



République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Med Khider Biskra

Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie

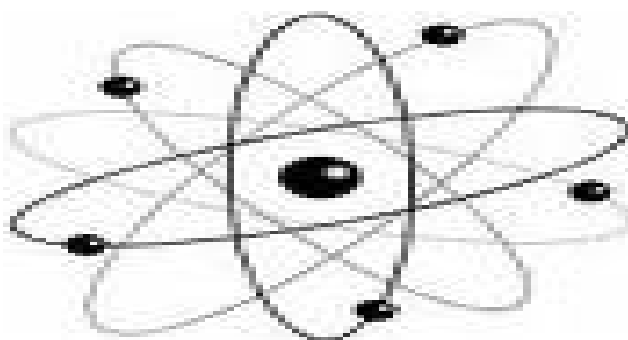


Département des Sciences de la Matière

Domaine des Sciences de la Matière

Filière de Chimie

Spécialité : Chimie Pharmaceutique



**Mémoire de fin d'étude en Master**

**Intitulé :**

**Etude des propriétés QSAR d'une série des  
isoindoles à activité thérapeutique**

Présenté par :  
TABET Rim

Devant le jury :

HARKATI Dalel

Université Med Khider  
Biskra

Président

MELLAOUI Malika

Université Med Khider  
Biskra

Rapporteur

DJOUAMA Hanane

Université Med Khider  
Biskra

Examineur

Année Universitaire  
2013-2014

## Remerciements

« Tout d'abord merci à mon Dieu »

Je tiens à remercier en tout premier lieu, mon encadreur M<sup>me</sup> **MELLAOUI MALIKA** à l'université de Biskra pour son encadrement, ses efforts, son soutien, son esprit critique vis-à-vis de mon travail.

Je tiens aussi à remercier ceux qui m'ont fait l'honneur de juger ce travail : Mme **HARKATI DALEL** et Mme **DJOUAMA HANANE** pour avoir accepté d'examiner ce travail et participer au Jury.

J'exprime également mes sincères remerciements à zahnit wafa qui a participé de pré et de façon directe à la réussite de ce travail.

Je veux aussi remercier mes amies à l'équipe de chimie informatique et pharmaceutique au laboratoire de chimie moléculaire et environnement de Biskra surtout, benbrahim imen, toufik, selma, rihana, imene, Atika, khadidja, Aicha, Hadjer, Sara, pour leur esprit de collaboration.

Enfin je veux dire merci à toute ma famille; mais surtout à ma mère, mes frères, et surtout à khaled qui me soutient pour leur aide, leur patience et leur encouragement pendant mon travail.

## Liste des figures

Figure III-01 : noyau de base d'isoindole.

Figure III-02 : les orbitales frontières HOMO et LUMO du noyau de base d'isoindole.

Figure III-03 : Représentation des dérivés d'isoindole.

Figure III-04 : les orbitales frontières HOMO et LUMO du composé A5.

Figure III-05 : les orbitales frontières HOMO et LUMO du composé A6.

Figure III-06 : les orbitales frontières HOMO et LUMO du composé B5.

## Liste des tableaux

Tableau III-1 : Les valeurs calculées de longueur de liaison, l'angle de valence et l'angle de torsion d'isoindole.

Tableau III-2 : Les charges nettes d'isoindole.

Tableau III-3 : Les deux séries d'isoindole substitué pour la série 1 électro donneur (alkyles) et la série 2 électro attracteur (chlore et cyanure).

Tableau III-4 : Les valeurs énergétiques d'isoindole et ses dérivés.

Tableau III-5 : Les charges nettes atomiques du isoindole et des dérivés (électrodonneurs) de la série 1.

Tableau III-6 : Les charges nettes atomiques du isoindole et des dérivés (électroattracteurs) de la série 2.

Tableau IV-1 : comparaison structurales des dérivés de 2H-isoindole étudiés

Tableau IV-2 : Paramètres amphiphiles pour la série d'isoindole.

Tableau IV-3 : Les violations le règle de Lipinski.

## sommaire

<b>Introduction générale.....</b>	<b>4</b>
-----------------------------------	----------

### CHAPITRE I : Généralité sur la réactivité d'isoindole

I.1. Introduction.....	7
I. 2. Synthèse d'isoindole.....	7
I.3. Propriétés chimiques d'isoindole.....	12
I.3.1.Réactions à des réactifs électrophiles.....	13
I.3.2.Réactions d'électrocyclique.....	14
I.3.3.Phthalocyanines.....	15
I.4. Activités biologiques des dérivés d'isoindole.....	16
Références.....	18

### CHAPITRE II : la modélisation moléculaire

II.1.Introduction.....	20
II.2. Les bases de la chimie quantique.....	21
II.2.1. Equation de Schrödinger et historique de la chimie quantique.....	21
II.2.2.1. L'approximation de Born-Oppenheimer.....	23
II.2.2.2. L'approximation orbitale.....	25
II.3. Représentation des méthodes de calculs.....	27
II.3.1. Mécanique moléculaire.....	27
II.3.1.1. Champ de force.....	29
II.3.1.2 - Champ de force en mécanique moléculaire.....	30
II.3.1.2.1 -Forme des fonctions énergétiques dans un champ de force en mécanique moléculaire.....	32
II.3.1.3-Quelques champs de force.....	39
II.3.1.4-Principes de la minimisation.....	40
II.3.1.5-Limitation de la mécanique moléculaire.....	42
II.3. 2. Dynamique moléculaire.....	42
II.3.1.1- Principe.....	43
II.3.2.2- Mise en œuvre d'un calcul de DM.....	45
II.3. 3. Mécanique quantique.....	46
II.3.3.1 La méthode de Hartree-Fock.....	49
II.3.3.1.1- Principes.....	49

II.3.3.2-Méthodes post Hartree-Fock.....	51
II.3.3.3- Théorie de la Fonctionnelle de la Densité.....	52
II.3.3.3.1-Principes.....	52
II.3. 4. Méthodes semi-empiriques.....	53
II.4. Programmes utilisées et matériels.....	54
Références.....	55

**CHAPITRE III : Etude de la géométrie et des propriétés électroniques du noyau de base:  
d'isoindole et ses dérivés**

III.1. Introduction.....	59
III.2. Etude des propriétés structurales et électroniques de noyau de base d'isoindole.....	60
III.3.Etude de l'effet de substitution sur le squelette de noyau de base d'isoindole .....	64
III.3.1.Substitution du noyau de base d'isoindole .....	64
III.3.2.Les valeurs énergétiques.....	65
III.3.Conclusion .....	72
Références.....	73

**CHAPITRE IV : Etude de la relation structure-activité dans une série bioactives d'isoindole**

IV.1 .Introduction .....	74
IV.2. Les paramètre amphiphiliques.....	75
IV.2.1- La polarisabilité.....	75
IV.2.2-L'hydrophobicité.....	75
IV.2.2.1-Le coefficient de partage (P).....	75
IV.2.3-Volume moléculaire.....	76
IV.2.4-L'énergie d'hydratation.....	76
IV.2. 5-Réfractivité molaire.....	77
IV.3. Comparaison structurales des dérivés d'isoindole.....	79
IV.3.1.structures chimiques et nomenclature des composés 2H-isoindole.....	79
IV.4. Etude des parametres amphiphiliques de la serie de anticancereuse.....	82
IV.5.Conclusion.....	86
Références.....	87
Conclusion générale... ..	89

## Liste des principales abréviations

<b>3D</b>	3-dimensional.
<b><math>\mu</math></b>	Dipole moment.
<b><math>\Delta E</math></b>	Ecart énergétique.
<b>AH</b>	Accepteur de liaison hydrogène.
<b>B3LYP</b>	Becke 3-parameter lee-yang-parr.
<b>DFT</b>	Density functional theory.
<b>DM</b>	Dynamique moléculaire.
<b>DH</b>	Donneur de liaison hydrogène.
<b>EH</b>	Hydration Energy d'hydratation.
<b>HF</b>	Hartree-fock.
<b>HOMO</b>	Highest occupied molecular orbital.
<b>LCAO</b>	Linear combination of atomic orbital.
<b>Log P</b>	Lipophile.
<b>LUMO</b>	Lowest unoccupied molecular orbital.
<b>MM</b>	Mécanique moléculaire.
<b>MM</b>	Masse molaire.
<b>POL</b>	Polarisabilité.
<b>QSAR</b>	Quantitative structure-activity relationships.
<b>RM</b>	Réfractivité molaire.
<b>VM</b>	Volume moléculaire.

# INTRODUCTION Générale



Les ordinateurs sont devenus des outils indispensables en chimie pharmaceutique moderne.

Leur rôle est essentiel, tant au niveau de la découverte de nouveaux médicaments que du développement de ceux-ci. Les progrès rapides réalisés dans les logiciels et dans le matériel qui les accompagnent fait que la plus part des opérations qui étaient, jadis uniquement, réalisables par des informaticiens avertis peuvent maintenant être exécutées par des pharmaco-chimistes, avec des ordinateurs couramment employés aux laboratoires, pour autant qu'ils possèdent les notions élémentaires de mécanique quantique et autres équations qui ont trait aux molécules [1].

La modélisation moléculaire est une application des méthodes théoriques et des méthodes de calcul pour résoudre des problèmes impliquant la structure moléculaire et la réactivité chimique [2].

La modélisation moléculaire est l'investigation des structures et des propriétés moléculaires, utilisant la chimie calculatoire sur ordinateur et les techniques de visualisation graphique afin de donner une représentation tridimensionnelle plausible dans des circonstances définies [3].

La modélisation moléculaire implique l'utilisation des méthodes de calcul théoriques (mécanique moléculaire, dynamique moléculaire, mécanique quantique *ab-initio* ou semi-empirique,...) permettant de déterminer la représentation graphique de la géométrie ou de la configuration des atomes d'une molécule et d'évaluer les propriétés physico-chimiques de la molécule étudiée. La modélisation moléculaire associée à une représentation infographique des stéréochimies permet d'interpréter des phénomènes physico-chimiques, de suggérer des nouvelles expériences et d'analyser ainsi des résultats d'une façon plus critique que les expériences classiquement utilisées, mais ces deux approches purement théoriques ou expérimentales sont complémentaires [4].

La découverte de médicament est un processus long et complexe. Cette discipline peut intervenir à différents niveaux du processus de découverte d'un médicament.

Parmi les techniques de chemoinformatique nous pouvons citer les techniques de QSAR qui consiste à trouver une corrélation entre une activité biologique mesurée pour un panel de composés et certains descripteurs moléculaires.

Les techniques QSAR s'appuient sur le concept postulant que des structures similaires ont des propriétés similaires, plus les molécules sont différentes, plus il est difficile à corréliser les propriétés physico-chimiques et l'activité biologique, alors que le contraire est plus aisé [5].

Notre travail est mettre en évidence une recherche fondamentale et originaire sur le noyau de base d'isoindole, dans le but de développer la relation entre la structure et l'activité de cette substance chimique active et ses dérivés.

Le présent travail est divisé en deux parties :

- La première partie servant de rappel bibliographique, comporte de deux chapitres contenant respectivement :

**Chapitre I :** des généralités sur la réactivité d'isoindole.

**Chapitre II :** c'est une étude théorique de la modélisation moléculaire qui présente les différentes méthodes de calculs.

- La deuxième partie, dans laquelle nous analysons les résultats de nos calculs, elle est composée de deux chapitres contenant respectivement :

**Chapitre III :** une étude de la géométrie et des propriétés électroniques d'isoindole et ses dérivés.

**Chapitre IV :** une étude de la relation structure-activité dans une série bioactives d'isoindole et leurs propriétés QSAR avec interprétation des résultats calculés.

### Références

- [1] Leach A.R, Molecular Modelling: Principals and Applications, Addison Wesley Longman Ltd, Edimbourg, Essex, England, 1996.
- [2] Mighell A.D, Himes V.L et Rodgers J.R, ActaCryst., 1983, A39, 737.
- [3] Raphaël Terreux ; Thème « UE6 - Cycle de vie du médicament : Conception rationnelle » université Lyon 1, Faculté de Pharmacie (ISPB) Département pédagogique des Sciences Physico-Chimiques et Pharmacie Galénique 8 avenue Rockefeller, 36373 Lyon Cedex 08, France.
- [4] Belaidi. S, Omari. M, Lanez. T, et Dibi. A, J.Soc.Alger. Chim., 2004 ,14 ,27.
- [5] Maldonado, A.G. ; Doucet, J. P. ; Petitjean, M. ; Fan, B. T., Molecular similarity and diversity in Chemoinformatics : form theory to applications. Mol Divers 2006, 10(1), 39-79.

# CHAPITRE I

### I-1 Introduction

La chimie hétérocyclique est présente dans tous les domaines industriels, et pour tant peu d'ouvrages français lui sont consacrés.

En chimie organique, la classification des molécules n'est pas basée seulement sur le nombre et la diversité des atomes qui les composent, mais aussi sur les différents types de liaisons qui constituent leur structure [1].

L'isoindole est un composé aromatique dont l'aromaticité est associée à une réactivité particulière; les dérivés de l'isoindole présentent une forme tautomérie nommée **isoindole-isoindoline** qui contrôle la possibilité ou l'impossibilité de réaliser des réactions de Diels-Alder, des nombreuses combinaisons avec le noyau isoindole montrent également des activités biologiques diverses (le médicament Mazindole et les dérivés de hexahydropyrimidoisoindole ont des effets antidépresseur et anorexigène, certains dérivés d'isoindoles condensés ont un effet bactéricide modéré). Une série de composés contenant le noyau isoindole a été découverte dans la nature [2, 3].

### I.2. Synthèse d'isoindole

Les isoindoles peuvent être produits par les éliminations à partir des isoindolines N-substituées (1.3 - dihydro - isoindoles), d'eux-mêmes aisément produits par la réaction d'un azote nucléophile et des 1.2 - BRI (bromométhyl) - benzène : les exemples sont l'élimination pyrolytique de l'acide acétique, de l'acétate cyclique d'hydroxylamine, ou, à une température beaucoup plus basse, de l'alcool benzylique d'un N-hydroxy -éther benzylique d'isoindoline, ou de méthanesulfonate d'un mesylate correspondant. Des isoindoles N-substitués, aussi, ont été généralement faits à partir d'un isoindoline par des processus d'élimination, ainsi des oxydes de N peuvent être faits pour perdre l'eau par pyrolyse, ou pour l'améliorer, par traitement avec de l'anhydride acétique [4].

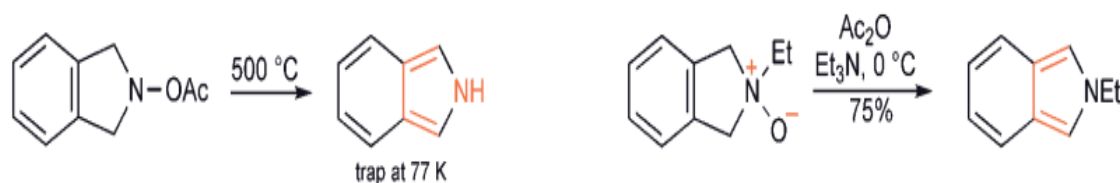


Schéma I.1

Une synthèse de 1-phenylisoindole représente une approche classique à la construction d'un hétérocycle : on assemble un précurseur dans lequel il y a un groupe d'amés (au commencement protégé sous forme de phthalimide) cinq atomes à partir d'un groupe carbonyle avec lequel il doit agir l'un sur l'autre et forme une imine cyclique [5].

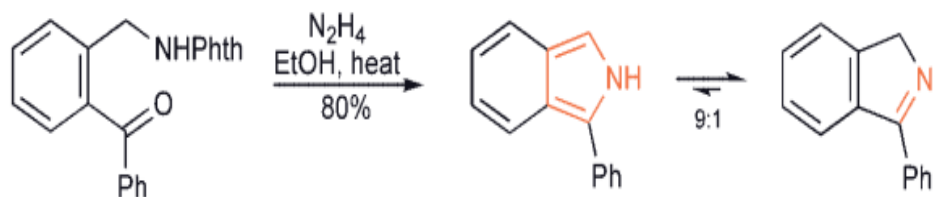


Schéma I.2

Plusieurs itinéraires impliquent des cycloreversions en tant qu'étapes finales ; chacun des produits de départ montrés ci-dessous est fourni par le du benzyne et de méthyloxy-carbonyl-pyrrole [6].

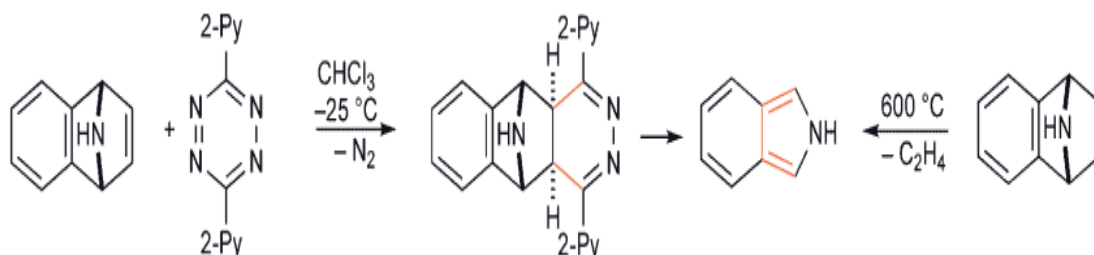


Schéma I.3

1, 3-Diaryl-isoindoles peut être construit de 1, 2-diaroyl-benzènes par la réaction à de l'amine et à l'agent réducteur [7].

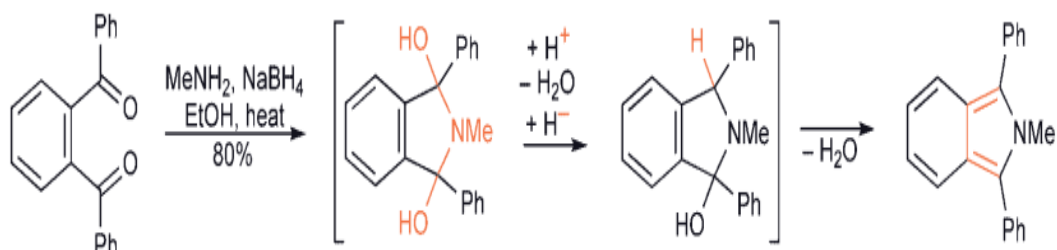


Schéma I.4

L'isoindole non substitué est un composé instable qui ne peut pas être conservé en raison de sa polymérisation facile. Toutefois, pour l'obtenir, le benzo[b]-7-azabicyclo [2.2.1] hept-2-ène est d'abord synthétisé par une réaction de Diels Alder effectuée entre benzyne et pyrrole (A). Après réduction par l'hydrogène, le composé obtenu est chauffé à 600°C, pour donner, par une réaction d'extrusion rétro-Diels-Alder, l'isoindole, à côté de l'isoindolénine (1H-isoindole) (B). Cette réaction peut être réalisée aussi avec des N-alkylpyrroles. Dans ce cas, uniquement le N-alkylisoindole correspondant est formé.

