des figures et schémas

Schéma I.1 : Réaction [3+2] du dipôle-1,3 avec un dipolarophile.....	9
Schéma I.2 : Structure de résonance des dipôles-1,3.....	11
Schéma I.3 : Etats de transition polarisés et addition régiosélective.	13
Figure I.1 : Diagramme représentant l'état de transition polarisé d'une cycloaddition 1,3-dipolaire.....	14
Schéma I.4 : Stéréospécificité induite par la géométrie de la double liaison.....	14
Schéma I.5 : Schéma explicatif du passage d'une cellule normale à une cellule cancéreuse	15
Figure I.2 : Modèle de cancer du poumon	16
Figure II.1 : Diagramme énergétique des orbitales moléculaires frontières.....	44
Figure II. 2 : Illustration schématique du chemin de la réaction.	46
Figure II. 3 : Présentation de la régiosélectivité avec les lobes des orbitales atomiques	58
Figure II. 4 : Illustration des règles de Gazquez-Mendez.....	59
Figure II. 5 : Procédure suivie dans la construction du modèle de QSAR.....	61
Schéma III.1 : 32 CA du N-Tert-butyl, α -(4-trifluorométhyl)-phénylnitron 1 avec méthacroléine 2.....	75
Figure III.1 : MESP de α -arylnitron 1 et méthacroléine 2-cis	80
Figure III.2 : Le schéma réactif décrit les centres atomiques préférés pour l'interaction entre dipôle et dipolarophile.....	81
Figure III.3 : Les géométries des structures de transition impliquées dans la réaction 32CA entre α -arylnitron 1 et la méthacroléine 2-cis via CM-A, y compris les longueurs des nouvelles liaisons en formation en Angströms, calculées au niveau théorique B3LYP/6-31G (d).....	84
Figure III.4 : Les géométries des structures de transition impliquées dans la réaction 32CA entre α -arylnitron 1 et la méthacroléine 2-trans via CM-B, y compris les longueurs des nouvelles liaisons en formation en Angströms, calculées au niveau théorique B3LYP/6-31G (d).....	85
Schéma III.2 : Les canaux régio- et stéréoisomères correspondant à la réaction 32CA du α -arylnitron 1 avec la méthacroléine 2-cis.....	85
Schéma III.3 : Les canaux régio- et stéréoisomères correspondant à la réaction 32CA du α -arylnitron 1 avec la méthacroléine 2-trans	86

Figure III.5 : Les profils d'enthalpie, en Kcal/mol, pour les chemins réactionnels examinés associés au 32CA des structures de transition et des produits des seize réactions étudiées en phase aqueuse (DCM).	87
Schéma IV.1 : Structure chimique de 2-imino-4-thiazolidinone avec numérotation.....	96
Schéma IV.2 : Structures chimiques des dérivés 2-imino-4-thiazolidinone	98
Figure IV.1 : Les surfaces du potentiel électrostatique moléculaire 3D du iminothiazolidin-4-one calculées au niveau théorique B3LYP/6-311++G.....	107
Figure IV.2 : La courbe de l'activité anti-proliférative prédite (Pred pIC ₅₀) par rapport à expérimentale (Exp pIC ₅₀) contre les cellules de carcinome pulmonaire A549 (modèle 1) et H460 (modèle 2)	112
Figure IV.3 : Représentations graphiques des résidus par rapport aux valeurs expérimentales pIC ₅₀ (A549) (modèle 1) et log pIC ₅₀ (H460) (modèle 2)	113

Liste des tableaux

Tableau I.1 : La représentation et la classification des dipôles-1,3	11
Tableau III.1 : Les valeurs NED et IED calculées au niveau théorique DFT/B3LYP/6-31G (d) (eV).....	78
Tableau III.2 : Les valeurs des indices de réactivité globale du dipôle et du dipolarophile analysés calculés au niveau théorique DFT/B3LYP/6-31G (d).....	78
Tableau III.3 : Les indices de réactivité locale de dipôle et dipolarophile calculés à B3LYP/6-31G (d).....	80
Tableau III.4 : Les paramètres cinétiques et thermodynamiques de la réaction 32CA du α -arylnitrone 1 et de la méthacroléine 2-cis/trans calculées à MPW1PW91/6-31G (d) dans le DCM à 25 °C.....	87
Tableau III. 5 : Longueurs de liaison et différences de liaison (en Angstrom) des deux liaisons nouvellement formées au niveau des structures de transition.....	89
Tableau III.6 : Ordre de liaison de Wiberg déformant les liaisons au niveau des structures de transition et des cycloadduits et pourcentage de leur formation au niveau des TS calculés au niveau théorique B3LYP/6-31G (d).....	90
Tableau III.7 : Les valeurs de transfert de charge en TSs calculées à B3LYP/6-31G (d).....	92
Tableau IV.1 : Structures chimiques et activités biologiques des dérivés 2-imino-4-thiazolidinone.....	98
Tableau IV.2 : Paramètres géométriques expérimentaux et théoriques (distances Å en et angles en degrés) de la 2-iminothiazolidin-4-one en phase gazeuse et dans l'eau solvant (modèle PCM) évalués à l'aide du B3LYP, PBE0, MP2 et CCSD (T)-F12 approches. Voir la figure 1 pour la numérotation des atomes	102
Tableau IV.3 : Certaines fréquences vibrationnelles anharmoniques (en cm-1) de la 2-iminothiazolidin-4-one en phase gazeuse et en solution aqueuse (modèle PCM) calculées à l'aide de B3LYP/6-311++G (d,p) et PBE0, MP2 et CCSD(T)-F12 en liaison avec l'ensemble de base aug-cc-pVTZ. Nous donnons également leur mission	103
Tableau IV.4 : Les descripteurs de réactivité pour la 2-iminothiazolidin-4-one calculés au niveau B3LYP/6-311++G (d,p) en phase gazeuse et dans un solvant aqueux (modèle PCM)	104
Tableau IV.5 : Les valeurs des fonctions Fukui (f^- , f^+ , f^0) du 2-iminothiazolidin-4-one calculées à B3LYP/6-311++G (d,p) en phase gazeuse et phase aqueuse	105

Tableau IV.6 : La distribution des charges NBO du 2-iminothiazolidin-4-one calculée en phase gazeuse et en solvant (eau) à l'aide des approches B3LYP, PBE0 et MP2 en conjonction avec la base aug-cc-pVTZ	106
Tableau IV.7 : Les descripteurs quantiques des dérivés 2-iminothiazolidin-4-one en phase aqueuse	108
Tableau IV.8 : Paramètres de validation croisée	109
Tableau IV.9 : Les valeurs expérimentales (Réf. [12]) et prédites de pIC50 (M) et résidus (c'est-à-dire la différence entre les valeurs expérimentales et prédites) des inhibiteurs A549 et H460 en utilisant les meilleurs modèles QSAR	111

Liste des abréviations

AM1:	Austin Model 1.
B3LYP:	Becke 3-Parameter Lee-Yang-Parr.
CD13:	Cycloaddition dipolaire-1, 3.
CI:	Configuration interaction.
Cis:	Cisoides.
CLOA:	Combinaison Linéaire d'Orbitales Atomiques.
DA:	Diels-Alder.
DEN:	Demande électronique normale.
DFT:	Density Functional Theory.
FMO:	Frontier Molecular Orbital.
GGA:	Generalized Gradient Approximation.
GTO:	Gaussian Type Orbital.
HF:	Hartree-Fock.
HE:	L'énergie d'hydratation.
HOMO:	Highest Occupied Molecular Orbital.
HSAB:	Hard and Soft Acids and Bases.
IED:	Demande électronique inverse.
IC50:	Concentration inhibitrice de 50%.
KS:	Kohn et Sham.
LDA:	Local Density Approximation.
LOO:	Leave-one-out.
LSDA:	Local Spin Density Approximation.
LUMO:	Lowest Unoccupied Molecular Orbital.
MLR:	La régression linéaire multiple.
MP2:	Moller-Plesset order 2.
MPn:	Moller-Plesset order n.
MR:	Réfractivité molaire
MW:	La masse moléculaire.
NED:	Demande Electronique Normale.
NBO:	Natural Bond Orbitals.

NPA:	Natural Population Analysis.
OA:	Orbitale Atomique.
OF:	Orbitale Frontière.
OM:	Orbitale Moléculaire.
PCM:	Polarized Continuum Model.
Pol:	La polarisabilité.
QSAR:	Relation quantitative structure-activité.
SAG:	Surface grille.
SCF:	Self Consistent Field.
STO:	Slater Type Orbital.
TCE:	Tétra-cyanoéthylène.
Trans :	Transoide.
TS:	Transition state.
TST:	Transition state theory.
V:	Volume.
UHF:	Unrestricted Hartree-Fock.
RHF:	Roothan Hartree-Fock.

Introduction générale

Introduction générale

Le progrès des ordinateurs a permis le développement de la chimie assistée par ordinateur, également appelée chimie numérique ou «chimie computationnelle ». Ses applications peuvent être de différentes natures telles que l'élucidation et l'analyse de structures chimiques, le traitement d'informations chimiques ou encore la chimie théorique [1].

L'utilisation des méthodes théoriques pour l'obtention des modèles qui puissent prédire et comprendre les structures, les propriétés et les interactions moléculaires est connue sous le nom de « Modélisation Moléculaire ». Celle-ci permet de fournir des informations qui ne sont pas disponibles par l'expérience et joue donc un rôle complémentaire à celui de la chimie expérimentale. Ainsi, la modélisation moléculaire peut nous par exemple-permettre de se faire une idée précise de la structure de l'état de transition pour une réaction donnée, ce qui est difficile, voire impossible, pour la chimie expérimentale [1].

L'hétérocycle constitue le squelette de base pour une grande variété de composés d'intérêt chimique, biologique, pharmacologique et industriel [2,3]. De ce fait, la chimie hétérocyclique est devenue le centre d'intérêt d'une grande communauté de chimistes expérimentateurs et théoriciens.

Les réactions de cycloaddition impliquent la combinaison de deux molécules pour former un nouveau cycle. Elles peuvent être caractérisées en précisant le nombre entre autres [4,5].

Notre travail est basé sur les réactions cycloaddition [3+2], font partie de la grande famille des réactions péricycliques. Elles s'effectuent par recouvrement d'orbitales de deux espèces comportant, dans un cas, 4 électrons π réactifs (qui correspond au dipôle) et dans l'autre cas, 2 électrons π réactifs (pour le dipolarophile). Le mécanisme des réactions de 3+2 CA a beaucoup suscité l'intérêt des chimistes expérimentateurs [6] et théoriciens [7].

Aujourd'hui, l'importance des réactions de 3+2 CA dans le domaine de la synthèse organique utilisée pour synthétiser les cycles et les hétérocycles à cinq chaînons [8,9] n'est plus remise en question, mais la recherche en ce domaine consiste à peaufiner la réaction de façon à obtenir des régiochimies et des stéréochimies contrôlées. Ces réactions sont également utilisées pour la synthèse des produits naturels comme les dérivés du sucre [10], les β -lactames [11], les aminoacides [12], les alcaloïdes [13] et des produits d'intérêt pharmacologique comme les pyrazolines ayant plusieurs activités biologiques (anti-inflammatoire, analgésique, herbicides,...) [14].

Introduction générale

Les réactions de 32 cycloaddition sont influencées par plusieurs facteurs comme l'effet des substituant [15], la polarité du solvant [16], la présence d'un catalyseur comme les acides de Lewis [16] ou les catalyseurs enzymatiques [17-18]. D'autre part, ces réactions possèdent des caractéristiques d'une importance capitale en synthèse sélective comme la régiosélectivité, la stéréosélectivité, la diastéréosélectivité et l'énantiosélectivité [19].

Dans ce travail, on se propose d'élucider théoriquement les régiosélectivités et les stéréosélectivités dans la réaction de 32 cycloaddition entre le N-tert-Butyl, α -(4-Trifluorométhyl)-Phényl Nitroène et Méthacroléine en utilisant plusieurs approches théoriques.

Les théories quantiques de réactivité permettent, actuellement, non seulement d'élaborer les mécanismes réactionnels et les profils énergétiques mais également de justifier et prédire les chimio-sélectivités [20], les stéréosélectivités [21] et les régiosélectivités expérimentales [22].

Plusieurs théories ont été élaborées pour l'étude de la réactivité chimique. Les méthodes les plus répandues et les plus utilisées sont :

- (i) Théorie de l'état de transition [23]: cette théorie a montré son efficacité pour l'étude des mécanismes de nombreuses classes de réactions chimiques. Cependant, la localisation précisée des états de transition est une tâche difficile et par fois impossible surtout pour les réactions complexes.
- (ii) Théorie des orbitales moléculaires frontières FMO [24]: c'est une théorie qualitative simple qui a permis d'expliquer les mécanismes de plusieurs classes de réactions chimiques. Cependant, plusieurs exceptions et échecs ont été soulevés pour cette théorie.

Pour mener notre étude, nous avons utilisé la méthode B3LYP [25] qui est l'une des méthodes les plus réussies de la chimie quantique. Le choix de cette méthode se trouve justifié par le fait qu'elle tient compte de la corrélation électronique, d'une part et par le fait qu'elle est moins coûteuse en temps de calcul en comparant avec les autres méthodes de corrélation comme CI (Configuration Interaction) ou MP2 (Moller-Plesset d'ordre 2).

Les descripteurs quantiques comme les énergies des orbitales, le potentiel chimique (μ), la dureté (η) et réciproque la mollesse et l'électronégativité ont été largement utilisés dans l'étude relation quantitative structure-activité (QSAR) pour prédire la réactivité en termes de

Introduction générale

structure et des propriétés physico-chimiques des molécules [26]. De nombreuses publications scientifiques ont été rapportées les applications QSAR [27].

L'objectif principal de QSAR est de rechercher de nouvelles molécules avec les propriétés requises en utilisant l'intuition chimique et l'expérience transformées en un calcul mathématiquement quantifié et formulaire informatisé. Dans ce cas, plusieurs techniques statistiques peuvent être utilisées pour développer les modèles QSAR.

Dans notre étude, le modèle QSAR a été développé en utilisant la méthode dite régression linéaire multiple (MLR). L'avantage de cette méthode est qu'elle est simple à utiliser et les modèles dérivés sont faciles à interpréter [27].

Cette thèse est divisée en quatre chapitres:

- Le premier chapitre est consacré à la présentation des notions fondamentales sur les hétérocycles, la cycloaddition, ses types et mécanismes et les facteurs stériques et électroniques qui influencent sur la régio-, diastéro- et énantiosélectivité, et généralités sur le cancer du poumon.
- Dans le deuxième chapitre, nous exposons d'abord les méthodes de chimie quantique y compris la méthode SCF de Hartree-Fock-Roothann, méthodes post SCF de type CI et MP2 et méthodes DFT. En suite, nous discuterons la réactivité chimique à savoir, la théorie de l'état de transition TS, la théorie FMO, et les indices de réactivité dérivant de la DFT. Ce chapitre sera terminé par une brève présentation de l'étude quantitative des relations structure-activité QSAR. .
- Dans le troisième chapitre, nous discuterons les résultats obtenus lors de l'étude théorique de réaction 32 CA.
- Le quatrième chapitre est divisé en deux parties. La première étudie la réactivité chimique de noyau de base 2-imino-4 thiazolidinone. La deuxième partie donne les résultats QSAR.

Enfin, ce manuscrit se terminera par une conclusion générale.

Introduction générale

Références

- [1] J. P. Doucet, J. Weber, « Computer-aided molecular design: Theory and applications». Academic Press. London, (1996) 266.
- [2] I. W. Southon, J. Buckingham (Eds.), «Dictionary of Alkaloids,» Chapman & Hall, New York, (1989).
- [3] K. V. Gothelf et K. A. Jørgensen, Chem. Rev, 98 (1998) 863.
- [4] S. Ma, Chem. Rev, 105 (2005) 2829.
- [5] S. E. Denmark, A. Thorarensen, Chem. Rev, 96 (1996) 137.
- [6] (a) M. R. Gholami, A. H. Yangheh, Int. J. Chem. Kinet, 33 (2001) 118;
(b) K. Elender, P. Riebel, A. Weber, J. Sauer, Tetrahedron, 56 (2000) 4261.
- [7] (a) M. P. Pékasky, W. L. Jørgensen, Faraday Discuss, 110 (1998) 379;
(b) A. Rastelli, R. Gandolfi, M. S. Amade, J. Org. Chem, 63 (1998) 7425.
- [8] A. Padwa, «1,3 Dipolar Cycloadditions: Volume 1», John Wiley, New York, (1984).
- [9] (a) K. B. G. «Torsell, Nitrile Oxides, Nitrones and Nitronates in Organic Synthesis»; VCH, Weinheim, (1998).
(b) G. Bentabet, M. Rahmouni, F. Mongin, A. Derdour, J. Hamelin, J. P. Bazureau, 1,3-Dipolar Cycloadditions of Aldehydes or Imines with Carbonyl Ylides Generated from Epoxides: Classical Heating and Microwave Irradiation, (2007).
(c) G. Bentabet, A. Derdour, J. Hamelin, Journal de la Société Algérienne de Chimie, 16
(d) A. Derdour, F. Texier, can. J. chem, 63 (1985).
- [10] P. De Shong, J.M. Leginus, S.W. Lander, J. Org. Chem, 51 (1986) 574.
- [11] T. Kametani, S.D. Chu, T. Honda, J. Chem. Soc. Perkin Trans, 1 (1988) 1598.
- [12] R. Annuziata, M. Chinquini, F. Cozzi, L. Raimondi, Tetrahedron, 43 (1987) 4051.
- [13] (a) J. Tufariello, J. Acc. Chem. Res, 11 (1979) 369;
(b) S.A. Ali, J.H. Khan, M.I.M. Wazeer, Tetrahedron, 44 (1988) 5911;
(c) A. Hall, K. P. Meldrum, P. R. Therond, R. H. Wightman, Synlett, (1997) 123;
(d) A. Goti, V. Fedi, L. Nanneli, F. De Sarlo, A. Brandi, Synlett, (1997) 577.
- [14] (a) A. R. Katritzky, «In Comprehensive Heterocyclic Chemistry», Rees, C. W., Eds.; Pergamon Press: Oxford, (1984);
(b) N. Araino, J. Miura, Y. Oda, H. Nishioka, ChemAbstr, 125 (1996) 300995;
(c) C. R. Harrison, R. M. Lett, S. F. Mccann, R. Shapiro, T. M. Stevenson, ChemAbstr, 124 (1996) 202246;
(d) N. I. Gusar, L. I. Gulko, N. R. Gorodetskova, B. M. Klebanov, ChemAbstr, 122 (1995) 290766 ;

Introduction générale

- (e) P. Pankaj, K. Sushil, S. Manish, P. Hansa, *IL FARMACO*, (1995) 50.
- [15] Y. Hu, K. N. Houk, *Tetrahedron*, 56 (1988) 8239.
- [16] L. R. Domingo, *Eur. J. Org. Chem*, (2000) 2265.
- [17] S. Laschat, *Angew, Chem. Int. Ed. Engl*, 35 (1996) 289.
- [18] K. R. Rao, T. N. Srinivasan, N. Bhanumathi, *Tetrahedron Lett*, 31 (1990) 5959.
- [19] M. R. Tremblay, T. J. Dickerson, K. D. Janda, *Adv. Synth. Catal*, 343 (2001) 557.
- [21] A. Rauk, *Orbital Interaction Theory of Organic Chemistry*, Wiley- Interscience, New York, (2001).
- [22] L. T. Nguen, F. De Proft, V. L. Dao, M. T. Nguen, P. Geerlings, *J. Phys. Org. Chem*, 16 (2003) 615.
- [23] H. Eyring, *J. Chem. Phys*, 3(1935)107.
- [24] K. Fukui, *Theory of Orientation and Stereoselection*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, (1975).
- [25] (a) A. D. Becke, *J. Chem. Phys*, 98 (1993) 5648;
(b) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B*, 37 (1988) 785.
- [26] D. R. Roy, U. Sarkar, P. K. Chattaraj, A. Mitra, J. Padmanabhan, R. Parthasarathi, V. Subramanian, S. Van Damme. P. Bultinck. *Mol. Divers*, 10(2006) 119.
- [27] R. Parthasarathi, V. Subramanian, D. R. Roy, P. K. Chattaraj, *Bioorg. Med. Chem*, 12 (2004) 5533.

Chapitre I

**Généralités sur la réaction de
cycloaddition dipolaire 1, 3 (32CA) et
Cancer du poumon**

I.1. La réaction de cycloaddition dipolaire 1, 3 (32CA)

I.1.1. Introduction

Un très grand nombre de substances naturelles, des médicaments, des pesticides, et des produits naturels ...etc, sont des hétérocycliques [1-4].

Les hétérocycles sont des composés chimiques très intéressants dans les recherches scientifiques en raison de leurs potentialités d'application dans différents domaines, pour cela leur synthèse est devenue un sujet très important.

Les hétérocycles sont une classe de composés chimiques dans lesquels un atome ou plus d'un carbocycle est remplacé par un hétéroatome comme l'oxygène, l'azote, le phosphore, le soufre, etc. Les hétérocycles les plus courants contiennent de l'azote et de l'oxygène. D'un point de vue chimique, la plupart des composés hétérocycliques ont comportés un système conjugué ou aromatique, qui a été l'origine de leurs stabilités. C'est pourquoi les scientifiques ont consacré énormément d'efforts pour trouver des méthodes de synthèse efficaces pour une grande variété de composés hétérocycliques. La synthèse de plusieurs classes d'hétérocycles, y compris celle des molécules biologiquement actives, a eu souvent recours à des réactions de cycloadditions.

Les réactions de cycloaddition impliquent la combinaison de deux molécules pour former un nouveau cycle. Leur mécanisme repose sur la réorganisation des électrons π des réactifs pour former deux nouvelles liaisons σ . Les cycloadditions peuvent être différenciées entre eux par le nombre des électrons π impliqués dans chaque espèce, les réactions de CA les plus importantes sont les réactions :

- Les réactions de cycloaddition [2+1].
- Les réactions de cycloaddition [2+2].
- Les réactions de cycloaddition [4+1].
- Les réactions de Diels-Alder ou cycloaddition [4+2].
- Les réactions dipolaires 1,3 ou cycloaddition [3+2].

La réaction de cycloaddition dipolaire 1,3 (32CA) (schéma I.1) est l'une des principales méthodes de synthèse organique utilisée pour construire les cycles et les hétérocycles à cinq chaînons [5,6].

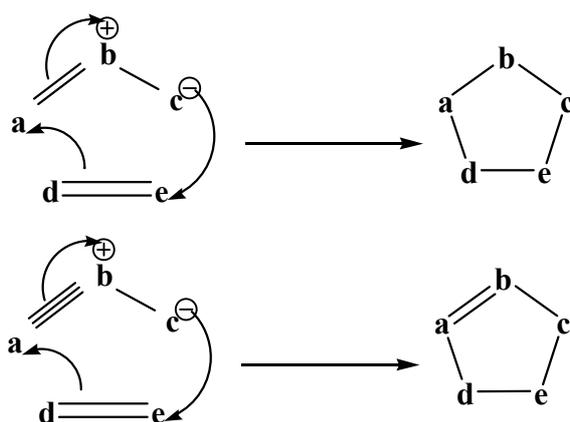


Schéma I. 1: Réaction [3+2] du dipôle-1,3 avec un dipolarophile.

I.1.2. Historique

L'historique des dipôles 1,3 revient à Curtius qui a découvert en 1883 l'ester diazoacétique [7]. Cinq ans plus tard, Buchner étudia la réaction de l'ester diazoacétique avec les esters α , β -insaturés et il décrivit pour la première fois la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 [8]. En 1893, il suggéra le produit de la réaction de méthyle diazoacétate avec l'acrylate de méthyle qui est le 1-pyrazoline, et le 2-pyrazole isolé se forme par réarrangement de 1-pyrazole [9]. Cinq ans après, les nitrons et les oxydes de nitriles ont été découverts par Beckmann [10]. Les réactions de Diels-Alders [11] ont été trouvées en 1928, est largement exploitée et permet la formation de cycles à six membres de façon régio-, diastéréo- et énantiométrée. Bien qu'elles n'aient pas fait l'objet d'études aussi élaborées que les cycloadditions Diels-Alder, les cycloadditions dipolaires-1,3 (ou cycloadditions [3+2]) ont attiré aussi l'attention des chercheurs depuis plusieurs années. En fait, il semblerait que les premiers exemples de cycloadditions dipolaires 1,3 ont été réalisés en 1888 sur des composés diazo aliphatiques. L'application générale des dipôles-1.3 en chimie organique a été établie la première fois par les études systématiques de Huisgen dans les années 60 [12]. En même temps, le nouveau concept de la conservation de la symétrie orbitale, développée par Woodward et Hmann, est apparu [13,14]. Leur travail était une étape importante pour la compréhension du mécanisme des réactions de cycloaddition. Sur la base du concept de Woodward et Hoffmann, les travaux de Houk, par la suite, ont énormément facilité les capacités de prédiction de la réactivité et de la sélectivité. Ses études ont permis de prédire et d'expliquer la régio-, la diastéréo- et l'énantiosélectivité dans les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires [15,16]. Depuis ce temps, le prolifique Huisgen est reconnu comme l'un des

pionniers dans le domaine de la cycloaddition [3+2] [17]. Une de ses plus grandes contributions a certainement été d'étendre les connaissances qu'il avait acquises sur les diazoalcanes à la création d'une série de structures similaires, dans lesquelles les atomes d'azote, d'oxygène et de carbone pouvaient être permutés [5,18].

I.1.3. Aspects basiques

I.1.3.1. Les dipôles-1,3

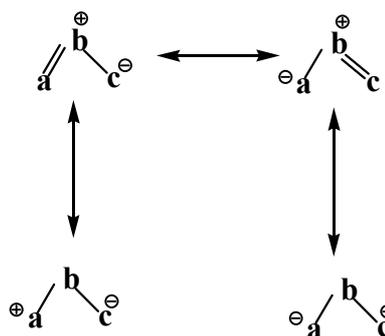
Les dipôles-1,3 sont définis comme des composés a-b-c représentés par des structures zwitterioniques (Schéma I.1), pouvant participer à des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire (ou cycloaddition [3+2]) sur un partenaire possédant une insaturation appelé dipolarophile [19]. Lors de cette réaction deux liaisons σ sont formées en impliquant quatre électrons du dipôle et deux électrons π du dipolarophile comme indiqué Schéma I.1. Il existe deux catégories de dipôles-1,3.

- ❖ **Type d'anion allylique :** Ce type est caractérisé par quatre électrons dans trois orbitales P_z parallèles et perpendiculaires au plan du dipôle, et cela le dipôle-1,3 est incliné. Il a deux structures de résonance dans lesquelles les trois centres ont un octet d'électron, et deux structures dans lesquelles a ou c ont un sextet d'électron. L'atome central b peut être azote, oxygène ou soufre (Schéma I. 2A).
- ❖ **Type d'anion propargylique :** Ce type possède une orbitale π supplémentaire située dans le plan orthogonal à l'orbitale moléculaire (OM), donc cette dernière orbitale n'est pas impliquée directement dans la structure de résonance et ainsi dans les réactions du dipôle. Ce type est linéaire dont l'atome central b est limité à l'azote (Schéma I. 2B).

A) Type anion allyle

Octet structure

Sextet structure



B) Type propargyle-allényle

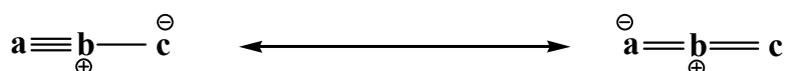


Schéma I. 2 : Structure de résonance des dipôles-1,3.

En fait, la représentation et la classification des dipôles-1,3 de type anion allyle et 6 dipôles de type anion propargyle-allényle sont données dans le tableau suivant :

Tableau I. 1 : La représentation et la classification des dipôles-1,3.

Type propargyle-allényle		
Betaines nitriliums		
$\text{—C} \equiv \overset{\oplus}{\text{N}} - \overset{\ominus}{\text{C}}$	\longleftrightarrow	$\text{—C} = \overset{\oplus}{\text{N}} = \overset{\ominus}{\text{C}}$ Ylures de nitriles
$\text{—C} \equiv \overset{\oplus}{\text{N}} - \overset{\ominus}{\text{N}}$	\longleftrightarrow	$\text{—C} = \overset{\oplus}{\text{N}} = \overset{\ominus}{\text{N}}$ Imines de nitriles
$\text{—C} \equiv \overset{\oplus}{\text{N}} - \overset{\ominus}{\text{O}}$	\longleftrightarrow	$\text{—C} = \overset{\oplus}{\text{N}} = \overset{\ominus}{\text{O}}$ Oxydes de nitriles
Betaines diazoniums		
$\text{N} \equiv \overset{\oplus}{\text{N}} - \overset{\ominus}{\text{C}}$	\longleftrightarrow	$\overset{\ominus}{\text{N}} = \overset{\oplus}{\text{N}} = \overset{\ominus}{\text{C}}$ Diazoalcanes
$\text{N} \equiv \overset{\oplus}{\text{N}} - \overset{\ominus}{\text{N}}$	\longleftrightarrow	$\overset{\ominus}{\text{N}} = \overset{\oplus}{\text{N}} = \overset{\ominus}{\text{N}}$ Azotures
$\text{N} \equiv \overset{\oplus}{\text{N}} - \overset{\ominus}{\text{O}}$	\longleftrightarrow	$\overset{\ominus}{\text{N}} = \overset{\oplus}{\text{N}} = \overset{\ominus}{\text{O}}$ Protoxyde d'azote

Type anion allyle		
L'azote comme atome central		
	↔	Azimes
	↔	Composés azoxy
	↔	Nitroalcanes
	↔	Ylures d'azométhines
	↔	Imines d'azométhines
	↔	Nitrones
L'oxygène comme atome central		
	↔	Ylures de carbonyles
	↔	Imines de carbonyles
	↔	Oxydes de carbonyles

I.1.3.2. Mécanisme

Le mécanisme de la réaction 1,3-DC fait l'objet d'une grande controverse tant sur le plan expérimental que théorique. Néanmoins, deux cas de figure peuvent se présenter en général :

- ✚ Le mécanisme correspondant à une réaction à quatre centres. C'est le cas d'une cycloaddition concertée synchrone (même vitesse).
- ✚ Le mécanisme correspondant à une réaction à deux centres suivie d'une fermeture de cycle. Trois possibilités peuvent se présenter :

a- Un mécanisme concerté en une seule étape caractérisé par la formation simultanée et asynchrone (vitesses différentes) de deux liaisons σ .

b- Un mécanisme concerté en une seule étape (one-step) et en deux phases (two-stage) caractérisé par la formation de la première liaison σ suivie par la fermeture du cycle sans passage par un intermédiaire stable.

c- Un mécanisme en deux étapes (stepwise) passant par un intermédiaire diradicalaire ou zwitterionique stable.

I.1.3.3. La régiosélectivité

Dans le cas où le dipolarophile est dissymétrique, deux présentations du dipôle et du dipolarophile sont possibles pouvant conduire à un mélange d'isomères (Schéma I. 3). Les facteurs stériques et électroniques influencent la régiosélectivité de l'addition.

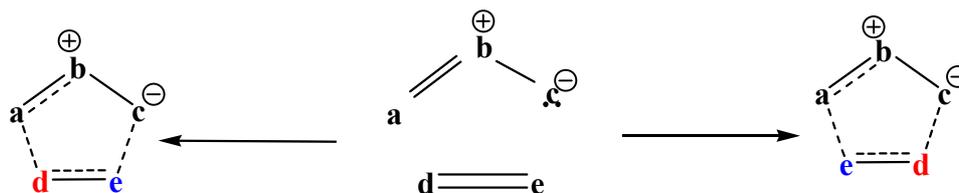


Schéma I. 3: Etats de transition polarisés et addition régiosélective.

La réactivité et la régiosélectivité de la cycloaddition dépendent à la fois des propriétés électroniques du dipôle et du dipolarophile. Les atomes a et c n'ont pas les mêmes propriétés (électrophilie et nucléophilie), de plus le taux de cycloaddition varie avec l'électrophilie du dipôle, gouvernée par les effets électroniques de ses substituants. Enfin un mélange de régioisomères est prévisible si la nucléophilie aux bornes du dipôle (atomes a et c) devient équivalente. La prédiction de la régiosélectivité nécessite des données sur l'énergie et les coefficients atomiques des orbitales frontières du dipôle et du dipolarophile.

Dans le cas des cycloadditions 1,3-dipolaire concertées, deux cas sont possibles. Si le recouvrement orbitalaire majoritaire fait intervenir la HOMO du dipôle et la LUMO du dipolarophile, la réaction est dite à « demande normale ». Si il implique la LUMO du dipôle et la HOMO du dipolarophile, la réaction est qualifiée de « demande inverse ». Un troisième cas fait intervenir les deux types de recouvrements à cause de la similitude des énergies relatives $HOMO_{\text{dipôle}}-LUMO_{\text{dipolarophile}}$ et $HOMO_{\text{dipolarophile}}-LUMO_{\text{dipôle}}$.

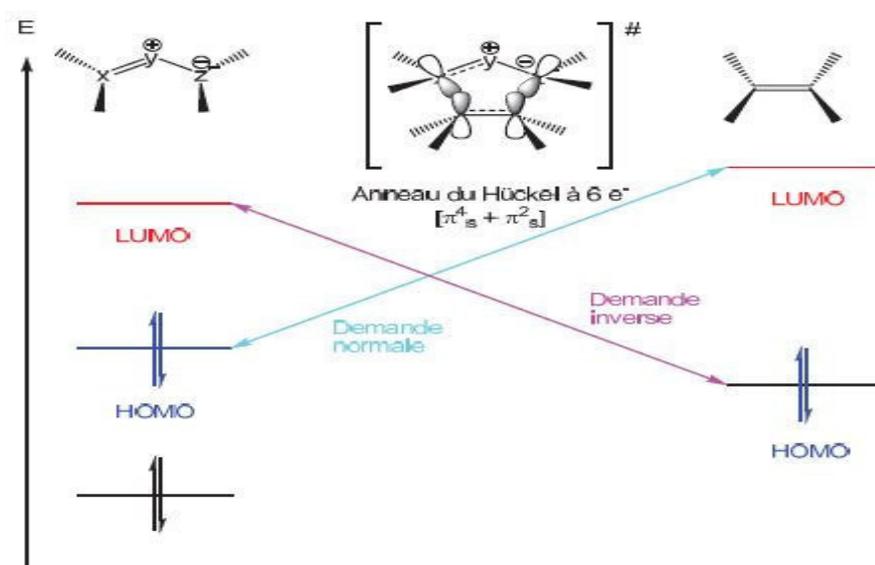


Figure I. 1 : Diagramme représentant l'état de transition polarisé d'une cycloaddition 1,3-dipolaire.

I.1.3.4. La stéréospécificité

La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire, comme la réaction de Diels-Alder, est une addition concertée, suprafaciale et *syn*-stéréospécifique. La géométrie de la double liaison du dipolarophile définit la stéréochimie relative du cycloadduit. Ainsi les alcènes (*E*) conduisent à un produit de stéréochimie *anti* et les alcènes (*Z*) à un produit de stéréochimie *syn*.

Cependant des phénomènes d'isomérisation du dipolarophile ou bien de réversibilité de la réaction peuvent mener à une perte partielle de la stéréospécificité.

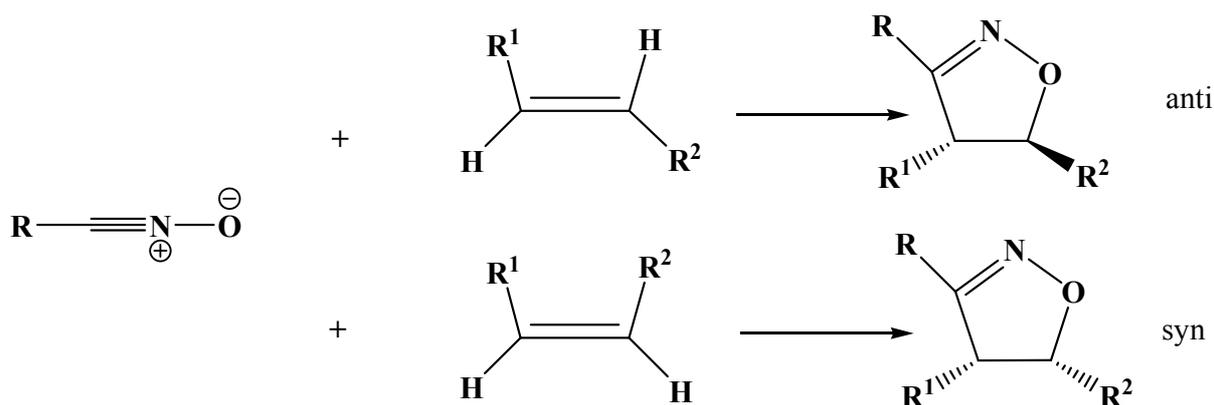


Schéma I. 4 : Stéréospécificité induite par la géométrie de la double liaison.

I.2. Cancer du poumon

I.2.1. Introduction

Le cancer est un problème de santé publique qui est en nette progression à travers le monde. Il touche toutes les catégories de la population mondiale quels que soient leurs âges, sexes, ou encore leurs niveaux socioéconomiques.

Le cancer est une maladie caractérisée par la multiplication incontrôlée de cellules, liée à un échappement aux mécanismes de régularisation qui assure le développement harmonieux de notre organisme. En se multipliant de façon anarchique (désordonnée), les cellules cancéreuses donnent naissance à des tumeurs de plus en plus grosses qui se développent en envahissant puis détruisant les zones qui les entourent (organes). Les cellules cancéreuses peuvent également se répandre à distance d'un organe pour former une nouvelle tumeur, ou circuler sous forme libre. En détruisant son environnement, le cancer peut devenir un réel danger pour la survie de l'être vivant.

Ce processus de dissémination des cellules cancéreuses à travers les vaisseaux sanguins ou lymphatiques est responsable de la formation de métastases.

Les métastases peuvent envahir le foie, le cerveau et les os. Ces métastases forment également des tumeurs, c'est-à-dire des masses de cellules cancéreuses qui vont, à leur tour, provoquer des lésions dans les organes où elles se développent.

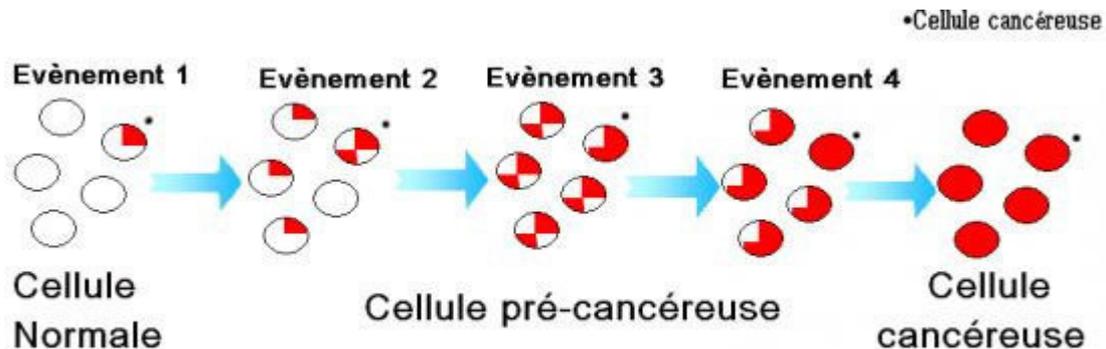


Schéma I. 5 : Schéma explicatif du passage d'une cellule normale à une cellule cancéreuse.

L'incidence et la mortalité du cancer du poumon dans le monde font de cette maladie un problème de santé majeur, mais si son épidémiologie et ses facteurs de risques sont à peu près compris, il reste beaucoup d'inconnues quant aux événements biologiques et surtout immunologiques conduisant à son développement chez les patients. Une étude approfondie des mécanismes caractéristiques de la cancérogenèse bronchique, de leurs effets sur

l'organisme et de leur échappement au système immunitaire, est donc cruciale pour combattre ce fléau.

Le cancer du poumon est une affection grave des poumons. Une tumeur du poumon se développe lorsque certaines cellules pulmonaires ne fonctionnent plus normalement et se multiplient de manière anormale et incontrôlée. La plupart des cancers du poumon trouvent leur origine dans une ramification (bronche) des poumons ? On parle alors souvent aussi de cancer bronchique.

L'incidence et la mortalité par cancer du poumon sont les plus fortes dans les pays industrialisés, en particulier aux Etats-Unis et en Europe. En revanche, l'incidence et la mortalité sont les plus faibles en Afrique sub-saharienne. Cependant, l'incidence du cancer du poumon augmente très rapidement dans les pays en voie de développement [20]. Le diagnostic repose sur l'histologie, avec l'utilisation d'études immunohistochimiques pour confirmer les cas difficiles. Les patients typiques sont des hommes âgés de plus de 70 ans qui sont des fumeurs importants actuels ou passés et qui ont des comorbidités pulmonaires et cardiovasculaires. Les patients présentent souvent des symptômes d'apparition rapide en raison d'une croissance tumorale intrathoracique locale, d'une propagation extrapulmonaire à distance, de syndromes paranéoplasiques ou d'une combinaison de ces caractéristiques. La stadification vise finalement à définir la maladie comme métastatique ou non métastatique [21].

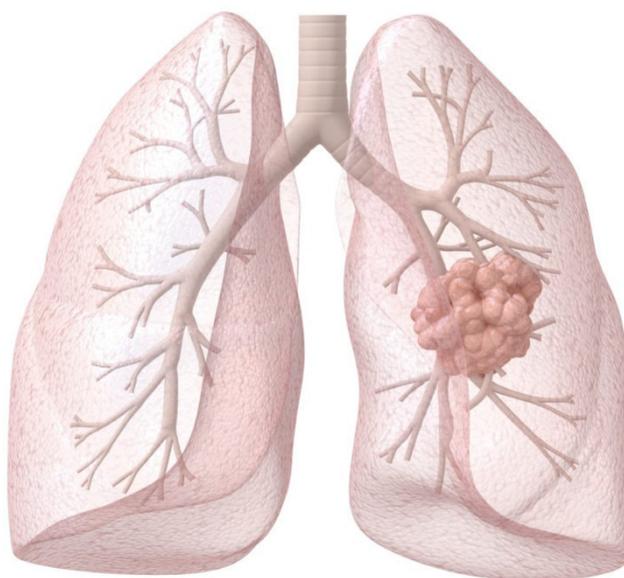


Figure I. 2 : Modèle de cancer du poumon.

I.2.2. Signes cliniques [22]

1. Symptômes respiratoires : Toux persistante, expectoration hémoptoïque, bronchorrhée, dyspnée, douleur thoracique, tableau d'infection respiratoire basse...
2. Symptômes en rapport avec l'extension loco-régionale : Pleurésie, dysphonie, syndrome cave supérieur, syndrome de Pancoast-Tobias, paralysies phréniques, wheezing, dysphagie, tamponnade, arythmie cardiaque...
3. Symptômes extra-thoraciques : Altération de l'état général, anorexie, amaigrissement, une pathologie thrombo-embolique, une métastase ganglionnaire notamment sus- ou sous-claviculaire ou une métastase viscérale à distance, notamment cérébrale, surrénalienne, hépatique, osseuse, ...
4. Syndromes paranéoplasiques: Hippocratisme digital, hypercalcémie paranéoplasique, hyponatrémie du syndrome de Schwartz-Bartter, syndrome de Cushing...

I.2.3. Classification des tumeurs broncho-pulmonaires

L'intérêt d'une telle classification repose sur la nécessité de délivrer un diagnostic qui permet l'inclusion des patients dans des protocoles thérapeutiques et sert de base aux études épidémiologiques et biologiques [23]. Le diagnostic doit reposer sur des critères histologiques simples et reproductibles.

Les cancers bronchiques primitifs se subdivisent en deux grandes classes clinicopathologiques : les carcinomes bronchiques non à petites cellules (CNPC) (incluant les carcinomes malpighiens, les adénocarcinomes et les carcinomes à grandes cellules) et les carcinomes à petites cellules (CPC) [24,25].

I.2.3.1. Les carcinomes épidermoïdes

Ce sont des carcinomes non à petites cellules qui se localisent préférentiellement dans une bronche lobaire ou segmentaire [26].

I.2.3.2. Les adénocarcinomes

Les adénocarcinomes sont subdivisés en 4 sous-groupes histologiques acinaire, papillaire, bronchiolo-alvéolaire et carcinome solide avec la production de mucine. Ils se localisent en périphérie dans les régions sous pleurales [26].

I.2.3.3. Les carcinomes à petites cellules

Ces tumeurs présentent un pouvoir métastatique élevé et sont les plus agressifs. Ils se développent généralement dans les bronches principales [27].

I.2.3.4. Carcinomes à grandes cellules

Ce sont des tumeurs qui n'ont pas l'aspect d'un cancer bronchique à petites cellules et qui n'ont ni différenciation épidermoïdes ni différenciation glandulaire, c'est essentiellement un diagnostic d'exclusion [28].

I.2.4. Etiologies

I.2.4.1. Le Tabagisme

Le poumon est de par sa fonction exposé très intimement à l'air, donc aux multiples polluants éventuellement contenus dans l'atmosphère et notamment la fumée de tabac. 90% des décès par cancer broncho-pulmonaire chez l'homme peuvent être attribués à la consommation de cigarettes [29]. Ainsi, le risque relatif d'un fumeur est de 4 à 30 fois celui du non-fumeur selon la quantité fumée. Cette quantité est exprimée en paquets années. Après arrêt du tabac, le risque relatif diminue exponentiellement pendant la première année pour revenir pratiquement à celui du non fumeur (mais pas tout à fait) en 13 à 15 ans [29]. De même le rôle du tabagisme passif dans le développement du cancer bronchique primitif n'est pas à négliger. Plusieurs carcinogènes potentiels sont présents dans la fumée de cigarettes : les benzopyrènes et autres hydrocarbures aromatiques polycycliques, les nitrosamines, les phénols, le polonium-210 et l'arsenic [29].

I.2.4.2. Les expositions professionnelles

a) L'amiante

L'amiante a été utilisée de façon extensive pour ses propriétés isolantes et résistantes, dans la construction des maisons, des écoles et des bâtiments commerciaux, touchant ainsi une grande majorité de la population, à des taux néanmoins inférieurs à ceux des métiers à risques [20].

La première étude montrant un risque accru de développer un cancer du poumon chez les personnes exposées à l'amiante date de 1955 (Doll). Le risque de cancer du poumon associé à une exposition à l'amiante varie en fonction du degré d'exposition, du type de fibre et de la

consommation tabagique concomitante. En effet, si le risque de cancer du poumon est 6 fois supérieur chez les personnes exposées à l'amiante seule, il est 59 fois supérieur chez les fumeurs exposés à l'amiante [20,30,31].

b) produits chimiques

Des composés chimiques, le plus souvent retrouvés à de faibles niveaux dans l'environnement général, ont été reconnus par l'agence internationale de recherche contre le cancer comme étant des agents cancérigènes pulmonaires pour l'Homme [32]. Ex : Le nickel, Le chrome, L'arsenic, Les chlorométhyl éthers, Le gaz moutarde, Les hydrocarbures provenant du charbon et du pétrole [29].

I.2.4.3. Facteurs environnementaux

Le radon est un gaz inerte produit par la désintégration de l'uranium. Il est présent dans les sols et les roches, il est capable de diffuser à travers la terre et de ce fait peut être présent à plus ou moins forte concentration dans les habitations. Le radon produit des dérivés radioactifs à durée de vie courte qui émettent des particules capables de détruire les épithéliums respiratoires [20]. Il existe une relation dose-réponse entre le degré d'exposition au radon et le risque de cancer du poumon. De plus, il existe une synergie entre l'exposition au radon et la consommation tabagique [20]. Bien que l'exposition domestique au radon ne confère pas les mêmes risques de développer un cancer du poumon que la consommation tabagique, le grand nombre de personnes exposées au radon « résidentiel » en fait une cause de survenue de cancer du poumon à ne pas négliger [20,21].

I.2.4.4. Les susceptibilités génétiques

Une étude de familles a montré que les fumeurs, ayant dans leur famille une ou plusieurs personnes ayant développé un cancer du poumon, ont un risque de cancer bronchique deux fois supérieur aux personnes n'ayant pas d'antécédent familial. Le risque de cancer du poumon est ainsi multiplié par quatre chez les non fumeurs ayant des antécédents familiaux de cancer du poumon. De même, les patients atteints de cancer du poumon sont statistiquement plus susceptibles d'avoir un ou plusieurs cas de cancer du poumon dans leur famille.

Des études sur les différences d'expression de produits de gènes de métabolisation des carcinogènes du tabac et sur les mutations de gènes suppresseurs de tumeurs et d'oncogènes ont procuré des preuves plus directes de l'implication de susceptibilités génétiques dans le

risque de développer un cancer du poumon. Les carcinogènes de la fumée de cigarette sont oxydés par les enzymes du cytochrome PA50 en intermédiaires réactifs qui sont finalement transformés en formes excrétables par des enzymes telles la glutathion S-transférase. En particulier, les enzymes CYP1A1 et GSTM1 sont inductibles par la fumée de cigarette et leur expression est incriminée dans le risque de cancer du poumon.

Le gène p53 est muté dans plus de 50% des cancers du poumon, les mutations du gène K-ras sont quant à elles mises en évidence dans 25 à 50% des adénocarcinomes [20,33].

Il a de plus été montré un lien intrafamilial entre le cancer du poumon, le cancer du larynx et celui du pharynx, et une région du chromosome 6q23-25 [34]. Un risque accru de développer un cancer du poumon est également associé à une hétérozygotie de xeroderma pigmentosum (XP) qui est une maladie autosomale récessive rare caractérisée par une prédisposition importante à des cancers de la peau de types variés. La prédisposition du cancer du poumon associée à XP implique la voie de la réparation de l'ADN par excision nucléotidique dans le processus de carcinogenèse lié au tabac [33]. Certaines autres maladies à caractère héréditaire telles que le syndrome de Werner (sclérodémie atrophique récessive) ou le syndrome de Bloom (érythème congénital) sont associées à un risque augmenté de développer un cancer du poumon [33].

I.2.5. Cibles thérapeutiques

Le traitement administré étant fonction du stade auquel les patients sont diagnostiqués, je commencerai donc par un rapide descriptif de cette classification. Dans le cas des CBNPC, la classification TNM est appliquée. Elle permet de regrouper les tumeurs en fonction de la taille des nodules tumoraux (T), de l'envahissement des ganglions lymphatiques (N) situés plus ou moins loin de la tumeur ainsi que de la présence ou de l'absence de métastases à distance (M). Les sites de métastases du cancer bronchique sont généralement le cerveau, le foie, les os, les poumons et les glandes surrénales [35].

Mais généralement, dans le cas des cancers bronchiques, la progression tumorale est définie en fonction des stades qui vont de I pour les moins agressifs sans envahissement des ganglions à IV pour les plus agressifs avec présence de métastases [36]. Comme pour le cancer à petites cellules, plus le stade auquel le patient est diagnostiqué est avancé plus la survie à 5 ans est faible. Ainsi elle est de 65% pour les carcinomes de stade IA alors qu'elle est inférieure à 5% pour les stades IV.

I.2.5.1. La chirurgie

La chirurgie est le traitement de référence dans les CBNPC mais elle n'est pas sans conséquence. En effet, elle a un taux de mortalité de 4.4% en fonction de l'état pulmonaire du patient ainsi que d'autres facteurs de risque. Elle n'est réalisée que si le patient est résécable (diagnostic à un stade précoce) et opérable. Les stades I et II représentent de 25 à 30% des carcinomes non à petites cellules et les stades IIIA (T3N1M0) de 15 à 20%. La limite de la chirurgie se situe dans ces tumeurs de stade IIIA qui comptent aussi les TxN2 (10% des patients). La résection de ce type de tumeur sera fonction du nombre de ganglions envahis.

Généralement, la chirurgie correspond à une lobectomie, ablation d'un seul lobe ou à une pneumonectomie, ablation d'un poumon entier, chez les patients ne présentant pas de contre indication. Elle est, de plus, associée à un curage ganglionnaire. Les résections segmentaires (ablation d'une petite partie du lobe) sont rarement appliquées dans les cas de cancers car trop souvent associées à des récives locales [37]. Une chimiothérapie adjuvante est recommandée pour les stades II et III opérés. La radiothérapie adjuvante est parfois discutée dans les stades IIIAN2.

Dans le cas du carcinome à petites cellules, le traitement de référence repose sur la chimiothérapie associée à la radiothérapie (thoracique et cérébrale) dans les stades intrathoraciques.

I.2.5.2. La chimiothérapie

La chimiothérapie est le traitement de base des patients non candidats à la chirurgie car à des stades déjà trop avancés. Les drogues utilisées sont les sels de platine tels que le cisplatine ou le carboplatine généralement couplés à des taxanes (stabilisateurs des microtubules) tels que le paclitaxel ou le docetaxel, à de la vinorelbine (poison du fuseau mitotique), à la gemcitabine (antimétabolite) ou au pemetrexed (antifolate). Si le patient rechute après une première ligne de chimiothérapie, une seconde ligne peut-être administrée (monothérapie par erlotinib, pemetrexed ou docetaxel).

La chimiothérapie est également utilisée dans les stades précoces avant (néoadjuvant) ou après (adjuvant) la chirurgie. Plusieurs études ont montré le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante dans les carcinomes de stade II ou III [38-40], alors qu'elle ne semble pas apporter d'amélioration dans le traitement des cancers bronchiques de stade I [37]. Récemment,

l'efficacité de la chimiothérapie néo-adjuvante, c'est-à-dire avant la chirurgie, a été étudiée mais les résultats sont controversés [41].

Par ailleurs, des traitements locaux réalisés sous endoscopie bronchique (laser, cryothérapie, thermocoagulation, curiethérapie-radiothérapie endo-bronchique) sont appliqués dans certains cas. Enfin, d'autres traitements, tels que la thérapie génique ou de nouvelles molécules anticancéreuses, sont à l'étude.

I.2.5.3. La radiothérapie [42]

Lorsque ces stades précoces ne peuvent faire l'objet d'une chirurgie pour des raisons de contre-indication médicale ou de refus, on propose au patient une irradiation médiastino tumorale, lorsque le volume à irradier le permet. Les stades IIIA inopérables et les stades IIIB font généralement l'objet d'une radiothérapie médiastino-tumorale. La dose administrée doit être au moins égale à 60 Gray (Gy) en cas de lésions macroscopiques (sur la tumeur et les adénopathies) et de 45 Gy sur le médiastin supérieur et moyen. Elle se fait classiquement en une séance de 2 Gy par jour, cinq jours par semaine pendant 6 semaines (soit 30 séances sur 6 semaines). Appliquée aux malades inopérables, non métastasés d'emblée, elle ne donne qu'une survie d'environ 5% à 5 ans. Les nouvelles techniques permettent une irradiation respectant davantage les tissus sains avoisinants et peuvent ainsi faire appel, après dosimétrie très précise « conformationnelle », à plusieurs portes d'entrée du rayonnement, et ce d'autant plus que le volume sera complexe. De ce fait, les doses délivrées à la tumeur peuvent être portées à plus de 70 Gy.

Cependant, la radiothérapie est à l'origine de toxicités spécifiques avec essentiellement une dysphagie survenant généralement à partir de la 3ème semaine d'irradiation. On peut également voir se développer une pneumonie radique de façon aiguë mais plus fréquemment de façon retardée à partir du 2ème mois après l'irradiation.

I.2.5.4. Les résultats du traitement

Dans le cancer bronchique non à petites cellules, les résultats sont très conditionnés par la résecabilité, donc l'extension de la maladie. Dans le cancer bronchique à petites cellules, la médiane de survie des formes limitées à l'hémithorax est de 16 à 20 mois avec plus de 30% de survivants à 2 ans et 6 à 10% de survivants à 5 ans.

La médiane de survie des patients avant une forme disséminée au-delà de l'hémithorax (stade IV) est de 8 à 12 mois avec virtuellement aucun survivant au-delà de 30 mois.

I.2.5.5. Les nouvelles thérapeutiques ciblées

Une meilleure compréhension des voies de signalisation impliquées dans les processus d'oncogenèse pulmonaire a permis de développer des thérapeutiques ciblées. Dans le cadre des cancers bronchiques, les voies de l'angiogenèse et des facteurs de croissance ont été particulièrement étudiées. En effet, lors de la croissance tumorale une néo-angiogenèse est nécessaire afin d'apporter les nutriments nécessaires à la tumeur et l'inhibition de celle-ci peut bloquer la croissance tumorale et donc la progression du cancer. Dans la régulation de l'angiogenèse, des inhibiteurs de métalloprotéases tel que le Marimastat, inhibiteur des MMP1 (Matrix MetalloProtease), MMP2, MMP3, MMP7 et MMP9, ont été testés mais la toxicité élevée et les faibles résultats ont conduit à l'abandon de la molécule [43].

Le bevacizumab, anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le VEGF, facteur de croissance impliqué dans la néo-angiogenèse, a largement été étudié et il est actuellement utilisé dans le traitement des CBNPC non épidermoïdes et des essais cliniques sont en cours pour étudier son efficacité dans les CBPC [43-45]. Sa toxicité est en particulier due à des problèmes de coagulation (hémorragie, caillot) [46], en particulier dans les carcinomes épidermoïdes.

Des petites molécules inhibitrices de l'activité tyrosine kinase, ou TKI, du récepteur au VEGF ont également été développées tels que le Sunitib ou le Sorafenib, mais les premiers essais randomisés sont assez décevants avec un rapport toxicité / bénéfice défavorable.

Les voies de signalisation contrôlées par des facteurs de croissance dont l'activité est augmentée dans les processus oncogéniques sont également des cibles de choix. Le récepteur à l'EGF (EGFR) est souvent surexprimé dans les cancers bronchiques. Des inhibiteurs de ce récepteur ont donc été développés et 2 types de molécules ont vu le jour. Ainsi un anticorps monoclonal, le cetuximab, bloque la liaison du facteur de croissance sur son récepteur inhibant ainsi son activation. Il est aujourd'hui utilisé en première ligne dans le traitement des CBNPC en combinaison avec une chimiothérapie conventionnelle [47], mais du fait d'un index thérapeutique jugé trop étroit, son développement a été stoppé dans cette indication (il est toujours utilisé dans le traitement des cancers colorectaux). La toxicité de ce traitement est avant tout cutanée.

Le gefitinib ou l'erlotinib sont des TKI spécifiques de l'EGFR. Ils sont à ce jour utilisés en traitement de 1ère, 2ème ou 3ème ligne dans les CBNPC [43]. Ces traitements sont plus efficaces chez les femmes, non fumeuses, d'origine asiatique présentant des carcinomes

bronchioloalvéolaires ceci étant corrélé à la présence de mutations sur le récepteur mais cela sera décrit plus en détail dans la suite de ce manuscrit.

Cependant, les derniers essais cliniques montrent de meilleurs résultats avec ces TKI utilisés seuls en première ligne en comparaison avec le doublet carboplatine-paclitaxel mais cela uniquement chez les patients porteurs des mutations activatrices [48].

Un 3ème type de traitement appelé vaccin anti-tumoral est en train d'apparaître. Le principe étant que le système immunitaire reconnaisse les cellules tumorales comme du nonsoi et les détruisent. La lyse par les lymphocytes T cytotoxiques ou les cellules NK ne peut se faire qu'après la reconnaissance d'antigènes spécifiques n'étant pas exprimés à la surface des cellules normales. Des essais ciblant les antigènes MAGE-A3 ou MUC1 sont en cours [47].

I.4. Références

- [1] F. A. Carey et R. J. Sundberg, «Advanced Organic Chemistry; PART A: Structure and Mechanisms», Springer, University of Virginia Charlottesville, Virginia, (2007).
- [2] R. Bruckner, «Advanced Organic Chemistry, Reaction Mechanisms», Elsevier, (2002).
- [3] I. W. Southon et J. Buckingham (Eds.), «Dictionary of Alkaloids», Chapman & Hall, New York, (1989).
- [4] K. V. Gothelf et K. A. Jørgensen, Chem. Rev, 98 (1998) 863.
- [5] A. Padwa, «1,3 Dipolar Cycloadditions: Volume 1», John Wiley, New York, (1984).
- [6] (a) K. B. G. «Torsell, Nitrile Oxides, Nitrones and Nitronates in Organic Synthesis»; VCH, Weinheim, (1998).
- (b) G. Bentabet, M. Rahmouni, F. Mongin, A. Derdour, J. Hamelin et J. P. Bazureau, 1,3-Dipolar Cycloadditions of Aldehydes or Imines with Carbonyl Ylides Generated from Epoxides: Classical Heating and Microwave Irradiation, (2007).
- (c) G. Bentabet, A. Derdour et J. Hamelin, Journal de la Société Algérienne de Chimie, 16 (2006).
- (d) A. Derdour et F. Texier, can. J. chem, 63 (1985).
- [7] T. Curtius et Ber. Dtsch, Chem. Ges, 16 (1883) 2230.
- [8] E. Buchner et Ber. Dtsch. Chem. Ges, 21 (1888) 2637.
- [9] E. Buchner, M. Fritsch, A. Papoendieck et H. Witter, Liebigs Ann. Chem, 14 (1893) 273.
- [10] E. Bechmann et Ber. Dtsch. Chem. Ges, 23 (1890) 3331.
- [11] O. Diels et K. Alder, Liebigs Ann. Chem, 98 (1928) 460.
- [12] R. Huisgen, Angew. Chem, 75 (1963) 604.
- [13] R. B. Woodward et R. Hoffmann, The Conservation of Orbital Symmetry, Verlag Chemie, Weinheim, (1970).
- [14] R. B. Woodward et R. Hoffmann, J. Am. Chem. Soc, 85 (1965) 395.
- [15] K. N. Houk, J. Sims, R. E. Duke, R. W. Strozier et J. K. George., J. Am. Chem. Soc, 95 (1973) 7287.
- [16] K. N. Houk, J. Sims, C. R. Watts et L. J. Luskus, J. Am. Chem. Soc, 65 (1973) 7301.
- [17] C. Rüchard, J. Sauer, R. Sustmann, Helv. Chim. Acta, 88 (2005) 154.
- [18] R. Huisgen, Dans Festschrift zur Zehnjahresfeier des Fonds der Chemischen Industrie, Düsseldorf, (1960) 73.
- [19] A. Padw et W. H. Pearson, "Synthetic applications of 1,3 dipolar cycloaddition Chemistry toward heterocycles and natural products"; Wiley, (2002).

- [20] K. S. Bilello, S. Murin et R. A. Matthay, Epidemiology, etiology, and prevention of lung cancer, Clin. Chest. Med, 23 (2002) 1.
- [21] S. Derniame , Cancer du poumon / Réponse immunitaire locale modulation tumeur dépendante, Thèse pour l'obtention de docteur de l'Université Henri Poincaré, Nancy-I, (2006).
- [22] M.P. Wissler, Bilan de l'analyse de statut mutationnel engendré de 1000 patients atteints d'adenocarcinomes pulmonaires pris en charge par la plateforme d'oncologie moléculaire du chu-cav de nancy, pour obtenir le grade de docteur en médecine, (2012).
- [23] V. D. B. Arnaud, Aspects Epigénétiques Des Cancers Broncho-Pulmonaires & Implication De L'histone Acétyltransférase Tip60. Biologie Cellulaire Et Intégrative. Université Grenoble I. Thèse de doctorat, (2009) 185.
- [24] A. V. D. Broeck, Aspects épigénétiques des cancers broncho-pulmonaires et implication de l'histone acétyltransférase Tip60. Thèse de doctorat, (2009) 20.
- [25] M. Wislez, M. Antoine, L. Baudrin, V. Poulot, A. Neuville, M. Pradere, et al, Lung. Cancer, 68 (2010) 185.
- [26] M. Denotte, L'utilisation de la thérapie ciblée dans les cancers bronchiques, Thèse de doctorat, (2009) P 28-29.
- [27] E. Bousquet, Rôle de la GTPase RhoB dans l'oncogénèse pulmonaire. Thèse de doctorat. (2010) P 14-15.
- [28] H. Takei, H. Asamura, A. Maeshima, et al, J. Thorac. Cardiovasc. surg, 124 (2002) 285.
- [29] Pr Quoix Et Dr Menecier; Cancerologie Clinique Onco-Hématologie ; Cancers Brochopulmonaires Primitifs, Epidemiologie, Etiologie, Anatomie Pathologique Diagnostic Et Traitement, Polycopie: Module 10 ; Faculte De Medecine De Strasbourg ; Année (2005-2006) p2-3.
- [30] W. C. Hueper, Occupational and environmental cancers of the respiratory system. Springer. Verlag, (1966).
- [31] IARC (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER). IARC Monographs on evaluation to carcinogenic risks to humans. IARC, Lyon, France, 14 (1977).
- [32] L. Thiberville et C. Paris, J. EMC-pneumologie, 1 (2004) 7.
- [33] A. Matakidou, T. Eisen, C. Fleischmann, H. Bridle et R. S Houlston, Int. J. Cancer, 119 (2006) 964.
- [34] A. G Schwartz, J. C Ruckdeschel, Am. J. Respir. Crit. Care Med, 173 (2006) 16.

- [35] Y. Watanabe, *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 9 (2003) 343.
- [36] S. Hammerschmidt et H. Wirtz, *Dtsch. Arztebl. Int*, 106 (2009) 809.
- [37] Wagner, *Surgical management of non-small cell lung cancer*, *Semin. Oncol. Nurs*, 24 (2008) 41.
- [38] J. R Molina, A. A. Adjei, J.R. Jett, *Advances in chemotherapy of non-small cell lung cancer*. *Chest*, 130 (2006) 1211.
- [39] S. Ramalingam, C. Belani, *Systemic chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: recent advances and future directions*. *Oncologist* 13 Suppl 1 (2008) 5.
- [40] D. Moro-Sibilot, F. Barlesi, J.F. Timsit, D. Debieuvre, P. Fournel, R. Gervais, J. Mazieres, B. Milleron, F. Morin, M. Perol, et al, «How to treat the relapse of NSCLC after surgery and chemotherapy? IFTC 0702 randomized phase III study», *Rev Mal Respir*, 25 (2008) 91.
- [41] N. Mellas, O. Elmesbahi, O. Masbah, H. Errihani, «Neoadjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: current state and future», *Bull Cancer* 97 (2010) 211.
- [42] M. Denotte, *L'utilisation de la thérapie ciblée dans les cancers bronchiques*, diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie, (2009).
- [43] F.H. Blackhall, F.A. Shepherd, *Small cell lung cancer and targeted therapies*. *Curr Opin Oncol*, 19 (2007) 103.
- [44] V. Hirsh, *Systemic therapies in metastatic non-small-cell lung cancer with emphasis on targeted therapies: the rational approach*, *Curr Oncol*, 17 (2010) 13.
- [45] S.K. Pal, R.A. Figlin, K. Reckamp, *Targeted Therapies for Non-Small Cell Lung Cancer: An Evolving Landscape*, *Mol. Cancer Ther*, (2010).
- [46] J. Mazieres, E. Dansin, «Efficacy and tolerance of bevacizumab in non-small cell lung cancer: preliminary report», *Rev. Pneumol. Clin*, 64 (2008) 166.
- [47] E. Bergot, G. Levallet, G. Zalcman, «Stage IV NSCLC. Biological treatments of lung cancer in 2008... and in the near future». *Rev. Mal. Respir*, 25 (2008) 126.
- [48] M. Maemondo, A. Inoue, K. Kobayashi, S. Sugawara, S. Oizumi, H. Isobe, A. Gemma, M. Harada, H. Yoshizawa, I. Kinoshita, et al. *Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR*, *N Engl J Med*, 362 (2010) 2380.

Chapitre II

**Méthodes quantiques, indices de
réactivité chimique et QSAR**

II.1. Introduction

La chimie est une science qui étudie la constitution atomique et moléculaire de la matière et de ses interactions. Elle traite de la construction, la transformation et des propriétés d'un corps. La chimie computationnelle c'est le domaine de la chimie qui fait intervenir l'ordinateur ; ses applications peuvent être de différente nature, telle que la chimie théorique, qui combine les méthodes mathématiques avec les lois fondamentales de la physique [1,2].

Le choix de la méthodologie à employer est imposé par la taille du système, la problématique, et les moyens de calculs disponibles. En chimie quantique (basée sur la mécanique quantique), le système moléculaire ne doit pas dépasser plusieurs centaines d'atomes, autres que les atomes d'hydrogène. Les méthodes de la chimie quantique permettent l'interprétation des résultats expérimentaux et la prédiction des propriétés. La chimie quantique permet de traiter explicitement les électrons et d'obtenir des données précises sur les propriétés du système étudié.

L'étude de la réactivité chimique a fait l'ambition de plusieurs chimistes expérimentateurs et théoriciens [1]. Le but principal a été de pouvoir répondre à deux questions principales:

- La première est d'ordre global: Pourquoi certaines molécules sont plus réactives que d'autres?
- La deuxième est d'ordre local: Pourquoi certains sites de la molécule sont plus réactifs que d'autres ?

Pour répondre à ce type de questions plusieurs théories ont été proposées dont les plus répandues sont:

- La théorie des orbitales moléculaires frontières (FMO).
- La théorie de l'état de transition (TST).
- Les concepts chimiques et indices de réactivité dérivant de la DFT.
- Quelques modèles théoriques pour l'étude de la réactivité chimique.

II.2. Généralités sur les méthodes de chimie quantique

II.2.1. L'équation de Schrödinger

Toute l'information que l'on peut obtenir sur un système constitué d'un ensemble de particules est contenue dans la fonction d'onde Ψ du système. La fonction d'onde d'un système composé de N atomes et 2n électrons est obtenue en résolvant l'équation de Schrödinger indépendante du temps suivante [3] :

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \quad (1)$$

Ou :

- Ψ est la fonction d'onde du système.
- E est l'énergie totale du système.
- H est l'opérateur hamiltonien du système.

Cette équation ne peut être rigoureusement résolue que pour les systèmes mono-électroniques.

La description des systèmes plus complexes nécessite la mise en œuvre d'un certain nombre d'approximations [4].

L'hamiltonien total \hat{H} , pour un système de N noyaux et n électrons, exprimé en unités atomiques, comprend les termes suivants:

$$\hat{H} = -\frac{1}{2} \sum_{K=1}^{n_e} \frac{\hbar^2}{m_e} \cdot \nabla_K^2 - \sum_{K=1}^{n_e} \sum_{A=1}^N \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \cdot \frac{Z_A}{r_{kA}} - \sum_{K=1}^{n_e} \sum_{l>k} \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{kl}} - \frac{1}{2} \sum_{A=1}^N \frac{\hbar^2}{M_A} \nabla_{R_A}^2 + \sum_{A=1}^N \sum_{B>A}^N \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \cdot \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (2)$$

II.2.2. L'approximation Born-Oppenheimer

En 1927, Born et Oppenheimer ont proposé de simplifier la résolution de l'équation (1) en séparant la partie électronique de la partie nucléaire dans la fonction d'onde Ψ . Cette approximation est basée sur le fait que les électrons se déplacent beaucoup plus rapidement que les noyaux, ceci étant dû à la masse beaucoup plus faible des électrons (environ 1836 fois moindre de celle du proton). Par conséquent, les électrons réagissent quasi instantanément à une modification de la position des noyaux [5]. Dans le cadre de cette approximation l'hamiltonien H qui s'écrit sous la forme de la somme d'un hamiltonien électronique H_e et d'un hamiltonien nucléaire H_N :

$$H = H_e + H_N \quad (3)$$

La résolution exacte de l'équation (1) n'est possible que pour l'atome d'hydrogène et les systèmes hydrogenoides. Pour les systèmes poly-électroniques, il est nécessaire de faire appel aux méthodes d'approximation (méthode des variations et méthode des perturbations) pour résoudre l'équation de Schrödinger d'une manière approchée.

Les propriétés moléculaires qui peuvent être calculées en se basant sur la résolution de l'équation de Schrödinger sont la géométrie moléculaire, et donc les stabilités relatives, les spectres de vibrations, les moments dipolaires et quadripolaires, les spectres électroniques et aussi des fonctions descriptives de la réactivité, telles que les charges atomiques et les fonctions de Fukui. Toutefois, la précision avec laquelle on peut espérer calculer ces quantités est très variable en fonction de la nature de ces propriétés. Cette équation ne peut en effet pas être résolue de manière exacte pour les systèmes moléculaires, et l'on doit donc effectuer un certain nombre d'approximations.