Les isoindoles-N substitués, plus stables, sont préparés aussi à partir d'isoindolines (1,3-dihydroisoindoles) par des réactions d'éliminations. Les composés de départ sont formés par une action d'amine (ou d'une hydroxylamine) sur le 1, 2-bis (bromométhyl) benzène ou ses dérivés (C et D).

Les N-alkyl (ou aryl) indolines sont oxydées en N-oxydes correspondants par l'eau oxygénée à 30%. Par réaction d'un mélange d'anhydride acétique et de triéthylamine, ils sont transformés en N-alkyl (ou aryl) isoindoles.

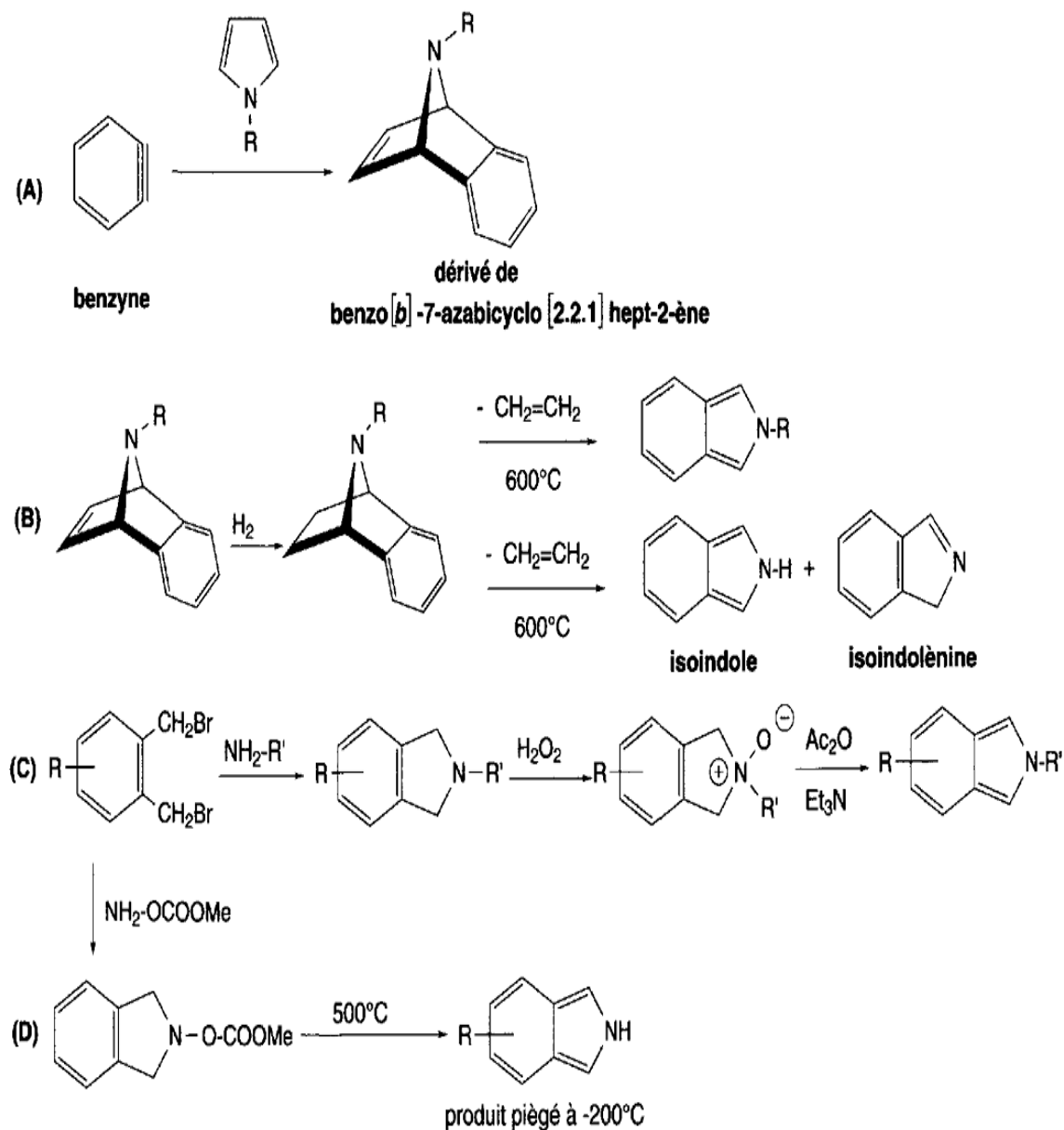


Schéma I.5

Les 1, 3-diphenylisoindoles, très stables, sont obtenus par une action d'amine sur les 1, 2-diaroylbenzène en présence d'un agent réducteur (E). Le 1, 3-diphenylisoindole est le résultat de la réaction du 1, 2-dibenzoylbenzène avec le formiate d'ammonium (F).



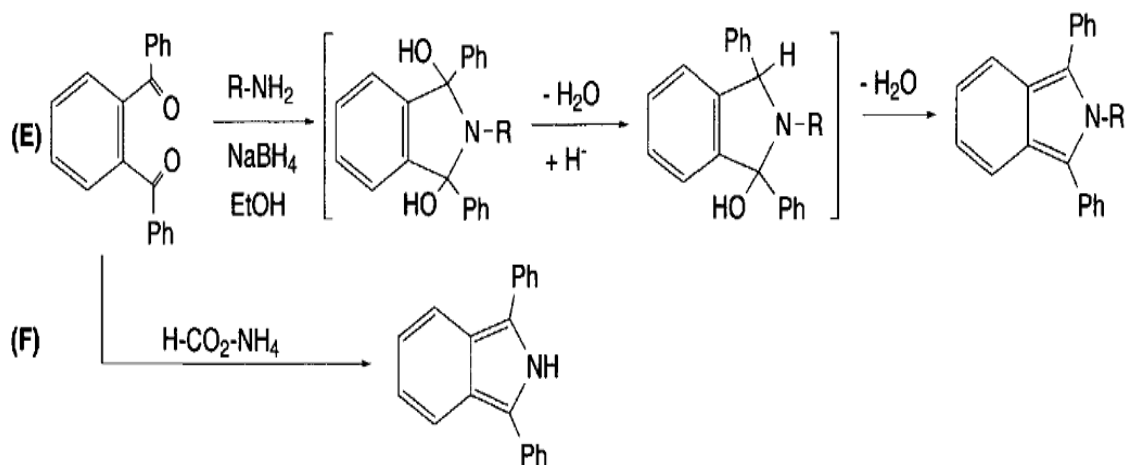


Schéma I.6

Des N-alkylisoindoles résultent de la réduction des phtalimidines par l'hydrure de lithium-aluminium (G). L'action du phenyllithium, dans l'éther, permet l'accès aux 2-alkyl-1-phénylisoindoles (H). Ces réactions peuvent conduire à plusieurs composés en fonction de la température de réaction.

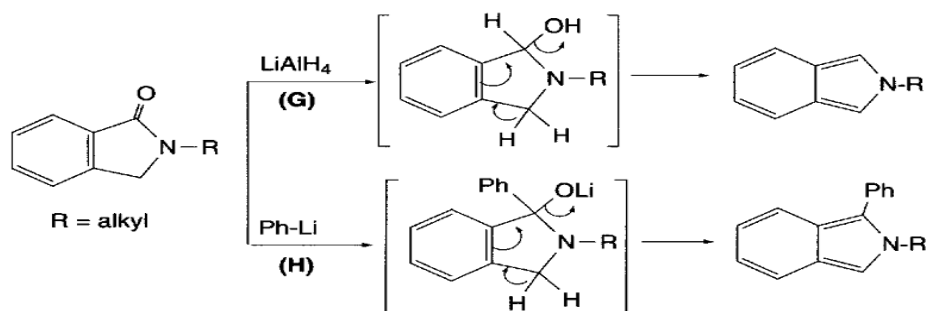


Schéma I.7

Les N-alkylphtalimides sont réduits par le lithium dans l'ammoniac liquide en sels de lithium de dérivés du 1, 3-dihydroxyisoindole, composés de couleur pourpre caractéristique. L'addition d'iodure de méthyle ne produit pas le dérivé diméthoxylé attendu, mais un mélange de phtalimide diméthyle et d'hydroxyphtalimidine(I) [7].

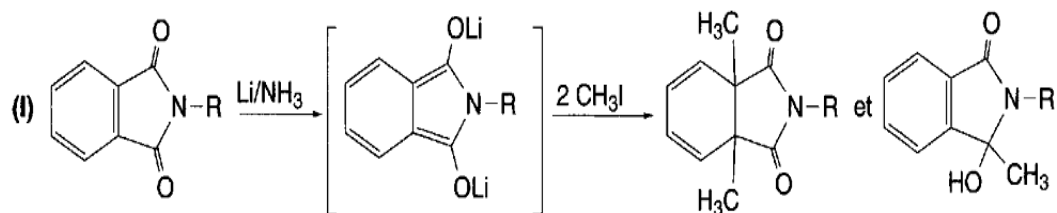


Schéma I.8

### I.3. Propriétés chimiques d'isoindole

L'une des réactions caractéristiques des isoindoles, de type cycloadditions aussi appelées réactions de Diels-Alder. Ils ont été étudiées pendant une longue période à la chaire de la chimie organique à l'université nationale de Kiev Tarass Chevtchenko [8].

La plus grande particularité de l'isoindole 1a est sa capacité à se transformer rapidement en isoindoline 1b.

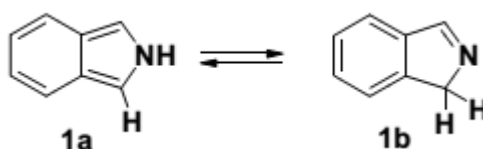


Schéma I.9

Avec un groupement substitué en deuxième position la forme isoindole est majoritaire. Pour les isoindoles qui ont un fragment ortho-quinonoidale le caractère distinctif est la capacité de créer des adduits de cycloaddition de Diels-Alder dans les réactions avec les diénophiles [9].

L'isoindole est beaucoup moins stable que leurs isomères, indole. Ceci est assurément associé à leur aromaticité inférieure, qui peut être apprécié qualitativement en notant cela dans ces [c]-système de l'indole, les six membranes cyclique n'est pas une complète unité benzénoïdique. L'instabilité se manifeste dans une tendance forte d'ajouter des réactifs afin de produire des produits qui ont un cycle complet de benzène, en particulier cet hétérocycle est susceptible du cycloaddition de dienophile. Dans ce

contexte, puis, il n'est pas étonnant que pour l'isoindole, auquel un tautomère alternatif (1H- isoindole, parfois appelé l'isoindoline) est possible [10].

En effet, quelques isoindoles existent en grande partie comme tautomer avec le C-N et la double liaison 1, 3, 4, 7-tétraméthylisoindole est un exemple mais 1-phenylisoindole favorise tautomère de 2H jusqu'au degré de 91%. Les substituants sur le cycle benzénoïdique peuvent également d'influence la stabilité de l'isoindole et la position de l'équilibre tautomère, par exemple 4, 5, 6, 7-tétrabromoisindole est un solide cristallin stable qui existe complètement comme tautomer de 2H, un substituant de pivaloyl à C-5, cependant éloigné de l'anneau hétérocyclique sensible, peuvent également stabiliser un isoindole.

La position de tels équilibres tautomères peut être changée en changeant le dissolvant - les dissolvants tels que le diméthylsulfoxyde tendent à favoriser le tautomère de N-hydrogène, où les dissolvants protics des alcools favorisent le tautomère l'imine [11].

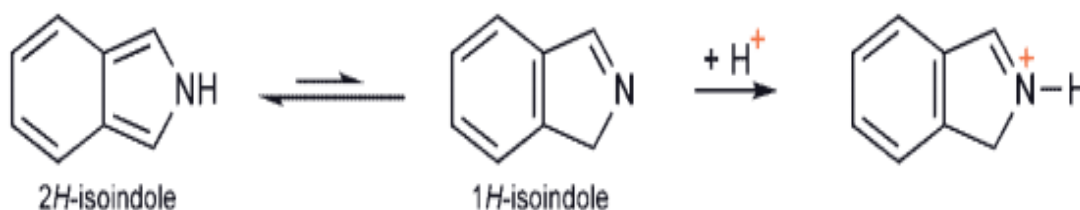


Schéma I.10

### I.3.1. Réactions à des réactifs électrophiles

La protonation d'isoindoles se fait seulement pour produire un cation [12] ; cette addition électrophile des protons place le modèle pour la substitution dans ces systèmes, mais là sont relativement peu d'exemples définis, aucun doute en partie en raison de l'instabilité de moins d'isoindoles substitués, d'isobenzofurans et de benzo thiophènes [c]. Études de Détritiation a montré la réactivité intrinsèque de 2 - méthylisoindole dans cette substitution électrophile à être 10 plus grands que celui de 1- méthylindole [13]. 2-t-Butylisoindole est beaucoup plus stable que le hétérocycle non substitué ou autres 2-substitué isoindoles, ainsi ses réactions peuvent être employées comme mesure de réactivité intrinsèque, mettront de côté de l'instabilité : même électrophiles faibles tels que les ions d'aryle-diazonium l'attaquent et il subit l'alkylation, dans chaque cas au 1-position [14].

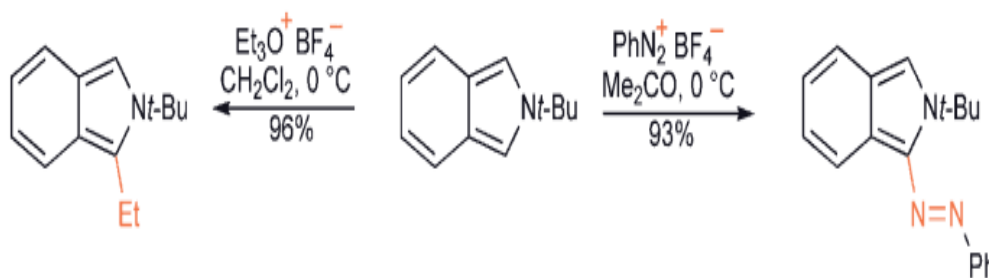


Schéma I.11

Un exemple intéressant de substitution électrophile est la conversion du phthalimidine (2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one) dans 1-bromo-3-formylisoindole dans les conditions de Vilsmeier (formation de 1-bromo-isoindole peut être la première étape). La substitution de Mannich de 2-méthyle-1-phenylisoindole est un autre exemple [15].

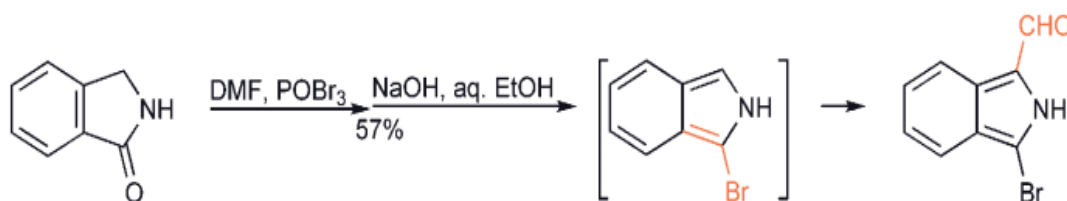


Schéma I.12

### I.3.2. Réactions d'électrocyclique

Chacun des trois systèmes a une tendance forte pour la cycloaddition avec des dienophiles à travers les positions 1 et 3, gagnant de ce fait la contribution stabilisante d'un cycle complet de benzène, l'isobenzofuran lui-même, par exemple, réagit immédiatement à 0°C avec de l'anhydride maléique [16]. Isobenzofuran a été doublé le diène isolable le plus réactif. Plus typique, la synthèse d'un de ces derniers non - isolables, ou extrêmement réactifs des systèmes, est immédiatement suivie d'un piégeage avec un dienophile, de sorte que l'examen de la synthèse doit inévitablement impliquer l'examen de la chimie de cycloaddition de produit.

La réaction de 1, 3-diphénylisobenzofuran, qui est beaucoup plus stable, sont typique : il subit Diels - cycloaddition avec l'acetylenedicarboxylate diéthylique [17] et ajoute l'oxygène de singulet [18], en effet cet isobenzofuran disponible dans le commerce a été très fréquemment employé comme réactif de piégeage pour des alcènes et des

alcynes, écurie et coupure. Des isobenzofurans moins stables sont traditionnellement produits et in situ réagis : les réactions montrées ci-dessous de 1-méthyle, 3-phenylisobenzofuran [19] et 1-phenylisobenzofuran sont typiques [20].

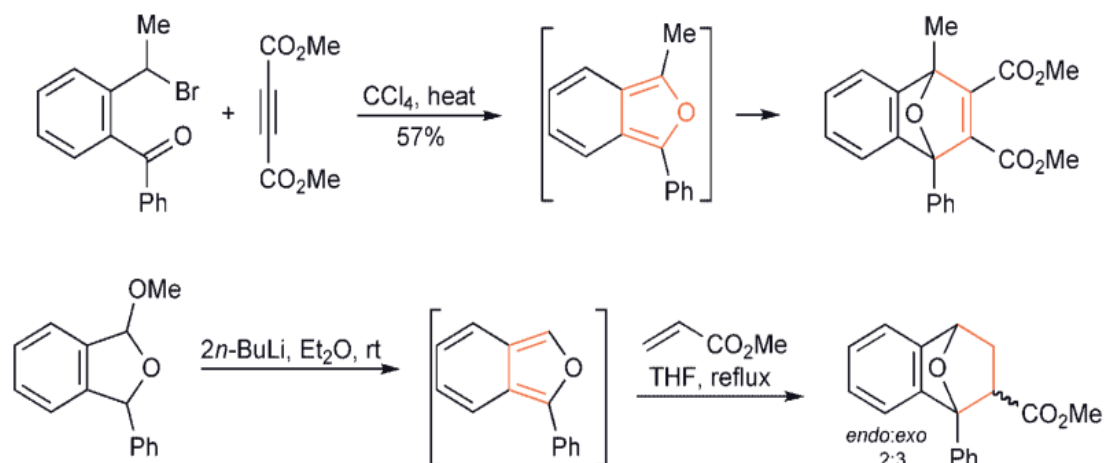


Schéma I.13

Des méthodes plus modernes pour la production des isobenzofurans en solution ont permis l'étude détaillée des taux de divers dérivés substitués avec le N- méthylmaleimide [21] d'isobenzofurane. Les additions de Diels-Alder. Ils sont également connues pour le benzo thiophène [c] et isoindoles [22,23].