II.2.3. Méthode Hartree-Fock

La fonction d'onde polyélectronique de Hartree (Eq. 1) ne vérifie ni le principe d'indiscernabilité des électrons ni le principe d'exclusion de Pauli. Pour tenir-compte de ces deux principes, Fock [6] a proposé d'écrire la fonction d'onde totale sous forme d'un déterminant, appelée déterminant de Slater [7], dont la forme abrégée pour un système couches Fermées est:

$$\Psi (1,2,\dots,n) = \frac{1}{(n!)^{1/2}} |\Phi_1(1)\bar{\Phi}_1(2)\dots\Phi_m(2m-1)\bar{\Phi}_m(2m)| \quad (4)$$

Avec :

$$\Phi_1(1) = \Phi_1(1)\alpha(1) \quad (5)$$

$$\bar{\Phi}_1(2) = \Phi_1(2)\beta(2) \quad (6)$$

Φ_i : est une orbitale moléculaire mono électronique .i et j est les fonctions de spin.

II.2.4. Méthode de poste- SCF

La méthode Hartree-Fock-Roothaan présente l'inconvénient majeur de ne pas tenir compte de la corrélation électronique qui existe entre le mouvement des électrons. Ceci rend cette méthode relativement restreinte dans le calcul quantitatif des propriétés thermodynamiques telles que l'enthalpie d'activation, l'énergie de Gibbs de réactions, énergies de dissociation,...

Ces propriétés peuvent être calculées d'une manière efficace par les méthodes Post-SCF en tenant-compte de la corrélation électronique. Les deux familles importantes de méthodes qui ont été développées sont celles d'interaction de configurations (CI) [8,9] et des perturbations Moller-Plesset d'ordre n (MPn), et les méthodes DFT que nous avons utilisé.

L'énergie de corrélation d'un système correspond à la différence entre l'énergie Hartree-Fock et l'énergie exacte non-relativiste du système.

II.2.4.1. Méthode d'interaction de configuration (CI)

Les méthodes d'interaction de configuration sont des méthodes post-Hartree-Fock qui incluent la corrélation électronique. Il y a deux types de corrélation électronique : la corrélation statique qui provient de la possibilité pour une orbitale moléculaire d'être occupée avec un nombre fractionnaire et la corrélation dynamique qui est due à la considération des mouvements relatifs et instantanés des électrons.

Pour considérer ces deux types de corrélation, il faut utiliser plusieurs déterminants de Slater pour décrire le système. En effet, la fonction d'onde Ψ_{CI} est constituée d'une combinaison linéaire du déterminant optimisé par la méthode Hartree-Fock Φ_{HF} et des déterminants de Slater définis par rapport à lui. Ces déterminants sont construits en provoquant l'excitation d'un électron situé sur une orbitale moléculaire occupée vers une orbitale moléculaire virtuelle vide [10].

La fonction d'onde ainsi construite prendra la forme :

$$\Psi_{CI} = C_0 \Phi_{HF} + \sum_S C_S \Phi_S + \sum_D C_D \Phi_D + \sum_T C_T \Phi_T + \dots = \sum_{i=0} C_i \Phi_i \quad (7)$$

où C_0 est le coefficient du déterminant Hartree-Fock, les C_i représentent les coefficients des déterminants excités ou des configurations électroniques excitées et les Φ_i sont les déterminants obtenus par excitation simple, double, triple, etc., à partir du déterminant Hartree-Fock Φ_{HF} .

II.2.4.2. Interactions de configuration par perturbation : méthode MP2

Le formalisme de Moller-Plesset (MP) [11] repose sur l'idée de substituer au lourd calcul de diagonalisation de l'interactions de configuration classique un calcul de perturbation qui permet d'inclure un grand nombre de configurations excitées pour un coût bien moindre.

L'hamiltonien polyelectronique s'écrit :

$$\mathbf{H}=\mathbf{H}^0+\lambda V \quad (8)$$

\mathbf{H}^0 , représente l'hamiltonien d'ordre zéro, pris comme une somme d'opérateurs monoélectroniques de Fock :

$$\mathbf{H}^0=\sum_i \mathbf{F}(i)=\{\mathbf{h}^c(i)+\sum_j[\mathbf{j}_j(i)-\mathbf{k}_j(i)]\} \quad (9)$$

λV :est la perturbation (λ est un paramètre qui varie entre 0 et 1) définie par :

$$\lambda V=\sum_i \sum_{j>i} \frac{1}{r_{ij}}-\sum_i \sum_j [\mathbf{j}_j(i)-\mathbf{k}_j(i)] \quad (10)$$

Remarque

Dans les méthodes décrites précédemment (HF, CI et MP2), un système à n électrons est décrit par une fonction d'onde qui dépend de 4n variables (3n variables d'espace et n variables de spin). De plus, ces méthodes sont très coûteuses en temps de calcul et en mémoire CPU, en particulier pour des systèmes de grandes tailles. L'idée fondamentale de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) est de réduire le nombre de variables en remplaçant la fonction d'onde par une fonctionnelle qui est 'la densité électronique' $\rho(x,y,z)$ qui ne dépend de 3 variables seulement.

II.2.5. Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)

II.2.5.1. Fondement de la théorie DFT

Dans le formalisme de la théorie de la fonctionnelle de la densité on exprime l'énergie en fonction de la densité électronique. Les premiers à avoir exprimé l'énergie en fonction de la densité furent L.H. Thomas (1927), E. Fermi (1927, 1928) et P.A. Dirac (1930) sur le modèle du gaz d'électrons non interagissant. Le but des méthodes DFT est de déterminer des fonctionnelles qui permettent de donner une relation entre la densité électronique et l'énergie [12,13]. La DFT a véritablement débuté avec les théorèmes fondamentaux de Hohenberg et Kohn en 1964 [14], qui établissent une relation fonctionnelle entre l'énergie de l'état fondamental et sa densité électronique. Les deux théorèmes montrent l'existence d'une

fonctionnelle de la densité qui permet de calculer l'énergie de l'état fondamental d'un système.

- **1^{er} théorème de Hohenberg et Kohn**

Ce théorème de Hohenberg et Kohn montre que la densité électronique est la seule fonction nécessaire pour obtenir toutes les propriétés électroniques d'un système. Si on considère un gaz d'électrons, le potentiel externe agissant sur ces particules détermine l'état fondamental de ce système et la densité de charge correspondante [14]. Ainsi, toutes les propriétés concernant cet état sont des fonctionnelles du potentiel externe. Comme cela a été démontré initialement par Hohenberg et Kohn, en raison de la correspondance biunivoque existant entre le potentiel externe v_{ext} et la densité électronique $\rho(\vec{r})$. L'expression de l'Hamiltonien électronique d'un système poly-électronique est :

$$\hat{H} = -\frac{1}{2} \sum_i^n \Delta_i + \sum_{i>j}^n \frac{1}{r_{ij}} + v_{ext}(\mathbf{r}_i) \quad (11)$$

Avec :

$$v_{ext}(\mathbf{r}_i) = -\sum_{K=1}^N \frac{Z_K}{R_{Ki}} \quad (12)$$

$v_{ext}(\mathbf{r}_i)$: Potentiel externe de l'électron i .

$\rho(r)$: La densité électronique. Elle est égale à n , le nombre totale des électrons, lorsqu'elle est intégrée sur tout l'espace.

$$\int_0^\infty \rho(r) dr = n \quad (13)$$

L'énergie totale du système peut s'écrire comme la somme de trois fonctionnelles : celle de l'énergie potentielle noyau-électron, de l'énergie cinétique et de l'énergie potentielle électron-électron.

$$E[\rho] = V_{ne}[\rho] + T[\rho] + V_{ee}[\rho] \quad (14)$$

En posant:

$$V_{ne}[\rho] = \int(\mathbf{r}) v_{ext}(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (15)$$

$$F[\rho] = T[\rho] + V_{ee}[\rho] \quad (16)$$

La fonctionnelle d'énergie s'écrit alors :

$$E[\rho] = \int(\mathbf{r}) v_{ext}(\mathbf{r}) d\mathbf{r} + F[\rho] \quad (17)$$

- 2^{ème} théorème de Hohenberg et Kohn

Le second théorème applique le principe variationnel à la DFT. Ainsi, l'énergie fonctionnelle d'une densité électronique approchée est supérieure ou égale à l'énergie exacte du système dans son état fondamental [15].

$$E[\rho] \geq E[\rho_0] = E_0 \quad (18)$$

II.2.5.2. Méthode de Kohn et Sham

W.Kohn et L.J.Sham (KS) [16] ont apporté des applications pratiques de la théorie de la densité. En 1965, ils ont proposé un ensemble d'équations monoélectroniques à partir desquelles, il est possible d'obtenir la densité électronique et ensuite l'énergie totale.

Les orbitales de Kohn-Sham diffèrent des orbitales Hartree-fock :

Ce sont celles d'un système fictif d'électrons sans interaction, mais elles possèdent la même densité que le système réel. L'énergie totale d'un système à n électrons peut être écrite sans approximation [13,14,17-19], en exprimant les densités en fonction des orbitales moléculaires de Kohn-Sham [15].

Le système de référence est choisi de telle façon à avoir [20] :

$$\rho_s(\mathbf{r}) = \rho_0 \quad (19)$$

Etant donné que les électrons n'interagissent pas entre eux dans le système de référence, l'hamiltonien de système de référence s'écrit :

$$\hat{H}_s = \sum_{i=1}^n [-1/2 \nabla_i^2 + v_s(\mathbf{r}_i)] = \sum_{i=1}^n h_i^{KS} \quad (20)$$

Avec :

$$h_i^{KS} = -1/2 \nabla_i^2 + V_s(\mathbf{r}_i) \quad (21)$$

Par conséquent, les équations de Kohn et Sham, pour l'électron i, peuvent s'écrire comme suit :

$$h_i^{KS} \theta_i^{KS} = \epsilon_i^{KS} \theta_i^{KS} \quad (22)$$

θ_i^{KS} : Orbitale de kohn et Sham de l'électron i.

II.2.5.3. Approximation de la densité de spin locale LSDA

Pour les molécules à couches ouvertes et les géométries des molécules près de leur état de dissociation, l'approximation LSDA donne des résultats meilleurs que l'approximation LDA. Dans LDA, les électrons ayant des spins opposés ont les mêmes orbitales KS spatiales. En revanche, LSDA distingue entre les orbitales des électrons de spins opposés ($\theta_{i\alpha}^{KS}$ pour les e- de spin α et $\theta_{i\beta}^{KS}$ pour les e- de spin β). Par conséquent, on aura :

$$E_{XC} = E_{XC}[\rho^\alpha, \rho^\beta] \quad (23)$$

C'est l'équivalent de la méthode UHF (Unrestricted Hartree-Fock) pour les chaînes ouvertes.

II.2.5.4. Approximation du Gradient Généralisé (GGA)

Cette méthode consiste à introduire le gradient de la densité dans la description des effets d'échange et de corrélation. Alors que la méthode LDA est locale de par la considération d'une densité équivalente à celle d'un gaz homogène, on incorpore ici des éléments non-locaux. En effet, le gradient de la densité permet de prendre en compte la variation de la densité au voisinage de chaque point.

L'énergie d'échange-corrélation, dans le cadre de l'approximation du gradient généralisé GGA (Generalized –gradient approximation), s'écrit alors:

$$E_{XC}^{GGA}[\rho^\alpha, \rho^\beta] = \int f(\rho^\alpha(\mathbf{r}), \rho^\beta(\mathbf{r}), \nabla\rho^\alpha(\mathbf{r}), \nabla\rho^\beta(\mathbf{r})) d\mathbf{r} \quad (24)$$

Où f est une fonction des densités de spin et de leurs gradients.

E_{XC}^{GGA} : est divisé en deux contributions échange et corrélation.

$$E_{XC}^{GGA} = E_X^{GGA} + E_C^{GGA} \quad (25)$$

Remarque

Il est fort intéressant de noter que n'importe quelle fonctionnelle d'échange (ou de corrélation) d'une méthode peut être combinée avec n'importe quelle fonctionnelle d'échange

(ou de corrélation) d'une autre méthode. Par exemple, la notation BLYP/6-31G indique qu'il s'agit d'un calcul DFT avec la fonctionnelle d'échange de Becke 1988 et la fonctionnelle de corrélation de Lee-Yang-Parr, avec les orbitales de Kohn et Sham (KS) développées sur base gaussienne de type 6-31G.

II.2.5.5. Fonctionnelle hybride B3LYP

La fonctionnelle hybride B3LYP (Becke 3-paramètres Lee-Yang-Parr) est une fonctionnelle à trois paramètres combinant les fonctionnelles d'échange local, d'échange de Becke et d'échange HF, avec les fonctionnelles de corrélation locale (VWN) et corrigée du gradient de Lee, Yang et Parr :

$$E_{XC}^{B3LYP} = (1-a_0-a_x) E_X^{LDA} + a_0 E_X^{HF} + a_x E_X^{B88} + (1-a_c) E_C^{VWN} + a_c E_C^{LYP} \quad (26)$$

Où les paramètres a_0 , a_x et a_c ont été ajustés respectivement à 0,20, 0,72 et 0,81 [20].

II.2.5.6. Processus SCF de résolution des équations de Kohn et Sham

Etape 1 : La densité initiale est prise usuellement comme la superposition de densités électronique des atomes individuels pour une géométrie bien choisie. Cette densité initiale permet d'obtenir le terme d'échange-corrélation et résoudre les équations de Kohn et Sham. On note que les orbitales moléculaires de Kohn et Sham θ_i^{KS} sont généralement exprimées à l'aide d'orbitales atomiques χ_r :

$$\theta_i^{KS} = \sum_{r=1}^b C_{ri} \chi_r \quad (27)$$

En procédant par la méthode de variation, on obtient un système séculaire qui ressemble à celui de Roothaan.

$$\sum_{s=1}^b C_{si} (\mathbf{h}_{rs}^{KS} - \epsilon_i^{KS} \mathbf{S}_{rs}) = 0, \quad r=1,2,\dots,b \quad (28)$$

Etape 2 : Les orbitales KS obtenues dans l'étape 1 sont utilisées pour calculer la nouvelle densité r donnée par la formule suivant :

$$\rho_0 = \rho_S = \sum_{i=1}^n |\theta_i^{KS}| \quad (29)$$

Les itérations (étapes 1 et 2) seront répétées jusqu'à atteindre la convergence, c'est-à-dire jusqu'à l'obtention d'un champ auto-cohérent (Self-Consistent Field).

En conclusion, on peut dire que le succès des méthodes de la DFT se justifie par le fait que ces méthodes permettent souvent d'obtenir, à plus faible coût, des résultats d'une précision comparable à celle obtenue avec des calculs post-Hartree-Fock comme CI ou MP2. D'autre part, les méthodes DFT combinées avec des méthodes de niveaux inférieurs commencent à être utilisées pour des systèmes de grandes tailles et pour les molécules biologiques. C'est le cas de la méthode ONIOM [21-22]. Par exemple, dans un calcul de type ONIOM (B3LYP/6-31G(d,p):AM1:AMBER), trois méthodes AMBER, AM1 et B3LYP sont combinées lors du traitement de la molécule.

II.2.6. Bases d'orbitales atomiques

Les méthodes ab initio permettent d'obtenir des informations à partir de la résolution de l'équation de Schrödinger sans paramètre de lissage ou de données expérimentales. Cependant, une des approximations inhérentes à ces méthodes consiste en l'introduction d'un ensemble de fonctions de base.

Les orbitales moléculaires Hartree-Fock sont définies comme des combinaisons linéaires de fonctions monoélectroniques prédéfinies. Le choix de ces fonctions est issu d'un compromis entre la qualité des résultats et la rapidité des calculs.

Comme il l'a été dit, le choix de la base de fonctions représentant les orbitales atomiques est important car il peut influencer tant la précision des résultats obtenus que les temps de calculs. Il y a deux sortes de fonctions de base qui sont d'un usage courant :

Le premier type de bases sont les orbitales de type Slater STO [23] qui sont les meilleures OA analytiques définies par:

$$\Psi_{nlm} = N_n r^{n^*-1} \exp(-\zeta r) Y_{lm}(\theta, \Phi) \quad (30)$$

N étant le facteur de normalisation, n , l et m sont les nombres quantiques, ζ est l'exposant de Slater déterminant la taille de l'orbitale, $Y_{l,m}$ sont les harmoniques sphériques décrivant la

partie angulaire de la fonction. Ces fonctions présentent une décroissance correcte avec r de type exponentiel, les fonctions de type Slater présentent une forme analytique simple mais elles ne sont pas utilisées à grande échelle dans les programmes moléculaires. Cela est dû à la complexité du calcul d'intégrales moléculaires sur la base STO.

Le second type de bases, sont les fonctions Gaussiennes (GTO) proposées par Boys [24]. Ces fonctions sont des puissances de x , y , z multiplié par $\exp(-\alpha r^2)$, α étant une constante déterminant l'extension radiale de la fonction. Bien que les bases de Slater soient moins facilement commodes d'utilisation pour des calculs numériques, elles présentent l'avantage de décrire raisonnablement les orbitales atomiques, elles sont de la forme :

$$\chi_{ijk}^G(x, y, z) = N \cdot x^i \cdot y^j \cdot z^k \exp(-\alpha r^2) \quad (31)$$

Les fonctions Gaussiennes sont largement utilisées dans les calculs ab-initio. Cela peut être justifié par le fait que le produit de deux gaussiennes centrées en deux points A et B est équivalent à une gaussienne centrée au point C. Cette propriété mathématique permet de faciliter considérablement le calcul d'intégrales moléculaires multicentriques.

En pratique les orbitales atomiques de Slater sont approchées par une combinaison de plusieurs orbitales atomiques de type gaussienne. La plus simple est la base STO-nG encore appelée base minimale. Ceci signifie que les orbitales de type Slater sont représentées par n gaussiennes primitives. Dans la base minimale STO-3G, on utilise 3 gaussiennes pour approcher chacune des orbitales de type Slater.

La précision des résultats dépend évidemment du nombre de fonctions gaussiennes utilisées pour développer chaque OA. Les bases les plus couramment employées sont les bases double-zéta 6-31G [25] (une combinaison de 6 fonctions gaussiennes pour les représenter les électrons de cœur et 3+1 fonctions pour les électrons de valence) et triple-zéta 6-311G, contenues dans les logiciels de type Gaussian [26]. Dans le but de mieux décrire les systèmes ioniques ou radicalaires, et mieux rendre compte de la dissymétrie du nuage électronique par rapport aux noyaux, on peut inclure des fonctions diffuses (+) [27] ou de polarisation (*) [28] supplémentaires.

Une autre famille de bases de bonne qualité est celle de Dunning. Elles sont codées cc-PVDZ, cc-PVTZ, cc-PVQZ, cc-PV5Z, cc-PV6Z :

- cc signifie corrélation consistant (voir le problème de la corrélation).
- PV pour Polarisation Valence.
- XZ, pour Double, Triple, Quadruple ... Zêta.

Les bases DZ et TZ sont usuellement utilisées sur des systèmes de l'ordre de 10 à 20 atomes. Le temps de calcul peut être réduit, notamment dans les systèmes comportant des atomes lourds (3^{ème} période et au-delà), en remplaçant les électrons internes par un potentiel (pseudopotentiel) décrivant leur interaction avec les électrons de valence qui sont alors seuls traités explicitement. Plusieurs bases de ce type sont disponibles dans Gaussian.

II.2.7. Méthodes de solvation

Il est intéressant de pouvoir comparer des propriétés moléculaires obtenues à l'aide d'outils quantiques à des données expérimentales. Très souvent ces dernières sont obtenues en phase condensée. L'effet de solvant joue un rôle important notamment avec la formation de liaisons hydrogènes, l'interactions hydrophobes ou hydrophiles, . . . Il est donc nécessaire d'inclure ces effets de manière précise dans les calculs quantiques. Les méthodes de chimie théorique sont de très puissants outils quant à la compréhension des interactions soluté-solvant, la prédiction des structures, des spectres, ainsi que pour la description de la réactivité en phase liquide. Il existe deux grandes manières de représenter cet environnement : implicite et explicite: soit des molécules de solvant sont explicitement incluses dans le système moléculaire à modéliser, soit le solvant est traité comme un continuum diélectrique [29,30]. Dans ce dernier cas, différents modèles ont été élaborés.

II.2.7.1. Le modèle continuum polarisable (PCM)

Le modèle Polarisé Continu de Tomasi (PCM) définit la cavité comme une union d'une série de sphères atomiques assemblées. L'effet de polarisation continu du solvant est représenté numériquement : Il est calculé par une intégration numérique plutôt que par une approximation analytique utilisée dans le modèle Onsager.

Dans le modèle de continuum, le système considéré est une solution infiniment diluée à l'équilibre, représentée par la constante diélectrique du solvant réel. Grâce à ce modèle, qui est basé sur le principe du champ de réaction auto-cohérent (SCRF), l'ensemble des interactions moyennes entre le soluté et le solvant à l'équilibre thermique est calculé. Cette approximation n'est valable que si aucune interaction spécifique n'existe entre le soluté et le

solvant. Afin de calculer l'énergie d'interaction soluté-solvant, la première étape consiste à définir la limite soluté-solvant obtenue en formant une cavité qui englobe le soluté au sein du milieu diélectrique et qui est inaccessible au solvant. Cette cavité est construite à l'aide de sphères centrées sur chaque atome de manière à respecter la forme du soluté; elle possède un constant diélectrique égal à 1 pour simuler le vide. Le milieu diélectrique extérieur possède la constante diélectrique du solvant considéré ϵ_s .

Dans une seconde étape, le soluté est placé dans la cavité et il interagit avec le continuum. Cette interaction se déroule par le biais de la distribution de charge du soluté qui polarise la surface de la cavité du continuum. Des charges apparaissent à l'interface soluté-continuum et induisent un potentiel de réaction modifiant la densité électronique du soluté. Le continuum doit ensuite s'adapter à une nouvelle modification de la distribution de charges qui apparaît à l'interface soluté-continuum, et ainsi de suite jusqu'à l'obtention d'une convergence électrostatique entre la distribution des charges propre au soluté et celle de la surface de la cavité. L'énergie totale d'interaction soluté-solvant est donnée par :

$$\Delta E_{inter} = \Delta E_{elec} + \Delta E_{cav} + \Delta E_{dis} + \Delta E_{rep} \quad (32)$$

Les termes de dispersion et répulsion ($\Delta E_{dis}/\Delta E_{rep}$) sont liés aux interactions soluté-solvant à l'interface de la cavité. L'énergie électronique totale de la molécule solvatée est la somme de l'énergie électronique du soluté E_{elec} calculée par la méthode DFT en absence du solvant et l'énergie d'interaction ΔE_{intr} entre le soluté et le solvant.

Le modèle PCM utilisé dans ce travail est le formalisme des équations intégrales de Cancès et Tomasi implémenté dans le logiciel Gaussian.

II.3. Généralités sur la réactivité chimique

II.3.1. Théorie des orbitales moléculaires frontières FMO

II.3.1.1. Introduction

La connaissance des orbitales moléculaires (OM) d'une molécule permet de connaître sa structure électronique et de prévoir sa géométrie. Un autre objectif de la théorie des OM est la compréhension de la réactivité chimique, c'est-à-dire la plus ou moins grande facilité qu'a une molécule de se transformer ou de réagir avec d'autres molécules. L'application du raisonnement mathématique complet à la théorie des OM est parfois trop compliquée pour pouvoir être généralisé rapidement. Il est important de pouvoir développer des approches qualitatives fondées sur les concepts fondamentaux de la théorie des OM applicables sans calculs compliqués.

L'application qualitative de la théorie des OM est l'analyse des interactions des orbitales des molécules régissantes. A mesure que les molécules s'approchent l'une de l'autre et que la réaction progresse, il se produit une perturbation réciproque des orbitales, qui a lieu jusqu'à la fin de la réaction et la formation du nouveau produit [31].

II.3.1.2. Principe de la théorie FMO

L'équation qui détermine l'énergie gagnée ou perdue lors de l'interaction entre deux molécules s'écrit sous la forme :

$$\Delta E = \underbrace{-\sum (q_a + q_b) \beta_{ab} S_{ab}}_{1^{ier} \text{ terme}} + \underbrace{\sum \frac{Q_k Q_l}{\varepsilon R_{kl}}}_{2^{eme} \text{ terme}} + \underbrace{\sum_r^{occ} \sum_s^{unocc} - \sum_r^{occ} \sum_s^{unocc} \frac{2(\sum_{ab} C_{ra} C_{sb} \beta_{ab})^2}{E_r - E_s}}_{3^{eme} \text{ terme}} \quad (33)$$

tel que :

q_a, q_b : sont des populations électroniques des orbitales a et b respectivement.

β et S : sont les intégrales de résonance et de recouvrement.

Q_k et Q_l : sont les charges totales des atomes k et l.

ε : est le constant diélectrique local.

R_{kl} : est la distance entre l'atome k et l'atome l ($k < l$).

c_{ra} et c_{sb} : sont les coefficients des orbitales atomiques a et b dans l'orbitales moléculaire r et s respectivement ($s \neq r$ et $a \neq b$)

E_r et E_s : sont les énergies des orbitales moléculaires s et r respectivement.

- Le premier terme est le terme de répulsion lors de l'interaction entre les orbitales occupées de la première molécule avec les orbitales occupées de la deuxième molécule.
- Le deuxième terme représente la répulsion ou l'attraction coulombienne ce terme est évidemment important lorsque les molécules réagissent ensemble.
- Le troisième terme représente l'interaction entre toute les orbitales occupées avec tous les orbitales virtuelles, c'est la perturbation du second ordre et l'interaction la plus importante correspond au E_r-E_s minimale, et a partir de ce terme on peut déduire que l'interaction entre la HOMO et la LUMO correspond a la plus faible valeur de E_r-E_s [32].

En 1952, K. Fukui [33] a montré l'existence d'une corrélation entre la densité électronique des orbitales moléculaires frontières et la réactivité chimique des hydrocarbures aromatiques. Ce résultat conduit un groupe de théoriciens à formuler une théorie de la réactivité, l'étendant progressivement a des composes très varies et développant ainsi le concept d'orbitale frontière. Fukui a introduit une simplification majeure qui consiste à dire que les interactions les plus importantes seront celles entre les orbitales frontières (OF). La théorie des OF permet d'aller plus loin, fait savoir si une réaction est permise ou non. Les orbitales frontières indiquent que la réactivité d'un système est guidée par les énergies de la HOMO et de la LUMO.

A partir de 1970, Fukui s'intéressait au déroulement des réactions chimiques, il visualise le rôle des orbitales frontières en décrivant les diagrammes de leur transformation. D'après Fukui, lorsqu'on étudie une réaction chimique à contrôle frontalier, seules deux orbitales moléculaires présentent un réel intérêt : la plus haute occupée (HOMO) et la plus basse vacante (LUMO) [34].

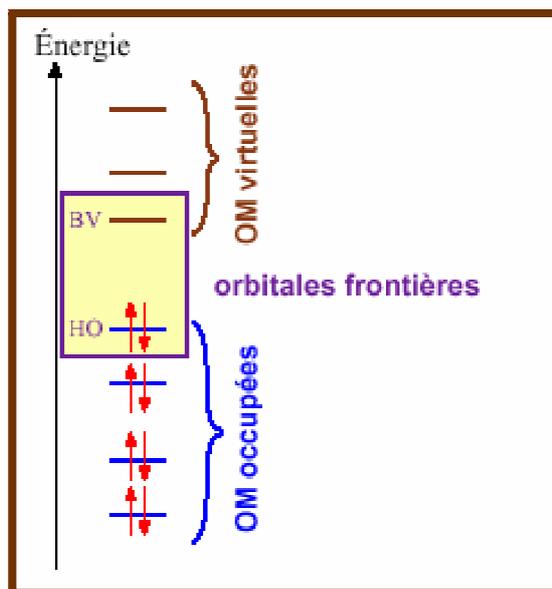


Figure II.1 : Diagramme énergétique des orbitales moléculaires frontières.

Ces deux orbitales, qualifiées de "frontières", jouent le même rôle que les orbitales de valence chimique ; Ainsi la HOMO qui renferme les électrons de plus haute énergie, donc les plus faciles à céder, est en rapport avec le caractère donneur d'électrons de la molécule ; la LUMO au contraire renseigne sur le caractère accepteur d'électrons de la molécule. Comme une réaction chimique n'est rien d'autre qu'un échange d'électrons entre les réactifs, on conçoit l'importance de l'hypothèse de Fukui, qui permet d'avoir un aperçu de la réactivité moléculaire.

Remarque

Les orbitales HOMO-1, HOMO-2 et LUMO+1, LUMO+2 peuvent s'interagir aussi.

II.3.1.3. Approximations de la théorie FMO

La théorie FMO est basée sur les approximations suivantes :

- 1- Toutes les interactions entre OM occupées peuvent être négligées.
- 2- Toutes les interactions occupée-vacante, à l'exception des interactions frontalières HOMO-LUMO, peuvent être négligées.
- 3- Le système est correctement décrit par une seule configuration électronique.
- 4- Les OF utilisées dans le traitement standard sont celles des réactifs de départ.

5-La théorie des OF ne s'applique qu'aux réactions bi-moléculaires. Les systèmes unimoléculaires sont formellement découpés en fragments appropriés, dont la recombinaison est ensuite traitée comme une réaction bimoléculaire.

II.3.1.4. Critiques de la FMO

En 1989 Dewar [35] a présenté une étude critique de la FMO dans laquelle quatre questions sont abordées.

(i) La théorie FMO a-t-elle une base solide en mécanique quantique?

(ii) Fournit-elle une prédiction satisfaisante de la réactivité chimique ?

(iii) Sinon, fournit-elle au moins la meilleure prédiction disponible ?

(iv) Y a-t-il des phénomènes chimiques qui ne peuvent pas être expliqués qu'avec la FMO ?

La réponse à la première question est non, la FMO n'as pas une bonne base en mécanique quantique, cela vient du fait que pour la FMO on ne prend en considération que le terme ΔE_{TC} , et de plus on ne considère que le dénominateur et la variation du numérateur est généralement bien plus grande.

Dans ce qui est nous présenterons quelque exemples des échecs de la FMO non seulement dans des cas particulier mais aussi dans deux des réactions les plus fondamentales de la chimie organique (substitution électrophile aromatique et la substitution nucléophile d'ordre 2) et également indiquant l'échec de la FMO dans l'interprétation des résultats de type de réactions pour lesquels elle a été supposée la plus adaptée (réactions de cycloadditions).

II.3.2. Théorie de l'état de transition (TST)

II.3.2.1. Principe de la TST

Tout processus cinétique peut être réduit, par l'intermédiaire du mécanisme réactionnel, en une séquence de réactions élémentaires. En général, pour un système contenant des réactifs et des produits de la réaction élémentaire, il est utile d'introduire un diagramme de potentiel multidimensionnel qui reflète la variation d'énergie du système en fonction de la position des atomes impliqués dans la réaction (voir Figure 2).

La théorie de l'état de transition a été développée par Eyring en 1931 [36] dans le but d'expliquer les vitesses réactionnelles observées en fonction des paramètres thermodynamiques. Elle préconise que les réactifs doivent franchir un état de transition sous forme de complexe active et que la vitesse de cette réaction est proportionnelle a la

concentration de ce complexe active. L'avantage primordial de cette théorie est de relier la cinétique à la thermodynamique. Soit la réaction chimique suivante :



Au niveau microscopique, la constante de vitesse k dépend des états quantiques des molécules A, B, C et D, c'est à dire des états de translation, de rotation et de vibration. A l'échelle macroscopique, la constante de vitesse est prise comme une moyenne des constantes de vitesse microscopiques pondérées par les probabilités de trouver chaque molécule dans un certain état quantique. On note que la thermodynamique statistique permet de relier les états microscopique et macroscopique d'un système.

Selon la théorie de l'état de transition, le passage des réactifs (état initial) aux Produits (état final) nécessite le passage par un état de transition c'est-à-dire l'affranchissement d'une barrière d'activation calculée par : $\Delta G^\ddagger = G(TS) - G(\text{réactifs})$

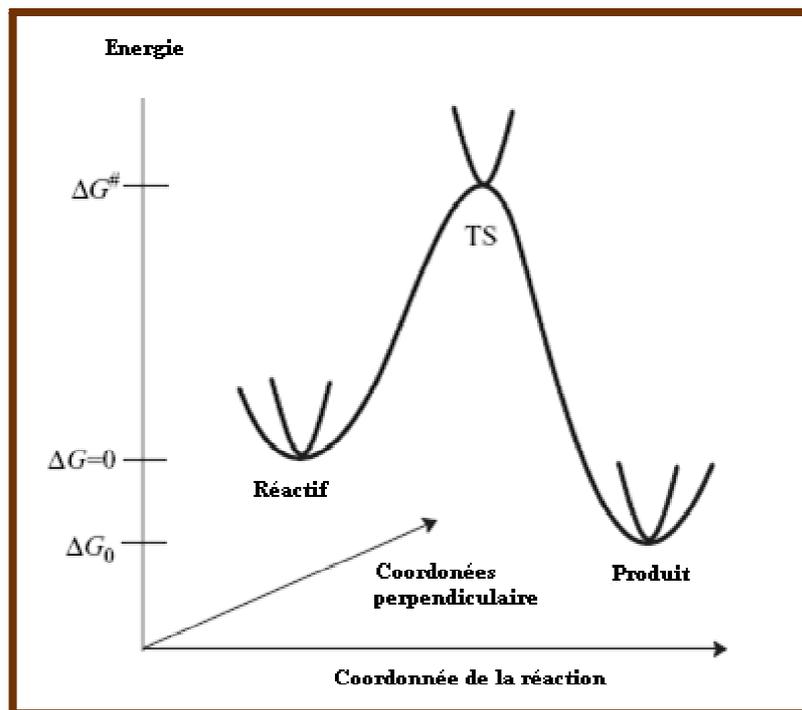


Figure II. 2 : Illustration schématique du chemin de la réaction.

Dans la figure II. 2, le point qui correspond à l'énergie maximale représente l'état de transition qui est un point de selle d'ordre 1 (First-order saddle point) sur la surface d'énergie potentielle (PES), c'est-à-dire un maximum dans la direction de la coordonnée de la réaction

et un minimum par rapport aux autres coordonnées perpendiculaires. Pour un point de selle d'ordre 1, il existe une et une seule fréquence imaginaire de vibration.

A l'échelle macroscopique, la constante de vitesse est écrit selon l'équation d'Arrhenius [37] selon :

$$k(T) = \frac{k_B T}{h} \exp\left(-\frac{\Delta G^\ddagger}{RT}\right) \quad (34)$$

Avec :

ΔG^\ddagger : La différence d'énergie libre de Gibbs entre l'état de transition et les réactifs.

k_B : La constante de Boltzman.

T : La température absolue.

h : La constante de Planck.

R : La constante des gaz parfaits $R=1.9872 \text{ cal K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$

II.3.2.2. Difficultés dans l'application de la TST

Les résultats obtenus avec la TST sont avérés très satisfaisantes comparés aux résultats expérimentaux disponibles. Cependant, le domaine d'application de cette théorie reste restreint étant donné que la localisation des états de transitions dans certains cas n'est pas toujours facile. En effet, la présence de substituants trop volumineux, la présence de catalyseurs organiques ou organo-metalliques, la présence de solvants peuvent rendre la localisation des états de transition très difficile, voire impossible. Plusieurs problèmes numériques peuvent surgir lors de la localisation des états de transition :

- problème de temps de calcul élevé. En effet, certains calculs peuvent durer plusieurs jours, voire, plusieurs semaines !
- problème de limitation de la capacité de stockage et de la mémoire vive.
- problème de divergence de calculs.
- problème de calculs des fréquences de vibration (calcul analytique vs.numérique).

On note que plusieurs solutions ont été proposées pour essayer de surmonter ces contraintes comme les méthodes hybrides (QM/MM). Cependant, de telles techniques n'ont pu résoudre les problèmes de la TST que partiellement. De ce fait, les chimistes théoriciens ont pensé à faire appel à d'autres alternatives et à d'autres théories qui conduisent aux mêmes conclusions que la TST mais en étant plus pratiques et moins coûteuses en temps machine. Parmi ces théories, on peut citer la théorie FMO et la théorie de la DFT conceptuelle.

II.3.3. Concepts chimiques et indices de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle

II.3.3.1. Concepts et indices globaux de réactivité

La théorie DFT est une branche de mécanique quantique qui utilise la fonction de densité électronique, $\rho(r)$ (la densité est obtenue en intégrant le ψ^2 sur toutes les coordonnées de tous les électrons à l'exception d'une seule), à la place de la fonction d'onde usuelle, ψ , pour décrire un système chimique. Puisqu'un système est une collection quelconque d'électrons et de noyaux, il peut être un atome, une molécule, un ion, un radical ou plusieurs molécules dans un état d'interaction. Hohenberg et Kohn ont prouvé en 1969 que l'énergie de l'état fondamental d'un système chimique est une fonctionnelle uniquement de la densité électronique ceci dans un premier théorème en suite ils ont généralisé le principe variationnel à la fonctionnelle d'énergie de la densité électronique. Donc à l'aide de ces deux théorèmes on a pu élaborer une théorie dans laquelle la variable de base est la densité électronique $\rho(r)$. En fin l'introduction des orbitales par Kohn et Sham a permis de trouver un moyen pour calculer approximativement les propriétés de tout système électronique.

La DFT qui est utilisée pour la détermination des propriétés électroniques d'un système est appelée DFT fondamentale ou computationnelle, c'est une méthode de calcul qui s'est imposée comme une méthode crédible aux méthodes quantiques ab initio. Mais il existe un autre aspect qui n'a pas été mentionné. La DFT est pratique pour la détermination de concepts. Plusieurs concepts chimiques de base (dureté, électronégativité) apparaissent naturellement. Ainsi la DFT est utile non seulement pour leur calcul mais aussi de les mieux comprendre cet aspect de la DFT est la cause d'une nouvelle branche qu'on a nommé DFT conceptuelle [31].

La DFT conceptuelle a pour but de donner un cadre théorique et des définitions précises à des concepts largement utilisés par les chimistes expérimentateurs. À travers les dérivées successives de l'énergie dans l'ensemble canonique $[N, v(r)]$ de nombreux descripteurs de réactivité ont pu être proposés et des significations physiques ont émergé [38].

La DFT est fondée sur le principe variationnel. En effet, l'énergie d'un système est une fonctionnelle de la densité électronique.

$$E = E(\rho) \quad (35)$$

Pour obtenir la densité optimale, on minimise l'énergie E en tenant compte de la

contrainte suivante :

$$\int \rho(\mathbf{r}) \, d\mathbf{r} = N \quad (36)$$

En se basant sur la méthode de variations, cette contrainte est introduite via la méthode de multiplicateur de Lagrange conduisant à la condition variationnel suivante :

$$\delta[E - \mu(\int \rho(\mathbf{r}) - N)] = 0 \quad (37)$$

Où μ est le multiplicateur de Lagrange :

$$v(\mathbf{r}) + \frac{\delta F_{HK}}{\delta \rho} = \mu \quad (38)$$

$v(\mathbf{r})$: est le potentiel externe (i.e. du au noyaux) et F_{HK} est la fonctionnelle de Hohenberg et Kohn contenant les opérateurs de l'énergie cinétique des électrons et des répulsions interélectroniques [37].

a) Electronégativité et potentiel chimique électronique

Par analogie avec le potentiel chimique $\mu_i = \left(\frac{\partial G}{\partial n_i}\right)_{P,T,n_j}$ défini en thermodynamique, la dérivée partielle de l'énergie par rapport au nombre d'électrons k a été appelée potentiel chimique électronique.

D'autre part la quantité $\chi = -\left(\frac{\partial E}{\partial N}\right)$ a été des les années 60 identifiée à l'électronégativité.

Parr a défini donc le potentiel chimique électronique par :

$$\mu = -\chi = \left(\frac{\partial E}{\partial N}\right)_{v(\mathbf{r})} \quad (39)$$

b) Dureté et mollesse chimiques

Vue la discontinuité de l'énergie en fonction de N , on utilise généralement l'approximation de la différence finie pour obtenir η et S . Dans le cadre de cette approximation, η et S peuvent être écrits comme suit [39]:

$$\eta = \frac{I - A}{2} \quad (40)$$

$$S = \frac{1}{I - A} \quad (41)$$

I et A sont le potentiel de la 1ere ionisation verticale et l'affinité électronique de la molécule respectivement.

Remarque

Le potentiel chimique électronique μ et la dureté globale η peuvent être calculés à partir des énergies des orbitales moléculaires frontières ϵ_{HOMO} et ϵ_{LUMO} comme suit [39,40]:

$$\mu = (\epsilon_{HOMO} + \epsilon_{LUMO}) / 2 \quad (42)$$

$$\eta = (\epsilon_{LUMO} - \epsilon_{HOMO}) \quad (43)$$

La mollesse [41] est définie comme l'inverse de la dureté, c'est la capacité d'un atome ou d'une molécule de conserver une charge acquise, cette propriété est donnée par la relation suivante :

$$S = \frac{1}{2\eta} = \frac{1}{2} (I - A) \quad (44)$$

c) Indice d'électrophilicité globale

L'électrophilicité ω [42] est définie comme la stabilisation énergétique due au transfert de charge quand le système acquiert une charge électronique ΔN . L'expression approximative de ω à l'état fondamental est :

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (45)$$

La quantité maximale de la charge électronique que le système électrophilique peut accepter est donnée par :

$$\Delta N = -\frac{\mu}{\eta} \quad (46)$$

La comparaison entre deux pouvoirs électrophiles de deux molécules n'a pas de sens que si les deux molécules sont effectivement des électrophiles. En effet, si le potentiel chimique est positif, ce qui est fréquent pour les anions, la charge acquise est négative, i.e. que ces substances auront tendances à donner des électrons. Il serait donc logique pour généraliser ce concept, d'utiliser la charge acquise à la place de la stabilisation énergétique.

On note que cet indice d'électrophilie a été utilisé pour classer une série de réactifs présents dans les réactions Diels–Alder et les cycloadditions 1,3-dipolar (32CA) [43].

Une bonne corrélation entre la différence d'électrophilicité pour les couples (diène/diènophile) ou (dipôle / dipolarophile) et la faisabilité de cycloaddition [44].

d) Indice Nucléophilie globale

1. Nucléophilie et basicité

Les termes empiriques de «nucléophilie » et« électrophile» sont apparus dans les années trente et désignent les espèces chimiques respectivement riches et pauvres en électrons [45]. Découlant directement des concepts développés par Lewis [46] et Lowry et Bronsted [40]. La définition suivante et communément acceptée : « un nucléophile est une base de Lewis qui utilise une paire d'électrons disponibles pour former une liaison avec son partenaire réactionnel (électrophile) ». Les facteurs influençant le plus sa réactivité sont son énergie de solvation, la force de la liaison formée son électronégativité et sa polarisabilité [47].

Il apparaît alors clairement que les concepts de nucléophilie et basicité sont reliés. Cependant alors que le terme nucléophilie est généralement employé pour décrire des tendances dans les cinétiques de réactions et à quelle vitesse un nucléophile peut former une nouvelle liaison. La basicité quant à elle est reliée à la position d'équilibre d'un réactif avec un proton ou un autre acide [47]. La nucléophilie est une grandeur cinétique alors que la basicité est un concept thermodynamique. La différence est clairement établie du moment qu'on utilise des données cinétiques (vitesses de réactions) pour mesurer la nucléophilie et des données thermodynamique (affinité protonique ou énergie libre de Gibbs) pour déterminer la basicité.

Cependant la distinction entre les deux est toujours sujet de débat [48] et les échelles expérimentales établies par les premiers chercheurs utilisent aussi bien les données thermodynamiques que les vitesses de réaction.

2. Nucléophilie théorique

Il y a eu beaucoup de tentatives importantes pour définir une quantité théorique comme indice de nucléophile intrinsèque.

La première définition consistait à l'utilisation de l'inverse de l'électrophilie globale $1/\omega$ pour définir la nucléophilie globale d'un système.

Roy et al. [49] ont proposé l'utilisation de l'inverse du pouvoir nucléophile $1/\omega$ pour prédire la nucléophilie globale d'un système.

Récemment, Domingo et al. [50] ont montré que le fait que si une molécule est faiblement électrophile, alors elle est systématiquement fortement nucléophile n'est vrai que pour des molécules simples. Par contre, les éthylènes capto-donneurs (CD) et les molécules complexes portant plusieurs groupements fonctionnels, peuvent être à la fois de bons nucléophiles et de bons électrophiles [50]. Par conséquent, l'indice de nucléophilie ne peut pas être défini comme l'inverse de l'électrophilie.

Domingo et al. [51] ont définis la nucléophilie comme une valeur négative des potentiels d'ionisation de la phase gazeuse (intrinsèque), IP, à savoir, $N_u = -IP$.

Pour des valeurs élevées de nucléophilies correspondent des valeurs faibles de potentiels d'ionisation et inversement. Domingo et al. ont utilisé les énergies (HOMO) obtenus par la méthode de Kohn-Sham.

L'indice de nucléophilie (N_u) empirique (relatif) est défini comme suit [51] :

$$N_u = \epsilon_{\text{HOMO}(Nu)} - \epsilon_{\text{HOMO}(TCE)} \quad (47)$$

Cet indice a été validé avec succès par les données expérimentales cinétiques disponibles pour des amines, des dimines, des anilines, des alcools, des éthers, des alcènes, et des Π -nucléophiles.

II.3.3.2. Indices locaux de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle

II.3.3.2.1. Introduction

Le principe HSAB appliqué dans un sens global nous permet de calculer le potentiel chimique électronique μ , l'électronégativité χ , la dureté globale η et la mollesse globale S d'une molécule. Toutes ces propriétés caractérisent le système moléculaire à l'état isolé. Cependant, les chimistes s'intéressent surtout aux interactions entre molécules, c'est à dire à la réactivité chimique.

Pour déterminer les sites réactifs d'une molécule lors de l'approche d'un agent électrophile, nucléophiles ou radicalaires, les chimistes utilisent les charges nettes pour favoriser une interaction par rapport à une autre. Cependant, il est bien connu que les charges nettes calculées sur les différents sites d'une molécule ne sont pas un bon descripteur pour

décrire les interactions entre molécules, particulièrement, pour les réactions contrôlées par les frontières c'est à dire les interactions *Soft-Soft*. En effet, la prédiction de la réactivité à l'aide des charges nettes peut conduire à des prédictions contradictoires avec l'expérience [52,53].

Comme alternative au calcul des charges, les études récentes [54,55] ont bien montré l'utilité d'appliquer le principe HSAB dans un sens local pour l'étude des interactions entre molécules donc pour la réactivité local :

Dans ce qui suit, nous présentons succinctement le fondement théorique des principaux indices locaux utilisés actuellement pour la prédiction des sites réactifs d'une molécule, en l'occurrence : les indices de Fukui et les molleses locales.

II.3.3.2.2. Les différents indices locaux de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle

a) Indices de Fukui $f(r)$

La théorie de la densité d'électrons dans la réactivité chimique introduite par Fukui [56] a expliqué l'importance de la plus haute orbitale moléculaire occupée (HOMO) et de la plus basse orbitale moléculaire inoccupée (LUMO) dans les réactions chimiques. Parr et Yang ont démontré que la majeure partie de la théorie de la réactivité chimique d'électrons frontières peut être rationalisée par la DFT [57].

L'atome avec la plus grande fonction de Fukui est fortement réactif comparé aux autres atomes dans la molécule. Pour cette raison, les fonctions de Fukui $f(r)$ [57] et la mollesse globale $S(r)$ [58] sont des quantités locales de grand intérêt dans les réactions chimiques.

La $f(r)$ peut être défini comme :

$$f(r) = \left(\frac{\delta \rho(r)}{\delta N} \right)_{v(r)} \quad (48)$$

L'évaluation de ces valeurs de $f(r)$ est complètement compliquée. Yang et Mortier [59] ont donné un simple procédé pour calculer f_K (fonction condensée de Fukui), basée sur l'analyse de la population de Mulliken (MPA) et l'approximation de différence finie de l'équation (48) dans une approximation de différence finie, pour un système de N électrons, les valeurs de f_K sont données par:

$$f_K^\pm = [q_K(N+1) - q_K(N)] \quad \text{pour une attaque nucléophile} \quad (48a)$$

$$f_K^- = [q_K(N) - q_K(N - 1)] \quad \text{pour une attaque électrophile} \quad (48b)$$

$$f_K^0 = [q_K(N + 1) - q_K(N - 1)] / 2 \quad \text{pour une attaque radicalaire} \quad (48c)$$

Où $q_K(N)$, $q_K(N+1)$ et $q_K(N-1)$ représentent la population électronique dans l'atome k pour N, N-1 et N+1 systèmes électroniques respectivement. f_K^+ et f_K^- représentent l'habilité de l'atome k à réagir avec un nucléophile et électrophile, respectivement. Une valeur élevée de f_K^+ indique que l'atome k présente un caractère électrophile indiquant de ce fait une haute probabilité pour une attaque nucléophile sur ce site, d'autre part, une valeur élevée de f_K^- signifie que le site k est plus nucléophile et disponible pour des attaques électrophiles.

Une valeur élevée de f_K^0 sur le site k indique que ce dernier présente une forte probabilité pour une attaque radicalaire.

b) Mollesses locales

Alors que la dureté et la mollesse sont des paramètres globaux, les expérimentateurs ont parfois utilisé les termes durs et mous à propos d'atomes ou des groupements fonctionnels d'une molécule pour rationaliser leur réactivité. Ainsi pour dériver un analogue local à la mollesse, Parr et Yang [58] ont proposé :

$$S(\mathbf{r}) = \left(\frac{\partial \rho(\mathbf{r})}{\partial \mu} \right)_{v(\mathbf{r})} \quad (49)$$

La relation avec la fonction de Fukui est immédiate, lorsqu'on applique la règle des dérivées en chaîne :

$$S(\mathbf{r}) = \left(\frac{\partial \rho(\mathbf{r})}{\partial N} \right)_{v(\mathbf{r})} \left(\frac{\partial N}{\partial \mu} \right)_{v(\mathbf{r})} = f(\mathbf{r}) S \quad (50)$$

Les mollesses locales condensées S_K^\pm peuvent être facilement calculées à partir des fonctions de Fukui condensées f_K^\pm et de la mollesse globale S :

$$S_K^- = S [q_K(N) - q_K(N - 1)] = S f_K^- \quad (51)$$

$$S_K^+ = S [q_K(N + 1) - q_K(N)] = S f_K^+ \quad (52)$$

La mollesse locale permet de réunir une information locale sur la sélectivité d'un site moléculaire et une information globale sur la réactivité de la molécule. Ce descripteur est idéal pour comparer la sélectivité de différentes molécules. La plupart des études de sélectivité des molécules utilisent la mollesse locale.

c) Electrophilie locale

Le site le plus électrophile peut être facilement identifié par l'indice de l'électrophilie locale, ω_K [43,50,60]; défini comme le produit de l'indice d'électrophilie globale ω et l'indice de Fukui électrophilique f_K^+ :

$$\omega_K = \omega f_K^+ \quad (53)$$

d) Nucléophilie locale

Le site le plus nucléophile peut être facilement identifié par l'indice de la nucléophilie locale, N_K [61]; défini comme le produit de l'indice de nucléophile globale N et l'indice de Fukui nucléophilique f_K^- .

$$N_K = N f_K^- \quad (54)$$

II.3.3.2.3. Méthodes d'analyse de population

La charge globale d'une molécule peut être fractionnée en diverses charges partielles reliées aux atomes et rendant compte de leurs électronégativités relatives. Si la charge atomique partielle n'est pas une grandeur observable, ce concept est très utile pour le chimiste dans la mesure où il permet d'élucider une vaste gamme de problèmes chimiques. D'un point de vue fondamental, la connaissance des charges atomiques va dans le sens d'une meilleure compréhension de la nature de la liaison chimique.

Il n'existe pas une méthode universelle pour mesurer la distribution des électrons sur une molécule : de multiples approches ont été proposées par les chimistes théoriciens et il est parfois difficile de choisir la plus adaptée [62-63].

Dans ce chapitre nous allons présenter l'analyse de population utilisée dans ce manuscrit:

a) Analyse de population naturelle NPA (1985)

Parmi les méthodes d'analyse basées sur une projection de la densité sur une base d'orbitales, l'amélioration la plus aboutie est due à Reed, Weinstock et Weinhold. [64] Elle consiste à introduire des orbitales atomiques naturelles qui diagonalisent la matrice de densité par bloc atomiques et sur lesquelles on projette la densité électronique.

Les orbitales naturelles sont des orbitales localisées à un centre permettant de décrire l'atome dans son environnement moléculaire, puisqu'elles prennent en compte les deux effets physiques suivants :

- Leur étendue spatiale est optimisée pour tenir compte de la charge atomique effective dans l'environnement moléculaire.
- Elles prennent en compte le confinement stérique (de Pauli) de l'environnement moléculaire: lorsque les orbitales des atomes voisins commencent à s'interpénétrer, les fréquences oscillatoires augmentent et l'énergie cinétique croît tout en conservant l'orthogonalité interatomique.

b) Analyse de bond naturelle NBO

L'analyse NBO (natural bond analysis) est un prolongement de l'analyse NPA, plus récente et plus complexe. [65] Elle permet de connaître les ordres de liaison.

c) Méthodes basées sur le potentiel électrostatique

Le principe général de ces méthodes, qui datent du milieu des années 80, consiste à ajuster les charges atomiques de manière à reproduire le plus fidèlement possible le potentiel électrostatique moléculaire préalablement calculé. La seule contrainte imposée est que la somme des charges atomiques correspond à la charge globale de la molécule.

MK : algorithme de Merz-Singh-Kollman [66].

CHelpG : algorithme de Breneman et Wiberg [67].

II.3.4. Règles et modèles polaires pour la prédiction de la régiosélectivité dans les réactions de cycloadditions

II.3.4.1. Règle de Houk

a) Principe

En 1973, Houk [68] a donné des généralités sur les énergies et les coefficients des orbitales frontières de plusieurs classes de diènes et diénophiles, basées sur des quantités expérimentales plutôt que calculées. Ces généralités révèlent l'origine de la régiosélectivité et la réactivité des cycloadditions avec des mécanismes concertés ou non concertés.

La cycloaddition de deux réactifs dissymétriques peut donner deux adduits possibles résultant respectivement de la cycloaddition (ou l'orientation) "tête-à-tête" et la cycloaddition "tête-à-queue". Dans la plupart des cas, ces produits sont obtenus en quantités inégales et l'orientation préférentielle ne peut être expliquée ni par des effets stériques ni par des effets électroniques. La formation du produit majoritaire est expliquée par la règle suivante: " le produit majoritaire s'obtient en liant les plus gros lobes (coefficients des orbitales atomiques) des orbitales frontières les plus proches ". Cette règle est appelée la règle de régiosélectivité [69].

b) Les coefficients des orbitales atomiques

Si la réaction est sous contrôle électrostatique, l'approche la plus favorable est celle qui rapproche des charges élevées de signes opposés, et éloigne des charges élevées de même signe. On retrouve la règle bien connue selon laquelle au cours d'une réaction sous contrôle électrostatique, parmi toutes les interactions possibles entre l'électrophile et le nucléophile, la plus favorable est celle qui met en jeu le site le plus positivement chargé de l'électrophile et le site le plus négativement chargé du nucléophile.

Si la réaction est sous contrôle transfert de charge, selon la règle de Houk [70] ce sont les coefficients des orbitales atomiques dans les orbitales frontières qui vont être déterminants. On retrouve bien la règle selon laquelle l'interaction la plus favorable pour une réaction sous contrôle de transfert de charge est celle qui met en jeu l'atome du nucléophile avec le plus gros coefficient dans la HO et l'atome de l'électrophile avec le plus gros coefficient dans la BV (Figure II.3) [71].

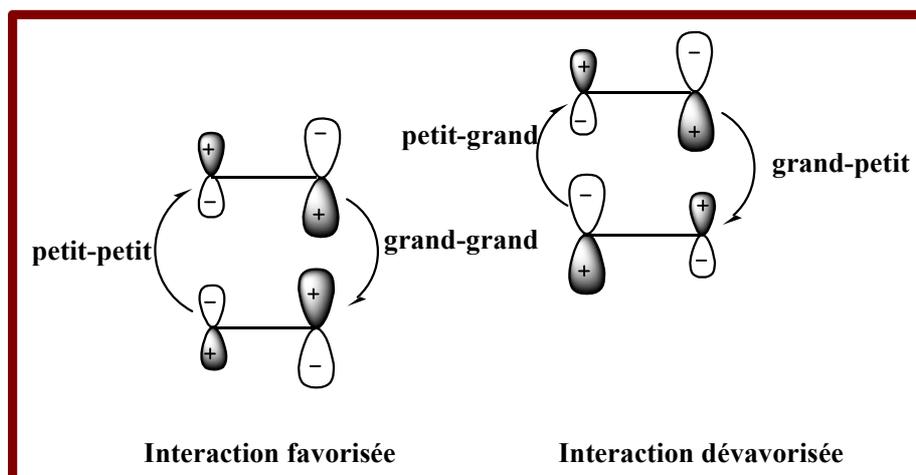


Figure II. 3: Présentation du régiosélectivité avec les lobes du orbitales atomiques.

Conclusion

La première interaction (grand-grand /petit-petit) est plus importante que la deuxième interaction (grand-petit /petit-grand) et donc elle est plus favorable. Ceci justifie bien la règle de Houk.

c) Critiques de la règle de Houk

Il est bien connu que la fonction d'état Ψ n'a pas de signification physique (n'est pas mesurable). De même, les coefficients des orbitales moléculaires HOMO et LUMO n'ont pas une signification physique. Donc, ces coefficients ne peuvent pas être utilisés pour exprimer la polarité (+/-) des atomes d'une molécule. C'est-à-dire le site le plus nucléophile (-) et le site le plus électrophile (+). Par conséquent, la formation de la liaison chimique ne peut pas être prédite par les coefficients HOMO/LUMO comme stipule la règle de Houk.

II.3.4.2. Règle de Gazquez et Mendez

a) Principe

Afin d'expliquer le phénomène de la régiosélectivité dans les réactions DA a quatre centre, Gazquez et Mendez ont proposé une version locale du principe HSAB. Selon les règles de Gazquez et Mendez [72] : Deux espèces chimiques interagissent à travers les atomes ayant des molleses égales ou voisines.

En d'autres termes, les interactions mou-mou (soft-soft) et dur-dur (hard-hard) sont plus favorisées que les interactions mou-dur (soft-hard) et dur-mou (hard-soft) (figure II. 4).

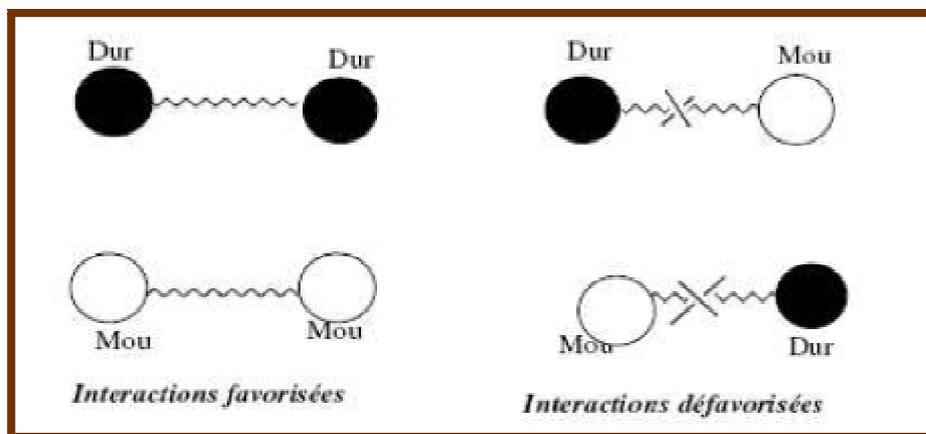


Figure II. 4 : Illustration des règles de Gazquez-Mendez

b) Critique de la règle de Gazquez-Mendez

La règle de Gazquez-Mendez peut être appliquée seulement pour les réactions à quatre centres et ne peut pas être appliquée pour les réactions à deux centres. En effet il est bien connu que seules les cycloadditions concertées synchrones peuvent être considérées comme des réactions à quatre centres. En revanche, les cycloadditions stepwise et asynchrones concertées sont considérées comme des réactions à deux centres.

II.3.4.3. Modèle polaire de Domingo basé sur l'utilisation des indices W et N

Dans ce modèle proposé par Domingo en 2009 [61] la formation de la liaison chimique est due à l'interaction électrophile-nucléophile la plus favorable. Elle a lieu entre le site le plus électrophile (caractérisé par la plus grande valeur de w) de la molécule électrophile et le site le plus nucléophile (caractérisé par la plus grande valeur de N) de la molécule nucléophile et le transfert électronique aura lieu du système possédant la plus petite valeur de ω vers le système possédant la plus grande valeur de ω .

II.4. La relation quantitative structure-activité (QSAR)

II.4.1. Introduction

Les premiers essais de modélisation des relations structure-activité ont commencé à la fin du 19^{ème} siècle, lorsque Crum-Brown et Frazer ont postulé que l'activité biologique d'une molécule est une fonction de sa constitution chimique. Mais ce n'est qu'au début des années 60 que les travaux de Corwin Hanch ont proposé un modèle mathématique reliant l'activité biologique à la structure chimique. Aujourd'hui, l'utilisation de QSAR n'a cessé de progresser [73,74]. Elle est devenue indispensable en chimie pharmaceutique et pour la conception de médicaments, notamment dans le cas où la disponibilité des échantillons est limitée ou les mesures expérimentales sont dangereuses, longues et chères [75,76]. Sans l'utilisation de grands instruments analytiques, l'approche QSAR la plus populaire est basée sur la régression linéaire multiple (MLR). Cependant, dans de nombreux cas, cette méthode présente certaines limites et donne des résultats statistiques médiocres [77]. Il existe un grand nombre d'études suggérant que les méthodes non linéaires peuvent offrir des performances prédictives importantes dans la modélisation. L'application des méthodes non linéaires ont montré un intérêt considérable important dans l'étude QSAR. La méthode non linéaire du réseau de neurones artificiels (ANN) prend en compte toutes les relations non linéaires entre les descripteurs physico-chimiques et l'activité biologique correspondante. En effet, l'un des attributs les plus notables de l'ANN est sa capacité à faire des prédictions sur les nouvelles données avec un degré de précision similaire à celui obtenu avec la base d'apprentissage [78]. Les descripteurs apparaissant dans le modèle QSAR sont destinés au criblage virtuel de nouvelles molécules qui ont une activité puissante et améliorée [79,80].

Les prévisions fournies par QSAR des informations utiles pour obtenir une meilleure connaissance des structures moléculaires et probablement le mode d'action au niveau moléculaire. Ces informations peuvent être alors utilisées dans la prédiction des activités biologiques de nouveaux composés ainsi que dans la conception de nouvelles structures [81].

II.4.2. Principe de QSAR

Le principe des méthodes QSAR est, comme leur nom l'indique, de mettre en place une relation mathématique reliant de manière quantitative la structure moléculaire, codée par des propriétés moléculaires appelées descripteurs, avec une activité en utilisant des méthodes

d'analyse de données [82]. Par ces relations nous pouvons développer des modèles prédictifs de la forme générale suivante :

$$\text{Activité} = f(\text{descripteurs moléculaires})$$

L'objectif de ces méthodes est alors d'analyser les données structurales afin de déterminer les facteurs influençant l'activité mesurée [83].

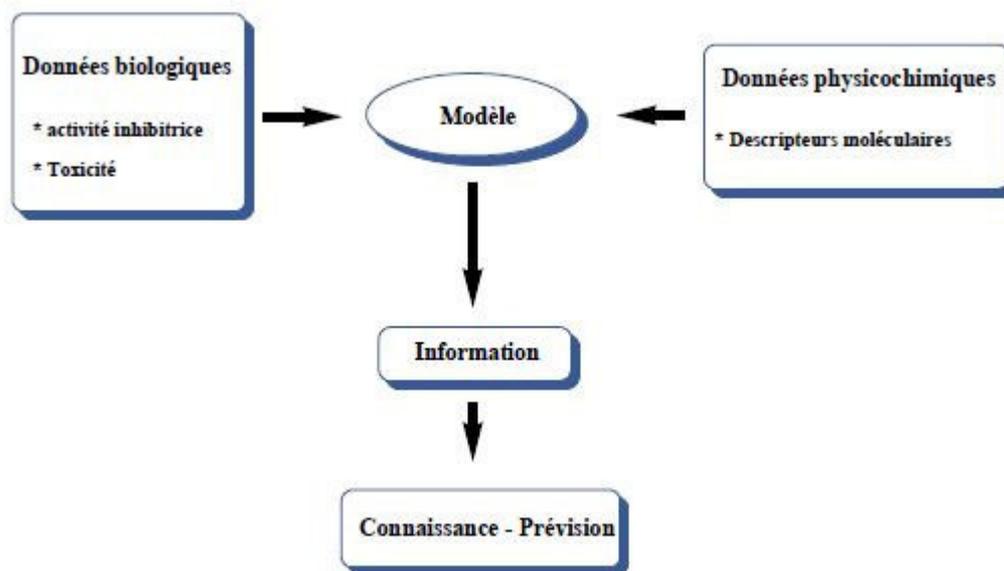


Figure II. 5 : Procédure suivie dans la construction du modèle de QSAR.

Le développement d'un modèle commence par la sélection de la base de données. En effet, sans valeurs expérimentales fiables et homogènes, il est difficile d'obtenir un modèle prédictif. L'homogénéité des données étant importante [84], les données doivent être mesurées, autant que possible, par le même protocole dans les mêmes conditions expérimentales. La taille de la base de données est aussi importante : une base de données trop petite rend difficile l'obtention de modèles prédictifs et parfois impossible leur validation [85]. Ensuite, il est nécessaire de générer un nombre de descripteurs, caractérisant les structures moléculaires, utilisés dans le développement du modèle QSAR [86]

II.4.3. Outils et Méthodologie de QSAR

II.4.3.1. Paramètres biologiques

Les données biologiques sont habituellement exprimées sur une échelle logarithmique en raison de la relation linéaire entre la réponse et le logarithme de dose dans la région centrale de la courbe de log dose-réponse. Les logarithmes inverses de l'activité (**log 1/C**) sont également utilisés pour obtenir des valeurs mathématiques plus élevées lorsque les structures sont biologiquement très efficaces. Des exemples de données biochimiques ou biologiques, utilisés dans l'analyse de **QSAR**, [87].

II.4.3.2. Les descripteurs moléculaires

Un descripteur moléculaire est un paramètre propre à une structure chimique donnée. Ces valeurs peuvent être obtenues expérimentalement ou calculées à partir de la structure de la molécule. Les descripteurs calculés, permettent d'effectuer des prédictions sans avoir à synthétiser les molécules, ce qui est l'un des objectifs de la modélisation moléculaire. Ils jouent un rôle fondamental dans les études quantitatives des relations structure-activité (QSAR) [88].

Les descripteurs moléculaires sont généralement classés en trois catégories ; les descripteurs physico-chimiques, topologiques et électroniques. Ces descripteurs sont caractéristiques de la structure bidimensionnelle ou tridimensionnelle de la molécule [89].

➤ Les descripteurs physico-chimiques

Les descripteurs physico-chimiques caractérisent généralement la structure - bidimensionnelle de la molécule.

Parmi ces descripteurs, certains reflètent la composition moléculaire du composé, soit le nombre et le type d'atomes et de liaisons présents dans la molécule, son nombre de cycle, son poids moléculaire... : ce sont les descripteurs constitutionnels [90]. Certains représentent la surface accessible au solvant (nommée « Connolly Accessible Surface »), le volume des solvants couverts par cette surface (« Connolly Solvent- Excluded Volume ») [91], le caractère hydrophile ou lipophile de la molécule généralement évalué à partir du coefficient de partage octanol/eau représenté par le logP [92].

Ces descripteurs ne fournissent pas assez d'information sur la structure des molécules pour l'élaboration des modèles prédictifs plus complexes ; il est nécessaire d'ajouter d'autres types de descripteurs.

➤ **Les descripteurs électroniques**

Ces descripteurs caractérisent la distribution de charge des molécules (polarité des molécules) mais aussi les paramètres de la chimie quantique : le moment dipolaire, les énergies HOMO (Orbitale moléculaire occupée de plus haute énergie) et LUMO (Orbitale moléculaire non-occupée de plus basse énergie) [90].

➤ **Les descripteurs topologiques**

Ces descripteurs décrivent les connectivités atomiques dans la molécule. Ils sont pour la plupart représentés par des indices comme ceux de Balaban, Wiener... et sont issus de la théorie des graphes. Cette théorie a été développée par Euler en 1736 avec les sept ponts de Königsberg. Un graphe est un ensemble de point, certains reliés par des lignes ; il permet de représenter la topologie des molécules sans se soucier de la géométrie spatiale exacte de cette dernière [93].

➤ **Les descripteurs utilisés dans ce modèle QSAR sont :**

- Surface moléculaire (**SAG**)
- Volume moléculaire (**V**)
- Energie d'hydratation (**HE**)
- Log P
- Réfractivité molaire (**MR**)
- Polarisabilité (**Pol**)
- Moment dipolaire (**DM**)
- Les charges des atomes de noyau de base (**q**)

II.4.4. Méthodes d'analyse de données

La mise en place de modèles QSAR n'est pas une chose aisée. La première difficulté réside dans la différence d'échelles existant entre les données à corrélérer, la structure étant à une échelle moléculaire alors que les propriétés à prédire sont à une échelle macroscopique. De plus, il tient compte des problèmes d'incertitudes à la fois au niveau des structures moléculaires (liées niveau de calcul) et des données expérimentales (protocoles de mesures).

Un des problèmes importants réside également dans le traitement de données en grande quantité. Un grand nombre de descripteurs et de molécules peuvent être à analyser, mais aucune règle stricte n'existe quant au choix des paramètres structuraux les plus importants parmi le jeu complet de ceux disponibles.

En fait, de nombreux outils existent et il s'agit de trouver le moyen le plus adapté pour obtenir un modèle fiable à partir des données disponibles. Selon les cas, plusieurs approches sont envisageables, il faut alors choisir celle permettant de caractériser au mieux le système.

Les différentes méthodes présentées dans la suite sont celles employées au cours de l'étude, pour développer des modèles (plus ou moins de paramètres, linéaires ou non linéaires, interprétables ou non), choisir les paramètres les plus pertinents, valider ces modèles (en interne ou en externe) et déterminer leurs domaines d'applicabilité.

II.4.4.1. Régression multi-linéaire

La régression multi-linéaire (MLR, pour Multiple Linear Regression) [94] est la méthode la plus simple et la plus communément employée pour le développement de modèles prédictifs. Elle repose sur l'hypothèse qu'il existe une relation linéaire entre une variable dépendante y (ici, la propriété) et une série de n variables indépendantes x_i (ici, les descripteurs). L'objectif est d'obtenir une équation de la forme suivante :

$$Y=Y_0+ a_1 X_1 + a_2 X_2 + \dots + a_n X_n \quad (55)$$

On suppose que toutes les variables explicatives sont indépendantes les unes des autres [95].

II.4.4.1.1. Test de la signification totale de la régression

La validation des modèles est une partie sensible, intégrante et importante du développement d'un modèle. Ce faire, plusieurs méthodes de validation, telles que la validation interne, la validation externe et le test de randomisation, sont employés pour estimer la fiabilité du modèle QSAR et pour déterminer sa pertinence pour une application donnée. Différents indicateurs statistiques sont également employés pour déterminer la qualité d'un modèle QSAR, nous citerons ci-dessous les plus répandus [96].

a. Coefficient de détermination (R^2)

Coefficient de détermination R^2 est une mesure dans laquelle mesure la droite de régression représente-t-elle les données sur un diagramme de dispersion. R^2 est une mesure de l'ajustement du modèle de régression. La R^2 peut être utilisé pour déterminer la relation linéaire entre les valeurs mesurées et estimées. R^2 va de 0 à 1.