### I.3.3. Phthalocyanines

Le système macrocyclic de phtalocyanine, formellement dérivé de quatre isoindoles, sert de base à beaucoup de colorants bleus. Les dérivés en métal ont un cation complexé au centre, tout comme l'atome de fer. La phtalocyanine peut être produite par la cyclisation réductrice de 2-cyanobenzamide ou, dans un itinéraire ce qui rend son rapport avec l'isoindole plus évident, par la combinaison de quatre molécules de 1,3-diiminoisoindoline avec l'élimination de l'ammoniaque, ce sont des molécules très résistantes à lumière, à la chaleur, aux acides, et aux bases alcalines. Un cation métalliques peut être complexé au centre de la molécule ( $\text{Cu}^{+2}$ ,  $\text{Mg}^{+2}$ ,  $\text{P}^{+2}$ .....) la nature de leur couleur en dépend. Le premier colorant commercial de cette série est le **Monastral fast Blue BS**, qui est un complexe cuivrique d'une phtalocyanine [24].

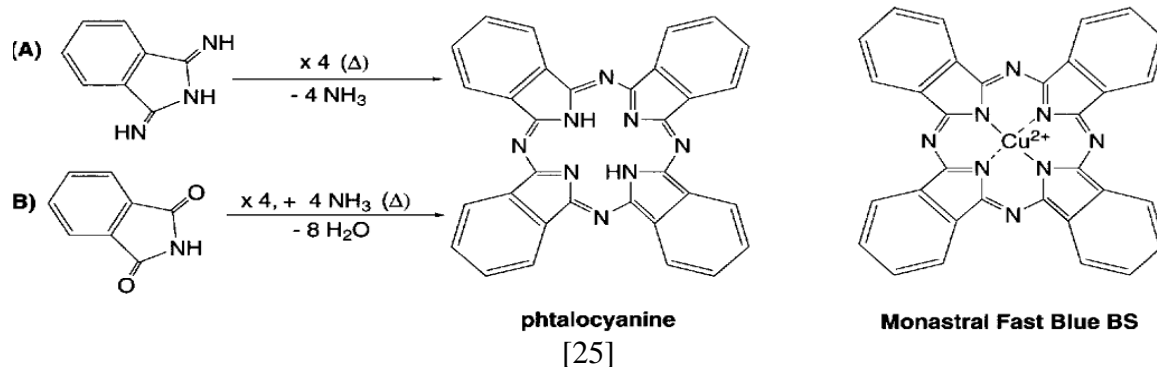


Schéma I.14

### I.4. Activités biologiques des dérivés d'isoindole

Isoindole est apparu tard dans les intérêts chimiques. Arylthioisoindoles, obtenus par une substitution nucléophile directe avec des nucléophiles soufrés, a montré une activité cytotoxique, avec des valeurs de GI50 de micromoles à sous micromolaire, par rapport au nombre total de lignées cellulaires étudiées.

Arylthioisoindoles sont des inhibiteurs d'assemblage de la tubuline puissants et lient le site de la colchicine. Ils montrent une activité antitumorale comparable à celle de la colchicine et de la combretastatine A-4. Toutes les arylthioisoindoles isolées 1-12 ont été soumises à l'Institut national du cancer (Bethesda MD) et cinq d'entre eux (1, 2, 5, 6 et 9) ont été présélectionnés, à une concentration de la dose ( $10^{-5}$  M), dans un groupe d'approximativement 60 lignées de cellules tumorales qui ont groupés en panneaux secondaires de la maladie, y compris la leucémie, du poumon, du côlon, du système nerveux central, le mélanome, de l'ovaire, du rein, de la prostate, et variétés de cellule de tumeurs de sein. Dans ce travail, nous rapportons l'étude qualitative de relation structure-activité d'une nouvelle classe d'antitumoreux avec un système de isoindolies lié au groupe nucléophile soufré [26].

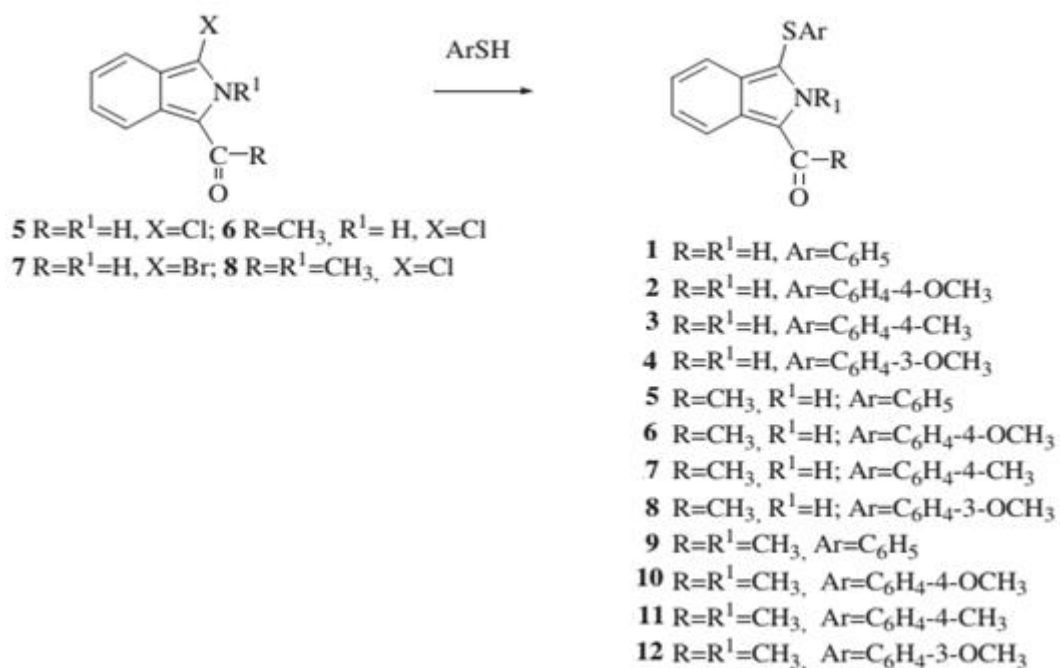


Schéma I.15: La synthèse des arylthioindoles.

### Références

- [1] René M, « chimie organique hétérocyclique », avenue du hoggar parc d'activité de courtaboeuf, France ,2003. P17.
- [2] Jahn A. Joule, Keith Mills, « Heterocyclic chemistry », 2010.
- [3] Babichev F. S., Kovtunenکو V. A. Khimiya Izoindola. – Naukova Dumka: Kiev, 1983. – P. 280.
- [4] Kreher, R. and Seubert, J., Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1964, 3, 639 ; *ibid.*, 1966, 5, 967
- [5] Veber, D. F. and Lwowski, W., J. Am. Chem. Soc., 1964, 86, 4152.
- [6] Priestley, G. M. and Warrener, R. N. , Tetrahedron Lett., 1972, 4295 ; Bornstein , J. , Remy , D. E. and Shields, J. E., J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1972, 1149.
- [7] Haddadin , M. J. and Chelhot, N. C., Tetrahedron Lett., 1973, 5185.
- [8] Kreher R. P., Sewarte-Ross G., Vogt G. Untersuchungen zur Chemie von Isoindolen und Isoindoleninen, XXXIX. Reaktionen von 2-Alkyl-4, 5, 6,7-Rn-2H-isoindolen (Rn=tetramethyl, tetrachlor) mit aktivierten C=C-Dienophilen. // Chem Ber. – 1992. – Vol. 125, №1. – P. 183 – 189.
- [9] Wada, M.; Ito, S.; Uno, H.; Murashima, T.; Ono, N.; Urano, T.; Urano, Y. Tetrahedron Lett. 2001, 42, 6711.
- [10] ‘ Isoindoles. White, J. D. and Mann, M. E. Adv. Heterocycl. Chem., 1969, 10, 113 ; ‘ The chemistry of isoindoles ’, Bonnett , R. And North, S. A. *ibid.*, 1982, 29, 341.
- [11] Kreher .R, Kohl. N, and Use. G. , Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1982, 21, 621
- [12] Laws, A. P. and Taylor, R., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 1987, 591.
- [13] Kreher, R. P. and Use, G., Chem. Ber., 1989, 122, 337.
- [14] von Dobeneck , H. , Reinhard , H. , Deubel , H. and Wolkenstein , D. , Chem. Ber., 1969, 102, 1357.
- [15] Theilacker, W. and Kalenda, H., Justus Liebigs Ann. Chem., 1953, 584, 87.



- [16] Wiersum, U. E. and Mijs, W. J., J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1972, 347.
- [17] Berson, J. A., J. Am. Chem. Soc., 1953, 75, 1240.
- [18] Rio, G. and Scholl, M. - J., J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1975, 474.
- [19] Faragher, R. and Gilchrist, T. L., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1976, 336.
- [20] Martin, C., Maillet, P., and Maddaluno, J., Org. Lett., 2000, 2, 923.
- [21] Tobia, D. and Rickborn, B., J. Org. Chem., 1987, 52, 2611.
- [22] Mayer, R., Kleinert, H., Richter, S. and Gewald, K., Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1962, 1, 115.
- [23] Cava, M. P., Pollack, N. M., Mamer, O. A. and Mitchell, M. J., J. Org. Chem., 1971, 36, 3932.
- [24] Advances in the chemistry of phthalocyanines', Lever, A. B. P., Hempstead, M. R., Leznoff, C. C., Liew, W., Melnik, M., Nevin, W. A. and Seymour, P., Pure. Appl. Chem., 1986, 58, 1461.
- [25] Elvidge, J. A. and Linstead, R. P., J. Chem. Soc., 1955, 3536.
- [26] Patrizia Diana\*, Annamaria Martorana, Paola Barraja, Alessandra Montalbano, Anna Carbone, Girolamo Cirrincione « Nucleophilic substitutions in the isoindole series as a valuable tool to synthesize derivatives with antitumor activity » 67,2072-2080,2011 .

# CHAPITRE II

### Introduction

La modélisation moléculaire est un outil destiné aux chercheurs préoccupés par la structure et la réactivité des molécules. La connaissance de la structure des édifices moléculaires permet de comprendre ce qui est réalisé dans une transformation physique, chimique ou biologique [1].

Le développement important au cours de ces dernières années des moyens informatiques (mémoire plus importante, infographie plus conviviale, superordinateurs plus puissants, échange d'information grâce à l'internet, etc.) a permis à la chimie de s'enrichir d'outils informatiques spécialement dédiés à la représentation des molécules. Ainsi, que ce soit avec des superordinateurs ou de simples ordinateurs de bureau, tout chimiste peut aujourd'hui réaliser une étude plus ou moins exhaustive et précise des systèmes moléculaires grâce à la modélisation moléculaire. Autrefois, principalement à cause de la faible puissance des ordinateurs, la modélisation moléculaire ne permettait que l'étude des petits systèmes moléculaires. Aujourd'hui, comme les ordinateurs sont de plus en plus puissants, nous travaillons d'une part sur des systèmes contenant plus d'atomes (molécules de solvant explicite pouvant atteindre des dizaines de milliers d'atomes, grandes surfaces moléculaires, protéines) et d'autre part sur des équations théoriques moins simplifiées. De ce fait, les temps de simulations se sont nettement allongés (de l'ordre de la nanoseconde) et un phénomène de compétition entre la taille des systèmes moléculaires et la puissance des superordinateurs est apparu. La naissance de logiciels plus conviviaux ces dernières années, la parallélisation des ordinateurs, l'apparition de linux (Linus B. Torvald, 1991 ; un système d'exploitation semblable à ceux des superordinateurs mais avec un coût d'achat nettement inférieur) ont apporté une aide significative au développement de la modélisation moléculaire. Contrairement à ses débuts, la modélisation moléculaire est aujourd'hui mieux reconnue [2].

La Modélisation moléculaire se sert pour simuler des systèmes moléculaires des méthodes de calculs théoriques telles que la mécanique (QM) (ab-initio ou semi-empirique), la dynamique moléculaire (DM), la mécanique moléculaire (MM) et, depuis quelques années, l'association QM/MM qui paraît très porteuse [3].

### II.2. Les bases de la chimie quantique

#### II.2.1. Equation de Schrödinger et historique de la chimie quantique

Les travaux effectués au début du vingtième siècle par Planck, Einstein, Bohr, De Broglie, Schrödinger et Heisenberg ont abouti à l'élaboration de la mécanique des microsystèmes. En 1925, grâce aux efforts de W. Heisenberg et E. Schrödinger et de P. Dirac, J. Von Neumann, N. Bohr, M. Born et d'autres, une nouvelle Mécanique a été créée : la Mécanique quantique, qui a permis d'expliquer de nombreuses propriétés physiques, telles que les propriétés chimiques des éléments et la formation des liaisons chimiques. [4]

Comme il va l'être vu, les méthodes de chimie quantique permettent le calcul de la structure électronique de systèmes tels que les atomes, les molécules neutres, les espèces radicalaires, les ions, les clusters d'atomes, les surfaces de solides, etc. Des algorithmes de calculs très précis sont utilisés pour minimiser l'énergie totale en fonction des paramètres structuraux et pour prédire la structure la plus stable des composés étudiés. Les fonctions d'onde ainsi obtenues permettent de calculer des propriétés électriques et magnétiques, de même qu'elles conduisent à l'obtention d'indices de réactivité et d'autres caractéristiques encore. Ces méthodes permettent donc aussi bien l'interprétation de résultats expérimentaux, que la prédiction de propriétés pour les quelles aucune expérience n'a pu encore fournir d'informations.

La chimie quantique consiste en l'utilisation de méthodes basées sur la résolution de l'équation de Schrödinger indépendante du temps. En résolvant l'équation aux valeurs propres et vecteurs propres

$$\mathbf{H} \psi = \psi E \quad (\text{II.1})$$

Où  $\mathbf{H}$  est l'hamiltonien non relativiste,  $E$  l'énergie totale et  $\psi$  la fonction d'onde du système, il sera alors possible de déterminer toutes les informations du système étudié [5,6].

Les propriétés moléculaires qui peuvent être calculées par 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.

Pour un système traité comme étant composé de charges ponctuelles (2n électrons et N noyaux), sans traitement relativiste, l'hamiltonien pour un système à couches fermées est donné par :

H=

$$\sum_{K=1}^{2n} \frac{\hbar^2}{2m_e} \cdot \nabla_K^2 - \sum_{K=1}^{2n} \sum_{A=1}^N \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \cdot \frac{Z_A}{r_{KA}} + \sum_{K=1}^{2n} \sum_{l>K}^{2n} \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{Kl}} - \sum_{A=1}^N \frac{\hbar^2}{2M_A} \cdot \nabla_A^2 + \sum_{A=1}^N \sum_{B>A}^N \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \cdot \quad (\text{II.2})$$

$\hbar$  est la constante de Planck  $h$  divisée par  $2\pi$ ,  $m$  est la masse de l'électron,  $e$  est la charge de l'électron,  $M_A$  est la masse du noyau A,  $r_{kA}$  est la distance entre l'électron  $k$  et le noyau A,  $R_{AB}$  est la distance entre les noyaux de l'atome A et de l'atome B dont les charges nucléaires sont respectivement  $Z_A$  et  $Z_B$ .  $\nabla_K^2$  est le laplace en du K électron défini de la manière suivante :

$$\nabla_K^2 = \frac{\delta^2}{\delta x_K^2} + \frac{\delta^2}{\delta y_K^2} + \frac{\delta^2}{\delta z_K^2} \quad (\text{II.3})$$

Ce hamiltonien ne prend pas en considération les interactions entrées électrons et des champs extérieurs au système (par exemple RPE) ou entrées électrons et les spins nucléaires (par exemple RMN); elle est indépendante du temps.

On constate que l'équation de Schrödinger, basée sur ce hamiltonien, est difficilement applicable à des molécules polyatomiques ; on doit donc introduire des approximations telles que l'approximation de Born-Oppenheimer et l'approximation orbitale pour la résoudre.

On utilisera par la suite les notations en unité atomiques. Dans ce système d'unités  $m_e = 1$  ;  $\hbar = 1$ ,  $e = 1$  et  $4\pi\epsilon_0 = 1$ . On assumera d'autre part que le système étudié est à couches fermées.

Grâce à l'utilisation des unités atomiques, l'hamiltonien se simplifie sous la forme [7]:

$$H = - \sum_{K=1}^{2n} \frac{1}{2} \nabla_K^2 - \sum_{K=1}^{2n} \sum_{A=1}^N \frac{Z_A}{r_{KA}} + \sum_{K=1}^{2n} \sum_{l>K}^{2n} \frac{1}{r_{kl}} - \sum_{A=1}^N \frac{1}{2M_A} \nabla_A^2 + \sum_{A=1}^N \sum_{B>A}^N \frac{Z_A \cdot Z_B}{R_{AB}} \quad (\text{II.4})$$

### II.2.2.1. L'approximation de 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.

Cette approximation est basée sur le fait que les électrons se déplacent beaucoup plus rapidement que les noyaux, ce 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 [8].

En d'autres termes, pour une conformation R donnée des noyaux, seule la contribution électronique  $\mathcal{E}(R)$  à l'énergie totale E est nécessaire pour connaître les propriétés du système. Cela revient donc à résoudre deux équations du type Schrödinger, l'une pour la partie nucléaire et l'autre pour la partie électronique. La fonction d'onde du système, solution de l'équation de Schrödinger dans l'approximation de Born et Oppenheimer, peut donc s'écrire sous la forme d'un produit de deux fonctions :

$$\Psi(r, R) = \Psi_R(r) \cdot \Phi(R) \quad (\text{II.5})$$

Où  $\Phi(R)$  est la fonction d'onde nucléaire,  $\Psi_R(r)$  est la fonction d'onde électronique correspondant à un jeu de positions R des noyaux figés, r et R étant respectivement les positions des électrons et des noyaux. En écrivant l'hamiltonien H sous la forme :

$$H = -\frac{1}{2} \sum_{A=1}^N \frac{1}{\mathcal{M}_A} \nabla_{RA}^2 + \sum_{A=1}^N \sum_{B>A}^N \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} - \frac{1}{2} \sum_{K=1}^{2n} \nabla_K^2 + V(r, R)$$

**(II.6)**

Où  $V(r, R)$  est un potentiel dépendant de la position des électrons et des noyaux, on fait apparaître un opérateur électronique  $H_e(r; R)$  de la forme:

$$H_e(r, R) = -\frac{1}{2} \sum_{k=1}^{2n} \nabla_K^2 + V(r, R)$$

**(II.7)**

On peut montrer, moyennant certaines approximations, que si l'on remplace l'expression (2) dans l'équation de Schrödinger, on obtient :

$$H_e(r, R)\psi_e(r, R) = \sum (R)\psi_e(r, R)$$

**(II.8)**

Qui représente l'énergie Born-Oppenheimer du système en fonction des positions  $R$  des noyaux immobiles Born et Oppenheimer ont aussi montré que le mouvement des atomes est régi par une équation de type Schrödinger où le potentiel dépend de l'énergie électronique évaluée par l'équation:

$$\left[ -\frac{1}{2} \sum_{A=1}^N \frac{1}{\mathcal{M}_A} \nabla_{RA}^2 + U(R) \right] \phi(R) = E_N \phi(R)$$

**(II.9)**

$U(R)$  joue donc le rôle d'une énergie potentiel le pour le mouvement des noyaux.