Le coefficient de détermination R^2 est le rapport de la somme expliquée des carrés à la somme totale des carrés [95].

$$R^2 = 1 - \frac{RSS}{TSS} \quad (56)$$

TSS est la somme des carrés totaux : $TSS = \sum(Y_{obs} - \bar{Y})^2$

RSS est la somme des carrée résiduels : $RSS = \sum(Y_{obs} - Y_{cal})^2$

ESS est la somme des carrés expliqués : $RSS = \sum(Y_{cal} - \bar{Y})^2$

b. Le Test de Fisher-Snedecor (F)

Le Test de Fisher, reflète la ration de la variance expliquée par le modèle et la variance en raison de l'erreur dans le modèle, les valeurs élevées du test F indiquent la signification de l'équation.

$$F = [ESS/(K)]/[RSS/(n - K - 1)] \quad (57)$$

Où n , et $(k-1)$ sont des degrés de liberté associés à ESS et RSS respectivement [95].

c. Ecart type (s)

L'écart type (s) est un autre paramètre habituellement rapporté ; il indique dans quelle mesure la fonction de régression prédite les données observées, ce paramètre est donnée par :

$$S = \sqrt{\frac{RSS}{n-p-1}} \quad (58)$$

Dont p est le nombre de variables indépendantes.

d. Coefficient de Prédiction (Q^2)

Si R^2 est une mesure de la justesse de la corrélation, Q^2 est une mesure de la justesse de la prédiction. Il mesure la capacité prédictive d'un modèle et donné par [97]:

$$Q^2 = 1 - \frac{PRESS}{SSY} \quad (59)$$

II.4.4.1.2. Le choix du meilleur modèle

Le meilleur modèle QSAR est évalué par la valeur de la probabilité conditionnelle sig (< 0.05), la valeur de **R** coefficient de corrélation entre les valeurs observées et les prévisions de la variable dépendante, sa valeur variée entre 0 et 1.

La valeur de **F** est le rapport de deux carrés des moyennes. Quand la valeur de F est importante l'hypothèse nulle peut être rejetée, en d'autres termes F est un test statistique utilisé pour tester l'hypothèse nulle que l'introduction d'une variable supplémentaire n'entraîne pas un accroissement significatif du R^2 .

La valeur de **SE** (standard error of the estimate) est une mesure de variation de la valeur d'un test statistique d'un échantillon à l'autre. Il s'agit de l'écart-type de la distribution de l'échantillon pour une statistique.

La valeur **Q** : facteur de qualité d'ajustement, suggère la puissance de prédiction. Quand nous aurons le meilleur modèle avec les valeurs de F la plus grande et SE la plus petite, l'équation de régression est déterminée par $Y=B_0 + \sum B_n X_n$ [98].

II.4.4.1.3. Validation du modèle LOO

Pour tester la validité de la puissance de prédiction d'un modèle MRL, on utilise la technique de validation croisée LOO (leave one out) qui s'applique pour déterminer le nombre de composantes principales qui produisent des modèles prédictifs de façon optimale, cette technique est basée sur le calcul des paramètres statistiques suivants: PRESS, SSY, Spress, R^2_{CV} , R^2_{adj} et PE.

Ces paramètres statistiques sont calculés à partir des relations suivantes [99] :

$$PRESS = \sum (Y_{obs} - Y_{pred})^2 \quad (60)$$

$$SSY = \sum (Y_{obs} - Y_{mean})^2 \quad (61)$$

$$SPRESS = \sqrt{\frac{PRESS}{n}} \quad (62)$$

$$r_{cv}^2 = 1 - \frac{PRESS}{SSY} \quad (63)$$

$$r_{adj}^2 = ([1 - (r^2)](n - 1 | n - p - 1)) \quad (64)$$

Avec :

PRESS : somme des carrés des écarts entre les valeurs observées et les valeurs prévues à partir du modèle.

SSY : somme des carrés des distances des valeurs observées pour une variable par rapport à la moyenne de cette variable, la somme des carrés permet de mesurer la variation totale dans une variable.

Spress : la capacité prédictive des modèles est évaluée par l'erreur de racine carrée moyenne.

r_{adj}^2 : Estimation de la qualité d'ajustement du modèle à la population

r_{cv}^2 : est la variation de la statistique du R^2 obtenue en ajoutant ou en enlevant une variable indépendante.

II.4.5. Domaine d'applicabilité

Le domaine d'applicabilité est la région de l'espace chimique définie par les molécules de l'ensemble d'apprentissage du modèle [100]. Les modèles QSAR ne peuvent pas prédire des propriétés de manière fiable pour l'intégralité des composés chimiques existants. En effet, un modèle QSAR n'est pas destiné à être employé en dehors de son domaine d'applicabilité, c'est-à-dire en dehors de l'espace chimique couvert par son ensemble d'apprentissage.

II.5. Références

- [1] J. P. Doucet, J. Weber, Computer-aided molecular design: Theory and applications, Academic Press, London, (1996) 266.
- [2] F. Jansen, «Introduction to Computational Chemistry», John Wiley and sons, Inc., New York, (1999).
- [3] E. Schrödinger, Ann. Phys. 1926, 79, 361. (b) Schrödinger, E. Ann. Phys, 79 (1926) 489.
- [4] T. Epstein, the Variation Method in Quantum Chemistry, Academic Press: New-York, (1974).
- [5] M. Born et J. R. Oppenheimer, Ann. Phys, 84 (1927) 457.
- [6] V. Fock, Z. Physik, 61 (1930) 126.
- [7] J. C Slater, Phys. Rev, 34 (1929) 1293; 38 (1931) 38.
- [8] I. Shavitt, "Methods of Electronic Structure Theory" H. F. Shaefer, Ed., Plenum Press, New York, (1977) 189.
- [9] A. Jugl, "Chimie Quantique Structurale et Elements de Spectroscopie Theorique ", (1978).
- [10] Kévin Mathivon, " Étude théorique de l'interaction Molécule – Substrat", thèse doctorat, Université Paris-Est, (2013).
- [11] C. Moller et M. S. Plesset, Phys. Rev, 46 (1934) 618.
- [12](a) R. G. Parr, W. Yang, « Density Functional Theory », Oxford University Press, (1989).
- (b) L. J. Bartolotti, K. Flurchick, Rev. Comput. Chem, 7 (1996) 187.
- (c) St. Amant, Rev. Comput. Chem, 7 (1996) 217.
- (d) E. J. Baerends, O. V. Gritsenko, J. Phys. Chem, 101 (1997) 5383.
- [13] T. Ziegler, Chem. Rev, 91 (1991) 651.
- [14] P. Hohenberg, W. Kohn, Phys. Rev, 136 (1964) 846.
- [15] P. Chaquin, Manuel de Chimie théorique ; application à la structure et à la réactivité en chimie moléculaire, Ed, Ellipses, (2000).
- cours en ligne " Pratique de la chimie théorique "(www.lct.jussieu.fr/perso/Chaquin).
- [16] W. Kohn, L. Sham, phys. Rev. A, 140 (1965) 1133.
- [17] L. H. Thomas, Proc. Cambridge Phil. Soc, 23 (1927) 542.
- [18] E. Fermi, Rend. Accad, 6 (1927) 602.
- [19] A. D. Becke, J. Chem .Phys, 88 (1988) 1053.

- [20] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, 98 (1993) 5648.
- [21] S. Dapprich, I. Komaromi, K. S. Byun, K. Morokuma and M. J. Frisch, "A New ONIOM Implementation for the Calculation of Energies, Gradients and Higher Derivatives Using Mechanical and Electronic Embedding I.," *Theo. Chem. Act.*, (1998).
- [22] M. Svensson, S. Humbel, R. D. J. Froese, T. Matsubara, S. Sieber and K. Morokuma, *J. Phys. Chem.*, 100 (1996) 19357.
- [23] J. C. Slater, *J. Chem. Phys.*, 36 (1930) 57.
- [24] a) S. F. Boys, *Proc. Roy. Soc. London*, A200 (1950), 542.
b) S. F. Boys, Bernardi. F, *Molec. Phys.*, 19 (1970) 553.
- [25] W. J. Hehre, R. Ditchfield, J.A. Pople, *Self-Consistent Molecular Orbital Methods. XII. Further Extensions of Gaussian-Type Basis Sets for Use in Molecular Orbital Studies of Organic Molecules*, *J. Chem. Phys.*, (1972) 2257.
- [26] Gaussian03, Revision C.02; M. J. Frisch, G.W.T., H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, 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, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, and J. A. Pople, Gaussian, Inc. Wallingford CT, (2003).
- [27] R. Krishnan, J. S. Binkley, R. Seeger, J. A. Pople, « Self-consistent molecular orbital methods. XX. A basis set for correlated wave functions », *J. Chem. Phys.*, 72 (1980) 650.
- [28] J. Chandrasekhar, J.G.Andrade, P.V.R. Schleyer, « Efficient and Accurate Calculation of Anion Proton Affinities», *J. Am. Chem. Soc.*, 103 (1981) 5609.

- [29] B. Roux, T. Simonson, «Implicit solvent models», *Biophys. Chem*, 78 (1999) 1.
- [30] J. Tomasi, M. Persico, «Molecular interactions in solution: On overview of methods based on continuous distributions of the solvent», *Chem. Rev*, 94 (1994) 2027.
- [31] A, Ghomri, "Contribution a l'étude de la réactivité chimique à l'aide de la DFT conceptuelle. Applications à la chimie hétérocyclique", Thèse doctorat, Université Abou bekr belkaid de Tlemcen, (2012).
- [32] H, Chemouri, "Etude théorique des réactions diels-alder : Régiosélectivité, stérosélectivité, effet de solvant et de catalyseur", Thèse doctorat, Université Abou bekr belkaid de Tlemcen, (2011).
- [33] K. Fukui; T. Yonezawa; H. Shingu, *The Journal of Chemical Physics*. 20 (1952) 722.
- [34] K. Fukui, *Theory of Orientation*. Springer. (1975).
- [35] M. J. S. DEWAR, *J. Mol. Struct (Theochem)*, 200 (1989) 301.
- [36] a) H. Eyring, M. Polanyi, *J. Phys, Chem*, 12 (1931) 279.
b) H. Eyring, *J. Chem. Phys*, 3 (1935) 107.
- [37] R. G. Parr, R. A. Donnelly, M. Levy, W. E. Palk. *J. Chem. Phys*, 68 (1978) 3801.
- [38] H, Merouani, "Etude théorique de la synthèse des hétérocycles moyens oxygénés à 10, 11 et 12 chaînons, Thèse doctorat, Université Elhadj lakhdar de Batna, (2014).
- [39] R. G. Parr, W. Wang, *Density Theory for atoms and Molecules*, Oxford University Press: Oxford, (1989).
- [40] T. M. Lowry, *Chem. Ind*, 42 (1923) 43.
- [41] R. G. Pearson. *J. Am. Chem. Soc*, 105 (1983) 7512.
- [42] R. G. Parr. ; L. V .Szentpaly. ; S. Liu. *J. Am.Chem. Soc*, 21 (1999) 1922.
- [43] P. Perez, L .R Domingo, M J Aurell R .Contreras *Tetrahedron*, 59 (2003) 3117.
- [44] L R. Domingo, M Arno, R .Contreras , P. Perez, *J. Phys. Chem*, 106 (2002) 952.
- [45] C. K. Ingol, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, 48 (1929) 797.
- [46] G. N. Lewis, « Valence and the structure of atoms and molecules, *The chemical catalog Co.*,» (1923).
- [47] F.A. Carey, R.J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry 3rd ed. Part A: Structure and Mechanisms*, Springer Science Business Media, LLC, New York,USA, (1990).
- [48] P. Jaramillo, P. Perez, P. Fuentealba, *J. Phys. Chem*, 20 (2007) 1050.
- [49] S. Pratihari and S. Roy, *J. Org. Chem.*, 75 (2010) 4957.
- [50] L. R. Domingo, M.J. Aurell, P. Perez, R. Contreras, *Tetrahedron*, 58 (2002) 4417.

- [51] (a) L. R. Domingo, E. Chamorro, P. Perez, *J. Org. Chem*, 73 (2008) 4615.
(b) P. Jaramillo, L. R. Domingo, E. Chamorro, P. Perez, *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, 68 (2008) 865.
- [52] W. Langenaeker, K. Demel, and P. Geerlings, *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, (1992), 259,317.
- [53] P. Geerlings, F. De Proft, W. Langenaeker, *Chem. Rev*, 103 (2003) 1793.
- [54] R. G. Pearson, *J. Chem. Ed*, 76 (1999) 267.
- [55] K. R. S. Chandrakumar, Sourav Pal, *Int. J. Mol. Sci*, 3 (2002) 324.
- [56] K. Fukui, *Science*, 218 (1982) 747.
- [57] R. G. Parr, W. Yang, *J. Am. Chem. Soc*, 106 (1984) 4049.
- [58] W. Yang, R.G. Parr, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A*, 82 (1985) 6723,
- [59] W. Yang, W. Mortier, *J. Am. Chem. Soc*. 108 (1986) 5708.
- [60] P. Pérez, L.R. Domingo, A. Aizman, R. Contreras, « The electrophilicity index in organic chemistry. In *Theoretical Aspects of Chemical Reactivity*”, Toro-Labbé, A. Ed. Elsevier Science: Oxford, 19 (2007) 139.
- [61] L. R. Domingo, J. A. Saez, *Org. Biomol. Chem*, 7 (2009) 3576.
- [62] K. B. Wiberg, P. R. Rablen, *J. Comput. Chem*, 14 (1993) 1504.
- [63] F. Martin, H. Zipse, *J. Comput. Chem*, 26 (2005) 97.
- [64] A.E. Reed, R. B. Weinstock, F. Weinhold, *J. Chem. Phys*, 83 (1985) 735.
- [65] A. E. Reed, L. A. Curtiss, F. Weinhold, *Chem. Rev*, 88 (1988) 899.
- [66] U. C. Singh, P. A. Kollman, *J. Comput. Chem*, 5 (1984) 129.
- [67] C. M. Breneman, K. B. Wiberg, *J. Comput. Chem*, 11(1990).
- [68] K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc*, 95 (1973) 4092.
- [69] R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc*, 85 (1963) 3533.
- [70] K. N. Houk. *Acc. Chem. Res*, 8 (1975) 361.
- [71] N. D. Epiotis. *J. Am. Chem. Soc*, 95 (1973) 5624,
- [72] a) J. L. Gazquez, F. Mendez, *J. Phys. Chem*, 98 (1994) 4591.
b) J. L. Gazquez, F. J. Mendez, *J. Am. Chem. Soc*, 116 (1994) 9298.
- [73] M. Grover, B. Singh, M. Bakshi, S. Singh, *Pharm. Sci. Tech. Today*, 3 (2000) 50.
- [74] M. Grover, B. Singh, M. Bakshi, S. Singh, *Pharm. Sci. Tech. Today*, 3 (2000) 28.
- [75] T. I. Oprea, “*Chemoinformatics in Drug Discovery*” Ed. WILEY-VCH Verlag. Allemagne, (2005).

- [76] E. A. Rekká ; P. N. Kourounakis «Chemistry and Molecular Aspects of Drug Design and Action» Ed. Taylor & Francis Group, LLC. Etats Unies, (2008).
- [77] M. Ghamali, S. Chtita, A. Ousaa, B. Elidrissi, M. Bouachrine, T. Lakhliifi, QSAR analysis of the toxicity of phenols and thiophenols using MLR and ANN. Journal of Taibah University for Science, 11(1) (2017) 1.
- [78] C. M. Bishop, Neural networks and their applications. Review of scientific instruments, 65 (1994) 1803.
- [79] P. Willett, Similarity-based virtual screening using 2D fingerprints. Drug discovery today, 11 (2006) 1046.
- [80] R. P. Sheridan, S. K. Kearsley, Why do we need so many chemical similarity search methods?. Drug discovery today, 7 (2002) 903.
- [81] A. K. Ghose, V. N. Viswanadhan, "Combinatorial Library Design and Evaluation: Principles, Software Tools, and Applications in Drug Discovery" Ed. Marcel Dekker, Inc. Etats Unies, (2001).
- [82] F. Li, H. Wu, L. Li, X. Li, J. Zhao, W. J. G. M. Peijnenburg, Ecotoxicol. Environ. Saf, 80 (2012) 273.
- [83] A. Srinivas Reddy, S. Kumar, R. Garg, J Mol Graph Model, 28(2010) 852.
- [84] J. Dearden, M. T. Cronin, K. L. Kaiser, How not to develop a quantitative structure–activity or structure–property relationship (QSAR/QSPR). SAR and QSAR in Environmental Research, 20 (2009) 241.
- [85] V. Prana, Approches structure-propiété pour la prédiction des propriétés physicochimiques des substances chimiques. Thèse de doctorat, Université Pierre et Marie Curie, 2013.
- [86] M. Zhao, Z. Li, L. Peng, R. Tang, C. Wang, Z. Zhang, S. Peng, Novel 1-oxyl-2-substitutedphenyl-4, 4, 5, 5-tetramethylimidazolines: Synthesis, selectively analgesic action, and QSAR analysis. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 15 (2007) 2815.
- [87] C. D. Selassie, «History of quantitative Structure-Activity relationships"; in Book "History of quantitative Structure-Activity relationships », D. J. Abraham; Editor; John Wiley& Sons, Inc.: California, (2003).
- [88] M. Ghamali, S. Chtita, M. Bouachrine, T. Lakhliifi, Méthodologie générale d'une étude RQSA/RQSP. Revue Interdisciplinaire (2016) 1.
- [89] M. Karelson, Molecular descriptors in QSAR/QSPR. Wiley-Interscience New York:

- 230 (2000).
- [90] R. Bosque, J. Sales, E. Bosch, M. Rosès, M. C. Garcia-Alvarez-Coque, J. R. Torres Lapasio, A QSPR study of the p solute polarity parameter to estimate retention in HPLC. *J. Chem. Inf. Comput. Sci*, 43 (2003) 1240.
- [91] M. L. Connolly, Computation of molecular volume. *J. Am. Chem. Soc*, 107 (1985) 1124.
- [92] V. N. Viswanadhan, A. K. Ghose, G. R. Revankar, and R. K. Robins. Atomic physicochemical parameters for three dimensional structure directed quantitative structure-activity relationships. 4. Additional parameters for hydrophobic and dispersive interactions and their application for an automated superposition of certain naturally occurring nucleoside antibiotics. *J. Chem. Inf. Comput*, 29 (1989) 163.
- [93] H. P. Schultz, Topological organic chemistry. 1. Graph theory and topological indices of alkanes. *J. Chem. Inf. Comput. Sci*, 29 (1989) 227.
- [94] K. Roy, P. P. Roy, *Europ. J. Med. Chem*, 44 (2009) 2913.
- [95] Z. Almi, Thèse de doctorat, Etude qualitative et quantitative des relations structures activités dans des hétérocycles à intérêt pharmaceutique, Université Mohamed Khider-Biskra, (2015).
- [96] E. X. Esposito, A. J. Hopfinger, J. D. Madura, *Methods in Molecular Biology*, 275 (2004) 131.
- [97] F. Soualmia, Thèse de doctorat, Analyse multivariée des relations structures –activités dans des nouveaux composés organiques à utilisation médicinales, Université d’Oran, (2018).
- [98] K. Dermeche, Thèse de doctorat, Etude in silico de la thalidomide : Apport de la modélisation moléculaire, université d’Oran, (2017).
- [99] T. Salah, Mémoire de master, Développement des modèles QSAR pour la prédiction des activités inhibitrices antitrypanosomiennes des dérivées cryptolepine, Université Biskra, (2013).
- [100] T. I. Netzeva, A. P. Worth, T. Aldenberg, R. Benigni, M. TD Cronin, P. Gramatica, J. S. Jaworska, S. Kahn, G. Klopman, C. A. Marchant, G. Myatt, N. Nikolova-Jeliazkova, G. Y. Patlewicz, R. Perkins, D. W. Roberts, T. W. Schultz, D. T. Stanton, J. M. van de Sandt, W. Tong, G. Veith, C. Yang, *ATLA*, 33 (2005) 155.

Chapitre III

**Étude de la régio et stéréo-sélectivité
dans la réaction de [3+2]
cycloaddition entre la N-tert-Butyl, α -
(4-Trifluorométhyl)-Phényl Nitroène
et Méthacroléine**

III.1. Introduction

Les composés isoxazolidines sont formés par réaction d'alcènes et de nitrones. Ces molécules ont attiré beaucoup d'attention dans le domaine de la chimie organique en raison de leurs propriétés uniques. Ces espèces chimiques présentent une activité biologique importante [1,2]. Les études sur les isoxazolidines ont rapporté que de tels types de composés pourraient être utilisés comme inhibiteurs d'enzymes [3,4]. Les isoxalidines promettent d'être utilisées dans le traitement du VIH et de la cytotoxicité, en raison de leur capacité à agir comme des analogues nucléosidiques [5-7]. En outre, ils ont servi de précurseurs synthétiques à d'autres classes de produits naturels, tels que les 1,3-aminoalcools, les β -lactames et les alcaloïdes à activité physiologique [8-12].

Dans des recherches récentes, Badoiu et ses collègues ont traité la cycloaddition entre le N-Tert-butyl, α -(4-trifluorométhyl)-phényl nitronne 1 (α -arylnitronne 1) avec la méthacroléine 2, ils ont signalé que cette réaction donne préférentiellement deux produits à savoir 3a, 3b avec un rapport de 93:7, rendement 75 %, respectivement (Schéma III.1) [13]. Au meilleur de notre connaissance, il n'y a pas de base théorique traitant de la régio-, stéréo- et diastéréosélectivité de la réaction mentionnée ci-dessus.

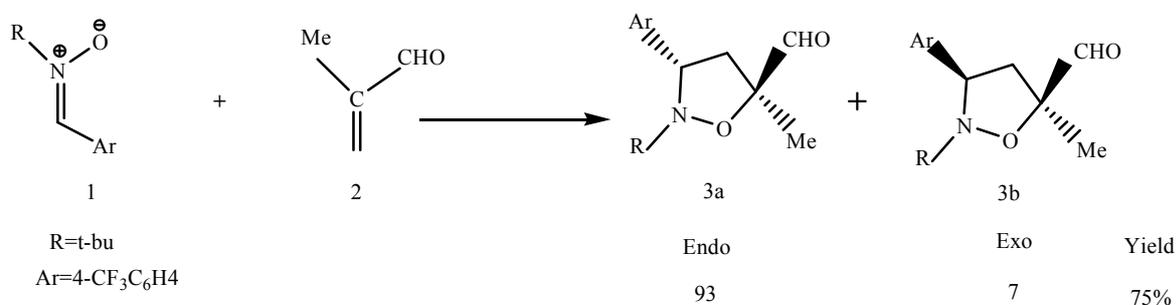


Schéma III.1: 32 CA du N-Tert-butyl, α -(4-trifluorométhyl)-phényl nitronne 1 avec méthacroléine 2.

Ce troisième chapitre représente une étude théorique originale de la régio-, stéréo- et diastéréosélectivité des produits observés expérimentalement. Les indices de réactivité globale incluant les énergies des orbitales moléculaires HOMO et LUMO de chaque réactif, dureté chimique (η), potentiel chimique électronique (μ), électrophilicité globale (ω), nucléophilicité globale (N) ainsi que les indices de liaison de Wiberg (ordre de liaison) et le

transfert de charge aux états de transition ont été calculés pour corrélés entre nos données théoriques et les résultats expérimentaux rapportés précédemment.

III.2. Détails de calcul quantique

Les structures moléculaires des réactifs sont construites à l'aide de Gauss View [6.0.8], puis entièrement optimisées en fréquence à l'aide de logiciel GAUSSIAN 09 [14] au niveau théorique à base de la théorie DFT combiné avec le fonctionnel Beck Three Lee, Yang and Parr (B3LYP) et la base 6-31G (d) [15-17]. Tous les calculs ont été effectués dans un solvant organique (dichlorométhane) en utilisant un champ de réaction auto-cohérent (SCRF) [18,19] associé à un modèle de continuum polarisable (PCM) [20]. Cette approche modélise le solvant dichlorométhane (DCM) ($\epsilon = 8,93$).

Le transfert de charge ou au sens le transfert global de densité électronique (GEDT) [21] et l'ordre des liaisons (indices de Wiberg) [22] ont été analysés via l'orbitale de liaison naturelle (NBO) au point stationnaire complet [23-25]. L'analyse des paramètres thermodynamiques, de la réaction de la α -arylnitroène 1 et de la méthacroléine 2-cis/trans a été réalisée à l'aide des données thermodynamiques MPW1PW91/6-31G(d), dans le dichlorométhane et à 298.150 K et 1 atm [26]. Les coordonnées intrinsèques de la réaction (analyse IRC) [27] ont également été calculées pour analyser en détail le mécanisme étudié pour toutes les structures de transition obtenues. L'indice global d'électrophilie (ω) correspondant à notre dipôle et dipolarophile est calculé par l'équation suivante [28] :

$$\omega = (\mu^2/2\eta) \quad (1)$$

Dans l'équation (1), μ et η sont respectivement le potentiel chimique électronique et la dureté chimique [29,30], ces paramètres quantiques peuvent être calculés en utilisant les énergies de l'orbitale moléculaire occupée la plus élevée ϵ_H et de l'orbitale moléculaire inoccupée la plus basse ϵ_L en utilisant les formules suivantes :

$$\mu \approx (\epsilon_H + \epsilon_L) \quad (2)$$

$$\eta \approx (\epsilon_L - \epsilon_H) \quad (3)$$

La nucléophilicité globale N a été calculée comme suit [31]:

$$N = E_{\text{HOMO}}(\text{nucléophile}) - E_{\text{HOMO}}(\text{TCE}) \quad (4)$$

Dans la relation (4), $E_{\text{HOMO (TCE)}}$ est dédié à l'énergie HOMO du tétracyanoéthylène. Dans notre cas d'étude $E_{\text{HOMO (TCE)}} = -0,3352$ u.a.

Pour analyser les sites sélectifs de dipôle et de dipolarophile définir les indices des fonctions locales de Fukui. Ainsi, le calcul des fonctions de Fukui nous aide à déterminer les sites actifs d'une molécule, sur la base des changements de densité électronique qu'elle subit lors de la réaction 32CA.

Pour un atome k dans une molécule, selon le type de transfert d'électrons, nous avons deux types différents de fonction de Fukui condensée de l'atome k qui sont calculées en utilisant les équations suivantes [32] :

$$f^+ = [\rho_k(N+1) - \rho_k(N)] \quad (\text{pour attaque nucléophile}) \quad (5)$$

$$f^- = [\rho_k(N) - \rho_k(N-1)] \quad (\text{pour attaque électrophile}) \quad (6)$$

Où $\rho_k(N)$, $\rho_k(N-1)$ et $\rho_k(N+1)$ sont dédiés aux populations électroniques du site k sous les formes neutre, cationique et anionique du système moléculaire étudié, respectivement. D'autre part, et par analogie à notre indice d'électrophilie global (ω) et indice de nucléophilicité (N), nous avons également introduit l'électrophilie locale (ω_k) [33] et la nucléophilicité locale (N_k) [34], jusqu'au formules :

$$\omega_k = \omega f_k^+ \quad (7)$$

$$N_k = N f_k^- \quad (8)$$

À leur tour, les indices de développement des obligations σ (I) ont été désignés sur la base de la formule [35] :

$$I_{X-Y} = 1 - \frac{r_{X-Y}^{TS} - r_{X-Y}^P}{r_{X-Y}^P} \quad (9)$$

III.3. Résultats et discussion

III.3.1. Indices globaux de réactivité des réactifs

Sustmann et al. ont rapporté que les principales interactions dans la cycloaddition pourraient se produire soit entre l' E_{LUMO} du dipôle (nitroène) et l' E_{HOMO} du dipolarophile (alcène) à savoir le caractère de demande électronique inverse (IED) soit entre l' E_{LUMO} du dipolarophile (alcène) et l' E_{HOMO} du le dipôle (nitroène) appelé caractère normal de demande électronique (NED) [36].

Les caractères de demande électronique (NED) et de demande électronique inverse (IED) liés à la réaction de cycloaddition étudiée ont été évalués en utilisant les énergies E_{HOMO} et E_{LUMO} des réactifs selon l'équation et répertoriés dans le tableau III.1.

Tableau III.1 : Les valeurs NED et IED calculées au niveau théorique DFT/B3LYP/6-31G (d) (eV).

IED	NED
5.28	4.06

Il apparaît que la différence $|E_{LUMO}$ du dipolarophile - E_{HOMO} du dipôle) est de l'ordre de 4,06 eV, cette différence est plus petite que $|E_{LUMO}$ du dipôle - E_{HOMO} du dipolarophile) (5,28eV), ce résultat théorique a démontré que la NED est le caractère prédominant pour notre cas d'étude 32CA.

Tableau III.2 : Les valeurs des indices de réactivité globale du dipôle et du dipolarophile analysés calculés au niveau théorique DFT/B3LYP/6-31G (d).

	E_{HOMO}	E_{LUMO}	μ (a.u)	η (a.u)	ω (eV)	N^a (eV)
Dipole	-0.2109	-0.0601	-0.1355	0.1508	1.6500	3.3700
Dipolarophile	-0.2551	-0.0611	-0.1581	0.1940	1.7500	2.1700

Dans le tableau III.2, nous avons rapporté les énergies des orbitales moléculaires HOMO et LUMO de chaque réactif, les valeurs de dureté chimique (η), le potentiel chimique électronique (μ), l'électrophilicité globale (ω), la nucléophilicité globale (N) sont calculées par la méthode DFT/B3LYP /6-31G (d) en solvant.

Comme on peut le voir dans le tableau III.2, la valeur du potentiel chimique (μ) du dipôle est plus grande que celle du dipolarophile, ce qui indique que le transfert de charge ou transfert global de densité électronique (GEDT) [21], passera de 1,3-dipôle vers dipolarophile (NED : Normal Electronic Demand).

La dureté chimique globale (η) est un paramètre chimique important qui mesure la résistance d'espèces chimiques telles que les molécules à la polarisation ou à la déformation des nuages d'électrons générés lors d'une réaction chimique. La réaction 32CA est liée à une dureté inférieure et à un caractère mou plus élevé des réactifs. Les valeurs de dureté et sa réciproque la mollesse correspondantes aux réactifs étudiés sont plus faibles confirmant que la réaction 32CA pourrait être possible.

Les valeurs d'électrophilicité (ω) et de nucléophilicité (N) pour le dipôle et le dipolarophile présentées dans le tableau III.2 montrent que le dipolarophile pourrait agir comme un électrophile puissant et que le dipôle pourrait se comporter comme un nucléophile puissant.

L'analyse de surface de potentiel électrostatique moléculaire MEPS proposé par Tomasi et al. peut renseigner sur les centres électronégatifs et électropositifs dans les structures moléculaires des réactifs impliqués [37,38]. Généralement, les régions moléculaires ayant une électronégativité plus élevée sont colorées en rouge tandis que les régions possédant une électropositivité plus élevée sont représentées en bleu. En ce qui concerne les MEPS de notre réactifs montrés sur la figure III.1, on peut voir que les atomes d'oxygène et de fluor du α -arylnitroène et l'atome d'oxygène de la méthacroléine sont de couleur rouge, ce qui révèle que ces atomes ont une charge négative, d'où les interactions entre ces atomes sont impossibles.

Les régions électropositives (bleues) sont localisées autour de la double liaison C=C de la méthacroléine, indiquant que la double liaison C=C est constituée d'atomes très électrophiles. Les interactions les plus favorables se sont produites entre l'oxygène du α -arylnitroène 1 et la double liaison C=C de la méthacroléine 2.

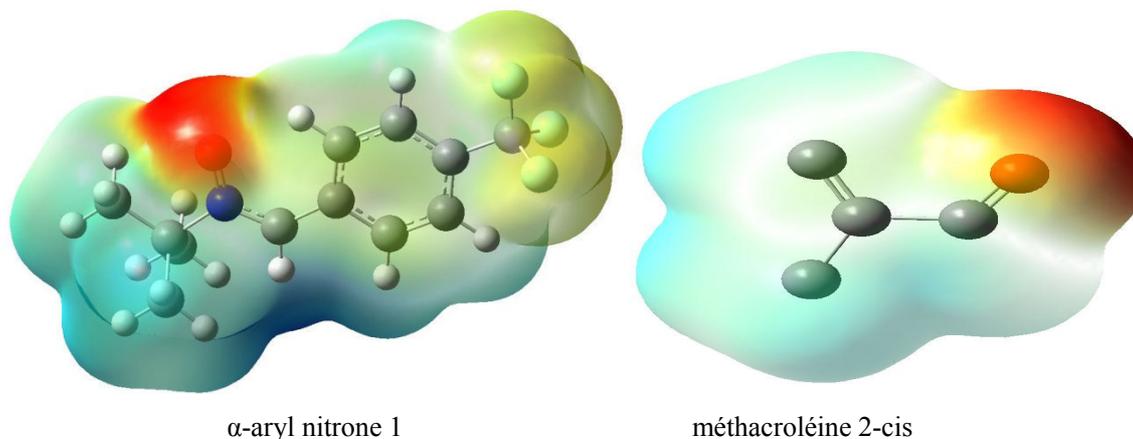


Figure III.1 : MESP de α -arylnitroène 1 et méthacroléine 2-cis.

Tableau III.3 : Les indices de réactivité locale de dipôle et dipolarophile calculés à DFT/
B3LYP/6-31G (d).

Atoms	f^+	f^-	ω_k	N_k
O1	0.0037	0.9788	0.0061	3.2986
C3	0.5415	0.0001	0.8935	0.0003
C4	0.0000	0.0001	0.0000	0.0002
C5	0.0094	0.0016	0.0165	0.0035

D'après les valeurs d'électrophilicité locale ω_k et de nucléophilicité locale N_k recueillies dans le tableau III.3; il existe deux centres d'interactions les plus favorables comme décrit dans la figure III.2. Dans notre cycloaddition dipolaire, l'attaque la plus favorable a lieu entre l'atome O1 du dipôle et l'atome C5 du dipolarophile et entre l'atome C3 du dipôle et l'atome C4 du dipolarophile, respectivement, conduisant à l'obtention du méta-régioisomère. Ce résultat est en parfait accordance avec les données expérimentales rapportées précédemment.

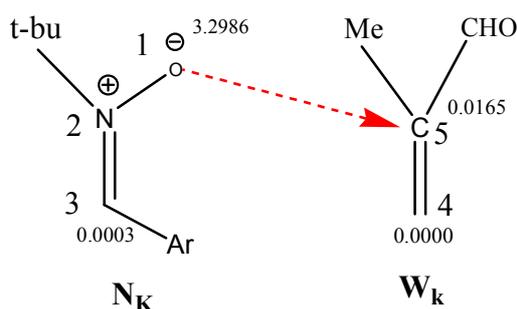


Figure III.2 : Le schéma réactif décrit les centres atomiques préférés pour l'interaction entre dipôle et dipolarophile.

III.3.2. Etude mécanistique de la réaction de cycloaddition basée sur l'énergie d'activation le long des différents chemins de la réaction

III.3.2.1. Étude mécanistique

L'asymétrie du dipôle étudié et du dipolarophile (N-Tert-butyl, α -(4-trifluorométhyl)-phénylnitroène 1 et méthacroléine 2 cis/trans) conduit à divers canaux réactionnels dont deux régioisomères ortho et méta et les deux stéréoisomères approches endo et exo.

Dans le 32CA étudié, il y a seize états de transition possibles : Huit TS pour le mode de cyclisation A (CM-A) pourraient être formés par la réaction du N-Tert-butyl, α -(4-trifluorométhyl)-phénylnitroène 1 avec la méthacroléine 2-cis à savoir TS1n-SS-c, TS1n-RR-c, TS1x-RS-c, TS1x-SR-c, TS2n-RR-c, TS2n-SS-c, TS2x-RS-c et TS2x-SR-c . Leurs cycloadduits isoxazolidines correspondants sont CA1n-SS-c, CA1n-RR-c, CA1x-RS-c, CA1x-SR-c, CA2n-RR-c, CA2n-SS-c, CA2x-RS-c et CA2x-SR-c, (Schéma III.2). En outre, huit TS pour le mode de cyclisation B (CM-B) ont pu être obtenus par la réaction du N-Tert-butyl, α -(4-trifluorométhyl)-phénylnitroène 1 avec la méthacroléine 2-trans désignée comme TS1n-SS-t, TS1n-RR-t, TS1x-RS-t, TS1x-SR-t, TS2n-RR-t, TS2n-SS-t, TS2x-RS-t et TS2x-SR-t et leurs cycloadduits isoxazolidines correspondants CA1n-SS-t, CA1n-RR-t, CA1x-RS-t, CA1x-SR-t, CA2n-RR-t, CA2n-SS-t, CA2x-RS-t et CA2x-SR-t, (Schéma III.3). Les géométries des seize TS précédentes et de leurs cycloadduits sont confirmées par la présence d'une seule fréquence imaginaire.