L'ensemble des conformations  $R$  des atomes permet alors de construire une surface d'énergie potentiel le appelée « surface de Born-Oppenheimer(BO) ». Il s'agira d'une fonction à  $3N-6$  variables ( $3N-5$  pour les molécules linaires) dont les minima correspondent aux géométries stables de la molécule. Au minimum de plus basse énergie

correspond la géométrie à l'équilibre de la molécule. La détermination de  $U(\mathbf{R})$  et de ses dérivées première et seconde permet de localiser des points stationnaires sur la surface de BO et, par conséquent, d'élaborer des chemins réactionnels. Elle donne aussi accès aux constantes de force des molécules et donc aux fréquences de vibrations, de même que peuvent être calculées des propriétés telles que le moment dipolaire, la polarisabilité, etc.

Pour la résolution de la partie électronique, en considérant que le comportement des électrons n'est pratiquement pas modifié par les faibles déplacements des noyaux que l'on suppose comme étant figés dans leur position instantanée, l'hamiltonien dans l'approximation de Born-Oppenheimer se limite aux composantes électroniques seules :

$$H_e = - \sum_{K=1}^{2n} \frac{1}{2} \nabla_K^2 - \sum_{k=1}^{2n} \sum_{A=1}^N \frac{Z_A}{r_{KA}} + \sum_{k=1}^{2n} \sum_{l>K}^{2n} \frac{1}{r_{kl}}$$

(II.10)

On remarque cependant que le dernier terme  $\sum_{K=1}^{2n} \sum_{l>K}^{2n} \frac{1}{r_{kl}}$  est un opérateur biélectronique alors que les deux premiers sont monoélectroniques, ce qui pose une difficulté ultérieure pour le traitement de la fonction  $\Psi_\Theta$ .

### II.2.2.2. L'approximation orbitale

La fonction d'onde électronique  $\Psi_\Theta$  (que nous désignerons dorénavant uniquement par la lettre) est une fonction des coordonnées de tous les électrons du système. Si  $2n$  est le nombre d'électrons ( $2n$  est choisi ici par commodité),  $\Psi$  est une fonction à  $(2n)$  variables que l'on note communément  $\Psi(1, 2, \dots, 2n)$ .

L'approximation orbitale, introduite par Hartree en 1928 [9], consiste à découpler les  $2n$  électrons en développant la fonction  $(1, 2, \dots, 2n)$  en un produit de  $2n$  fonctions monoélectroniques, de sorte que :

$$\psi(1, 2, \dots, 2n) = \prod_{i=1}^{2n} \phi_i(i)$$

(II.11)

où l'indice  $i$  désigne l'orbitale  $i$



Cette situation correspond physiquement à un modèle de particules indépendantes dans le quel chaque électron se déplace dans un champ moyen créé par les noyaux et la densité électronique moyenne des autres électrons. Cela signifie que chaque électron ressent les autres en moyenne, ce qui constitue naturellement une approximation.

La fonction d'onde n'a cependant pas de terme décrivant le spin car celui-ci est absent de l'hamiltonien électronique. Pour décrire complètement la distribution des électrons, la coordonnée de spins doit donc être introduite, et celle-ci prendra les valeurs  $+1/2$  ou  $-1/2$ . Le spin est une propriété intrinsèque de l'électron, de nature purement quantique, et n'a donc pas d'équivalent en mécanique classique. La fonction d'onde de spin pour le spin aligné le long de l'axe (+) z sera  $\alpha(s)$  et celle pour le spin aligné le long de (-) z sera  $\beta(s)$ .

La fonction d'onde électronique est donc composée d'une partie spatiale, l'orbitale, et d'une partie de spin. La fonction  $\phi$  est ce que l'on appelle une spin-orbitale et on l'écrit :

$$\phi(r, s) = x(r)\eta(s) \tag{II.12}$$

où r et s sont les coordonnées d'espace et de spin, respectivement. Pour un système à 2n électrons la fonction d'onde polyélectronique la plus simple s'écrira donc sous la forme d'un produit de spin-orbitales supposées normalisées :

$$\Psi = \phi_1(1) \cdot \phi_2(2) \cdot \phi_3(3) \dots \dots \dots \phi_{2n}(2n) \tag{II.13}$$

La fonction d'onde représentée par l'équation ci-dessus n'est cependant pas encore complète, car elle ne prend pas en compte l'indiscernabilité des électrons, ni le principe d'exclusion de Pauli [10]. Ce lui-ci a montré que pour les fermions (particules à spin $1/2$ ), une spin-orbitale doit être antisymétrique par rapport à la permutation impaire des coordonnées d'espace et de spin. En permutant deux électrons il vient, par exemple :

$$\Psi(1,2,3, \dots, K, \dots, 2n) = -\Psi(1, K, \dots, 2, \dots, 2n)$$

**(II.14)**

Une telle fonction obéit au principe d'exclusion de Pauli qui impose à deux électrons de ne pas pouvoir occuper la même spin-orbitale, ainsi qu'à l'indiscernabilité des électrons. Or, dans la formulation de Hartree de la fonction d'onde, cela n'est pas le cas, car l'électron  $i$  occupe précisément la spin-orbitale  $i$ . Hartree et Fock ont généralisé ce concept en montrant que le principe d'exclusion de Pauli est respecté si l'on écrit la fonction d'onde sous la forme d'un déterminant construit à partir de  $n$  spin-orbitales [11] ; on obtient alors ce qui est connu sous le nom de « déterminant de Slater »

## **II.3. Représentation des méthodes de calculs**

### **II.3.1. Mécanique moléculaire**

Les techniques de modélisation basées sur la mécanique quantique souffrent d'un inconvénient majeur : elles sont très coûteuses en termes de temps de calcul et ne sont dès lors applicables qu'à des systèmes moléculaires de taille restreinte. Au final, le temps nécessaire au traitement d'un système par les méthodes ab-initio est environ proportionnel à la quatrième puissance du nombre d'électrons qu'il contient.

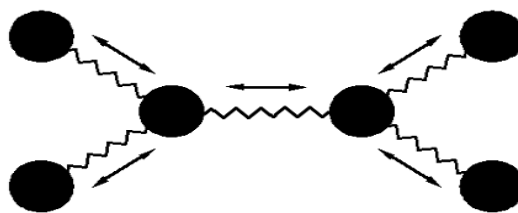
Par contre, la mécanique moléculaire [12] considère l'énergie d'un système uniquement en fonction de ses positions atomiques. Cette approximation repose elle aussi sur les travaux de Born et Oppenheimer. En effet, l'approximation de Born Oppenheimer, en découplant les mouvements des noyaux et des électrons d'une molécule, postule que ces derniers peuvent s'adapter de manière quasi instantanée à la position des noyaux qui sont donc implicitement traités. Le fait d'ignorer les mouvements des électrons épargne ainsi un temps de calcul considérable.

L'expression "Mécanique moléculaire" désigne actuellement une méthode de calcul largement utilisée qui permet, a priori, d'obtenir des résultats de géométries et d'énergies moléculaires en se basant sur la mécanique classique. L'idée générale de cette méthode a été développée depuis 1930 par Andrews [13], où les forces régissant les interactions entre atomes liés et non liés ont une forme simple, facilement calculable. Ensuite, Westheimer en 1956 [14] grâce au développement des ordinateurs

accomplis avec succès les premiers calculs par mécanique moléculaire, puis d'importants développements ont été apportés entre autres par Hendrikson [15], Schleyer [16] et Allinger [17]. Le concept est apparu, à un moment où la théorie quantique de la liaison chimique était déjà reconnue depuis longtemps, et où les premiers calculs quantiques de molécules organiques par ordinateurs étaient réalisés. C'est que la MM n'est pas une méthode de chimiste théoricien mais a été mise au point par la communauté des spectroscopistes, à un moment où il devenait admis que la fréquence d'absorption IR pouvait correspondre à la vibration d'une liaison particulière, d'une molécule à l'autre [18]. La mécanique moléculaire (MM), appelée parfois "calcul par champ de force empirique" [19], qui est un outil informatique mis à la disposition du chimiste pour étudier la structure 3D des molécules et les propriétés physico-chimiques associées. C'est une méthode non quantique résultante de l'ajustement de résultats expérimentaux sur des fonctions mathématiques simples [20]. En particulier, la mécanique moléculaire permet d'étude d'une gamme étendue de propriétés en décrivant l'énergie d'une somme d'une série de contributions rendant compte des interactions intra et intermoléculaire. Pour chacune des contributions, des pénalités énergétiques sont appliquées lorsqu'une variable (par exemple, une longueur de liaison ou un angle de valence), s'écarte de sa valeur de référence. Ces variables du calcul sont alors les coordonnées internes du système :

Longueur de liaison, angle de valence, angle dièdre et distance entre atomes non liés. Chaque coordonnée est définie par la disposition des atomes, et chaque fonction énergétique qui détermine la contribution d'un écart dépend d'une distance ou d'un angle. Un calcul MM aboutit à une disposition des atomes tels que la somme de toutes les contributions énergétiques est minimisée ; ses résultats concernent surtout la géométrie et l'énergie du système.

La MM est une méthode empirique où les atomes (noyaux) sont représentés par des masses ou des sphères, et les liaisons par des ressorts de différentes forces (figure 1). Les valeurs de ces forces proviennent de données expérimentales de spectroscopie vibrationnelle, de données de diffraction des RX ou de valeurs obtenues par les méthodes ab initio. Le calcul de l'ensemble de ces forces, selon les règles établies pour les oscillateurs harmoniques, permet d'obtenir l'énergie moléculaire et de déterminer la structure tridimensionnelle. Aujourd'hui, la MM est utilisé pour interpréter les données de RMN.



**Figure II.1** : Représentation mécanique d'une structure moléculaire

L'avantage principal de la MM par rapport aux autres méthodes est la rapidité des calculs. Ceci est dû à une simplification des équations du champ de force ; il est donc possible de traiter des systèmes moléculaires très grands. En revanche, cette méthode ne prend pas en compte la structure électronique moléculaire. Il est donc impossible d'étudier des systèmes dans lesquels les effets électroniques sont prédominants.

L'idée directrice de cette méthode est d'établir, par le choix des fonctions énergétiques et des paramètres qu'elles contiennent, un modèle mathématique, le «champ de force», qui représente aussi bien que possible les variations de l'énergie potentielle avec la géométrie moléculaire. Ce modèle dépend étroitement des propriétés expérimentales retenues, selon que l'on cherche à calculer la géométrie, la chaleur de formation, les fréquences vibrationnelles ou, même, la réactivité d'une entité moléculaire. Par conséquent, les solutions proposées par divers auteurs dont les objectifs diffèrent, ne sont pas convergentes bien que la méthodologie soit la même. Ainsi, il n'existe pas encore de modèle unique permettant de simuler tous les aspects du comportement moléculaire, mais un ensemble de modèles.

### **II.3.1.1. Champ de force :**

Le champ de force est une expression que la mécanique moléculaire a empruntée à la spectroscopie vibrationnelle, en modifiant légèrement sa signification [21]. Sous ce terme sont en fait regroupés deux éléments : d'une part l'expression des différentes fonctions contribuant au calcul énergétique et d'autre part les valeurs des différentes constantes paramétrant ces fonctions. Ces paramètres sont identifiés à partir de données expérimentales (IR, micro-onde...) ou évalués théoriquement. L'énergie totale du système est donc une énergie potentielle multidimensionnelle décrivant les interactions intramoléculaires ou interactions liantes (impliquant des

atomes reliés par des liaisons explicites) et les interactions intermoléculaires ou interactions non liantes (impliquant des atomes non liés directement par des liaisons explicites) :

$$E_{Totale} = E_{Intermoléculaire} + E_{Intramoléculaire}$$

(II.15)

Par conséquent, le champ de force est un modèle du système réel que l'on veut étudier. De sa qualité descriptive dépend la qualité du résultat des simulations numériques par comparaison avec les valeurs expérimentales. L'amélioration des champs de forces, modèles de système réel, représente un enjeu majeur pour le succès des techniques de la simulation moléculaire à prédire avec précision les propriétés et le comportement de systèmes toujours plus nombreux et plus complexes. La portée d'une interaction intermoléculaire qui concerne surtout les interactions non-liantes est déterminée par l'exposant de la distance entre les particules concernées : un potentiel en  $1/r$  comme le potentiel de coulomb générera une force en  $1/r^2$  qui sera ressentie beaucoup plus loin (portée jusqu'à 25Å) qu'un potentiel en  $1/r^6$  comme le terme dispersif du potentiel de Lennard-Jones (portée de 1 à 5Å).

### II.3.1.2 - Champ de force en mécanique moléculaire

L'énergie potentielle est généralement baptisée l'énergie stérique. On peut écrire :

$$E_{MM} = E(r) + E(\theta) + E(\phi) + E(d)$$

(II.16)

Où  $E(r)$  par exemple englobe toutes les contributions énergétiques dues à la modification des longueurs de liaison,  $E(\theta)$  celles dues à la modification des angles de valence etc...., ces contributions sont déterminées par des fonctions qu'il reste à choisir.

En MM l'expression "champ de force" recouvre l'ensemble de ces fonctions, ainsi que pour chaque type d'atome les valeurs des paramètres qu'elles contiennent. Ainsi par exemple comme dans un champ de force de valence du type harmonique en

spectroscopie vibrationnelle, les fonctions représentant les contributions dues à une élongation de liaison ou une déformation d'angle de valence seront du type :

$$E(r) = 1/2 K_r (r - r_0)^2 \quad (\text{II.17})$$

$$E(\theta) = 1/2 K_\theta (\theta - \theta_0)^2 \quad (\text{II.18})$$

La plupart des champs de force en MM contiennent un terme croisé qui implique deux longueurs de liaison et l'angle contenu entre elles. Ce terme croisé rend compte d'un phénomène bien connu ; lorsqu'un angle de valence est anormalement faible on constate que les longueurs des liaisons associées sont anormalement élevées. Les champs de force, les plus utilisées actuellement en MM sont du type champ de force de valence généralisé. Par exemple dans le champ de force MM2 d'Allinger [22] "l'énergie stérique" s'écrit :

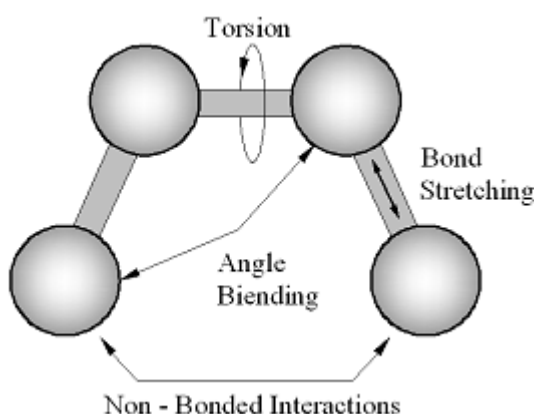
$$E_{\text{MM}} = E(r) + E(\theta) + E(r, \theta) + E(d) + E(\phi) + E(D) \quad (\text{II.19})$$

Les termes  $E(r)$  et  $E(\theta)$  de l'équation (5) ont déjà été définis de même que le terme  $E(r, \theta)$  qui représente l'influence d'un angle de valence anormalement faible sur les longueurs des liaisons définissant cet angle (ce terme est désigné par "Stretch-bend" par Allinger),  $E(\phi)$  représente les contributions des torsions autour des liaisons,  $E(d)$  représente les contributions des interactions de Van der Waals entre atomes non liés et enfin  $E(D)$  représente les contributions des interactions dipôle-dipôle, dipôle-charge, charge-charge. Bien que certaines des fonctions définissant un champ de force en MM soient analogues aux fonctions d'un champ de force en spectroscopie vibrationnelle (équations 3, 4), il est important de remarquer que les paramètres qu'elles contiennent ne sont pas caractéristiques d'une molécule mais d'un champ de force, ainsi  $K_r$  et  $K_\theta$  sont des constantes de force, de même  $r_0$  et  $\theta_0$  correspondent à des valeurs qui ont été fixées de façon à ce que le champ de force dans lequel elles sont

incluses, donne les meilleurs résultats possibles dans le calcul des géométries d'un large ensemble de molécules.

### II.3.1.2.1 -Forme des fonctions énergétiques dans un champ de force en mécanique moléculaire

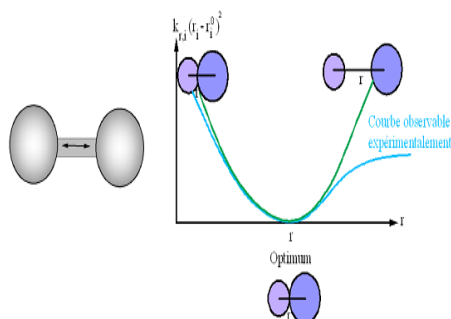
Les interactions entre atomes liés correspondent à des énergies de déformation des liaisons, des angles de valences, des angles dièdres propres et impropres (hors du plan). Les interactions entre atomes non liés représentées par énergie de Van der Waals, électrostatiques ainsi que par les liaisons hydrogènes quelques fois. Les paramètres géométriques utilisés dans la description de la forme des fonctions énergétiques sont représentés sur la figure 2.



**Figure II.2 :** Interactions intramoléculaires entre atome liés et non liés

- Energie d'interaction entre atomes liés :

#### -Elongation de liaison



**Figure II.3 :** Energie de déformation des liaisons

La variation d'énergie potentielle résultante de l'élongation des liaisons a la forme d'une fonction de Hooke :

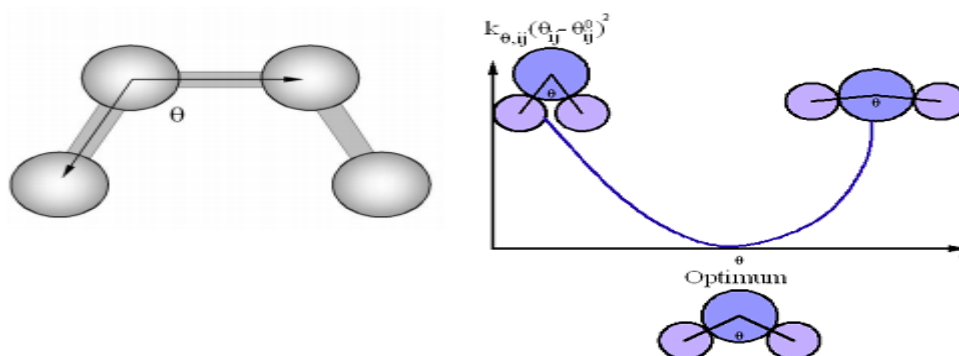
$$E_{r_i} = 1/2 \sum_i K_{r,i} (r_i - r_i^0)^2 \quad (\text{II.20})$$

$K_{r,i}$  et  $r_i^0$  représentent les paramètres du champ de force.