De toute évidence, pour chaque couple d'énantiomères, les longueurs de liaison pour les deux liaisons sigma formant sont identiques sont représentées sur la figure III.3 et la figure

III.4. La cinétique et la thermodynamique étudiées de tous les points stationnaires dans le solvant DCM sont résumées dans le tableau III.4. Le diagramme des profils d'enthalpie pour les chemins réactionnels examinés associés au 32CA des structures de transition et des produits des seize réactions étudiées en phase organique (DCM) est donné sur la figure III.5.

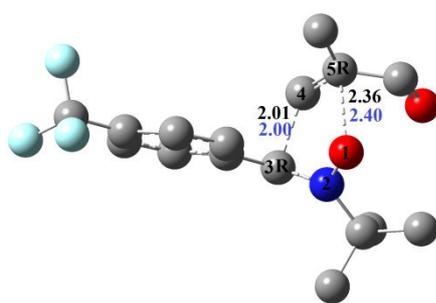
L'analyse des enthalpies d'activation répertoriées dans le tableau III.4 le long des canaux de réaction permet de tirer des conclusions intéressantes. L'enthalpie d'activation correspondant à TS1n-SS-c, et TS1n-RR-c montre la plus faible enthalpie d'activation (13,05 kcal mol⁻¹) par rapport à celle des autres TS. Les différences d'enthalpie entre TS1n-SS-c/TS1n-RR-c et les autres couples d'énantiomères sont de 5,5 kcal mol⁻¹ pour TS1x-RS-c/TS1x-SR-c, 2,21 kcal mol⁻¹ pour TS2n-SS-c/TS2n-RR-c et 6,16 kcal mol⁻¹ pour TS2x-RS-c/TS2x-SR-c.

Pour le CM-B, la voie réactionnelle la plus favorable correspond à la formation des cycloadduits endo CA1n-SS-t et CA1n-RR-t, via respectivement TS1n-SS-t et TS1n-RR-t.

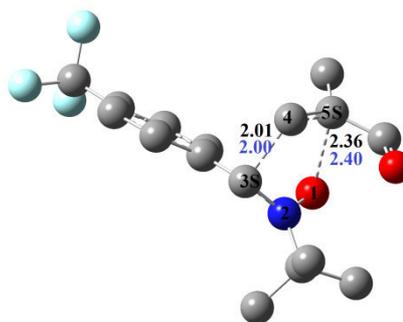
Pour le CM-B, l'enthalpie d'activation des TS TS1n-SS-t et TS1n-RR-t est de 16,61 kcal mol⁻¹ supérieure aux réactifs dans le dichlorométhane. La différence d'enthalpie d'activation entre TS1n-SS-t/TS1n-RR-t et les autres couples d'énantiomères est de 2,65 kcal mol⁻¹ pour TS1x-RS-t/TS1x-SR-t, 2,25 kcal mol⁻¹ pour TS2n-SS-t/TS2n-RR-t et 4,1 kcal mol⁻¹ pour TS2x-RS-t/TS2x-SR-t.

Le fort caractère exothermique de ces réactions les rend irréversibles. Concernant la stabilité des produits CA1n-SS-c/CA1n-RR-c et CA1x-SR-c /CA1x-RS-c, nous avons trouvé une différence de 6.87 kcal/mol en faveur de la formation de CA1n-SS-c / CA1n-RR-c cycloadduct, c'est-à-dire que la formation des voies CA1n-SS-c/CA1n-RR-c est plus facile que CA1x-SR-c/CA1x-RS-c.

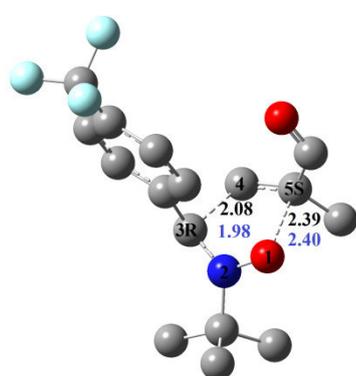
L'inclusion d'entropies à enthalpies augmente les énergies libres de Gibbs d'activation où les énergies libres de Gibbs calculées montrent que tous les chemins réactionnels étudiés sont exergoniques. Néanmoins, l'approche méta-cis (isomères TS1n-SS-c/TS1n-RR-c) devrait être le cycloadduit le plus thermodynamiquement favorisé bien que la différence, en énergie libre de Gibbs, entre les autres approches soit très faible, ce qui est en bonne accord avec les résultats expérimentaux [13].



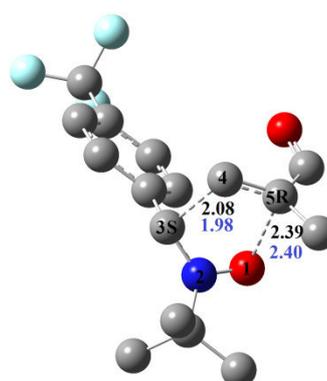
TS1n-RR-c



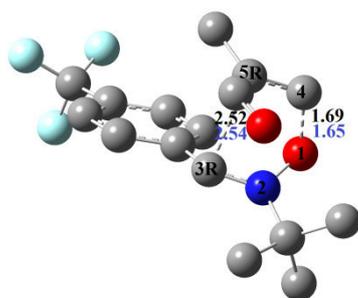
TS1n-SS-c



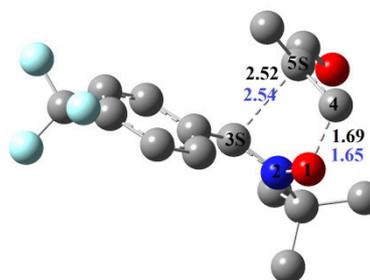
TS1x-RS-c



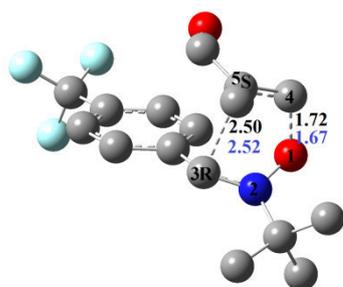
TS1x-SR-c



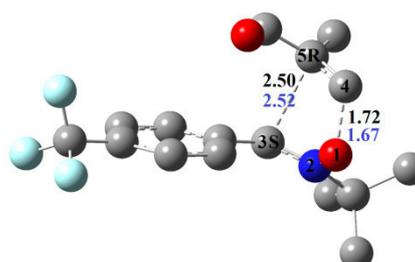
TS2n-RR-c



TS2n-SS-c



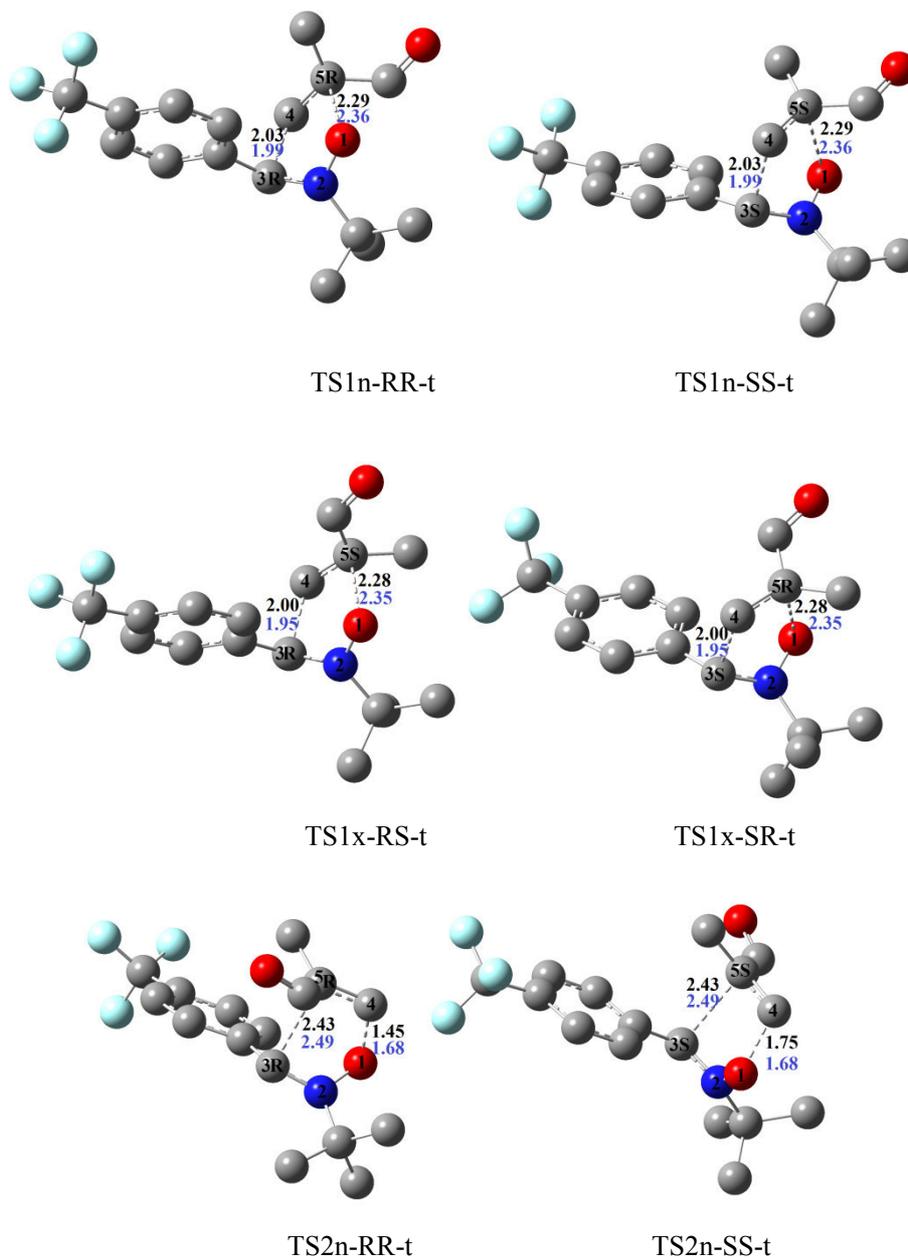
TS2x-RS-c



TS2x-SR-c

Figure III.3 : Les géométries des structures de transition impliquées dans la réaction 32CA entre α -arylnitroène 1 et la méthacroléine 2-cis via CM-A, y compris les longueurs des nouvelles liaisons en formation en Angströms, calculées au niveau théorique B3LYP/6-31G

(d).



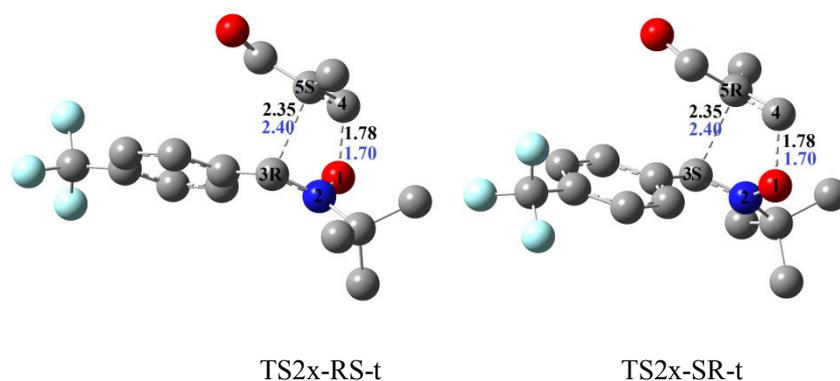


Figure III.4 : Les géométries des structures de transition impliquées dans la réaction 32CA entre α -arylnitronne 1 et la méthacroléine 2-trans via CM-B, y compris les longueurs des nouvelles liaisons en formation en Angströms, calculées au niveau théorique B3LYP/6-31G (d).

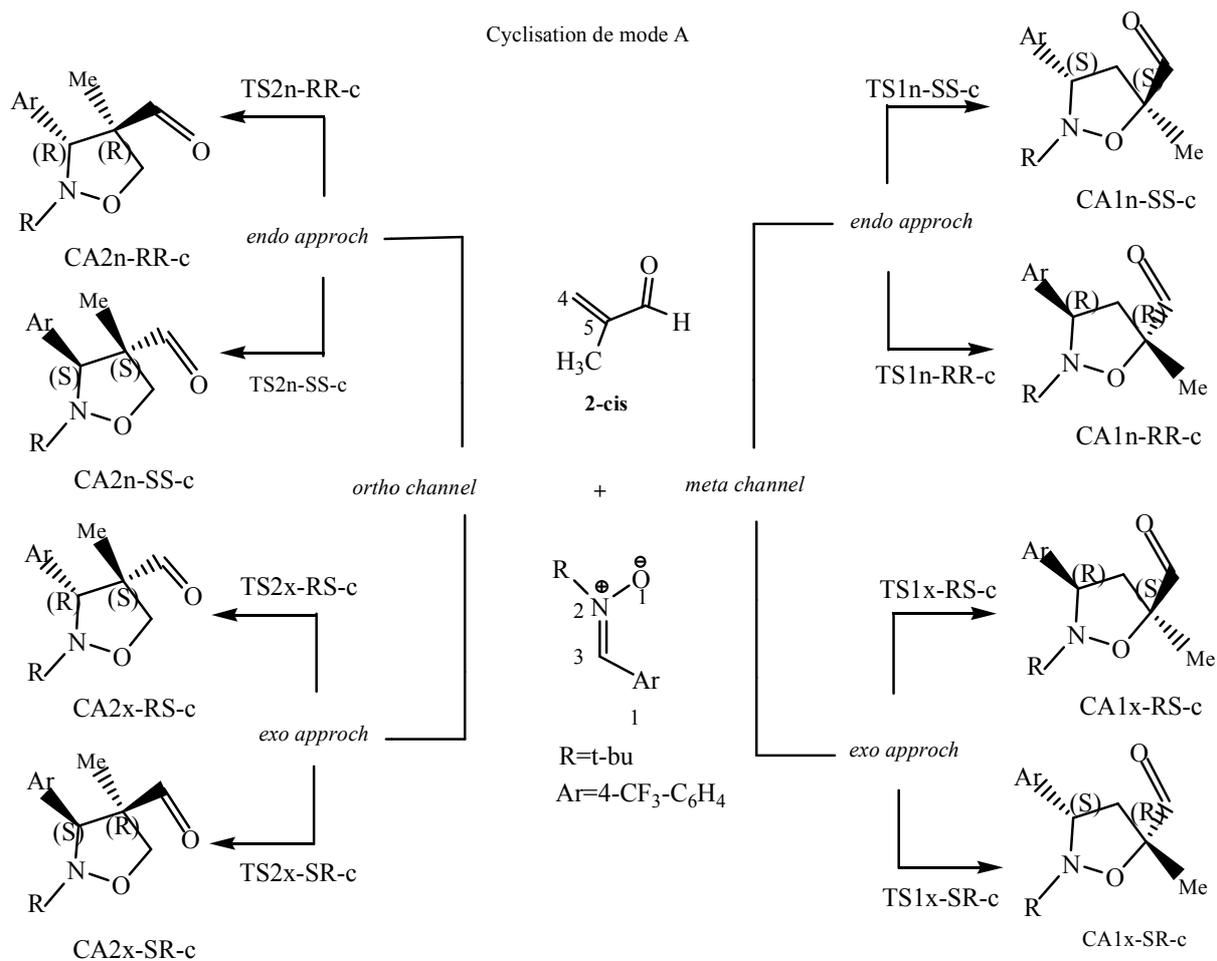
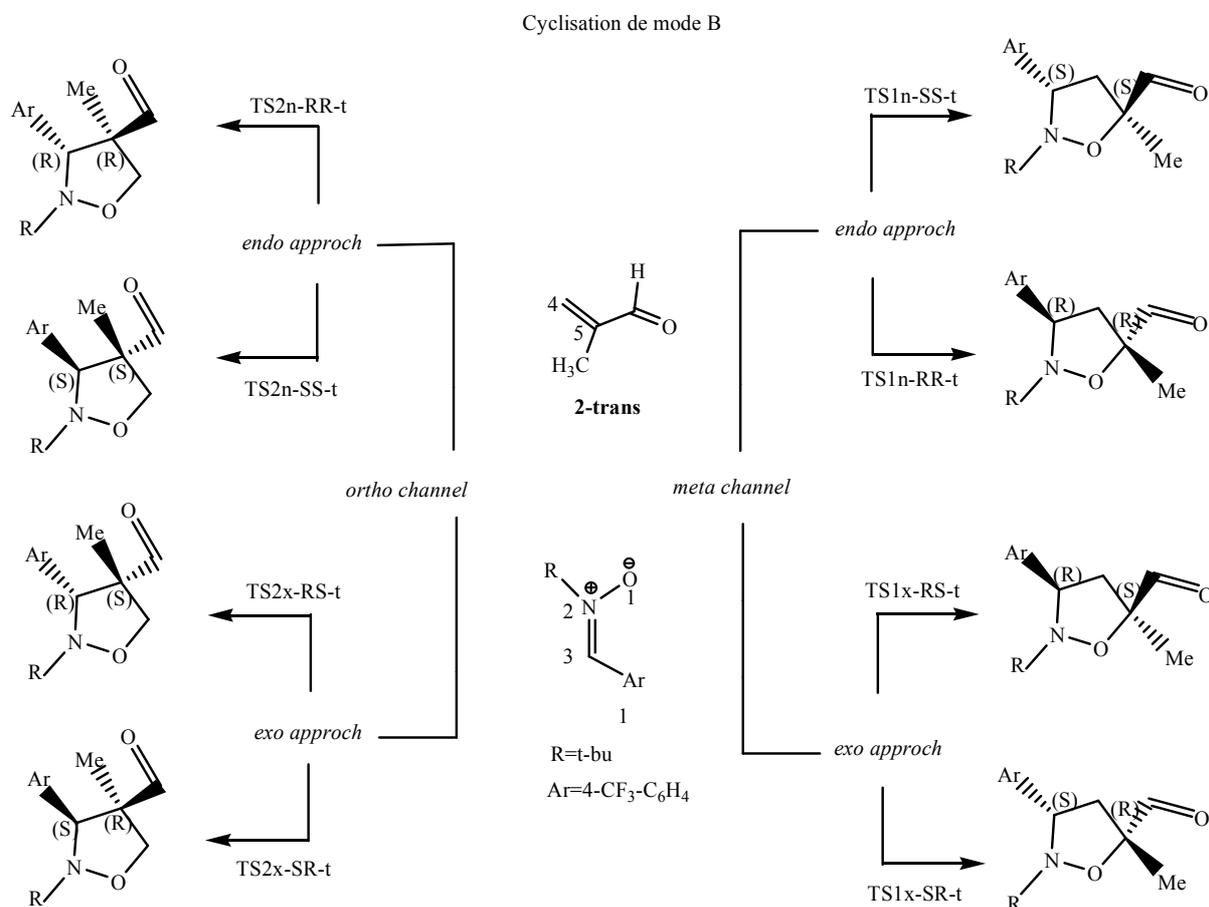


Schéma III.2 : Les canaux régio- et stéréoisomères correspondant à la réaction 32CA du α -arylnitronne 1 avec la méthacroléine 2-cis.



Schéme III.3 : Les canaux régio- et stéréoisomères correspondant à la réaction 32CA du α -arylnitroène 1 avec la méthacroléine 2-trans.

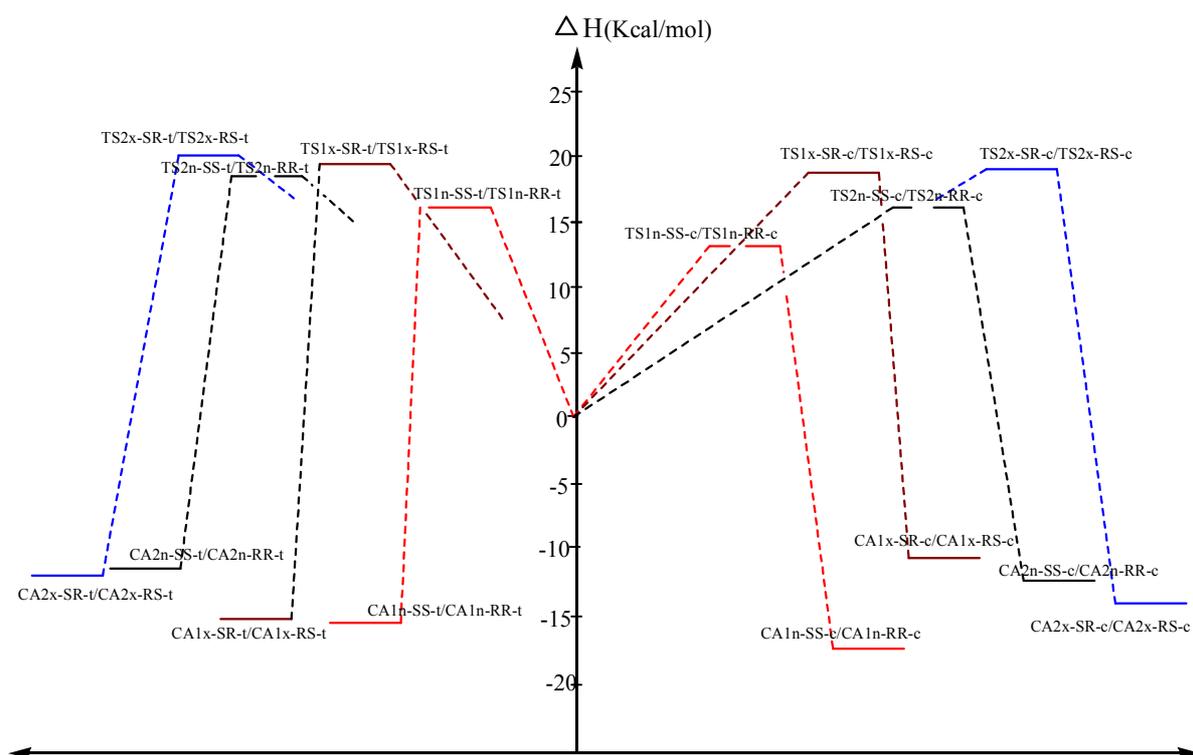


Figure III.5 : Les profils d'enthalpie, en Kcal/mol, pour les chemins réactionnels examinés associés au 32CA des structures de transition et des produits des seize réactions étudiées en phase aqueuse (DCM).

Tableau III.4: Les paramètres cinétiques et thermodynamiques de la réaction 32CA du α -arylnitroène 1 et de la méthacroléine 2-cis/trans calculées au niveau théorique B3LYP/6-31G (d) et MPW1PW91/6-31G (d) dans le DCM à 25 °C.

	Dichloromethane						
	E	ΔE^a	H	ΔH^a	G	ΔG^a	ΔS^a
Cyclisation de mode A							
1	-895.167859		-894.700428		-894.760661		
2-cis	-231.233168		-231.073467		-231.109112		
TS1n-SS-c	-1126.377276	14.90	-1125.753101	13.05	-1125.827531	26.51	-45.15
TS1n-RR-c	-1126.377276	14.90	-1125.753101	13.05	-1125.827531	26.51	-45.15
TS1x-SR-c	-1126.368698	20.29	-1125.744327	18.55	-1125.819667	31.44	-43.23
TS1x-RS-c	-1126.368698	20.29	-1125.744327	18.55	-1125.819666	31.44	-43.23
TS2n-SS-c	-1126.373100	17.52	-1125.749571	15.26	-1125.823903	28.78	-45.35
TS2n-RR-c	-1126.373100	17.52	-1125.749570	15.26	-1125.823900	28.78	-45.35
TS2x-SR-c	-1126.366837	21.45	-1125.743277	19.21	-1125.817792	32.62	-44.98
TS2x-RS-c	-1126.366837	21.45	-1125.743277	19.21	-1125.817791	32.62	-44.98
CA1n-SS-c	-1126.419165	-11.38	-1125.801948	-17.60	-1125.876956	-4.51	-43.89

CA1n-RR-c	-1126.419165	-11.38	-1125.801948	-17.60	-1125.876955	-4.51	-43.89
CA1x-SR-c	-1126.408459	-4.52	-1125.790989	-10.73	-1125.864926	3.04	-46.19
CA1x-SR-c	-1126.408459	-4.52	-1125.790989	-10.73	-1125.864926	3.04	-46.19
CA2n-SS-c	-1126.412386	-7.13	-1125.795607	-13.62	-1125.869531	0.15	-46.19
CA2n-RR-c	-1126.412386	-7.13	-1125.795607	-13.62	-1125.869532	0.15	-46.19
CA2x-SR-c	-1126.413411	-7.77	-1125.796606	-14.25	-1125.869800	-0.02	-47.73
CA2x-RS-c	-1126.413411	-7.77	-1125.796605	-14.25	-1125.869801	-0.02	-47.73
Cyclisation de mode B							
1	-895.167859		-894.700428		-894.760661		
2-trans	-231.237866		-231.077941		-231.113149		
TS1n-SS-t	-1126.375502	18.97	-1125.751905	16.61	-1125.826701	29.56	-43.44
TS1n-RR-t	-1126.375502	18.97	-1125.751905	16.61	-1125.826701	29.56	-43.44
TS1x-SR-t	-1126.371071	21.75	-1125.747677	19.26	-1125.823424	31.62	-41.46
TS1x-RS-t	-1126.371071	21.75	-1125.747647	19.28	-1125.823471	31.59	-41.29
TS2n-SS-t	-1126.371171	21.68	-1125.748316	18.86	-1125.823348	31.67	-42.97
TS2n-RR-t	-1126.371171	21.68	-1125.748322	18.86	-1125.823347	31.67	-42.97
TS2x-SR-t	-1126.368151	23.58	-1125.745366	20.71	-1125.820753	33.29	-42.19
TS2x-RS-t	-1126.368151	23.58	-1125.745366	20.71	-1125.820752	33.29	-42.19
CA1n-SS-t	-1126.421082	-9.64	-1125.803237	-15.61	-1125.878160	-2.73	-43.20
CA1n-RR-t	-1126.421082	-9.64	-1125.803237	-15.61	-1125.878160	-2.73	-43.20
CA1x-SR-t	-1126.420361	-9.18	-1125.802787	-15.32	-1125.876729	-1.83	-45.25
CA1x-RS-t	-1126.420359	-9.18	-1125.802787	-15.32	-1125.876549	-1.72	-45.62
CA2n-SS-t	-1126.414281	-5.37	-1125.797695	-12.13	-1125.871297	1.58	-46.89
CA2n-RR-t	-1126.414281	-5.37	-1125.797695	-12.13	-1125.871297	1.58	-46.89
CA2x-SR-t	-1126.414661	-5.61	-1125.797770	-12.18	-1125.870695	1.96	-47.43
CA2x-RS-t	-1126.414661	-5.61	-1125.797771	-12.18	-1125.870695	1.96	-47.43

^a Relative aux réactifs.

III.3.2.2. La géométrie des structures de transition et analyse de l'ordre de liaison
Wiberg

Tableau III.5 : Longueurs de liaison et différences de liaison (en Angstrom) des deux liaisons nouvelles formées au niveau des structures de transition.

	DCM								
	Meta chaines				Ortho chaines				
	d(O1-C5)	I	d(C3-C4)	I		d(O1-C4)	I	d(C3-C5)	I
TS1n-SS-c	2.40	0.36	2.00	0.71	TS2n-SS-c	1.65	0.84	2.54	0.40
CA1n-SS-c	1.46		1.55		CA2n-SS-c	1.42		1.58	
TS1n-RR-c	2.40	0.36	2.00	0.71	TS2n-RR-c	1.65	0.84	2.54	0.40
CA1n-RR-c	1.46		1.55		CA2n-RR-c	1.42		1.58	
TS1x-SR-c	2.40	0.37	1.98	0.71	TS2x-SR-c	1.67	0.82	2.52	0.40
CA1x-SR-c	1.47		1.54		CA2x-SR-c	1.42		1.57	
TS1x-RS-c	2.40	0.37	1.98	0.71	TS2x-RS-c	1.67	0.82	2.52	0.40
CA1x-RS-c	1.47		1.54		CA2x-RS-c	1.42		1.57	
TS1n-SS-t	2.36	0.35	1.99	0.72	TS2n-SS-t	1.68	0.82	2.49	0.42
CA1n-SS-t	1.43		1.55		CA2n-SS-t	1.42		1.58	
TS1n-RR-t	2.36	0.35	1.99	0.72	TS2n-RR-t	1.68	0.82	2.49	0.42
CA1n-RR-t	1.43		1.55		CA2n-RR-t	1.42		1.58	
TS1x-SR-t	2.35	0.35	1.95	0.75	TS2x-SR-t	1.70	0.80	2.40	0.47
CA1x-SR-t	1.42		1.56		CA2x-SR-t	1.42		1.57	
TS1x-RS-t	2.35	0.35	1.95	0.75	TS2x-RS-t	1.70	0.82	2.40	0.47
CA1x-RS-t	1.42		1.56		CA2x-RS-t	1.42		1.57	

Le tableau III.5 au-dessus répertorie les distances de liaison (en Angstrom) et (I) les indices des deux liaisons nouvelles formées au niveau des structures de transition calculées en DCM sont à DFT/B3LYP/6-31 (d). Au niveau des TS associés au canal de réaction méta via CM-A, la longueur de liaison des O1-C5 et C3-C4 est respectivement de 2,40 et 2,00 pour TS1n-SS-c/TS1n-RR-c, et de 2,40 et 2,00 pour TS1x-SR-c/TS1x-RS-c, respectivement, De plus, au niveau des TS associés au canal de réaction ortho via CM-A, on peut voir pour les deux structures de transition TS2n-SS-c/TS2n-RR-c et TS2x-SR-c/TS2x-RS-c, les longueurs des liaisons des O1-C4 sont de 1,65 et 1,67 , et C3-C5 de 2,54 et 2,52 ; et nous pouvons voir que le stade d'avancement de la liaison sigma C3-C4 augmente (I), tandis que pour la liaison sigma C5-O1, le stade d'avancement est réduit (I), pour tous les TS associés au canal de réaction méta-endo via CM-A et CM-B, alors que nous voyons le contraire pour tous les TS

associés au canal de réaction ortho-endo via CM-A et CM-B où le stade d'avancement de la liaison sigma C4-O1 augmente (I), tandis que pour le C5-C3 sigma bond le stade d'avancement est réduit (I). Ces valeurs montrant un changement de l'asynchronicité sur le processus de formation de liaisons pour les deux liaisons nouvellement formées dans ces TS, cette étude montre que la réaction 32CA se déroule selon un mécanisme non concerté en une étape, impliquant des réactifs asymétriques. Les valeurs du pourcentage des nouvelles liaisons sigma pour la réaction entre la N-Tert-butyl-(4-trifluorométhyl)-phénylnitroène 1 et la méthacroléine (cis/trans) pour l'obtention du canal méta en phase gaz et DCM sont respectivement pour O1-C5 (25,21 %-32,83 %)/(23,35 %-36,44 %) alors que pour C3-C4 le pourcentage varie entre (46,63 % et 52,42 %)/(46,89 % et 56,82 %) donc l'évolution de la formation de la liaison C3-C4 est plus avancée que O1-C5. Concernant le canal ortho la réaction entre la N-Tert-butyl-(4-trifluorométhyl)-phénylnitroène 1 et la méthacroléine (cis/trans) nous avons trouvé pour O1-C4 (62,79 %-70,04 %)/(68,39 %-73,61 %) et C3-C5 prend des valeurs de (30,59 %-37,23 %)/(30,40 %-34,93 %) par conséquent, le O1-C4 est plus avancé que C3-C5, en conséquence, le processus de formation du nouveau sigma liaisons dans ce cas est plus ou moins asynchrone. L'état de transition le plus asynchrone pour une variété de 32CA a la plus faible énergie; donc, accord avec le fait la règle empirique [39-42].

Tableau III.6 : Ordre de liaison de Wiberg déformant les liaisons au niveau des structures de transition et des cycloadduits et pourcentage de leur formation au niveau des TS calculés au niveau théorique B3LYP/6-31G (d).

Cyclisation de mode A									
Phase gazeuse				Dichloromethane					
Meta chaines	d(O1-C5)		d(C3-C4)			d(O1-C5)		d(C3-C4)	
	TS	P	TS	P		TS	P	TS	P
1n-SS-c	0.2178	0.8640	0.4917	0.9685	1n-SS-c	0.2011	0.8614	0.4967	0.9687
	25.21		50.77			23.35		51.27	
1n-RR-c	0.2178	0.8640	0.4918	0.9685	1n-RR-c	0.2011	0.8614	0.4967	0.9687
	25.21		50.78			23.35		51.28	
1x-SR-c	0.1890	0.8607	0.4455	0.9792	1x-SR-c	0.1851	0.8617	0.4488	0.9799
	32.83		46.63			32.34		46.89	
1x-RS-c	0.1890	0.8606	0.4456	0.9792	1x-RS-c	0.1851	0.8617	0.4488	0.9799
	32.83		46.63			32.34		46.89	
Ortho chaines	d(O1-C4)		d(C3-C5)			d(O1-C4)		d(C3-C5)	
2n-SS-c	0.6198	0.9195	0.2354	0.9295	2n-SS-c	0.6552	0.9191	0.2356	0.9316

	70.03	30.59		73.61	30.40
2n-RR-c	0.6198 0.9294	0.2354 0.9294	2n-RR-c	0.6552 0.9192	0.2356 0.9316
	70.04	30.60		76.60	30.40
2x-SR-c	0.5926 0.9235	0.2558 0.9417	2x-SR-c	0.6407 0.9165	0.2573 0.9381
	66.91	31.41		72.42	31.92
2x-RS-c	0.5925 0.9235	0.2557 0.9417	2x-RS-c	0.6407 0.9166	0.2573 0.9381
	66.91	31.40		72.42	31.92
Cyclisation de mode B					
Phase gazeuse			Dichloromethane		
Meta chaines	d(O1-C5)		d(C3-C4)		
	TS	P	TS	P	
1n-SS-t	0.2487 0.8967	0.4784 0.9712	1n-SS-t	0.2207 0.8944	0.5028 0.9716
	27.74	49.26		24.68	51.75
1n-RR-t	0.2488 0.8967	0.4784 0.9712	1n-RR-t	0.2207 0.8944	0.5028 0.9716
	27.75	49.26		24.68	51.75
1x-SR-t	0.2833 0.9142	0.5098 0.9726	1x-SR-t	0.2732 0.9088	0.5407 0.9725
	30.99	52.42		36.44	56.82
1x-RS-t	0.2833 0.9142	0.5097 0.9726	1x-RS-t	0.2732 0.9088	0.5407 0.9725
	30.99	52.41		36.44	56.82
ortho chaines	d(O1-C4)		d(C3-C5)		
2n-SS-t	0.5749 0.9240	0.2802 0.9302	2n-SS-t	0.6267 0.9171	0.2542 0.9296
	65.09	35		70.96	32.46
2n-RR-t	0.5749 0.9239	0.2802 0.9303	2n-RR-t	0.6266 0.9171	0.2742 0.9296
	65.10	34.99		70.95	32.46
2x-SR-t	0.5545 0.9266	0.3060 0.9337	2x-SR-t	0.6096 0.9257	0.2814 0.9321
	62.79	37.23		68.39	34.93
2x-RS-t	0.5545 0.9266	0.3060 0.9337	2x-RS-t	0.6096 0.9257	0.2814 0.9321
	62.79	37.23		68.39	34.93

III.3.2.3. L'étude de transfert de charge en TSs

L'analyse orbitale de liaison naturelle (NBO) nous permet d'évaluer le transfert de charge (CT) ainsi que les processus de cycloaddition. Pour les réactions 32CA entre les structures nucléophiles et électrophiles pour les réactions précédentes, l'évaluation de la nature électronique a montré que les charges atomiques dans les TS étaient partagées entre α -arylnitronne 1 et la méthacroléine 2 cis/trans.

Les valeurs positives dans la phase gazeuse et en solvant indiquent un flux d'électrons du α -arylnitronne 1 et de la méthacroléine 2 cis pour les huit TS pour CM-A, allant de 0,04 à

0,128e, indiquant la nature polaire des réactions 32CA comme on peut le voir dans les tableaux III.2 et III.7.

Les valeurs de transfert de densité électronique globale (GEDT) sont inférieures à tous les TS à l'étude pour CM-B, allant de 0,04 à 0,09e, ce qui révèle que ces réactions 32CA ont un caractère polaire modéré en raison du caractère nucléophile modéré des dipôles

Tableau III.7 : Les valeurs de transfert de charge en TSs calculées à DFT/B3LYP/6-31G (d).