$K_{r,i}$  : est une constante dérivé de l'analyse vibrationnelle (IR, Raman,...). Elle dépend de la nature des atomes.

$r_i^0$  : longueur de liaison au repos ; déterminée à partir des données expérimentales (Cristallographie, RMN,...). Elle est la longueur de référence de liaison, dans un champ de force donné.

**- Déformation d'angle de valence**



**Figure II.4 :** Energie de déformation des angles de valence.

$$E_{\theta} = 1/2 \sum_{ij} K_{\theta ij} (\theta_{ij} - \theta_{ij}^0)^2 \quad (\text{II.21})$$

Cette expression détermine la quantité d'énergie impliquée par les variations angulaires entre deux liaisons contiguës à partir d'un angle de liaison à l'équilibre

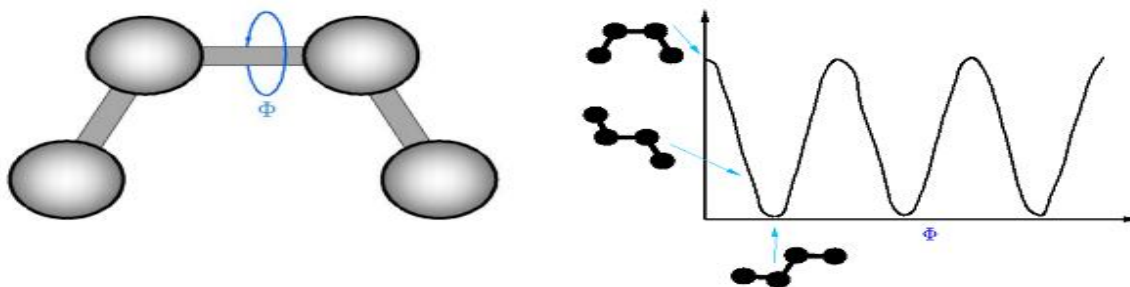
$\theta_{ij}^0$  qui est une valeur expérimentale déterminée par une étude cristallographique.

$\theta_{ij}$  : angle de liaison entre trois atomes.



$K_{\phi,ij}$  : est une constante de force déterminée à partir de données spectroscopiques, elle dépend de la nature des atomes et de l'état d'hybridation de l'atome central.

**- Energie de torsion**



**Figure II.5** : Energies de torsion.

La torsion des angles dièdres pour 4 atomes coplanaires est décrite par une fonction périodique développée en série de Fourier :

$$E_{\phi} = 1/2 \sum_i K_{\phi_i} [1 + \cos(n\phi_i - \phi_i^0)] \quad (\text{II.22})$$

Cette expression traduit la modification de l'énergie lors de la rotation d'une molécule autour d'une liaison.

$K_{\phi_i}$  est la constante de force qui détermine la hauteur des barrières énergétiques rencontrées lors de la rotation autour de l'angle dièdre  $\phi_i$

$n$  : est le nombre de barrières rencontrées lors d'un tour complet ( $n=1, 2, 3, \dots$ ).

- $\phi_i^0$  : angle dièdre à la position d'équilibre

$\phi_i$  : Angle de torsion.

$K_{\phi_i}$ ,  $\phi_i^0$  : et  $n$  sont déterminés à partir d'études d'équilibres conformationnels et de données cristallographiques.

La combinaison des fonctions de liaison, d'angle de valence et de torsion s'appelle le champ de force de valence.

### - Energie d'angle dièdre impropre

Ce terme permet de décrire les déformations hors du plan de certains atomes qui ne peuvent pas être décrits par les angles dièdres classiques.

$$E_{\text{inp}} = \sum_i K_{\varphi_i} (\varphi_i - \varphi_i^0)^2 \quad (\text{II.23})$$

$\varphi_i$ : angle entre deux plans

$\varphi_i^0$ : est déterminée à partir des données cristallographiques.

### • Energie d'interaction entre atomes non liés :

Les interactions entre atomes non liés sont responsables de l'encombrement stérique qui joue un rôle important dans la géométrie d'une molécule. En dehors des interactions 1-3, la spectroscopie vibrationnelle ignore les interactions entre atomes non liés. Pour qu'un champ de force soit transférable d'une molécule à une autre, la MM tient compte des interactions entre atomes plus éloignés c'est-à-dire séparés par un nombre de liaisons supérieur à deux.

### - Energie d'interaction de Van der Waals

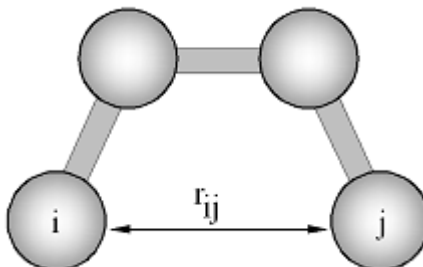


Figure II.6 : Energies d'interaction de VDW.

Entre deux atomes neutres  $i$  et  $j$ , les interactions entre dipôles fluctuants son origine d'une énergie attractive qui varie en  $-1/r_{ij}$ . Cette énergie est encore appelée énergie de dispersion de London dans la mesure où son expression fait intervenir l'indice de réfraction du milieu. Sous une forme abrégée on écrit :

$$E_{\text{disp}} = -C_{ij}/r_{ij}^6 \quad (\text{II.24})$$

Les coefficients  $C_{ij}$  sont établis pour les différentes paires d'atomes présents dans la molécule. Leur valeur peut varier suivant les auteurs et poser donc des problèmes de paramétrisation qu'il faut garder en mémoire dans le calcul d'énergie. A ce terme attractif en  $-1/r_{ij}$ , on associe un terme répulsif en  $D_{ij}/r_{ij}$  traduisant le recouvrement des nuages électroniques à courtes distances. L'ensemble représente l'énergie de Van der Waals.

### Potentiel de Lennard-Jones

$$E_{\text{Vdw}} = \sum_{ij} [A_{ij} (r_{ij}^0/r_{ij})^{12} - B_{ij} (r_{ij}^0/r_{ij})^6] \quad (\text{II.25})$$

$r_{ij}$ : distance séparant les deux atomes non liés  $i$  et  $j$ .

$r_{ij}^0$ : somme des rayons de Van der Waals des deux atomes  $i$  et  $j$ .

$A_{ij}$  et  $B_{ij}$ : constante de Van der Waals.

$r^{-6}$ : terme attractif.

$r^{-12}$ : terme répulsif.

### Potentiel de Buckingham

$$E_{\text{Vdw}} = \sum_{ij} E_{ij} [A_{ij} \exp(-B_{ij} (1 - r_{ij}/r_i^0 + r_j^0)) - C_{ij} [r_j^0 + r_j^0/r_{ij}]^6] \quad (\text{II.26})$$

$A_{ij}$ ,  $B_{ij}$ ,  $C_{ij}$ : constantes universelles.

$E_{ij}$ ,  $r_i^0$ ,  $r_j^0$ : paramètres dépendant du type d'atomes considérés.

$r_{ij}$ : distance séparant deux atomes.

La fonction de Lennard Jones dite couramment potentiel 6-12 est la plus souvent utilisée dans les programmes de modélisation moléculaire. On peut préférer la fonction de Buckingham pour des molécules larges.

### - Energie d'interaction électrostatique

La molécule est décrite par des charges ponctuelles  $q_{ij}$  centrées sur les atomes. Ces charges sont généralement déterminées par des calculs ab-initio ou semi empiriques.

$$E_{\text{elec}} = \sum_{ij} q_i q_j / \epsilon_{ij} r_{ij} \quad (\text{II.27})$$

$q_i$  et  $q_j$ : sont les charges partielles des atomes  $i$  et  $j$ .

$r_{ij}$ : distance séparant deux atomes  $i$  et  $j$ .

$\epsilon_{ij}$ : constante diélectrique comptant dans l'atténuation de l'interaction électrostatique par l'environnement (solvant ou molécule).

La constante diélectrique prend en général des valeurs comprises entre 2 et 4 (le plus souvent 1.5). Certains programmes considèrent  $\epsilon_{ij}$  comme variant avec  $1/r_{ij}$ . Elle est en général donnée par  $\epsilon_{ij} = 4\pi\epsilon_0 \epsilon_r$ , avec  $\epsilon_0$  la perméabilité dans le vide et  $\epsilon_r$  la perméabilité dans le milieu.

Le terme électrostatique peut augmenter avec la polarité des liaisons chimiques et peut être particulièrement important, spécialement dans des molécules contenant des hétéroatomes.

### - Energie de liaison hydrogène :

La liaison hydrogène est une interaction d'importance intermédiaire (8 à 20 KJ/mol) entre un hydrogène déficient en électrons et un atome de forte densité électronique portant un doublet d'électrons libres. Le modèle électrostatique, vrai lorsque la distance A-B est grande, n'est pas suffisant pour décrire ces interactions particulières. A plus courte distance, les phénomènes de répulsion et de délocalisation électronique interviennent. Plusieurs types de fonctions d'énergie

potentielle ont été développés pour tenir compte de la directivité de la liaison hydrogène. Actuellement, les fonctions les plus utilisées permettant d'exprimer ces interactions dans des systèmes moléculaires importants sont souvent simplifiées.

La fonction 10-12

$$E_H = A/K_{ij}^{12} - B/r_{ij}^{10} \quad (\text{II.28})$$

La fonction 6-12

$$E_H = \hat{A}/r_{ij}^{12} - \hat{B}/r_{ij}^6 \quad (\text{II.29})$$

A, B, A', B' : coefficients spécifiques des liaisons hydrogène.

$r_{ij}$  : distance séparant entre deux atomes i et j.

Dans certains systèmes fermés, un angle de liaison peut être plus petit que la valeur théorique ce qui se traduit par un étirement des liaisons correspondantes. Par conséquent dans certains champs de force on retrouve des termes croisés c'est -à-dire qu'ils dépendent de l'angle de valence et de la longueur de liaison dans l'expression de l'énergie [23,24] :

$$E_{r\theta} = \frac{1}{2} \sum_{ij} K_{r\theta,ij} (r_i - r_i^0 - r_j^0)(\theta_{ij} - \theta_{ij}^0) \quad (\text{II.30})$$

En conclusion, l'énergie potentielle totale est la somme des différents termes énergétiques cités précédemment :

$$E_T = E_r + E_\theta + E_\phi + E_{vdw} + E_{\text{élec}} \quad (\text{II.31})$$

Cette expression de l'énergie reste pratiquement inchangée dans tous les champs de force, elle ne varie que dans quelques termes tels que  $E(d)$ ,  $E(D)$  et les termes croisés [ 25].

### II.3.1.3-Quelques champs de force

Différents champs de force sont proposés dans la littérature, ils se distinguent les uns des autres par les termes dans le développement de l'expression de l'énergie de la molécule. Chacun a un domaine d'application spécifique de sorte que le choix d'un champ de force dépend des propriétés et de l'application du système que l'on veut étudier.

Type de composé : carbohydrate, complexe métallique.

Environnement : gaz, solution.

Type d'interaction à étudier : liaison hydrogène, ....

De tels champs de force sont apparus en début des années 1970 et continuent à évoluer aujourd'hui.

- **MM2 / MM3 /MM4** : est le premier champ de force développé par Allinger et col. [26]. Il a été conçu au début pour les molécules simples (alcane, alcène, alcyne non conjugués, amines...), mais ses versions améliorées MM3 (1989) [27] et MM4 (1996) [28] lui permet de traiter des molécules organiques de plus en plus complexes.

- **OPLS** : Le programme OPLS (Optimized Potentials for Liquid Simulations), comme l'indique son nom, est conçu pour optimiser le potentiel qui permet la description des propriétés de solvation. Il est écrit par W. L Jorgensen et J. Tirado Rives [29].

- **GROMOS** : (Groningen Molecular Simulation Program Package), est écrit par Van Gunsteren [30] et conçu spécialement pour les biomolécules en milieu aqueux en vue de l'étude des interactions entre les molécules d'eau et les groupements polaires des protéines.

- **CHARM (Bio+)** : Développé par Karplus et col [31], pour le calcul de biomolécules. Son concept est semblable à celui d'AMBER. Bien qu'au début, ce champ de force est conçu pour les acides aminés et les protéines, maintenant il traite d'autres biomolécules.

-**SPASIBA** : (Spectroscopic Potential Algorithm for Simulating biomolecular conformational

Adaptability), élaboré par Gérard Vergoten et col. (1995). Il combine le champ de force spectroscopique modifié de Urey-Bradly-Shimanouchi [32] et le champ de force AMBER [33]. Il permet de trouver les structures, les énergies de conformation et les fréquences vibrationnelles au minimum énergétique d'une molécule [34]

- **Emo** : Le programme EMO (Energy Of Molecule), est développé par B. Blaive [35], il est basé sur le champ de force MM2. Il est articulé autour de trois menus :

Menu 1 : entrée de la molécule à l'aide d'un clavier.

Menu 2 : manipulation géométrique sur la molécule.

Menu 3 : minimisation de l'énergie par mécanique moléculaire.

-**AMBER**: (Assisted Model Building with Energy Refinement), a été écrit par Kollman [33]. Le champ est paramétré pour les protéines et les acides nucléiques (UCSF, 1994). Il a été utilisé pour les polymères et pour d'autres petites molécules. Dans le cadre de ces travaux, nous utiliserons ce champ de force, puisque on va traiter les protéines.

### II.3.1.4-Principes de la minimisation

La mécanique moléculaire a pour but de trouver le minimum de la fonction énergie  $E$ . Pour avoir un minimum global de l'énergie, il serait nécessaire de parcourir tout l'espace des variables indépendantes, ce qui est impossible vu leur nombre important.

Toutes les méthodes de minimisation ne permettent de trouver que des minimums locaux et la surface d'énergie pour un tel nombre de variables est très accidentée. Les structures trouvées par minimisation d'énergie sont donc toujours relativement proches de la structure de départ.

A partir d'une géométrie très approximative, il faut chercher le jeu de coordonnées qui réduit au minimum la somme de toutes les contributions énergétiques dues aux déformations  $3N-2$  coordonnées internes et aux interactions entre atomes non liés.

La minimisation de la fonction énergie s'effectue par une dérivation de l'équation de l'énergie de la molécule par rapport à chacun des degrés de liberté de la molécule, et en cherchant le lieu où les dérivés s'annulent simultanément.

Les différentes méthodes de minimisation les plus utilisées sont :

- La méthode de la plus grande pente appelée «Steepest descent».
- La méthode du gradient conjugué.
- La méthode de Newton Raphson.

Conjugaison des différentes méthodes de minimisation Compte tenu des avantages et limitations de chacune des méthodes de minimisation de l'énergie, celles-ci sont le plus souvent conjuguées afin d'utiliser leur vitesse de convergence et leur précision dans leur domaine d'application.

Ainsi, en mécanique moléculaire, la minimisation d'une structure moléculaire met souvent en œuvre un calcul de type "steepest descent", permettant une convergence rapide vers le minimum énergétique le plus proche, suivi d'un calcul de type Newton-Raphson/Gradient conjugué, permettant une convergence précise vers ce minimum.

### ❖ **Domaine d'application de la mécanique moléculaire :**

On peut diviser l'application de la MM en trois catégories :

- Soit pour obtenir une géométrie à laquelle on attache de l'intérêt. Cette situation se présente lorsque la modélisation guide l'interprétation des résultats provenant des études de structure par rayons X ou par diffraction électronique, ou lorsqu'il s'agit de modéliser une molécule pour les besoins de l'infographie.
- Dans l'interprétation des effets stériques sur la réactivité ou bien de la stabilité relative des isomères en tant qu'énergie stérique ou de tension.
- Quand aucune liaison n'est rompue, ni formée et qu'aucun intermédiaire chargé n'intervient, l'interconversion conformationnelle se prête particulièrement bien à une description par la MM. On peut obtenir grâce à cette analyse des informations structurales sous forme d'un profil énergétique (en fonction d'un angle dièdre par exemple) ou des cartes énergétiques 3D.

En conclusion, on peut dire que la mécanique moléculaire aujourd'hui est à la porte de tous les chercheurs.

La mécanique moléculaire ne peut pas encore rivaliser avec la mécanique quantique dans beaucoup de domaine qui lui sont propre, mais elle reste une



méthode de choix dans l'interprétation de phénomènes sous contrôle stérique et dans le calcul de structure.

La mécanique moléculaire permet de passer en revue de grosses molécules (Produits pharmaceutiques, colorants, etc.) Pour établir des relations entre structure et réactivité et ainsi faire un tri avant de passer au stade expérimental.

La différence du temps de calculs par la mécanique moléculaire par rapport aux autres méthodes quantiques est d'environ de quelque puissance de dix, cette différence augmente en fonction de la taille de la molécule.

### II.3.1.5-Limitation de la mécanique moléculaire

Les limites de la mécanique moléculaire sont tributaires des facteurs suivants :

- la paramétrisation d'un champ de force nécessite une base expérimentale adéquate.
- Contrairement aux méthodes quantiques la MM ne peut pas fournir de renseignement sur des types de molécules qui n'existe pas ou type de déformation ou d'interaction non paramétrée.

La mécanique moléculaire, ne s'applique bien que lorsqu'on étudie des molécules voisines de celles qui ont servi à établir le champ de force. Il est difficile d'avoir un champ de force général et on s'oriente plutôt vers des champs de force spécifique, sur les hydrocarbures conjugués [36], les protéines, les peptides [37] et les polymères,...et

### II.3.2. Dynamique moléculaire

Les premiers pas de la dynamique moléculaire n'ont pu se faire que grâce à l'arrivée des premiers ordinateurs (1957) [38]. Mais les premières réelles simulations ont été faites par Rahman [39], grâce à ses travaux sur la simulation de l'argon liquide en 1964 avec un temps de simulation de  $10^{-11}$  s, puis de l'eau liquide [40] en 1971.

La mécanique moléculaire permet de calculer la position des atomes et des molécules dans leurs états énergétiques minima, à  $0^\circ$  K c'est à dire sans la moindre vibration ni le moindre mouvement.

La dynamique moléculaire tente à simuler le mouvement des atomes et des molécules au cours du temps pour une température supérieure à  $0^\circ$  K. Elle consiste à

étudier la trajectoire d'une molécule en appliquant les lois de la mécanique classique Newtonienne et elle permet de simuler les mouvements intramoléculaires que l'on peut visualiser ensuite en temps réel. Ces mouvements correspondent à des vibrations autour d'un minimum, ou au passage d'un minimum à un autre minimum d'énergie.

### II.3.1.1- Principe :

Chaque atome de la molécule est considéré comme une masse ponctuelle obéissant à la loi d'action de masse dont le mouvement est déterminé par l'ensemble des forces exercées sur lui par les autres atomes en fonction du temps.

$$\vec{F}_i = m_i \vec{a}_i = m_i \frac{d^2 \vec{r}_i(t)}{dt^2} \quad (\text{II.32})$$

$F_i$ : Vecteur force agissant sur l'atome  $i$ .

$M_i$ : masse de l'atome  $i$ .

$a_i$ : Vecteur accélération de l'atome  $i$ .

$r_i$ : La position de l'atome  $i$ .

Grâce aux vitesses et aux positions de chaque atome dans le temps, il est possible d'évaluer les données macroscopiques, comme l'énergie cinétique et la température.

L'énergie cinétique se calcule selon la formule :

$$E_C = \sum_{i=1}^N \frac{|p_i|^2}{2m_i} \quad (\text{II.33})$$

Où  $p_i$  est la quantité de mouvement de l'atome  $i$ .

La température s'obtient à partir de l'énergie cinétique par :

$$E_C = \frac{K_b T}{2} (3N - N_C) \quad (\text{II.34})$$

$K_b$ : constante de Boltzmann

$N_c$ : nombre de contrainte

$3N - N_c$ : nombre totale de degré de liberté.

La force  $F_i$  qui s'exerce sur un atome  $i$  se trouvant en position  $r_i(t)$  est déterminée par dérivation de la fonction potentielle :

$$\vec{F}_i = - \frac{dE}{dr_i(t)} (r_i, \dots \dots r_n) \quad (\text{II.35})$$

$E$  : fonction de l'énergie potentielle totale d'interaction.

$r_i$ : coordonnées cartésiennes de l'atome  $i$ .

Les vitesses de chaque atome sont calculées à partir de la connaissance des accélérations atomiques :

$$\vec{a}_i = \frac{d\vec{v}_i}{dt} \quad (\text{II.36})$$

Et les positions des atomes sont calculées à partir des vitesses atomiques par la relation :

$$\vec{V}_i = \frac{d\vec{r}_i}{dt} \quad (\text{II.37})$$

L'intégration de ces équations se fait en subdivisant la trajectoire en une série d'états séparés par des intervalles de temps très courts dont la longueur définit le pas d'intégration  $\Delta t$ , ce qui conduit à une trajectoire en fonction du temps. Connaissant la vitesse et l'accélération de l'atome  $i$  à l'instant  $t$ , on peut connaître sa position à l'instant  $t + \Delta t$  :

$$r_i(t + \Delta t) = r_i(t) + V_i \Delta t + 1/2 a_i \Delta t^2 \quad (\text{II.38})$$

### II.3.2.2- Mise en œuvre d'un calcul de DM :

Avant de commencer une simulation de DM, il est important d'avoir un modèle de départ proche de la structure réelle.

- ✓ Minimisation par mécanique moléculaire : on part, en général d'une conformation optimisée par la MM.
- ✓ Dynamique moléculaire : en général, un calcul de DM se décompose en trois phases :
  - Thermalisation : il s'agit de chauffer le système pour l'amener à la température souhaitée (généralement 300 K), cette montée en température demande 2 à 10 ps de simulation (2000 à 10000 pas d'intégration).
  - Equilibration : est une phase importante au cours de laquelle, on stabilise la  $T$  du système. Il y a alors un échange important entre l'énergie potentielle et l'énergie cinétique. Cette étape peut durer entre 10 et 20 ps. La température est calculée après chaque étape et ramenée à la  $T$  de référence par la formule :

$$\frac{dT}{dt} = \tau^{-1}(T_0 - T) \quad (\text{II.39})$$

Avec :

$\tau$ : Temps de relaxation, la valeur de  $\tau$  doit être assez petite pour permettre un couplage efficace (généralement égale à 10 fs).

$T_0$ : température de référence.

T : température du système.

- Dynamique ou production : c'est la phase réellement exploitable qui dure en moyenne de 60 à 100 ps. Au cours de cette simulation, les conformations sauvegardées toutes les 0.05 ou 0.1ps.

### II.3.3. Mécanique quantique

La mécanique quantique est le prolongement de la théorie des quanta, issue des travaux de Planck, de leur interprétation par Einstein et de leur application à la théorie atomique par Bohr et Sommerfeld. Elle explique la quantification de certaines grandeurs (énergie, moment cinétique) et fait émerger le principe d'exclusion de Pauli.

La nouvelle conception des particules qui découle de la dualité onde-corpuscule, explicitée dans les travaux de De Broglie (1923) conduit à la mécanique ondulatoire.

Les méthodes de la mécanique quantique, qui font appel à la distribution des électrons répartis en orbitales autour de la molécule, impliquent des temps de calcul souvent élevés qui limitent leur usage à des petites molécules ou nécessitent le recours à de nombreuses approximations. Elles sont particulièrement adaptées au calcul des charges et des potentiels électrostatiques, à l'approche des mécanismes réactionnels ou à la polarisabilité. L'objectif de la mécanique quantique est principalement de déterminer l'énergie et la distribution électronique [41]. Il reprend les travaux de Planck et démontre que la lumière se comporte simultanément comme une onde et un flux de particules. L'effet photoélectrique corrobore ainsi l'hypothèse des quantas énergétiques avancée par Planck quelques années auparavant. Cette dualité onde-corpuscule de la lumière est ensuite généralisée en 1924 par de Broglie à l'ensemble des particules matérielles qui doivent être associées à une onde réelle elle-même reliée à la quantité de mouvement [42]. Cette approche est ensuite généralisée en 1925 par Schrödinger qui introduit alors son équation éponyme [43] :

$$\hat{H} \Psi(\vec{r}, t) = i\hbar \frac{\partial}{\partial t} \Psi(\vec{r}, t) = -\frac{\hbar^2}{2m} \nabla^2 \Psi(\vec{r}, t) + \hat{V}(\vec{r}, t) \Psi(\vec{r}, t)$$

(II.40)

où  $\hat{H}$  est l'hamiltonien dépendant du temps,  $\Psi(\vec{r}, t)$  est la fonction d'onde du système dépendante du temps  $t$  et de la position  $\vec{r}$  de la particule et  $v(\vec{r}, t)$  le potentiel auquel elle est soumise. Dans un grand nombre de cas, l'opérateur d'énergie  $\hat{H}$  ne dépend pas du temps.

$$\left[ -\frac{\hbar^2}{2m} \nabla^2 + \hat{V}(\vec{r}) \right] \Psi(\vec{r}) = E \Psi(\vec{r}) \quad \text{(II.41)}$$

où  $E$  est l'énergie totale du système.

En posant  $-\frac{\hbar^2}{2m} \nabla^2 = \hat{T}$ , l'opérateur énergie cinétique, il vient  $\hat{H} = \hat{T} + \hat{V}$  et on obtient ainsi l'équation de Schrödinger sous sa forme réduite :

$$\hat{H} \Psi(\vec{r}) = E \Psi(\vec{r}) \quad \text{(II.42)}$$

Dans le cas d'un système composé de  $n$  électrons en interaction avec  $N$  noyaux et décrits par la fonction d'onde poly-électronique  $\Psi = \Psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_n)$  d'énergie  $E$ , l'hamiltonien total du système est défini en unités atomiques par :

$$\hat{H} = -\frac{1}{2} \left( \sum_i \nabla_i^2 + \sum_A \frac{\nabla_A^2}{M_A} \right) - \sum_i \sum_A \frac{Z_A}{R_{Ai}} + \sum_{i < j} \frac{1}{r_{ij}} + \sum_{A < B} \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} = \hat{T}_e + \hat{T}_N + \hat{V}_{Ne} + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{NN}$$

(II.43)

I et j indicent les électrons, A et B indicent les noyaux,  $M_A$  et  $Z_A$  sont respectivement la masse et la charge du noyau considéré,  $R_{Ai}$ ,  $r_{ij}$ , et  $R_{AB}$  sont respectivement les distances noyau / électron, électron / électron et noyau / noyau.

$\widehat{T}_e = -\frac{1}{2} \sum_i \nabla_i^2$  est l'opérateur d'énergie cinétique des électrons,

$\widehat{T}_N = -\frac{1}{2} \sum_A \frac{\nabla_A^2}{M_A}$  est l'opérateur d'énergie cinétique des noyaux,

$\widehat{V}_{Ne} = -\sum_i \sum_A \frac{Z_A}{R_{Ai}}$  est l'opérateur d'énergie d'attraction noyaux / électrons,

$\widehat{V}_{ee} = \sum_{i < j} \frac{1}{r_{ij}}$  est l'opérateur d'énergie de répulsion électron / électron et

$\widehat{V}_{NN} = \sum_{A < B} \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}}$  est l'opérateur d'énergie de répulsion noyau / noyau.

L'Equation (II.43) peut ensuite être simplifiée grâce à l'approximation de Born Oppenheimer (BO) qui découple le mouvement des électrons et des noyaux [44]:

$$\Psi \approx \Psi_{BO} = \Psi_{\text{élec}} \times \Psi_{\text{noyaux}} \quad (\text{II.44})$$

En effet, la masse des électrons étant bien plus faibles que celle des protons ( $M_p = 1836m_e$ ), on peut considérer qu'ils se réorganisent instantanément pour une position des noyaux donnée. Ainsi, pour les deux termes de l'Equation II.43 ne dépendant que des noyaux, T peut être négligé et v est constant. On peut alors résoudre l'équation de Schrödinger pour cette position des noyaux.

Les hamiltoniens électronique et nucléaire ainsi obtenus s'écrivent :

$$\widehat{H}_{\text{élec}} = -\frac{1}{2} \sum_i \nabla_i^2 - \sum_i \sum_A \frac{Z_A}{R_{Ai}} + \sum_{i < j} \frac{1}{r_{ij}} = \widehat{T}_e + \widehat{V}_{Ne} + \widehat{V}_{ee}$$

$$(\text{II.45})$$

$$\widehat{H}_{\text{noyaux}} = -\frac{1}{2} \sum_A \frac{\nabla_A^2}{M_A} + \sum_{A < B} \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} = \widehat{T}_N + \widehat{V}_{NN} \approx \widehat{V}_{NN}$$

(II.46)

Malgré ces simplifications, la résolution de cette équation reste extrêmement ardue car pour un système à  $n$  électrons elle dépend de  $3n$  coordonnées d'espace et de  $n$  coordonnées de spin.

### II.3.3.1 La méthode de Hartree-Fock

#### II.3.3.1.1- Principes

En 1927, Hartree propose une méthode permettant de calculer des fonctions d'ondes polyélectroniques approchées en les écrivant sous la forme de produits de fonctions d'ondes monoélectroniques [45]. En 1930, Fock démontre que la méthode de Hartree ne respecte pas le principe d'antisymétrie de la fonction d'onde [46]. En effet, d'après le principe d'exclusion de Pauli, deux électrons ne peuvent pas être simultanément dans le même état quantique.

La méthode de Hartree-Fock [47] permet une résolution approchée de l'équation de Schrödinger d'un système quantique à  $n$  électrons et  $N$  noyaux dans laquelle la fonction d'onde poly-électronique  $\Psi_{\text{HF}}$  est écrite sous la forme d'un déterminant de Slater composé de spin orbitale mono-électronique qui respecte l'antisymétrie de la fonction d'onde :

$$\Psi(X_1, X_2, \dots, X_{2n}) = \frac{1}{\sqrt{2n!}} \begin{vmatrix} \varphi_1(X_1) & \varphi_2(X_1) & \dots & \varphi_{2n}(X_1) \\ \varphi_1(X_2) & \varphi_2(X_2) & \dots & \varphi_{2n}(X_2) \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ \varphi_1(X_{2n}) & \varphi_2(X_{2n}) & \dots & \varphi_{2n}(X_{2n}) \end{vmatrix}$$

(II.47)

Les variables  $x_i$  représentent ici les coordonnées d'espace et de spin.

$\frac{1}{\sqrt{2n!}}$  est le facteur de normalisation ;  $2n$  étant le nombre d'électrons.



On constate que la forme déterminantale de la fonction d'onde respecte le principe de Pauli : l'inversion de deux électrons correspond à la permutation de deux lignes (ou de deux colonnes), ce qui a pour effet de changer le signe du déterminant. Les spin-orbitales  $\phi_i$  doivent, d'autre part, être différentes les unes des autres, car dans le cas contraire, le déterminant (6) s'annule. Le problème consiste dès lors à rechercher les meilleures spin-orbitales conférant l'énergie la plus basse possible au système, conformément au principe variationnel ; ce but est atteint en utilisant la méthode auto-cohérente de Hartree-Fock.

$$\Psi_{HF} = \frac{1}{\sqrt{n!}} \begin{bmatrix} \phi_1(1) & \phi_2(1) & \dots & \phi_n(1) \\ \phi_1(2) & \phi_2(2) & \dots & \phi_n(2) \\ \vdots & & \ddots & \vdots \\ \phi_1(n) & \phi_2(n) & & \phi_n(n) \end{bmatrix} \quad (\text{II.48})$$

Les spinorbitales  $\Phi_i(i)$  sont les solutions de l'équation de Hartree-Fock :

$$\hat{F}\Phi_i(i) = \varepsilon_i\Phi_i(i) \quad (\text{II.49})$$

où  $\hat{F}$  est l'opérateur de Hartree-Fock défini pour un électron par :

$$\hat{F}(1) = \hat{T}_e(1) + \hat{V}_{Ne}(1) + \sum_i \left( \hat{J}_i(1) - \hat{K}_i(1) \right) \quad (\text{II.50})$$

$\hat{J}_i(1) = \int \phi_i^0(2) \frac{1}{|\vec{r}_2 - \vec{r}_1|} \phi_i(2) \overrightarrow{dr}_2$  est l'opérateur coulombien et représente le potentiel moyen créé par les autres électrons.

$\hat{K}_i(1)\phi_j(1) = \phi_i \int \phi_i^0(2) \frac{1}{|\vec{r}_2 - \vec{r}_1|} \phi_j(2) \overrightarrow{dr}_2$  est l'opérateur d'échange défini par son action sur une spinorbitale  $\phi_j$ .

L'Equation (II.50) suggère que l'opérateur de Fock dépend explicitement de ses solutions, la résolution se fait donc de manière itérative. L'opérateur de Fock est mis à

jour à chaque itération en fonction des spinorbitales calculées à l'itération précédente. Le calcul est considéré comme terminé lorsqu'une convergence jugée suffisante (sur l'énergie, la fonction d'onde, ...) est atteinte. Cette méthode itérative est connue sous le nom de méthode du champ auto-cohérent (SCF). Toutefois, la méthode de Hartree-Fock souffre d'un inconvénient majeur : dès lors que la répulsion électronique est moyennée, une partie de la corrélation électronique est négligée.

### II.3.3.2-Méthodes post Hartree-Fock

Afin de pallier ces désavantages, des méthodes, dites post Hartree-Fock, ont été développées. La corrélation y est traitée comme une perturbation de l'hamiltonien de référence. Dans la méthode de Hartree-Fock classique, seules les orbitales occupées sont considérées dans l'expression de la fonction d'onde. En considérant l'ensemble des états excités on obtient un ensemble fini de configurations qui sont fonctions propres de l'opérateur poly-électronique

$\sum F(i)$  différent de l'hamiltonien réel du système par le terme d'interaction électronique. Ces fonctions peuvent ensuite être utilisées pour développer une expression approchée des valeurs propres de l'hamiltonien réel. La fonction d'onde obtenue est différente de  $\psi_{HF}$  mais elle prend en compte la corrélation électronique. Le calcul de cette fonction est appelé interaction de configurations.

Le développement de cette fonction donne, à l'ordre zéro, la somme des énergies des orbitales occupées. Le terme de premier ordre corrige cette énergie et donne l'énergie de Hartree-Fock. Les termes suivants apportent les corrections considérées dans la théorie des perturbations de Møller-Plesset [48] notées MP2, MP3, MP4... en fonction de l'ordre du développement. Néanmoins, le temps nécessaire au calcul de ces termes supplémentaires peut être très important, ces méthodes ne peuvent donc être appliquées qu'à de petits systèmes.

Dans la théorie Coupled-Cluster (CC) [49,50], la fonction d'onde est écrite sous forme d'une « ansatz » exponentielle dont le développement donne une combinaison de déterminants de Slater excités. Selon la précision souhaitée, on considèrera un nombre plus ou moins importants d'excitations. On parlera alors d'excitations simples (S), doubles (D), triples (T) et même quadruples (Q) donnant lieu aux calculs CCSD, CCSD(T), CCSDTQ... De même que précédemment, le temps nécessaire au calcul des termes correspondant aux excitations est très important.

L'interaction de configurations quadratiques (QCI) [51] est une extension de l'interaction de configurations qui corrige les erreurs de cohérence dues à la taille du système. Pratiquement, cela signifie que l'énergie de deux molécules qui n'interagissent pas entre elles sera la somme des énergies de ces deux molécules calculées séparément. De même que précédemment on pourra considérer des excitations de plusieurs ordres : QCISD, QCISD(T)... Les résultats obtenus sont similaires à ceux obtenus avec la méthode Coupled-Cluster.

Ces méthodes post Hartree-Fock sont très performantes, mais demandent des temps de calculs extrêmement importants et ne peuvent donc être raisonnablement utilisées que sur des systèmes ne contenant qu'un nombre restreint d'atomes.

### II.3.3.3- Théorie de la Fonctionnelle de la Densité

#### II.3.3.3.1-Principes

Les bases de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) ont été élaborées en 1927 par Thomas et Fermi qui calculèrent l'énergie d'un atome en représentant son énergie cinétique en fonction de la densité électronique [52]. En 1928, Dirac [53] introduit le terme d'échange prédit par Hartree mais il n'y a toujours aucune prise en compte de la corrélation électronique qui fût finalement ajoutée par Wigner. Dans ce modèle, les  $n$  électrons dépendants de  $3n$  coordonnées d'espace sont remplacés par leur densité  $\rho(\mathbf{r})$  qui ne dépend plus que de 3 variables.

L'état fondamental de ce système est décrit par la fonction d'onde  $\psi_0(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_n)$  qui correspond à une unique densité électronique  $\rho(\vec{r})$ . Cette fonction d'onde, et l'énergie  $E_0$  qui lui sont associée, sont déterminées par la minimisation de l'énergie totale du système.

Le potentiel externe  $\widehat{V}_{\text{ext}}(\vec{r})$  créé par les  $N$  noyaux du système est alors complètement déterminé et fixe donc l'hamiltonien. Ainsi, le nombre d'électron net le potentiel  $\widehat{V}_{\text{ext}}(\vec{r})$  définissent toutes les propriétés de l'état fondamental.

En 1964, Hohenberg et Kohn (HK) [54] légitiment l'utilisation de la densité électronique comme variable en démontrant qu'à un état fondamental non dégénéré sous un potentiel extérieur  $\widehat{V}_{\text{ext}}(\vec{r})$  donné, on ne peut associer qu'une unique densité électronique  $\rho(\vec{r})$ . Ainsi, l'énergie de l'état fondamental peut être définie comme une

fonctionnelle de  $\rho(\vec{r})$ . Ce qui en principe permet de déterminer toutes les propriétés de l'état fondamental.