Cyclisation de mode A	CT		Cyclisation de mode B	CT	
	Phase gazeuse	DCM		Phase gazeuse	DCM
TS1n-SS-c	0.080	0.104	TS1n-SS-t	0.049	0.092
TS1n-RR-c	0.080	0.104	TS1n-RR-t	0.049	0.092
TS1x-SR-c	0.043	0.091	TS1x-SR-t	0.047	0.093
TS1x-RS-c	0.043	0.091	TS1x-RS-t	0.047	0.093
TS2n-SS-c	0.092	0.127	TS2n-SS-t	0.045	0.093
TS2n-RR-c	0.093	0.128	TS2n-RR-t	0.045	0.093
TS2x-SR-c	0.084	0.128	TS2x-SR-t	0.046	0.090
TS2x-RS-c	0.085	0.128	TS2x-RS-t	0.046	0.090

III.4. Conclusion

Dans ce chapitre, la régio- et diastéréosélectivité de la réaction 32 cycloaddition entre le N-Tert-butyl, α -(4-trifluorométhyl)-phényl nitronne 1 méthacroléine 2-cis/trans a été étudiée en utilisant la méthode DFT au niveau théorique B3LYP/6-31G (d). La réaction entre la nitronne (1) avec l'alcène (2) est régiosélective aboutit à la formation du produit méta.

La comparaison entre les énergies des états de transition et des cycloadduits indique que ces réactions favorisent la formation des cycloadduits endo (3R,5R) et (3S,5S) cinétiquement et thermodynamiquement dans les deux cas.

Toute cette étude théorique montre que la méta-régiosélectivité du processus de cycloaddition compatible avec les données expérimentales.

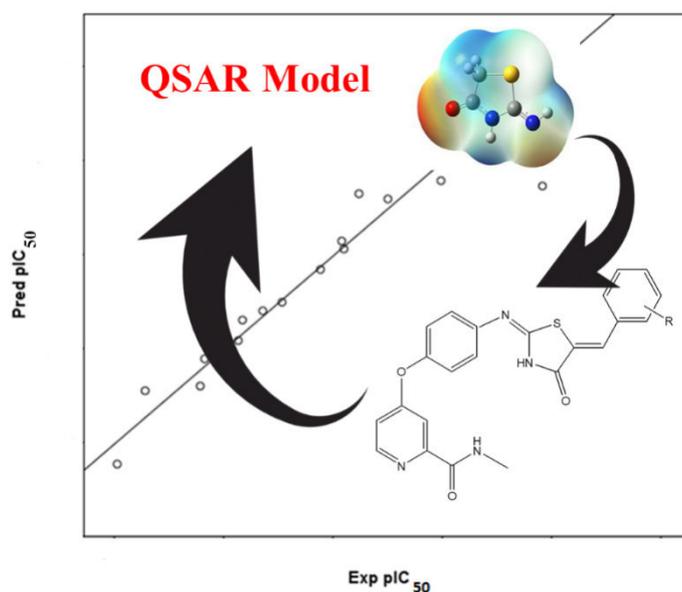
III.5. Références

- [1] A. R. Minter, B. B. Brennan, A. K. Mapp, *J. Am. Chem. Soc.*, 126 (2004) 10504.
- [2] U. Chiacchio, A. Rescifina, D. Iannazzo et al, *J. Med. Chem.*, 50 (2007) 3747.
- [3] P. Ding, M. Miller, Y. Chen et al, *Org. Lett.*, 6 (2004) 1805.
- [4] G. Wess, W. Kramer, G. Schuber, et al.: *Tetrahedron. Lett.*, 34 (1993) 819.
- [5] P. Merino, T. Tejero, F. J. Unzurrunzaga, et al, *Tetrahedron. Asymmetry*, 16 (2005) 3865.
- [6] V. Mannucci, F.M. Cordero, A. Piperno, et al, *Tetrahedron. Asymmetry*, 19 (2008) 191204.
- [7] R. Romeo, S. V. Giofre, B. Macchi, et al, *Chem. Med. Chem* 7 (2012) 565.
- [8] T. Kiguchi, M. Shirakawa, R. Honda, et al, *Tetrahedron*, 54 (1998) 15589.
- [9] F. Cardona, G. Moreno, F. Guarna, et al, *J. Org. Chem.*, 70 (2005) 6552.
- [10] I. Delso, T. Tejero, A. Goti, et al, *Tetrahedron*, 60 (2010) 1220.
- [11] J. Peng, D. Jiang, W. Lin, et al, *Org. Biomol. Chem.*, 50 (2007) 1391.
- [12] M. Andrade, M.T. Barros, R. C. Pinto, *Clean and Sustainable Methodologies for the Synthesis of Isoxazolidines, in Heterocyclic Targets in Advanced Organic Synthesis*, (Ed.), Carreiras M. C., Marco-Contelles J., Research Signpost, Trivandrum, India, (2011) 51.
- [13] A. Bădoiu, E.P. Kündig, *Org. Biomol. Chem.*, 10 (2012) 114.
- [14] M. J. Frisch, G.W. Trucks, H. B. Schlegel, et al, *Gaussian 09, Revision D.01*, CT (2009).
- [15] R. Jasiński, O.I. Koifman, A. Barański, *Mendeleev Communications*, 21 (2011) 262.
- [16] L. R. Domingo, M. Ríos-Gutiérrez, P. Pérez, *Tetrahedron*, 71 (2015) 2421.
- [17] J. Tirado-Rives, W.L. Jorgensen, *J. Chem. Theory Comput.*, 4 (2008) 297.
- [18] E. Cancès, B. Mennucci, J. Tomasi, *J. Chem. Phys.*, 107 (1997) 3032.
- [19] M. Cossi, V. Barone, R. Cammi, et al, *Chem. Phys. Lett.*, 255 (1996) 327.
- [20] V. Barone, M. Cossi, J. Tomasi, *J. Comput. Chem.*, 19 (1998) 404.
- [21] L. R. Domingo, *RSC Adv.*, 4 (2014) 32415.
- [22] I. Mayer, *Int. J. Quantum. Chem.*, 29 (1986) 477.
- [23] G. Keresztury, S. Holly, G. Besenyi, et al, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular Spectroscopy*, 49 (1993) 2007.
- [24] A. E. Reed, L. A. Curtiss, F. Weinhold, *Chem. Rev.*, 88 (1988) 899.
- [25] A. E. Reed, R. B. Weinstock, F. Weinhold, *J. Chem. Phys.*, 83 (1985) 735.
- [26] Y. Zhao, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem.*, 108 (2004) 6908.

- [27] K. Fukui, *J. Phys. Chem*, 74 (1970) 4161.
- [28] R.G. Parr, L. von Szentpaly, S. Liu, *J. Am. Chem. Soc*, 121 (1999) 1922.
- [29] R. G. Parr, R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc*, 105 (1983) 7512.
- [30] R. G. Parr, W. Yang, In *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*, Oxford University: New York 1989.
- [31] L. R. Domingo, E. Chamorro, P. Pérez, *J. Org. Chem*, 73(2008) 4615.
- [32] W. Yang, W. J. Mortier, *J. Am. Chem. Soc*, 108 (1986) 5708.
- [33] L. R. Domingo, M. J. Aurell, P. Pérez et al, *J. Phys. Chem*, 106 (2002) 6871.
- [34] P. Pérez, L. R. Domingo, M. Duque-Norna et al, *J. Mol. Struct. Theochem*, 895 (2009) 86.
- [35] G. Mloston, R. Jasinski, K. Kula, et al, *Eur. J. Org. Chem*, 2020 (2020) 176.
- [36] R. Sustmann, R. Shubert, *Tetrahedron Lett*, 13 (1972) 4271.
- [37] J. Šponer, P. Hobza P, *Int. J. Quantum. Chem*, 57 (1996) 959.
- [38] J. S. Murray, K. Sen, *Molecular electrostatic potentials: concepts and 399 applications*, Elsevier, Amsterdam (1996).
- [39] K. Marakchi, O.K. Kabbaj, N. Komaha, *J. Fluor. Chem*, 114 (2002) 81.
- [40] K. Marakchi, H. Abou El Makarim, O.K. Kabbaj, et al, *Phys. Chem. News*, 52 (2010) 128.
- [41] K. Marakchi, R. Ghailane, O.K. Kabbaj, et al, *J. Chem. Sci*, 126 (2014) 283.
- [42] L. R Domingo, *J. Org. Chem*, 64 (1999) 3922.

Chapitre IV

Étude quantitative des relations structure activité d'une série de dérivés de 2-imino-4-thiazolidinone



IV.1. Introduction

Ce quatrième chapitre est consacré à l'étude des propriétés géométriques de la molécule 2-imino-4-thiazolidinone, un des dérivés le plus important du thiazolidinone. Nous exposons aussi les paramètres de réactivité globale et locale associés à cette molécule. Une étude QSAR est réalisée pour déduire le meilleur modèle qui décrit l'activité biologique des dérivés 2-imino-4-thiazolidinone en fonction des différents descripteurs quantiques.

Le thiazolidinone est un composé hétérocyclique à cinq chaînons. Ce cycle contient deux hétéroatomes (soufre et azote) et une fonction carbonyle sur C4. Le thiazolidinone est connu comme un échafaudage actif biologiquement important avec une efficacité prouvée dans un large éventail d'applications. Par exemple, les dérivés du thiazolidinone appartiennent à une classe de composés dont l'utilité est prouvée en chimie médicinale [1]. Ils présentent également des activités biologiques et pharmacologiques efficaces telles que les antifongiques, les anticonvulsivants, les antituberculeux et les antibactériens, comme indiqué dans les travaux de littérature [2-7].

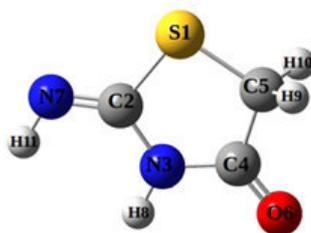


Schéma IV.1: Structure chimique de 2-imino-4-thiazolidinone avec numérotation.

Le composé 2-imino-4-thiazolidinone $C_3H_4N_2OS$ (schéma IV.1), est un dérivé du thiazolidinone où un groupe imino est fixé sur le carbone C2 de la thiazolidinone. Les dérivés du 2-iminothiazolidin-4-one ont reçu une attention particulière car ils présentent un large spectre d'activités pharmacologiques en tant qu'agents anti-prolifératifs, antimicrobiens, anti-inflammatoires et anticancéreux [8- 11]. Plus précisément, Zhai et al. [12] ont synthétisé et caractérisé une série de dérivés du 2-iminothiazolidin-4-one en tant qu'agents anti-prolifératifs puissants contre trois lignées cellulaires cancéreuses pulmonaires humaines (A549, H460 et HT29) comme l'atteste un test MTT. Ils peuvent représenter une bonne alternative à la chimiothérapie, à la chirurgie et à la radiothérapie couramment utilisées dans le traitement du cancer du poumon [13], qui est l'une des principales causes de morbidité et de mortalité,

menaçant la vie et la santé humaines. En effet, le cancer du poumon est un problème de santé majeur et le plus répandu dans le monde [14,15].

Les dérivés 2-imino-4-thiazolidinone identifiés par Zhai et al. [12] représentent une sorte importante pour explorer leur efficacité contre le cancer. Ces séries comprennent 25 composés avec un échafaudage thiazolidin-4-one/2-iminothiazolidin-4-one. Comme indiqué par Zhai et al. [12], ces composés ont des réactivités chimiques diverses. En effet, seuls 18 composés sur 25 sont actifs contre les lignées cellulaires cancéreuses pulmonaires humaines (A549, H460 et HT29). L'inefficacité des 7 inactifs n'est pas encore caractérisée puisqu'ils présentent le même échafaudage que les autres. Les origines de ces différences d'activité ne sont toujours pas comprises. Cela peut représenter des limites pour la conception de médicaments ciblant le traitement du cancer du poumon et pour trouver un remède à cette maladie. D'autres investigations au niveau microscopique sont donc nécessaires.

À l'heure actuelle, nous étudions les 18 composés actifs identifiés par Zhai et al. Ils sont spécifiés dans le schéma IV.2 et le tableau IV.1. Ils correspondent à un 2-iminothiazolidin-4-one substitué en positions C5 et/ou N7. Tout d'abord, nous traitons en profondeur le composé 2-imino-4-thiazolidinone en phases gazeuse et aqueuse, où nous déduisons sa structure, ses fréquences vibrationnelles et ses indices de réactivité. Nous avons effectué plusieurs études de référence sur la géométrie d'équilibre, les propriétés électroniques et la spectroscopie vibrationnelle de la 2-iminothiazolidin-4-one en utilisant la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) et les approches post Hartree-Fock en conjonction avec différents ensembles de bases atomiques pour trouver un niveau suffisamment précis de théorie (méthode + ensemble de base) avec un faible coût de calcul pour prédire la géométrie et les propriétés électroniques des dérivés du 2-iminothiazolidin-4-one de taille relativement importante à l'étude. Pour la validation, nous avons comparé nos données aux données expérimentales disponibles. Ces benchmarks ont révélé que DFT/B3LYP est suffisamment précis à cette fin [16]. Ceci est conforme à l'utilisation large et extensive par les chimistes et les physiciens de la DFT comme méthode de choix pour calculer une variété de propriétés moléculaires des systèmes chimiques, physiques et biologiques [17]. Enfin, nous avons incorporé ces paramètres dans des modèles quantitatifs basés sur la méthode statistique et la régression linéaire multiple (MLR) afin d'obtenir les modèles QSAR pour prédire l'activité pharmacologique de ces composés en tant que médicaments anti-prolifératifs efficaces contre les cellules de carcinome pulmonaire humain A549 et H460.

Chapitre IV | Étude quantitative des relations structure activité d'une série de dérivés de 2-imino-4-thiazolidinone

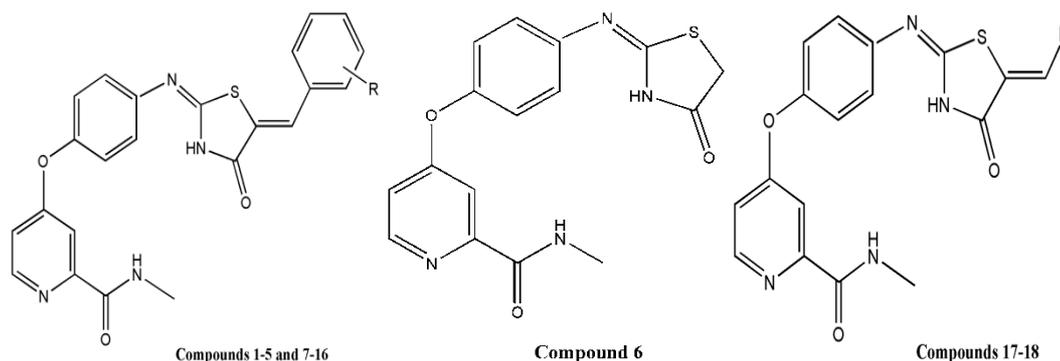


Schéma IV.2: Structures chimiques des dérivés 2-imino-4-thiazolidinone.

Tableau IV.1: Structures chimiques et activités biologiques des dérivés 2-imino-4-thiazolidinone.

Composé n°	R	-LogIC ₅₀ (A549)	-LogIC ₅₀ (H460)
1	2,5-dimethoxy	5.119	4.431
2	2,3,4-trihydroxy	4.586	4.401
3	2,4-dimethoxy	5.251	5.376
4	3,5-dibromo-4-hydroxy	4.141	4.774
5	2,4-difluoro	5.050	6.522
6	-	4.413	4.079
7	Hydrogen	5.420	5.522
8	3,4-dihydroxy	4.767	4.707
9	2,4,6-trimethoxy	4.943	5.744
10	2-hydroxy	5.769	6.522
11	4-hydroxy	5.494	5.327
12	2-fluoro	6,045	5.920
13	4-fluoro	5.958	8.000
14	2-hydroxynaphthalene	5.040	5.091
15	3,4,5-trimethoxy	4.567	5.387
16	2,3,4-trimethoxy	4.013	4.326
17	pyridin-4-yl	4.679	4.332
18	thiophen-2-yl	4.393	4.642

IV.2. Procédé de calcul

Nous avons commencé nos études en effectuant des calculs de référence sur la molécule 2-imino-4-thiazolidinone. En effet, nous avons calculé les paramètres géométriques et électroniques et les fréquences anharmoniques de ce composé en utilisant les méthodes suivantes : DFT/ B3LYP et PBE0, le second ordre de Möller-Plesset (MP2) et des clusters couplés explicitement corrélés avec des excitations simples doubles et triples perturbatives (CCSD(T)-F12) post Les approches Hartree-Fock telles qu'implémentées dans les suites de programmes GAUSSIAN 09 [18] et MOLPRO (version 2015) [19]. Nous avons réalisé des optimisations géométriques complètes, dans le groupe de points C1. Les atomes ont été décrits en utilisant les ensembles de base 6-311++G (d,p) et aug-cc-pVTZ tout en utilisant B3LYP, PBE0, MP2, alors que nous avons utilisé l'ensemble de base aug-cc-pVTZ [20,21] dans en conjonction avec les résolutions des fonctions d'ajustement d'identité et de densité telles que générées par MOLPRO pour les calculs CCSD(T)-F12. La géométrie optimisée en phase gazeuse des molécules a été réoptimisée dans un solvant aqueux en utilisant le modèle du continuum polarisable (PCM) [22].

Les benchmarks sur la molécule 2-imino-4-thiazolidinone visaient à tester la fiabilité de DFT/B3LYP dans la prédiction de la géométrie et des propriétés du 2-iminothiazolidin-4-one (après comparaison entre données théoriques et expérimentales) à utiliser pour les calculs des systèmes moléculaires relativement grands de dérivés de 2-iminothiazolidin-4-one. La DFT a également été utilisée pour définir des descripteurs de stabilité moléculaire et de réactivité, afin de déterminer les sites réactifs de cette molécule. Nous avons calculé les fonctions de Fukui et les populations électroniques atomiques en utilisant la méthode des liaisons orbitales naturelles (NBO) pour le 2-iminothiazolidin-4-one en phase gazeuse et en solution aqueuse [23].

Pour les dérivés 2-imino-4-thiazolidinone, leurs structures 3D ont été préalablement entièrement optimisées en utilisant la technique du champ de force de la mécanique moléculaire (MM+) telle qu'implémentée dans HyperChem version 8.07 [24]. Les structures minimisées résultantes ont été affinées davantage en utilisant la méthode semi-empirique PM3 avec une limite de norme de gradient de 0,01 kcal/ k. Ensuite, nous avons utilisé la méthode DFT pour la détermination des structures et pour prédire les indices de réactivité chimique de ces composés [25]. Nous avons également évalué leurs descripteurs de chimie quantique tels

que : le moment dipolaire (DM), les écarts énergétiques électroniques (ΔE_{gap}), la charge nette atomique (q_{N7}) et la densité électronique de frontière électrophile f^E_{N7} . Des géométries optimisées PM3 ont également été utilisées pour calculer un certain nombre de propriétés physico-chimiques à l'aide du module de propriétés QSAR tel qu'implémenté dans le logiciel HyperChem 8.07 [24]. Ces propriétés comprenaient la grille de surface (SAG), le volume molaire (V), l'énergie d'hydratation (HE), le coefficient de partage octanol/eau (logP), la polarisabilité (Pol) et le poids moléculaire (MW) [26, 27].

IV.3. Les propriétés structurales, spectroscopiques vibrationnelles et indices de réactivité du 2 iminothiazolidin-4-one

IV.3.1. Géométrie optimisée du 2-iminothiazolidin-4-one

Le tableau IV.2 présente les géométries optimisées du 2-iminothiazolidin-4-one à l'état gazeux et en solvant, ces données ont été obtenues par les méthodes B3LYP/6-311++G (d,p), B3LYP/aug-cc-pVTZ, PBE0/6-311++G (d,p), PBE0/aug-cc-pVTZ, MP2/6-311++G (d,p), MP2/aug-cc-pVTZ et CCSD(T)-F12/aug-cc-pVTZ. On peut voir que les distances optimisées en phase gazeuse sont légèrement plus grandes que celles déduites pour 2-iminothiazolidin-4-one en solution aqueuse. Les effets sur les angles dans le plan sont moins prononcés.

Comme établi dans la littérature, l'approche CCSD (T)-F12/aug-cc-pVTZ peut être considérée comme une méthode de référence car elle permet de prédire avec précision les structures et les spectres des systèmes moléculaires de petite et moyenne taille. Le tableau IV.2 montre que toutes les méthodes théoriques utilisées conduisent à des distances et des angles dans le plan proches de ceux obtenus en utilisant CCSD (T)-F12/aug-cc-pVTZ. Cela permet donc de certifier la bonne précision des données obtenues en utilisant les approches les moins coûteuses, en particulier les DFT (B3LYP ou PBE0). Le tableau IV.2 révèle également qu'il existe de petites différences entre les données calculées à l'aide des ensembles de base 6-311++G (d, p) et aug-cc-pVTZ. De plus, les géométries optimisées au B3LYP, PBE0, MP2 et CCSD (T)-F12 ont été comparées aux données radiographiques [1] (Tableau IV.2). Ce tableau donne également les valeurs déduites par Enchev et al. [28]. Les résultats montrent une bonne corrélation entre nos valeurs calculées et celles déduites par Enchev et al. Pour les paramètres géométriques. En particulier, nous pouvons noter que la méthode DFT/B3LYP en conjonction avec l'ensemble de base 6-311++G (d,p) fonctionne assez bien puisque les différences entre la

distance d'équilibre calculée et mesurée ne sont que de quelques millièmes de Å . À partir de là, nous pouvons valider l'utilisation de DFT/ B3LYP et de l'ensemble de base 6-311++G (d,p) comme méthode théorique appropriée et ensemble de base atomique pour les calculs de structure électronique des systèmes moléculaires des dérivés 2-iminothiazolidin-4-ones.

V.3.2. Analyse vibrationnelle

Le tableau IV.S1 répertorie les fréquences du 2-iminothiazolidin-4-one dans les phases gazeuse et aqueuse calculées en utilisant B3LYP/6-311++G (d,p), PBE0, MP2 et CCSD(T)-F12 en conjonction avec le ensemble de base aug-cc-pVTZ. Nous donnons également les valeurs MP2/6-31+G (d,p) déduites par Enchev et al. Pour 2-iminothiazolidin-4-one dans l'eau [29]. Les maximums d'absorption du tautomère imino se situent dans la même gamme que ceux du groupe amino. Ceci pourrait expliquer la non détection du tautomère imino par les spectroscopies RMN et UV. Le spectre IR du 2-iminothiazolidin-4-one indique la présence de petites quantités près du seuil de détection de cette technique expérimentale, ce qui rend difficile l'observation de tels modes vibrationnels. Nos données peuvent être utilisées pour l'attribution des spectres correspondants chaque fois qu'elles sont mesurées.

D'un point de vue méthodologique, ces résultats indiquent que les valeurs DFT/B3LYP sont proches de celles obtenues par Enchev et al. A titre d'illustration, nous listons dans le tableau IV.3 quelques principes fondamentaux sélectionnés ainsi que leur comparaison avec les données expérimentales. En effet, nous donnons les fréquences anharmoniques pour les étirements CO, NH, NC et CH. Pour les modes d'élongation CN et C=O, nos valeurs sont proches de celles calculées à l'aide de MP /6-31+G (d, p). Comme indiqué ci-dessus, cela valide une fois de plus l'utilisation de DFT/B3LYP pour les études de les dérivés d'2-iminothiazolidine-4-one. Notez que le modèle de solvant PCM contribue à l'abaissement des fréquences d'étirement CO, NH, CH et CN. Un tel abaissement lors de la solvation a déjà été observé pour d'autres composés (par exemple le 5-fluorouracile [30]).

Chapitre IV | Étude quantitative des relations structure activité d'une série de dérivés de 2-imino-4-thiazolidinone

Tableau IV.2 : Paramètres géométriques expérimentaux et théoriques (distances Å en et angles en degrés) de la 2-iminothiazolidin-4-one en phase gazeuse et dans l'eau solvant (modèle PCM) évalués à l'aide du B3LYP, PBE0, MP2 et CCSD (T)-F12 approches. Voir la figure IV.1 pour la numérotation des atomes.

	Exp ^{a)}	phase gazeuse						Phase aqueuse					
		B3LYP		PBE0	MP2		CCSD(T)-F12	B3LYP		PBE0	MP2		CCSD(T)-F12
		6-311++G (d,p)	aug-cc-pVTZ	aug-cc-pVTZ	aug-cc-pVTZ	6-311+G (d,p) ^b	aug-cc-pVTZ	6-311++G (d,p)	aug-cc-pVTZ	aug-cc-pVTZ	6-311+G (d,p) ^b	aug-cc-pVTZ	aug-cc-pVTZ
S ₁ -C ₂	1.777	1.799	1.781	1.783	1.768	1.781	1.787	1.792	1.778	1.781	1.788	1.785	1.768
C ₂ -N ₃	1.336	1.392	1.394	1.399	1.391	1.392	1.393	1.392	1.391	1.394	1.388	1.383	1.391
C ₂ -N ₇	1.305	1.264	1.261	1.272	1.272	1.278	1.267	1.268	1.265	1.276	1.274	1.283	1.272
N ₃ -C ₄	1.369	1.375	1.376	1.382	1.376	1.377	1.375	1.370	1.369	1.376	1.369	1.375	1.376
N ₃ -H ₈	-	1.012	1.009	1.017	1.010	1.010	1.008	1.013	1.010	1.018	1.012	1.298	1.010
C ₄ -C ₅	1.554	1.527	1.520	1.523	1.517	1.524	1.519	1.521	1.517	1.520	1.513	1.525	1.517
C ₄ -O ₆	1.238	1.208	1.207	1.218	1.213	1.225	1.207	1.216	1.213	1.223	1.218	1.226	1.213
C ₅ -S ₁	1.765	1.834	1.828	1.827	1.813	1.817	1.833	1.834	1.827	1.824	1.811	1.813	1.813
C ₅ -H ₉	-	1.090	1.087	1.079	1.088	1.088	1.088	1.090	1.087	1.096	1.087	1.088	1.088
C ₅ -H ₁₀	-	1.090	1.087	1.097	1.088	1.088	1.088	1.090	1.087	1.096	1.087	1.088	1.088
N ₇ -H ₁₁	-	1.017	1.016	1.025	1.019	1.018	1.018	1.017	1.017	1.025	1.019	1.020	1.019
S ₁ -C ₂ -N ₃	116.0	109.0	109.1	109.1	109.5	109.5	109.6	109.3	109.4	109.3	109.8	109.5	109.5
C ₂ -N ₃ -C ₄	114.0	120.2	119.8	119.8	119.2	119.2	119.1	119.7	119.3	119.4	118.8	119.2	119.2
N ₃ -C ₄ -C ₅	114.0	110.6	110.2	110.2	110.4	110.4	110.6	111.2	111.2	110.8	111.0	110.4	110.4
C ₄ -C ₅ -S ₁	106.5	107.6	107.9	107.9	107.8	107.8	107.6	107.4	107.2	107.5	107.5	107.8	107.8
C ₅ -S ₁ -C ₂	90.7	92.5	92.8	92.8	92.8	92.8	92.9	92.4	92.6	92.7	92.7	92.8	92.8
C ₂ -N ₇ -H ₁₁	-	112.9	112.7	112.7	111.7	111.7	111.8	112.3	112.6	112.0	111.2	111.7	111.7
H ₉ -C ₅ -H ₁₀	-	109.0	108.5	108.5	109.1	109.1	109.2	109.2	108.9	108.7	109.3	109.1	109.1

- a. X ray structure cristalline. Ref. [1].
- b. r_s valeurs déduites par Enchev et al. Ref. [28].

Tableau IV.3: Certaines fréquences vibrationnelles anharmoniques (en cm^{-1}) de la 2-iminothiazolidin-4-one en phase gazeuse et en solution aqueuse (modèle PCM) calculées à l'aide de B3LYP/6-311++G (d,p) et PBE0, MP2 et CCSD(T)-F12 en liaison avec l'ensemble de base aug-cc-pVTZ. Nous donnons également leur mission.

Assignment	phase gazeuse					Phase aqueuse					
	B3LYP	PBE0	MP2	CCSD(T)-F12	MP2 ^{a)}	B3LYP	PBE0	MP2	CCSD(T)-F12	MP2 ^{a)}	Exp ^{b)}
$\nu_{\text{N3-H8}}$	3426	3567	3593	3603	3440	3410	3551	3571	3583	-	-
$\nu_{\text{C=O}}$	1718	1784	1782	1762	1703	1672	1738	1750	1732	1699	1687
$\nu_{\text{C2-N3+}}$ ν_{N7C2S1}	1629	1693	1687	1682	1609	1590	1653	1661	1658	1598	1578
$\nu_{\text{C-HSym}}$	2933	3056	3098	3078	2991	2941	3064	3104	3099	3091	-

^a valeurs déduites par Enchev et al. Ref. [29].

^b Ref. [29].

IV.3.3. Analyse DFT des indices de réactivité du 2-iminothiazolidin-4-one

IV.3.3.1. Descripteurs de réactivité globale

Une comparaison des énergies totales et des moments dipolaires de la phase gazeuse et du 2-iminothiazolidin-4-one solvatée calculés à l'aide du B3LYP/6-311++G (d,p), B3LYP/aug-cc-pVTZ et PBE0/aug. Les niveaux -cc-pVTZ, MP2/aug-cc-pVTZ et CCSD(T)-F12/aug-cc-pVTZ sont indiqués dans le tableau IV.S2. Ce tableau montre que les valeurs CCSD(T)-F12/aug-cc-pVTZ pour les différences d'énergie entre les phases gazeuse et solvatée et les moments dipolaires sont similaires à ceux calculés au niveau MP2/6-31+G (d,p) par Angelova et al. [31].

Le tableau IV.4 rapporte les valeurs de la dureté chimique (η), le potentiel chimique électronique (μ), l'électrophilicité globale (ω), le moment dipolaire (DM), les énergies totales (E_t), les énergies des orbitales moléculaires les plus externes, et l'écart énergétique HOMO-LUMO (ΔE_{gap}) du 2-iminothiazolidin-4-one, ces valeurs ont été calculé au niveau théorique B3LYP/6-311++G (d,p). Nous donnons des données à la fois sur le 2-iminothiazolidine-4-one

Chapitre IV | Étude quantitative des relations structure activité d'une série de dérivés de 2-imino-4-thiazolidinone

à l'état gazeux et aqueux. Ce tableau montre que le gap énergétique (ΔE_{gap}) est légèrement plus petit dans la phase aqueuse par rapport aux espèces en phase gazeuse ce qui rend le système plus réactif en solution par rapport à une molécule isolée. De plus, ce tableau révèle que la différence d'énergie totale entre les structures en phase gazeuse et en phase aqueuse est de -0,012 eV en faveur de la phase solvatée. Par conséquent, la 2-iminothiazolidin-4-one est plus stable en solution aqueuse qu'en phase gazeuse. Ceci est confirmé par la plus petite électrophilie (ω) de la phase aqueuse 2-iminothiazolidin-4-one que par rapport à la valeur de la phase gazeuse. Aussi, le potentiel chimique en phase gazeuse ($\mu = -0,154$ eV) est plus important (en valeur absolue) qu'en phase aqueuse ($\mu = -0,150$ eV), ce qui indique que le transfert de charge est plus favorisé en phase gazeuse que en phase aqueuse. De plus, nous calculons un moment dipolaire plus important pour le 2-iminothiazolidin-4-one dans l'eau (DM=2.9595 Debye) qu'en phase gazeuse (DM=2.1850 Debye). Par conséquent, le solvant aqueux affecte la polarité de la molécule.

Tableau IV.4 : Les descripteurs de réactivité pour la 2-iminothiazolidin-4-one calculés au niveau B3LYP/6-311++G (d,p) en phase gazeuse et dans un solvant aqueux (modèle PCM).

	E_t	E_{HOMO}	E_{LUMO}	ΔE_{gap}	η	μ	ω	DM
Phase gazeuse	-699.774	0.268	-0.039	0.229	0.114	-0.154	2.819	2.185
Phase aqueuse	-699.786	-0.262	-0.038	0.224	0.112	-0.150	2.7578	2.959

On donne les énergies totales (E_t , au), l'énergie du HOMO (E_{HOMO} , au) et celle du LUMO (E_{LUMO} , au), le gap HOMO-LUMO (ΔE_{gap} , au), la dureté chimique (η , au), le potentiel chimique (μ , eV), l'électrophilie globale (ω , eV) et le moment dipolaire (DM, Debye).

IV.3.3.2. Descripteurs de réactivité locale

Les indices de Fukui du 2-iminothiazolidinone-4-one calculés au niveau théorique B3LYP/6-311++G (d,p) à partir des charges NBO dans les phases gazeuse et aqueuse sont présentés dans le tableau IV.5. Une attaque nucléophile (électrophile) est caractérisée par une grande valeur de f^+ (f^-). Les résultats indiquent que le site le plus favorable pour l'attaque nucléophile dans les phases gazeuse et aqueuse est situé sur l'atome N7. Pour l'attaque électrophile, le site privilégié se situe au niveau de l'atome d'hydrogène H8 porté par N3 en phase gazeuse et au niveau du carbone C4 en phase aqueuse. De toute évidence, le solvant aqueux affecte la réactivité de la 2-iminothiazolidinone-4-one. Ceci est en accord avec les effets de polarité de perturbation induits par l'eau remarqués ci-dessus.

Tableau IV.5 : Les valeurs des fonctions Fukui (f^- , f^+ , f^0) du 2-iminothiazolidinone-4-one calculées à B3LYP/6-311++G (d,p) en phase gazeuse et phase aqueuse.

Atoms	Phase gazeuse			Phase aqueuse		
	f^-	f^+	f^0	f^-	f^+	f^0
S1	0.0439	0.2292	0.2816	0.0831	0.2633	0.3432
C2	0.0050	-0.0612	-0.0281	0.1141	-0.0596	0.0272
N3	0.0486	0.0315	0.0401	-0.0001	0.0288	0.0144
C4	-0.0144	-0.0064	-0.0104	0.2249	0.0030	0.1139
C5	0.0617	-0.0482	0.0067	-0.0174	-0.0459	-0.0317
O6	0.0290	0.1013	0.0651	0.2095	0.0484	0.1290
N7	0.0176	0.3003	0.1590	0.1799	0.2960	0.2380
H8(N3)	0.3831	0.0262	0.2046	0.0324	0.0156	0.0240
H9(C5)	0.1478	0.0541	0.1009	0.0716	0.0461	0.0589
H10(C5)	0.1480	0.0541	0.1010	0.0716	0.0461	0.0589
H11(N7)	0.1298	0.0291	0.0794	0.0303	0.0179	0.0241

IV.3.3.3. Analyse orbitale des liaisons naturelles ainsi que le potentiel électrostatique moléculaire

Le tableau IV.6 présente l'analyse NBO du 2-iminothiazolidinone-4-one en phase gazeuse et en phase aqueuse. Ce tableau montre que l'ensemble des données calculées par la fonctionnelle DFT présente quelques différences par rapport à celles calculées à l'aide de la méthode ab-initio MP2. Néanmoins, les différences restent faibles. Fait intéressant, les

charges atomiques obtenues dans les phases gazeuse et aqueuse sont différentes et les écarts les plus importants se trouvent pour les atomes C4 et O6 de la fonction carbonyle, dont il y a une augmentation de la charge positive du carbone fonctionnel et du négatif charge d'oxygène dans la phase aqueuse. Cette augmentation des charges des atomes C4 et O6 s'explique par l'augmentation de la polarisation de la liaison C=O en phase aqueuse.

Tableau IV.6: La distribution des charges NBO du 2-iminothiazolidin-4-one calculée en phase gazeuse et en solvant (eau) à l'aide des approches B3LYP, PBE0 et MP2 en conjonction avec la base aug-cc-pVTZ.