Cette énergie peut alors s'écrire :

$$E[\rho] = \underbrace{\hat{T}[\rho] + \hat{V}_{ee}[\rho]}_{\hat{F}_{HK}[\rho]} + \int \rho(\vec{r}) \hat{v}_{ext}(\vec{r}) d\vec{r}$$

Le terme  $\hat{F}_{HK}[\rho]$  est indépendant du potentiel externe  $\hat{V}_{ext}(\vec{r})$  et constitue donc la fonctionnelle universelle de la densité  $\rho(\vec{r})$ . Le terme  $\hat{T}[\rho]$  représente l'énergie cinétique des électrons et  $\hat{V}_{Ne}[\rho]$  exprime l'interaction électrons / noyaux. Le potentiel  $\hat{V}_{ee}[\rho]$  peut être décomposé sous la forme d'une somme d'un terme classique de répulsion coulombienne

$J[\rho]$  et un terme non-classique d'échange-corrélation très important mais également très difficile à évaluer.

### II.3.4. Méthode semi-empiriques

Ces méthodes utilisent une approximation de l'énergie d'interaction sous la forme d'une combinaison linéaire de termes empiriques et quantiques. Il s'agit le plus souvent d'une approximation correcte pourtant toutes les forces impliquées dans la formation du complexe ne sont pas additives. Les calculs semi-empiriques sont eux développés sur la même structure générale que les calculs HF, mais certaines parties de l'information sont sujettes à approximation ou même complètement omises, afin de les rendre moins exigeants en termes de temps de calcul.

En particulier, dans le cadre de ces approches, trois types de simplifications sont principalement réalisés :

- Non-considération des électrons de cœur [55], puisqu'ils ne contribuent pas à la réactivité

chimique du système. Ils seront alors considérés avec le noyau au sein d'une fonction paramétrée (ex : méthode de Hückel étendu) ;

- Utilisation d'un jeu réduit de fonctions de base (typiquement STO-3G) ;
- Réduction du nombre d'intégrales bi-électroniques grâce à l'introduction de paramètres empiriques [56].

Dans les différentes méthodes semi-empiriques du type CNDO/2 (Complete Neglect of Differential Overlap), INDO (Intermediate Neglect of Differential Overlap), NDDO (Neglec

of Diatomic Differential Overlap), MNDO (Modified Neglected of Differential Overlap), AM1 (Austin Model 1), PM3 (Paramétric Method 3), seuls les électrons de valence sont pris en considération. Ces méthodes rendent compte des phénomènes de répulsion électron-électron, mais négligent complètement les orbitales de recouvrement orbitalaire [56] dans la procédure SCF [57]. Par ces méthodes, nous avons accès à différentes propriétés moléculaires comme les charges atomiques, les énergies des orbitales (HOMO, LUMO) entre autres, le potentiel d'ionisation, l'enthalpie de formation, la répartition électronique, etc.... [56].

### II.4. Programmes utilisées et matériels

La réalisation de ce mémoire est effectuée au LMCE (Laboratoire de chimie moléculaire et environnement) à l'université de Biskra.

Les calculs des propriétés électroniques et structurales l'isoindole et ses dérivés sont réalisés par la modélisation moléculaire (mécanique moléculaire, Ab-initio, PM3 et QSAR), en utilisant le logiciel HyperChem (8.0.7) et le logiciel Gaussian (09) dans une station (HP Micro-processeur Intel® Xeon® CPU X3430, 4GO DE RAM) Et dans un PC (Compac Micro-processeur Pentium® Dual-Core CPU T4500@ 2G° de RAM).

### Références

- [1] SEGAL.G, « La modélisation moléculaire-Les logiciels : tendances et évolution », Le Technoscope de Bio futur, n ° 34, février1990.
- [2] 48-Van Gunsteren, W ; Berendsen , H .J .C. Angew. Chem. Int. ED. Engl, 29 ,992 .1990
- [3] Lin and Truhlar.D, G .Theor .Chen .ACC, 117 : 185-199,2007 .
- [4] Landau.L et Lifchiz.E, « Mécanique quantique », Editions Mir, moscou, 1967.
- [5] Doucet, J.P.; Weber, J. Computer-aided molecular design: Theory and applications, Academic Press, London, 1996, 266.
- [6] Levine, I.N. Quantum Chemistry, 5<sup>th</sup> edition, 1999, 455.
- [7] Schrödinger, E. Ann. Phys. 1926, 79, 361. (b) Schrödinger, E. Ann. Phys. 1926, 79, 489
- [8] Born, D; Oppenheimer, J.R. Ann. Phys. Rev. 1927, 84, 457.
- [9] Hartree, D.R. Proc. Cambridge Philos.1928, 24, 89. (b) Hartree, D.R. Proc. Cambridge Philos.1928, 24, 426.
- [10] Pauli, W. Phys. Rev. 1940, 58, 719
- [11] Slater, J.C. Phys. Rev.1930, 48, 35. (b) Slater, J.C. Adv. Quantum Chem. 1972, 6, 1
- [12] Bukert. U, Allinger. N.L, Molecular Mechanics, American Chemical Society monograph, , Washington, DC, 1982, 177.
- [13] Andrews. D.H, Phys. Rev. , 1930, 36, 544.
- [14] Westheimer. F.H, “Steric Effects in Organic Chemistry”, Newman, M. S., Wiley. J.E.D, New York, 1956.

- [15] Hendrickson. J.B, J Am. Chem. Soc. , 1961, 83, 4537 ; 1962, 84, 3355 ; 1964, 86, 4854; 1967, 89, 7036
- [16] Williams. J.E, Strang. P.J, P. von R. Schleyer, Ann. Rev. Phys. Chem. , 1968, 19, 531. Engler, E. M. Andose, J. D. Schleyer, P.V.R., J. Am. Chem. Soc.8005 , 1973, 95.
- [17] Allinger. N.L, Adv. Phys. Org. Chem. , 1976.
- [18] Grant. G, Richards. W, Computational Chemistry, Oxford Primers, Oxford, 1995.
- [19] Williams. J.E, P. Strang. J, P. von R. Schleyer, Ann. Rev. Phys. Chem., 1968, 19, 531
- [20] Allinger. N.L, Am. J Chem. Soc. , 1977, 99, 8127.
- [21] Lomas. J.S, L'actualité chimique. La mécanique moléculaire, une méthode non quantique pour le calcul de la structure et de l'énergie d'entité moléculaire, Mai 1986.
- [22] BENHAMED Karima. Thème « CONTRIBUTION A L'ETUDE STRUCTURALE PAR DIFFRACTION DES RX ET PAR MODELISATION MOLECULAIRE DU COMPLEXE DE Ni(II) DERIVE DE CINNAMALDEHYD THIOSEMICARBAZONE »  
UNIVERSITE ABOU-BEKR BELKAÏD DE TLEMCCEN FACULTE DES SCIENCES  
DEPARTEMENT DE CHIMIE MEMOIRE POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE  
MAGISTEREN CHIMIE PHYSIQUE OPTION : CHIMIE THEORIQUE ET  
MODELISATION MOLECULAIRE, 2010, 118.
- [23] Fan Bo-tao and Zhang Rui-sheng, Introduction to Computer Chemistry,  
Lanzhou University Press, 1999.
- [24] Thèse de Ph. D. de B. Stawarz (Orléans) 1990.
- [25] Hagler .A.T et Moulton .J, Nature, 1978,272, 222.
- [26] Frankie Tristram, Viviane Durier, Gérard Vergoten, Journal of Molecular

Structure., 1996 ; 378, 249-256.

[27] Rahman. A, Stillinger. F.H, J. Chem. Phys., 1971, 5, 3336.

[28] Allinger L.N, K. Chen, J-H. Lii, J. Comp. Chem., 1996, 17, 642.

[29] Jorgensen. W.L, Rives. J.T, J. Am. Chem. Soc., 1988, 110, 1657.

[30] Van Gusten. W.F, Karplus. M, Macromolecules, 1982, 15, 1528.

[31] Brooks .B.R, Bruccoleri. R.E, B. D. Ofalson, D. J. States, S. Swaminathan & M. Karplus, J. Comp. Chem. , 1983, 4, 187.

[32] Shimanouchi.T, Pure Appl. Chem. , 1963, 7,131.

[33] Weiner S.J, Kollman. P.A, Nguyent. T, D. A. Case, J. Comput .Chem. , 1986, 7, 230.

[34] Tristram. F, Durier. V, Vergoton. G, J. Mol. Struct. , 1996, 378, 249-256.

[35] Modilisation moléculaire chapitre 3.

[36] Allinger. N.L, F. Li and L. Yan, J. Am. Chem. Soc. , 1990, 117, 868.

[37] Schiller. P.W et Goodman. M, Biopolymers, 1990, 29, 179.

[38] Alder. B.J, Wainwright. T.E, J. Chem. Phys, 27, 1208. 1957.

[39] Rahman. A, Phys. Rev, 136, A 405. 1964.

[40] Rahman. A, Stillinger. F.H, J. Chem. Phys., 5, 3336, 1971.

[41] Dugas. H, Principes de base en modélisation moléculaire, Aspects théoriques et pratiques, Chapitre 3 introduction aux méthodes de minimisation d'énergie ,quatrième édition, Librairie de l'Université de Montréal, 1996.

[42] L. de Broglie, Thèse de la Faculté des Sciences de Paris, 1924.

[43] Schrödinger .E, Ann. Physik 79, 1926, 361-376.

[44] Born. M, Oppenheimer. J.R, Ann. Physik 84, 1927, 457-484.

[45] Hartree. D.R, Proc. Camb. Phil. Soc. 24, 1928, 89 ; ibid 24, 1928, 111.



- [46] Fock. V, Physik. Z. 61, 1930, 126-148.
- [47] Rivail. J.L, Eléments de chimie quantique à l'usage des chimistes, 2<sup>ème</sup> éd., CNRS Edition 1999.
- [48] Møller. C, Plesset. M.S, Phys. Rev. 46, 1934, 618-622.
- [49] Pople. J.A, Krishnan. R, Schlegel. H.B, Binkley. J.S, Int.J. Quant. Chem. 14, 1978, 545-560.
- [50] Bartlett.R.J, Purvis. G.D, Int. J. Quant. Chem. 14, 1978,561-581.
- [51] Pople. J.A, Head-Gordon.M, Raghavachari. K, J. Chem. Phys. 15, 1987,5968-5975.
- [52] (a)Thomas. L.H, Proc. Camb. Phil. Soc. 23, 1927, 542. (b) E. Fermi, Z. Physik 48, 1928, 73-79.
- [53] P. A. M. Dirac, Proc. Roy. Soc. London A117 ,1928 610-624. (b) P. A. M. Dirac, Proc. Roy. Soc. London A118 ,1928 351-361.
- [54] Hohenberg .P, Kohn. W, Phys. Rev. 136 ,1964 864-871.
- [55] Christophe MAROT .Thème « Conception de Nouvelles Molécules à Activité Sérotoninergique par des Méthodes QSAR et des Etudes de Dynamique Moléculaire de Complexes Ligand/Récepteur » ;thèse de Doctorat de l'université d'ORLEANS , 1995 ; pp.49.
- [56] Guillaume FAYET. Thème « DEVELOPPEMENT DE MODELES QSPR POUR LA PREDICTION DES PROPRIETES D'EXPLOSIBILITE DES COMPOSES NITROAROMATIQUES » ; thèse de Doctorat de l'UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE ; Paris ; 2010, pp. 48.
- [57] Latifa CHEBIL;Thème « Acylation des flavonoïdes par les lipases de Candida antarctica et de Pseudomonas cepacia : études cinétique, structurale et conformationnelle » ;thèse de Doctorat de l'INSTITUT NATIONAL POLYTECHNIQUE DE LORRAINE ; 2006, ; pp.88.

# CHAPITRE III

### **III.1 Introduction**

Dans le chapitre précédent, nous avons vu que les méthodes de chimie quantique, que ce soient celles qui sont basées sur la fonction d'onde ou celles basées sur la théorie de la fonctionnelle de la densité, permettent de mettre en évidence que tel chemin réactionnel est favorisé par rapport à tel autre, elles ne permettent pas de le rationaliser. Or, ce dernier aspect est fondamental si l'on veut être en mesure de prédire la réactivité chimique. Il s'agit de trouver une corrélation entre distribution électronique et réactivité. C'est le développement de la théorie de Huckel en 1931 qui a marqué le point de départ de la modélisation théorique de la réactivité. A présent, deux théories sont largement utilisées par les chimistes : la théorie des orbitales frontières qui dérivent de la théorie des orbitales moléculaires et la théorie conceptuelle de la fonctionnelle de la densité. Au cœur de ces modèles se trouve l'énergie d'interaction entre deux partenaires chimiques qui s'approchent l'un de l'autre et se perturbent mutuellement. En ce sens, ils visent à prédire le résultat d'une réaction chimique à partir des propriétés de ses réactants. Ces modèles ont conduit à la définition de divers indices de réactivité, et qui peuvent être évalués à partir des méthodes de chimie quantique [1].

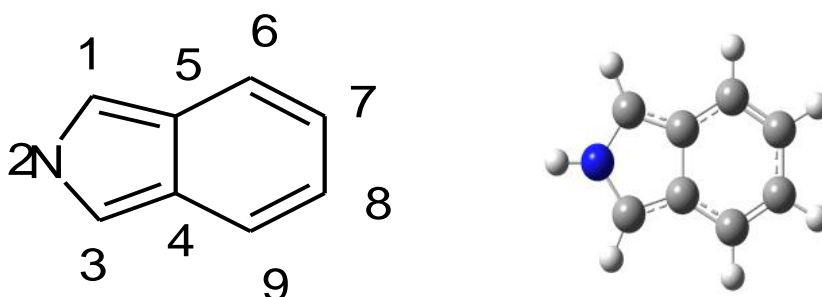
Le concept « orbital », qui a été créé et développé par de nombreux scientifiques, tels que Pauling, Slater, Mulliken, Roothaan, Löwdin, Hückel, Parr et ainsi de suite, avait jusqu'alors été utilisé pour construire la fonction d'onde d'une molécule, par laquelle des propriétés moléculaires ont été habituellement interprétées. Il semblait que la distribution des électrons dans une orbitale a été directement lié aux observations chimiques.

Il y a deux orbitales particulières, qui agissent comme la part essentielle dans une vaste gamme de réactions chimiques de divers composés, saturés ou insaturés, ont été mentionnées sous le terme général des « orbitales frontières », et fréquemment abrégées par HOMO (orbite moléculaire la plus haute occupée) et LUMO (orbite moléculaire la plus basse vacante). Si on est intéressé par la propriété locale de l'interaction, cependant, on peut identifier la distinction claire entre les rôles des deux types d'interactions orbitales.

De cette façon, il s'est avéré au cours du temps que la délocalisation électronique entre HOMO et LUMO est généralement devenue le facteur principal déterminant la facilité d'une réaction chimique et de le chemin stéréo-sélective, indépendamment des processus intra- et intermoléculaires [2].

### **III.2. Etude des propriétés structurales et électroniques de noyau de base d'isoindole**

Dans cette partie nous avons étudié en détail les paramètres structuraux et électronique (distance, angle, angle de torsion, charge) de la conformation privilégiée de base d'isoindole



**Figure III.1** : noyau de base d'isoindole

L'objectif de notre étude est de calculer les caractéristiques structurales et électroniques avec des différentes méthodes de calcul théorique et d'obtenir une éventuelle similitude entre les résultats de calculs obtenus.

Les calculs pointent les caractéristiques suivantes :

- Les distances entre les atomes liés (Tableau III.1).
- Les angles de valence formés par trois atomes liés (Tableau III.1).
- Les angles dièdres formés par quatre atomes successifs (Tableau III.1).
- Les charges de chaque atome (Tableau III.2).

Par utilisation des différentes méthodes de calcul théorique :

- Mécanique Moléculaire :  
MM<sup>+</sup> : (Logiciel HyperChem 8.0.7).
- Mécanique quantique :

**Chapitre III : Etude de la géométrie et des propriétés électroniques du noyau de base : l'isoindole et ses dérivés**

---

Semi-empirique : PM3 (Logiciel HyperChem 8.0.7).

DFT / B3LYP : (6-311G<sup>++</sup> (d,p)) (Logiciel Gaussian 09).

Ab-initio / HF : (6-311G<sup>++</sup> (d,p)) (Logiciel Gaussian 09).

**Tableau III.1** : Les valeurs calculées de longueur de liaison, l'angle de valence et l'angle de torsion d'isoindole

	Paramètre	PM3	Ab-initio/HF 6- 311G <sup>++</sup> (d,p)	DFT/B3LYP 6- 311G <sup>++</sup> (d,p)
Longueur de la liaison (Angstrom)	R(C1,N2)	1,387	1,356	1,368
	R(C1,C5)	1,405	1,373	1,39
	R(C1,H11)	1,088	1,069	1,077
	R(N2,H10)	0,984	0,992	1,007
	R(C4,C5)	1,436	1,434	1,449
	R(C5,C6)	1,416	1,433	1,421
	R(C6,C7)	1,365	1,347	1,371
	R(C6,H13)	1,093	1,075	1,084
	R(C7,H14)	1,094	1,075	1,084
Angle de valence (degré)	A(N2,C1,C5)	106,448	107,256	106,963
	A(N2,C1,H11)	124,778	121,464	121,470
	A(C5,C1,H11)	128,775	131,279	131,565
	A(C1,N2,C3)	107,768	111,374	111,90
	A(C1,N2,C10)	132,209	124,312	124,047
	A(C3,N2,H10)	120,023	124,312	124,050
	A(C3,C4,C5)	111,569	107,056	107,076
	A(C3,C4,C9)	124,216	133,222	133,201
	A(C5,C4,C9)	124,216	119,721	119,722
	A(C5,C6,C7)	118,44	118,692	118,822
	A(C5,C6,H13)	119,574	120,408	120,411
	A(C7,C6,H13)	121,986	120,899	120,766
	A(C6,C7,C8)	121,537	121,586	121,433

**Chapitre III : Etude de la géométrie et des propriétés électroniques du noyau de base : l'isoindole et ses dérivés**

	A(C6,C7,H14)	120,258	119,970	119,797
	A(C8,C7,H14)	118,205	118,443	118,769
Angle dièdre (degré)	D(C5,C1,N2,C3)	6,432	0	0
	D(C5,C1,N2,H10)	-180	180	180
	D(H11,C1,N2,C3)	-180	180	180
	D(H11,C1,N2,H10)	0,020	0	0
	D(N2,C1,C5,C4)	-9,643	0	0
	D(N2,C1,C5,C6)	180	180	180
	D(H11,C1,C5,C4)	180	180	180
	D(H11,C1,C5,C6)	-1,385	0	0
	D(C3,C4,C5,C1)	4,506	0	0
	D(C3,C4,C5,C6)	180	180	180
	D(C9,C4,C5,C1)	180	180	180
	D(C9,C4,C5,C6)	2,483	0	0
	D(C3,C4,C9,C8)	180	180	180
	D(C3,C4,C9H16)	1,021	0	0
	D(C5,C4,C9,C8)	1,06214	0	0
	D(C5,C4,C9,H16)	-180	180	180
	D(C5,C6,C7,C8)	-8,75246	0	0
	D(C5,C6,C7,H14)	180	180	180
	D(H13,C6,C7,C8)	180	180	180
D(H13,C6,C7,H14)	-1,16274	0	0	

**Tableau III.2** : Les charges nettes d'isoindole

Atomes	PM3	Ab initio/HF 6-311G <sup>++</sup> (d,p)	DFT/B3LYP 6-311G <sup>++</sup> (d,p)
C1	-0,351	-0,189	-0,174
N2	0,474	-0,110	-0,037
C4	-0,081	0,674	0,633
<b>C6</b>	-0,061	-1,013	<b>-0,908</b>
C7	-0,116	0,141	-0,128

### Chapitre III : Etude de la géométrie et des propriétés électroniques du noyau de base : l'isoindole et ses dérivés

---

H10	0,046	0,340	0,304
H11	0,152	0,199	0,160
H13	0,100	0,165	0,131
H14	0,097	0,189	0,151

HF, DFT (Gaussian09) PM3 (Hyperchem8. 0.7).