Atoms	Phase gazeuse			Phase aqueuse		
	B3LYP	PBE0	MP2	B3LYP	PBE0	MP2
S1	0.224	0.279	0.271	0.240	0.268	0.262
C2	0.305	0.243	0.393	0.308	0.250	0.408
N3	-0.637	-0.596	-0.716	0.629	-0.583	-0.704
C4	0.683	0.618	0.834	0.699	0.631	0.851
C5	-0.579	-0.623	-0.575	-0.577	-0.619	-0.596
O6	-0.574	-0.530	-0.669	-0.626	-0.575	-0.720
N7	-0.680	-0.653	-0.737	-0.721	-0.700	-0.792
H8	0.425	0.414	0.415	0.435	0.434	0.435
H9	0.241	0.255	0.225	0.253	0.267	0.239
H10	0.241	0.255	0.225	0.253	0.267	0.239
H11	0.351	0.339	0.332	0.363	0.359	0.352

Les surfaces de potentiel électrostatique moléculaire (MESP) donnent des informations sur le champ de potentiel haut et bas sur les régions moléculaires qui sont électrophiles ou nucléophiles. Ceci est utile pour relier une structure moléculaire à ses propriétés physico-chimiques [32,33]. La figure IV.1 montre les surfaces de potentiel électrostatique du 2-iminothiazolidin-4-one en phase gazeuse et en phase aqueuse. La réactivité électrophile d'une molécule dans les phases gazeuse et aqueuse est mesurée par la région négative (rouge), qui se situe principalement autour des atomes d'oxygène O6 et d'azote N7. Alors qu'une réactivité nucléophile peut être trouvée par les régions positives (bleues), qui peuvent être vues à proximité de tous les atomes d'hydrogène du 2-iminothiazolidin-4-one. A noter que 2-iminothiazolidin-4-one en phase aqueuse est plus réactive vis-à-vis des attaques électrophiles et nucléophiles qu'en phase gazeuse.

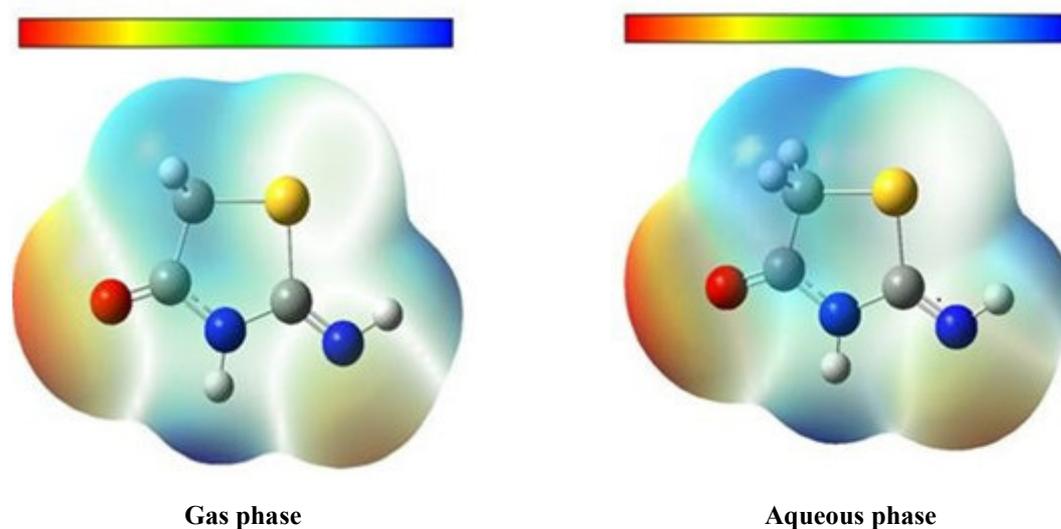


Figure IV.1: Les surfaces du potentiel électrostatique moléculaire 3D du iminothiazolidin-4-one calculées au niveau théorique B3LYP/6-311++G.

IV.4. Relations structure activité/propriété des dérivés 2-iminothiazolidin-4-one

Les relations quantitatives structure-activité (QSAR) ont attiré l'attention dans le développement de la chimie médicinale en raison de leur grande stabilité et de leur robustesse pour le développement de modèles prédictifs. Ce dernier peut être utilisé en informatique la découverte de médicaments et la conception et la prédiction des activités ou des propriétés de composés nouvellement conçus. En effet, les techniques de laboratoire ne peuvent se limiter à donner d'autres informations sur l'activité biologique d'un composé chimique. Outre ces les méthodes expérimentales sont coûteuses et longues. Les modèles QSAR représentent des alternatives fiables pour optimiser la structure qui donne les activités biologiques souhaitées [34]. Ici, nous présentons les calculs des propriétés physico-chimiques de dix-huit 2-dérivés d'iminothiazolidine-4-one ciblant l'activité anti-proliférative contre A549 et des cellules de carcinome pulmonaire humain H460. Ces propriétés physico-chimiques en milieu aqueux phase sont données dans le tableau IV.7. Ils correspondent à la grille de surface (SAG), la molaire volume (V), l'énergie d'hydratation (HE), le coefficient de partage octanol/eau (LogP), le polarisabilité (Pol), le poids moléculaire (MW), le moment dipolaire (DM), l'HOMOLUMO gap énergétique (ΔE), la charge nette atomique sur l'azote N7 (q_{N7}), et la respective densité électronique de la frontière électrophile (f_{N7}^E). Les résultats ont été obtenus en utilisant le Hyperchem 8.07. Les analyses QSAR utilisant les descripteurs de chimie quantique de dix-huit composés calculés au niveau B3LYP/6-311++G (d,p) ont conduit à un relation de corrélation avec les activités biologiques. Leurs paramètres ont été considérés pour

Chapitre IV | Étude quantitative des relations structure activité d'une série de dérivés de 2-imino-4-thiazolidinone

la génération de modèle de la régression multi-linéaire avec la variable indicatrice de biologique activité pIC50 (= -logIC50) en utilisant le logiciel de statistiques SPSS 19 [35]. Deux modèles ont été développés : le modèle 1 ciblant l'activité anti-proliférative contre A549 et le modèle 2 est contre H460. Dans chaque cas, une relation correspondant à une combinaison linéaire de certains descripteurs (c'est-à-dire SAG, HE, LogP, Pol, MW, DM, ΔE, qN7 et f_{N7}^E) est obtenu. Elles sont exprimées par les relations suivantes :

$$\log IC_{50}(A549) = 77.750 + 1.066 f_{N7}^E - 69.387\Delta E + 0.414DM + 1.012LogP - 0.545Pol + 0.033SAG + 110.780qN7 - 0.021MW \quad (1)$$

$$\log IC_{50}(H460) = 21.958 + 1.325 f_{N7}^E - 96.411\Delta E + 0.193DM + 0.061HE + 1.291LogP - 0.722Pol + 0.033SAG \quad (2)$$

Tableau IV.7 : Les descripteurs quantiques des dérivés 2-iminothiazolidin-4-one en phase aqueuse.

Composé	qN7	f_{N7}^E	ΔE	MD	HE	LogP	V	SAG	MW	Pol
1	-0.542	0.2542	0.1199	12.3804	-16.76	2.91	1343.13	794.86	490.53	51.6
2	-0.5469	0.7903	0.1266	12.3123	-30.66	2.56	1251.17	740.71	478.48	48.57
3	-0.5501	0.6335	0.1232	14.1115	-16.72	2.98	1346.55	801.18	490.53	52.15
4	-0.5369	0.7875	0.1284	5.7883	-19.87	3.41	1233.30	733.86	482.46	47.12
5	-0.5353	0.7738	0.1303	6.2931	-14.09	3.62	1210.57	722.17	466.46	46.48
6	-0.5426	3.625	0.1778	6.3283	-13.24	1.19	0952.50	548.97	342.37	35.48
7	-0.5392	0.7252	0.1323	8.4606	-14.54	3.41	1198.85	717.49	430.48	46.66
8	-0.5444	0.7101	0.1269	10.1688	-27.01	2.84	1238.88	736.21	462.48	47.93
9	-0.5473	1.8169	0.1325	12.7679	-16.63	2.66	1426.82	839.51	520.56	54.08
10	-0.5419	0.5968	0.1284	10.7657	-19.28	3.13	1216.57	723.65	446.48	47.3
11	-0.5455	0.8181	0.1287	10.4594	-21.36	3.13	1219.11	726.65	446.48	47.3
12	-0.5357	0.6508	0.1304	8.245	-14.39	3.55	1200.95	718.04	448.47	46.57
13	-0.5389	0.8032	0.132	6.6361	-14.24	3.55	1207.62	723.77	448.47	46.57
14	-0.5396	2.1611	0.1295	10.3031	-17.21	4.13	1333.04	778.99	496.54	54.57
15	-0.5415	2.3858	0.1262	8.9965	-17.32	2.66	1411.62	824.19	520.56	54.08
16	-0.5468	0.7196	0.1257	12.6297	-16.15	2.66	1415.10	829.36	520.56	54.08
17	-0.5289	0.5596	0.1302	4.4114	-16.22	3.03	1181.26	708.36	431.47	45.95
18	-0.5419	0.6398	0.127	9.2126	-15.35	2.3	1172.46	699.76	436.5	46.18

Nous donnons la polarisabilité (Pol en Å³), le volume (V en Å³), la surface moléculaire (SAG en Å²), l'énergie d'hydratation (HE en kcal/mol), le coefficient de partage

Chapitre IV | Étude quantitative des relations structure activité d'une série de dérivés de 2-imino-4-thiazolidinone

octanol/eau (logP), le poids moléculaire (MW en uma), le moment dipolaire (DM en Debye), l'écart énergétique HOMO-LUMO (ΔE en eV), la charge nette atomique sur l'azote N7 (q_{N7}) et la densité électronique des orbitales frontières électrophiles f_{N7}^E .

Tableau IV.8: Paramètres de validation croisée.

Model	N	R ²	F	S	PRESS	SSY	PRESS/SSY	S _{PRESS}	r _{cv} ²	r _{adj} ²
(1)	18	0.952	17.292	0.17	0.206	4.268	0.048	0.106	0.952	0.897
(2)	18	0.797	4.478	0.424	1.438	7.071	0.203	0.282	0.797	0.619

Le tableau IV.8 donne le nombre de composés (N), le coefficient de détermination carré (R²), la statistique de Fischer (F) et l'erreur standard de l'estimation (S) et les paramètres de validation croisée.

Les valeurs de la variance de fraction r peuvent être comprises entre 0 et 1. Modèle QSAR ayant r² > 0,6 ne seront considérées que pour la validation [36,37]. Les valeurs de R²=0.952 (Modèle 1) et de R²=0,797 (Modèle 2) indiquent fermement la corrélation entre les différents paramètres (variables indépendantes) avec des activités anti-prolifératives contre cellules humaines de carcinome pulmonaire A549 et H460, respectivement. La valeur F est souvent utilisée comme mesure du niveau de signification statistique du modèle de régression. Nos valeurs F sont statistiquement significatives à niveau de 95 % puisque toutes les valeurs F calculées sont supérieures aux valeurs tabulées [38].

L'équation (1) révèle une augmentation de l'activité anti-proliférative en augmentant les valeurs des descripteurs moléculaires f_{N7}^E , LogP, DM, SAG et q_{N7} , qui augmentent la surface zone de contact entre le ligand et le récepteur. De plus, l'activité anti-proliférative contre H460 augmente avec l'augmentation des valeurs de f_{N7}^E , DM, HE, Log P et SAG (Équation (2)). L'analyse de validation croisée a été réalisée à l'aide de la méthode Leave-One Out (LOO) pour attester de la validité du pouvoir prédictif des modèles MLR sélectionnés (équations (1) ou (2)). Par exemple, les modèles développés ont été validés par le calcul des paramètres statistiques : somme des carrés résiduels prédits (PRESS), somme des carrés totale déviation (SSY) et des coefficients de corrélation à validation croisée (r_{adj}² et r_{cv}²) (tableau IV.8). PRESSE est un paramètre de validation croisée important car il s'agit d'une bonne estimation de la valeur prédictive réelle erreur des modèles. Puisque sa valeur est inférieure à la somme des carrés de la réponse valeurs (SSY), ce document que le modèle peut être

considéré comme statistiquement significatif [39]. Plus la valeur PRESS est petite, meilleure est la prévisibilité du modèle [40]. De plus, le ratio PRESS/SSY d'un modèle QSAR raisonnable devrait être inférieur à 0,4 [41]. C'est le cas pour les deux modèles développés puisque ce rapport est égal à 0,048 pour le modèle 1 et 0,203 pour le modèle 2. Aussi, des valeurs élevées et de sont une condition de base pour qualifier le pouvoir prédictif et la bonne robustesse d'un Modèle QSAR [42]. Le tableau IV.8 montre que $r^2_{cv}=0,952$ pour le modèle 1 et $r^2_{cv}=0,797$ pour le modèle 2 et que $r^2_{adj}=0,897$ pour le modèle 1 et $r^2_{adj}=0,619$ pour le modèle 2, qui sont assez grands. Par conséquent, nous pouvons considérer que le modèle 1 et le modèle 2 sont statistiquement significatifs.

Nous présentons dans le tableau IV.9 les valeurs expérimentales et prédites de pIC_{50} et leurs résidus pour les dix-huit dérivés de 2-iminothiazolidin-4-one en utilisant le modèle 1 et le modèle 2. Les faibles valeurs résiduelles montrent qu'il existe une différence minimale entre les valeurs expérimentales et prédites de l'activité biologique de cet ensemble de tests. Figure IV.2 présente les courbes de régression linéaire des valeurs prédites par rapport à celles expérimentales pour les deux activités biologiques. La figure IV.2 montre une bonne correspondance avec les deux ensembles de données rapportées expérimentalement ($r^2 = 0,952$ et $0,797$). Par conséquent; nous concluons que les modèles 1 et 2 pourraient être appliqués avec succès pour prédire l'activité inhibitrice des cellules A549 et H460. Comme suggéré par Jalali-Heravi et Kyani [43], nous avons également tracé sur la figure IV.3 les résidus des valeurs prédites des activités biologiques pIC_{50} (A549) et pIC_{50} (H460) par rapport aux valeurs expérimentales pour vérifier la présence de toute erreur systématique pour développer des modèles QSAR. La propagation des résidus de part et d'autre de la ligne zéro indique qu'aucune erreur systémique n'existe. Ainsi, l'accord entre les valeurs expérimentales et prédites est en général assez satisfaisant.

Tableau IV.9 : Les valeurs expérimentales (Réf. [12]) et prédites de pIC₅₀ (M) et résidus des inhibiteurs A549 et H460 en utilisant les meilleurs modèles QSAR.

Composé	A549			H460		
	Exp.	Pred.	Résidu	Exp.	Pred.	Résidu
1	5.119	5.323	-0.204	4.431	5.077	-0.646
2	4.586	4.651	-0.065	4.401	4.215	0.186
3	5.251	5.295	-0.044	5.376	5.505	-0.129
4	4.141	4.275	-0.134	4.774	5.344	-0.570
5	5.05	5.029	0.021	6.522	5.943	0.579
6	4.413	4.445	-0.032	4.079	4.237	-0.158
7	5.42	5.575	-0.155	5.522	5.520	0.002
8	4.767	4.746	0.021	4.707	4.561	0.146
9	4.943	4.920	0.023	5.744	5.384	0.360
10	5.769	5.608	0.161	6.522	5.943	0.579
11	5.494	5.392	0.102	5.327	5.439	-0.112
12	6.045	5.770	0.275	5.92	5.832	0.088
13	5.958	5.364	0.594	8.00	7.201	0.799
14	5.04	5.071	-0.032	5.091	5.146	-0.055
15	4.567	4.542	0.025	5.387	5.465	-0.078
16	4.013	3.885	0.128	4.326	4.255	0.071
17	4.679	4.700	-0.021	4.332	4.330	0.002
18	4.393	4.300	0.093	4.642	4.329	0.313

Le tableau IV.7 montre que Pol augmente à la fois avec le volume et le poids moléculaire des dérivés de 2-iminothiazolidin-4-one étudiés. Ceci est en accord avec la formule de Lorentz-Lorenz [44]. Par exemple, le composé 9 a une valeur élevée de polarisabilité (54,08 Å³) et des valeurs élevées de poids moléculaire (520,56 uma) et de volume (1426,82 Å³). En revanche, le composé 6 a les plus petites valeurs de Pol (= 35,48 Å³), de MW (=342,37 uma) et de V (=952,5 Å³). Parmi la série de dérivés 2-iminothiazolidin-4-one, le composé 9 est le plus actif contre les cellules de carcinome pulmonaire A549 ou H460, ce qui montre que la taille moléculaire est un facteur déterminant important dans les interactions médicament-récepteur et dans l'absorption de médicament pour cette activité biologique. LogP est également un déterminant majeur de nombreuses propriétés en tant que paramètre le plus utile pour la caractérisation de l'hydrophobie et de la polarité des composés.

Le tableau IV.7 montre que le composé 3 (LogP = 2,98) a une faible solubilité et une bonne absorption et perméabilité. Les valeurs LogP des composés 1, 2, 3, 6, 8, 9, 15, 16 et 18 se situent dans la plage des valeurs optimales (c'est-à-dire 0 <LogP< 3) [18]. A cet effet, on

peut dire que ces composés ont une bonne biodisponibilité orale. Des valeurs hors limites sont trouvées pour le composé 14 ($\text{LogP} = 4,13$). L'importance de ces paramètres sur les activités biologiques ciblées est confirmée par la dépendance de pIC_{50} (Eq. (1) et (2)) sur ces paramètres physico-chimiques.

Pour le modèle 2, HE est également impliqué. Ce paramètre est un facteur clé déterminant l'évolution des valeurs d'énergie d'hydratation affectées par l'augmentation ou la diminution du nombre de donneurs et accepteurs de liaisons hydrogène pouvant s'établir entre la molécule d'eau et les molécules étudiées (plus la valeur $|\text{HE}|$ meilleure est la solvation dans les solutions aqueuses). Le composé 8 a le plus grand $|\text{HE}|$ (de 27,01 kcal/mol), tandis que le plus petit $|\text{HE}|$ est trouvée pour le composé 6 (de 13,24 kcal/mol). Par conséquent, le premier correspond au complexe ayant le réseau de liaisons hydrogène le plus fort.

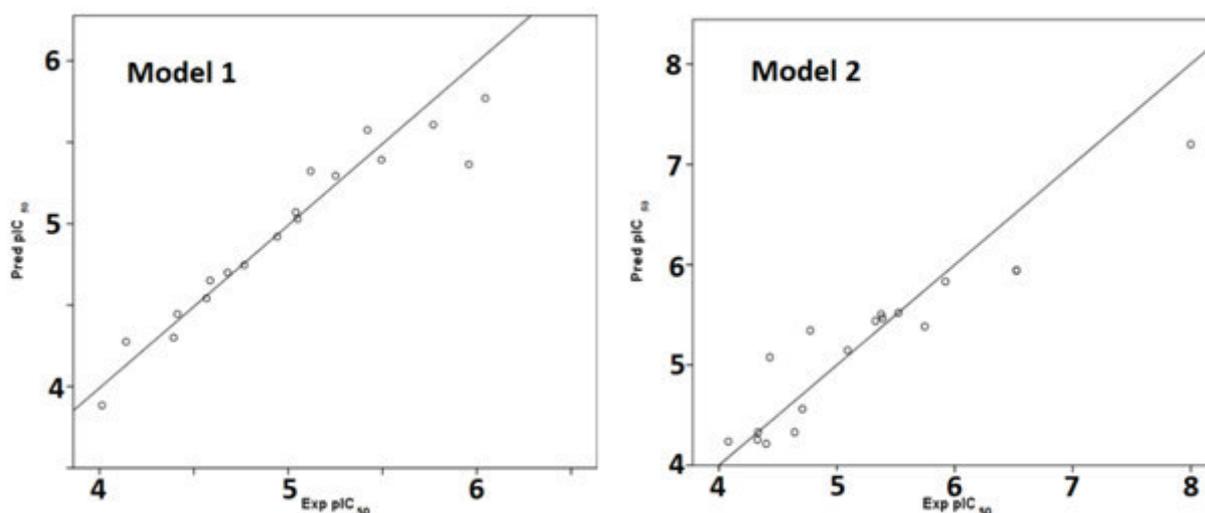


Figure IV.2: La courbe de l'activité anti-proliférative prédite (Pred pIC_{50}) par rapport à expérimentale (Exp pIC_{50}) contre les cellules de carcinome pulmonaire A549 (modèle 1) et H460 (modèle 2).

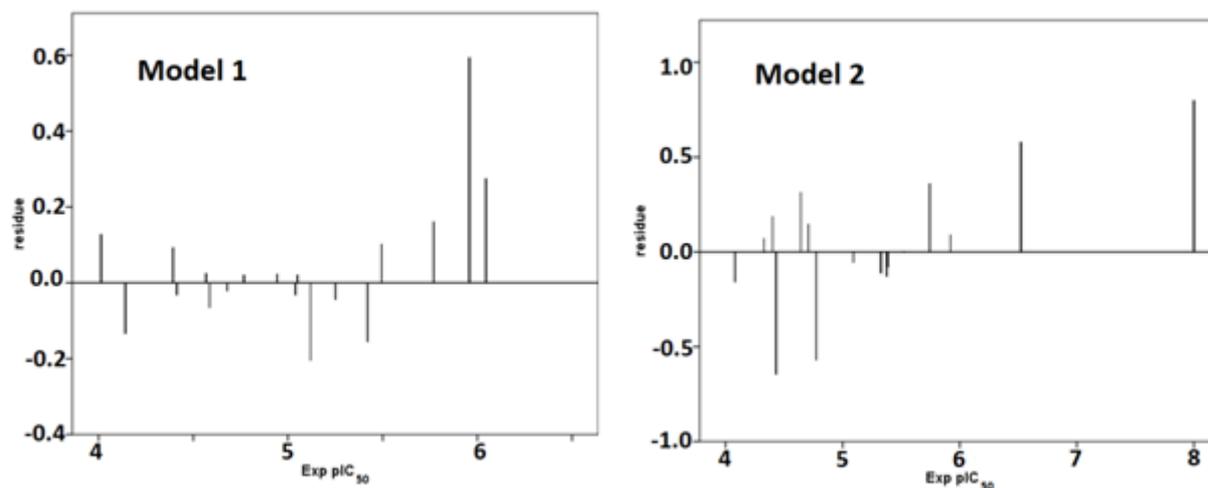


Figure IV.3: Représentations graphiques des résidus par rapport aux valeurs expérimentales pIC₅₀ (A549) (modèle 1) et log pIC₅₀ (H460) (modèle 2).

IV.5. Conclusion

Dans ce travail nous avons réalisé une étude des paramètres géométriques ainsi que la relation structure-activité sur une série des dérivés de 2-iminothiazolidin-4-one. On a utilisé plusieurs descripteurs dans le développement de modèle QSAR à savoir : SAG, HE, LogP, Pol, MW, DM, E, qN7 et f_{N7}^E .

Le modèle QSAR a été établie en utilisant la méthode de régression multi linéaire (MLR). La validité des modèles a été établie par la détermination de paramètres statistiques appropriés. Nous avons trouvé que les modèles proposés peuvent être appliqués avec succès pour prédire l'activité inhibitrice associée à cette classe des molécules.

IV.6. Références

- [1] V. Amirthalingam, K. V. Muralidharan, *Acta Crystallogr*, 28B (1972) 2421.
- [2] K.Omar, A. Geronikaki, P. Zoumpoulakis, C. Camoutsis, M. Sokovic, A. Ciric, J. Glamoclija, *Bioorg. Med. Chem*, 18 (2010) 426.
- [3] M. Mori, M. Takagi, C. Noritake, S. Kagabu, *J. Pestic. Sci*, 33 (2008) 357.
- [4] N. Ergenc, G. Capan, *IL Farmaco*, 49 (1994) 133.
- [5] C. Dwivedi, T. K. Gupta, S. S. Parmar, *J. Med. Chem*, 15 (1972) 553.
- [6] A. K. Jain, A. Vaidya, V. Ravichandran, S. K. Kashaw, R. K. Agrawal, *Bioorg. Med. Chem*, 20 (2012) 3378.
- [7] M. Abhinit, M. Ghodke, N. A. Pratima, *Int. J. Pharm. Pharm. Sci*, 1 (2009) 47.
- [8] H. Zhou, S. Wu, S. Zhai, A. Liu, Y. Sun, R. Li, Y. Zhang, S. Ekins, P. W. Swaan, B. Fang, B. Zhang, B. Yan, *J. Med. Chem*, 51 (2008) 1242.
- [9] A. Verma, S. K. Saraf, *Eur. J. Med. Chem*, 43 (2008) 897.
- [10] X. Ye, W. Zhou, Y. Li, Y. Sun, Y. Zhang, H. Ji, Y. Lai, , *Cancer. Chemother. Pharmacol*, 66 (2010) 277.
- [11] S. Ashraf, A. Saeed, S.-H. Moon, U. Flörke, S. H. Kim, Z. Ashraf, M. Yaseen, M. Latif, *ChemistrySelect*, 5 (2020) 3965.
- [12] X. Zhai, W. Li, D. Chen, R. Lai, J. Liu, P. Gong, *Archiv der Pharmazie*, 345 (2012) 360.
- [13] X. Qifei, J. Xiaoding, Z. Weixing, C. Chuo, H. Gaoyun, , L. Qianbin, , *Arab. J. Chem*, 09 (2016) 721.
- [14] D. M. Parkin, F. Bray, J. Ferlay, P. Pisani, *CA Cancer J. Clin*, 55 (2005) 74.
- [15] C. G. Kang, H. J. Lee, S. H. Kim, E. O. Lee, *J. Nat. Prod*, 79 (2016) 156.
- [16] S. Belaidi, H. Belaidi, D. J. Bouzidi, *Comput. Theor. Nanosci*, 12 (2015) 1737.
- [17] S. Belaidi, T. Salah, N. Melkemi, L. Sinha, O. J. Prasad, *Comput. Theor. Nanosci*, 12 (2015) 2421.
- [18] M. J. Frisch et al *Gaussian.*, Inc., Wallingford CT., 2009. Revision A.02.
- [19] Werner, H.J. et al., *Molpro 2015.1 A Package of Ab initio Programs*, 2015, <http://www.molpro.net>.
- [20] R. Ditchfield, W. J. Hehre, J. A. Pople, *J. Chem. Phys*, 54 (1971) 724.
- [21] T. H. Dunning Jr, *J. Chem. Phys*, 90 (1989) 1007.
- [22] J. Tomasi, M. Persico, *Chem. Rev*, 94 (1994) 2027.
- [23] A. E. Reed, L. A. Curtiss, F. Weinhold, *Chem. Rev*, 88 (1988) 899.

- [24] HyperChem (Molecular Modeling System) Hypercube, Inc, 1115NW, Gainesville, FL 32601, USA, (2008).
- [25] N. Barua, P. Sarmah, I. R. Hussain, C. Deka, A. K. Buragohain, *Chem. Biol. Drug Des*, 79 (2012) 553.
- [26] A. K. Ghose, G. M. Crippen, *J. Chem. Inf. Comput. Sci*, 27 (1987) 21.
- [27] N. Bodor, Z. Gabanyi, C. K. Wong, *Am. J., Chem. Soc*, 111 (1989) 3783.
- [28] V. Enchev, N. Markova, S. Angelova, *J. Phys. Chem. A*, 109 (2005) 8904.
- [29] V. Enchev, M. Rogojerov, S. Angelova, Markova, *Bulg. Chem. Commun*, 37 (2005) 302.
- [30] H. Othmani, R. Ben Said, N. Terzi, N.-E Jaidane, M. Mogren Al Mogren, A. Elmarghany, M. Hochlaf, *Mol. Phys*, 117 (2019) 1589.
- [31] S. Angelova, V. Enchev, N. Markova, P. Denkova, K. Kostova, *J. Mol. Struct. THEOCHEM*, 711 (2004) 201.
- [32] I. Fleming, *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*: John Wiley and Sons, New York, (1976) 5.
- [33] J. Sponer, P. Hobza, *Int. J. Quant. Chem*, 57 (1996) 959.
- [34] S. Hellberg, M. Sjoestroem, B. Skagerberg, S. Wold, *J. Med. Chem*, 30 (1987) 1126.
- [35] SPSS software packages, SPSS Inc., 444 North Michigan Avenue, Suite 3000, Chicago, Illinois, 60611, USA.
- [36] R. Veerasamy, H. Rajak, A. Jain, S. Sivadasan, C. P. Varghese, R. K. Agrawal, *Int. J. Drug Design Discov*, 2 (2011) 511.
- [37] A. Tropsha, P. Gramatica, V. K. Gombar, *QSAR Comb. Sci*, 22 (2003) 69.
- [38] C. D. Selassie, *History of quantitative structure-activity relationships, Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, Sixth edn.*, Drug Discovery, John Wiley & Sons, Inc, 1 (2003).
- [39] van H., de Waterbeemd, *Chemometric Methods in Molecular Design*, John Wiley & Sons, (2008).
- [40] S. O. Podunavac-Kuzmanovic, D. D. Cvetkovic, L. R. Jevrić, N.U. Uzelac, *Hem. Ind*, 67 (2013) 27.
- [41] S. O. Podunavac-Kuzmanovic, D. D. Cvetkovic, D. J. Barna, *Int. J. Mol. Sci*, 10 (2009) 1670.
- [42] A. Golbraikh, A. Tropsha, *J. Mol. Graph. Model*, 20 (2002) 269.

Chapitre IV | **Étude quantitative des relations structure activité d'une série de dérivés de 2-imino-4-thiazolidinone**

[43] M. Jalali-Heravi, A. J. Kyani, Chem. Inf. Comput. Sci, 44 (2004) 1328.

[44] V. Dimitrov, T. Komatsu, J. Univ. Chem. Technol, 45(2010) 219.

Conclusion générale

Conclusion générale

Nous avons présenté dans ce manuscrit deux études différentes : premièrement, avons étudié théoriquement la régiosélectivité et la stéréosélectivité observées expérimentalement dans la réaction de 32 cycloaddition entre la N-tert-Butyl, α -(4-Trifluorométhyl)-Phénylnitrone et Méthacroléine.

Dans ce stade, nous avons élaboré une étude théorique sur la régiosélectivité et la stéréosélectivité dans la réaction type 32 cycloaddition entre la N-tert-Butyl, α -(4-Trifluorométhyl)-Phényl Nitron et Méthacroléine à l'aide du progiciel GAUSSIAN 09 à base B3LYP/6-31G(d). Différentes approches théoriques y compris le calcul des énergies d'activation, la théorie des orbitales moléculaires frontières et les indices de la réactivité locale et globale dérivant de la DFT conceptuelle. Ces méthodes théoriques confirment bien la régiosélectivité expérimentale.

- Les indices globaux et locaux des réactifs ont révélé que la N-Tert-butyl, α -(4-trifluorométhyl)-phényl nitron 1 agit comme un nucléophile et la Méthacroléine 2 est considérée comme un électrophile dans la réaction étudiée.
- L'analyse des potentiels chimiques électroniques indique un caractère normal de demande d'électrons pour la réaction étudiée.
- La régiosélectivité a été analysée et confirmée par les indices basés sur DFT, ont clairement prouvé que les canaux méta-endo via CM-A, donnant les cycloadduits endo (3R,5R) et (3S,5S) est la voie privilégiée dans le processus étudié.
- Toute cette étude théorique montre que pour la méta-régiosélectivité du processus de cycloaddition accord avec les données expérimentales.

Dans la seconde étude à effectué une comparaison de différentes méthodes de calcul sur la structure, la spectroscopie vibrationnelle et la densité électronique de la 2-iminothiazolidin-4-one. L'étude de relation quantitative structure-activité (QSAR) des dérivés de la 2-imino-4-thiazolidinone.

Nous avons commencé par l'étude des paramètres géométriques ainsi que la réactivité du 2-imino-4-thiazolidinone dans la phase gazeuse et en solvant où nous avons constaté que les résultats présentés dans les deux cas indiquaient que l'application de la solvation modifie les valeurs des descripteurs de réactivité. Nous avons validé l'utilisation de DFT/B3LYP pour la détermination des propriétés physico-chimiques des dérivés 2-iminothiazolidin-4-one ciblant l'activité anti-proliférative contre les lignées cellulaires pulmonaires humaines A549 et H460. Ces données théoriques ont été incorporées plus tard pour générer des modèles QSAR fiables pour chaque lignée cellulaire. Deux modèles différents ont été obtenus. La validité des

Conclusion générale

modèles a été établie par la détermination de paramètres statistiques appropriés. Nous avons trouvé que les modèles proposés peuvent être appliqués avec succès pour prédire l'activité inhibitrice associée à cette classe des molécules.

Résumé:

Le travail présenté dans cette thèse consiste à l'étude théorique de quelques composés organiques, il est divisé en deux études différentes:

1^{ère} étude : La réaction de cycloaddition 32 entre N-Tert-butyl, α -(4-trifluorométhyl)-phenyl nitrone et le méthacroléine pour l'interprétation, la prédiction de la régiosélectivité et la stéréosélectivité à l'aide de différentes approches quantiques, en l'occurrence, la théorie de l'état de transition et la théorie des orbitales moléculaires frontières (FMO)- Indices de réactivité globale et locale dérivant de la DFT conceptuelle. Les résultats théoriques obtenus sont en accord avec les constatations expérimentales.

2^{ème} étude : une analyse quantitative de la relation structure-activité QSAR a été effectuée sur dix-huit molécules de dérivés de 2-iminothiazolidin-4-one. Nous avons tout d'abord analysé la réactivité moléculaire de 2-iminothiazolidin-4-one par DFT conceptuelle. Ensuite, la régression linéaire multiple a été utilisée pour déterminer la corrélation entre les descripteurs chimiques calculés et l'activité antitumorale des dérivés du 2-iminothiazolidin-4-one. La méthode de validation croisée (LOO) était choisie pour valider des modèles obtenus. L'équation de régression MLR a montré un bon accord entre les activités biologiques ajustées et observées.

Mots-Clés: 32 cycloaddition, régiosélectivité, stéréosélectivité, DFT conceptuelle, 2-iminothiazolidin-4-one, QSAR, MLR.

Abstract:

The work presented in this thesis consists on the theoretical study of some organic compounds, it is divided into two different studies:

1st study: 32 cycloaddition reaction between N-Tert-butyl, α -(4-trifluoromethyl)-phenyl nitrone and methacrolein for interpretation and prediction the regioselectivity and stereoselectivity using several theoretical approaches namely the transition state theory and frontier molecular orbital theory (FMO) -derived conceptual DFT global and local reactivity indices. The obtained theoretical results are in accordance with the experimental findings.

2nd study: A quantitative structure-activity relationship QSAR analysis was carried out on eighteen molecules of 2-iminothiazolidin-4-one derivatives. Firstly, we have analyzed the molecular reactivity of 2-iminothiazolidin-4-one by conceptual DFT. Next, multiple linear regression (MLR) procedure was used to determine the correlation between chemical descriptors and antitumor activity of 2-iminothiazolidin-4-one derivatives. The leave-one-out (LOO) method was chosen to validate the obtained models. The MLR regression equation showed a good agreement between the fitted and the observed biological activities.

Keywords: 32 cycloaddition, regioselectivity, stereoselectivity, conceptual DFT, 2-iminothiazolidin-4-one, QSAR, MLR.

المخلص :

يتكون العمل المقدم في هذه الأطروحة من دراسة نظرية لبعض المركبات العضوية، وهي مقسمة إلى دراستين مختلفتين:

الدراسة الأولى: تفاعل 32 cycloaddition بين N-Tert-butyl و α -(4-trifluoromethyl)-phenyl nitrone و methacrolein للتفسير والتنبؤ بالانتقائية الموضعية والانتقائية الفراغية باستخدام مناهج كمية مختلفة ونظرية الحالة الانتقالية ونظرية المدارات الجزيئية الحدودية - (FMO) المؤشرات المستمدة من DFT المبدئية. النتائج النظرية التي تم الحصول عليها متوافقة مع النتائج التجريبية.

الدراسة الثانية : تم إجراء تحليل كمي للعلاقة بين التركيب والنشاط في QSAR على ثمانية عشر جزيئاً من مشتقات 2-iminothiazolidin-4-one. قمنا أولاً بتحليل التفاعل الجزيئي لـ 2-iminothiazolidin-4-one بواسطة DFT المبدئي. بعد ذلك ، تم استخدام الانحدار الخطي المتعدد لتحديد الارتباط بين الواصفات الكيميائية المحسوبة والنشاط المضاد للورم لمشتقات 2-iminothiazolidin-4-one تم اختيار طريقة التحقق المتبادل (LOO) للتحقق من صحة النماذج التي تم الحصول عليها. أظهرت معادلة الانحدار MLR اتفاقاً جيداً بين الأنشطة البيولوجية المجزأة والملاحظة.

الكلمات المفتاحية: cycloaddition 32، آلية التفاعل الانتقائية الموضعية، آلية التفاعل الانتقائية الفراغية، DFT المبدئية، 2-iminothiazolidin-4-one،

MLR، QSAR