#### Interprétation des résultats :

Les résultats théoriques qu'on a obtenus par les différentes méthodes de calcul PM3, HF et DFT. Après comparaison entre les résultats théoriques de la méthode PM3, HF et DFT on peut déduire que la meilleure méthode pour approfondir notre étude, est la méthode DFT.

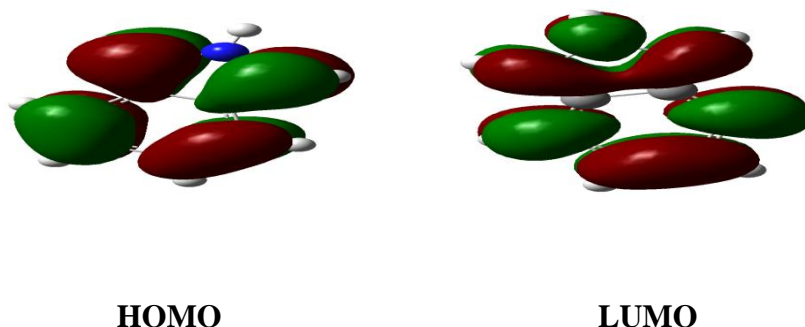
D'après les valeurs obtenues (longueurs de liaison, angles de valence et les charges nettes) on remarque aussi qu'il y a une symétrie  $C_{2v}$  dans la structure du noyau de base isoindole, et structure à une plane parfaite.

L'aspect important de la théorie des électrons frontières est l'accent mis sur les orbitales moléculaires les plus hauts occupés et les plus basses vacantes (HOMO et LUMO), au lieu de penser à la densité électronique totale dans un nucléophile, nous devrions penser à la localisation de l'orbitale HOMO parce que les électrons de cette orbitale sont plus libres de participer à la réaction. De même, la théorie des orbitales frontières prédit qu'un site où la plus basse orbitale inoccupée est localisée est un bon site électrophile.

Les atomes C1, N2, C6, C7 ont des charges négatives ce qui mène à l'attaque électrophile, tandis que l'atome C4 est la charge positive ce qui mène à l'attaque nucléophile d'emplacement préférentiel.

Le carbone C6 possède la charge négative plus importante, donc il est le plus privilégié pour subir une attaque électrophile.

L'attaque électrophile sur le noyau isoindole sont extrêmement difficiles à l'atome de carbone en raison de la densité électronique relativement faible par contre elle est importante sur l'atome d'azote (-0,037) qui peut être attribuée à l'effet de retrait des électrons de l'atome de carbone et on voit ça clairement dans la (figure III.2) qui représente la localisation des orbitales HOMO et LUMO.

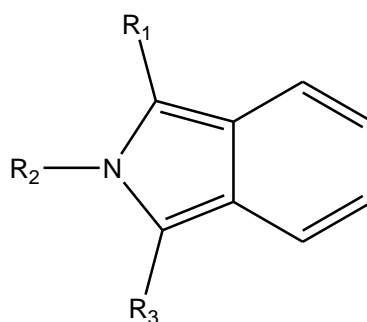


**Figure III.2** : les orbitales frontières HOMO et LUMO du noyau de base d'isoindole

### III.3. Etude de l'effet de substitution sur le squelette de noyau de base d'isoindole

#### III.3.1. Substitution du noyau de base d'isoindole

Le but de cette étude est pour savoir l'effet d'un nouveau substitution (série 1 et série 2) dans diverses positions sur le noyau isoindole et pour savoir les composés les plus actifs chimiquement et les meilleures positions les plus privilégiés pour subir une attaque nucléophile et électrophile.



**Figure III.3** : Représentation des dérivés d'isoindole



### Chapitre III : Etude de la géométrie et des propriétés électroniques du noyau de base : l'isoindole et ses dérivés

**Tableau III.3:** Les deux séries d'isoindole substitué pour la série 1 électro donneur (méthyle) et la série 2 électro attracteur (chlore et cyanure)

	Séries 1			Séries 1	
A1	$R_1 = \text{CH}_3$	$R_2 = R_3 = \text{H}$	A4	$R_1 = R_2 = \text{CH}_3$	$R_3 = \text{H}$
A2	$R_2 = \text{CH}_3$	$R_1 = R_3 = \text{H}$	A5	$R_1 = R_3 = \text{CH}_3$	$R_2 = \text{H}$
A3	$R_3 = \text{CH}_3$	$R_1 = R_2 = \text{H}$	A6	$R_1 = R_2 = R_3 = \text{CH}_3$	

	Séries 2			Séries 2	
B1	$R_1 = \text{CN}$	$R_2 = R_3 = \text{H}$	B4	$R_1 = \text{Cl}$	$R_2 = R_3 = \text{H}$
	B2			$R_2 = \text{CN}$	
	$R_1 = R_3 = \text{H}$		$R_1 = R_3 = \text{H}$		
B3	$R_3 = \text{H}$	$R_2 = R_1 = \text{CN}$	B6	$R_3 = \text{H}$	$R_1 = R_2 = \text{Cl}$

#### III.3.2. Les valeurs énergétiques :

**Tableau III.4 :** Les valeurs énergétiques d'isoindole et ses dérivés

	System	$\Delta H_f$ (Kcal/mol)	HOMO (a.u.)	LUMO (a.u.)	$\Delta E$ (a.u.)	M (Debye)
ISOI	Isoindole	47,486	-0,191	-0,033	0,158	2,674
A1	1-méthyl – isoindole	37,303	-0,183	-0,031	0,152	2,904
A2	2-méthyl – isoindole	46,395	-0,187	-0,031	0,156	3,224
A3	3-méthyl – isoindole	37,303	-0,183	-0,031	0,152	2,904

### Chapitre III : Etude de la géométrie et des propriétés électroniques du noyau de base : l'isoindole et ses dérivés

A4	1,2-diméthyl –isoindole	36,779	-0,180	-0,029	0,151	3,417
A5	1,3-diméthyl –isoindole	27,317	-0,175	-0,028	0,147	3,043
A6	1,2,3- triméthyl – isoindole	20,560	-0,172	-0,025	0,147	3,526
B1	3-cyano – isoindole	81,539	-0,219	- 0,074	0,144	3,197
B2	2-cyano – isoindole	95,081	-0,217	-0,067	0,150	4,776
B3	2,3dicyano – isoindole	131,831	-0,104	-0,241	0,137	6,734
B4	3-chloro- isoindole	41,146	-0,195	-0,043	0,152	2,146
B5	2-chloro- isoindole	53,467	-0,202	-0,064	0,138	0,989
B6	2,3-dichloro- isoindole	48,051	-0,070	-0,204	0,134	1,158

Les valeurs énergétiques sont calculés par:

- ✓  $\Delta H_f$  : chaleur de formation calculée par méthode PM3 (Logiciel Hyperchem8.0.7).
- ✓ HOMO, LUMO,  $\Delta E$ ,  $\mu$  : DFT (Logiciel Gaussian09).

$\Delta E$  : l'écart (LUMO-HOMO).

#### Interprétation des résultats :

L'enthalpie standard de formation d'un corps composé qui correspond à l'enthalpie de sa réaction de synthèse à partir des éléments constituants à l'état de corps simples sous la pression atmosphérique. Par convention, étant donné que les enthalpies sont définies à une constante près, on pose que l'enthalpie de formation d'un corps simple, dans son état standard, est nulle [3].

### Chapitre III : Etude de la géométrie et des propriétés électroniques du noyau de base : l'isoindole et ses dérivés

D'après les valeurs de  $\Delta H_f$ , on déduit que la chaleur de formation du groupe méthyle, diméthyle est approximativement 10 et 20 Kcal/mol respectivement. On remarque chaque addition d'un méthyle augment par 10 Kcal/mol.

On déduire que la chaleur de formation de groupe méthyle, est approximativement 10 et 20 kcal/mol respectivement.

La chaleur de formation augment approximativement de 95,08 et 131,83 Kcal/mol pour chaque addition d'un groupement cyanure et dicyanure respectivement, on remarque les valeurs de la chaleur de formation augment.

Il y a augmentation pour la valeur de chaleur de formation pour chaque addition de chlore et dichlore de -5,9 et -0,5 respectivement.

Les valeurs calculées de système méthyliques et cyanurique et chlorure d'isoindole indique qu'il ya une symétrie entre les substitutions de composé par exemple : 1-méthyle-isoindole et 3-méthyle-isoindole.

On remarque à chaque addition d'un group méthyle que la polarité augment par rapport du noyau de base, et la dérivée la plus polaire est le composé A6 avec moment dipolaire  $\mu = 3.526$  D, il est plus soluble dans les solvants polaires que les autres dérivées.

Pour chaque addition d'un cyanure que la polarité diminue par rapport du noyau de base par contre elle augment pour le composé B3  $\mu=6,734$  D, il est le plus soluble dans les solvants polaires que les autres dérivées.

La polarité du noyau de base importante par rapport des dérivées de chlore. Ils ne sont pas des composés solubles dans les solvants polaires.

**Tableau III.5 :** Les charges nettes atomiques du isoindole et des dérivés de la série 1

Composé	ISOI	A1	A2	A3	A4	A5	A6
N1	-0,061	-0,005	0,172	-0,037	0,040	0,171	0,181
C2	-0,202	-0,407	-0,261	-0,107	-0,556	-0,164	-0,619
C3	0,642	1,498	0,815	0,868	1,708	1,433	0,403
C4	0,642	0,804	0,610	1,245	1,451	0,673	0,355
C5	-0,202	-0,111	-0,051	-0,242	-0,543	-0,040	-0,317
C6	-0,878	-1,393	-1,018	-0,869	-1,148	-1,521	-0,517
C7	-0,133	-0,212	-0,154	-0,311	-0,370	-0,169	-0,224

### Chapitre III : Etude de la géométrie et des propriétés électroniques du noyau de base : l'isoindole et ses dérivés

C8	-0,133	-0,317	-0,223	-0,243	-0,231	-0,466	-0,343
C9	-0,878	-0,821	-0,920	-1,227	-1,066	-0,782	-0,330
méthyl-1	-	-0,500	-	-	-0,500	-0,458	-0,506
méthyl-2	-	-	-0,379	-	-	-0,348	-0,341
méthyl-3	-	-	-	-0,577	-0,531	-	-0,388

Les charges nettes calculées par la méthode DFT (Gaussian09)

Les énergies de l'HOMO et du LUMO sont des descripteurs très populaires de produit chimique de quantum. L'énergie de l'HOMO est directement liée au potentiel d'ionisation et caractérise la susceptibilité de la molécule à l'attaque par des électrophiles. D'une autre, l'énergie du LUMO est directement liée à l'affinité d'électron et caractérise la susceptibilité de la molécule à l'attaque par les nucléophiles [4].

On remarque la différence de niveaux d'énergie entre les deux (LUMO-HOMO) peut servir de mesure d'excitabilité de la molécule c'est-à-dire plus la différence d'énergie est petite, plus la molécule peut être facilement excitée. Par exemple : le composé A6 (tri-substitués) est prévu pour être plus réactif chimiquement à cause du petit gap énergétique.

On remarque que l'énergie de l'HOMO est augmentée par rapport du noyau de base après chaque addition de groupe méthyle. Par exemple : le composé A4 (monosubstitué) a  $E_{\text{HOMO}} = -0,175$  a.u. et après 2<sup>ème</sup> addition de groupe méthyle (composé A6)  $E_{\text{HOMO}} = -0,172$  a.u. Il a aussi le plus petit gap énergétique  $\Delta E = 0,147$  a.u.

D'après le principe HSAB (Hard and Soft Acides and Bases), les bases molles ont l'orbitale moléculaire le plus haut occupé de haut énergie, et les acides mous ont l'orbitale moléculaire le plus basse vacante de basse énergie [5].

Si on compare la distribution des charges nettes sur les atomes (tableau III.5) et localisation des orbitales HOMO et LUMO (figure III.4 et III.5)

Pour le composé A5 (électro-donneur) la charge négative la plus importante se trouve sur le carbone C6. Ce carbone est le plus privilégié pour subir une attaque électrophile.

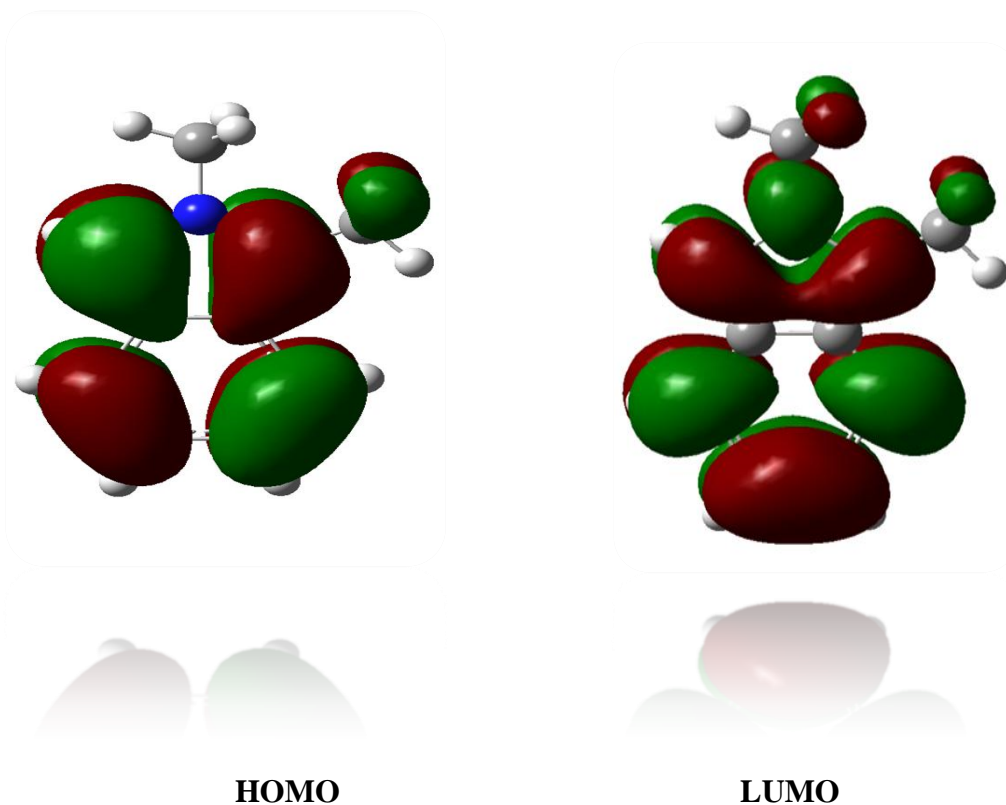


Figure III.4: les orbitales frontières HOMO et LUMO du composé A5

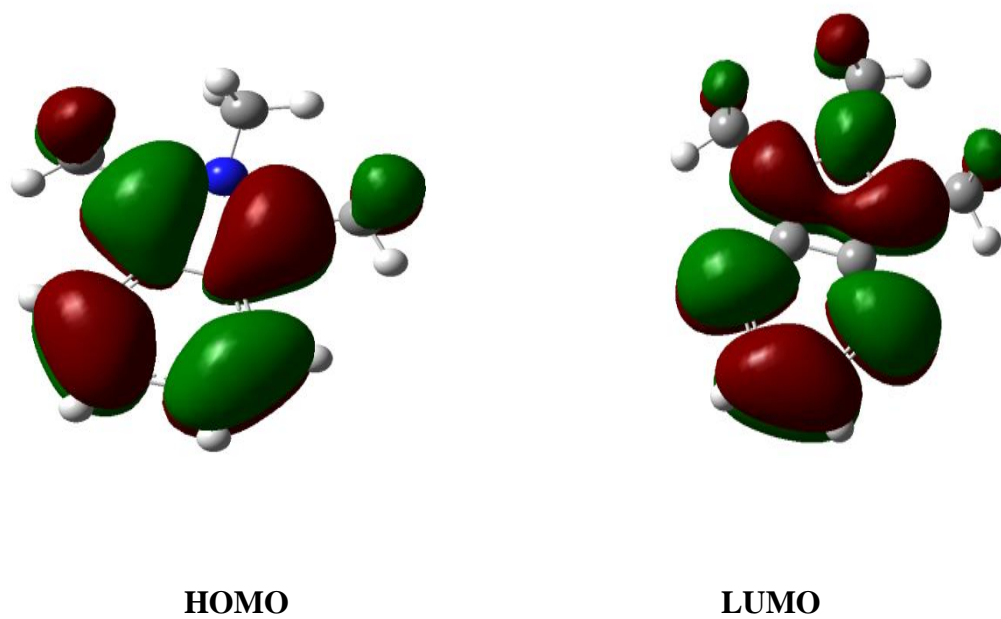


Figure III.5: les orbitales frontières HOMO et LUMO du composé A6.

### Chapitre III : Etude de la géométrie et des propriétés électroniques du noyau de base : l'isoindole et ses dérivés

**Tableau III.6 :** Les charges nettes atomiques du isoindole et des dérivés de la série 2

Composé	ISOI	B1	B2	B3	B4	B5	B6
N1	-0,061	-0,010	0,208	0,250	0,318	0,033	0,457
C2	-0,202	0,954	-0,187	0,841	-0,334	-0,231	-0,902
C3	0,642	1,017	0,681	1,112	0,728	0,946	1,168
C4	0,642	1,092	0,681	0,520	0,729	1,622	0,658
C5	-0,202	-0,090	-0,187	-0,203	-0,334	-1,033	-0,147
C6	-0,878	-1,065	-0,828	-0,732	-0,799	-0,859	-1,163
C7	-0,133	-0,235	-0,219	-0,359	-0,227	-0,306	-0,319
C8	-0,133	-0,260	-0,219	-0,214	-0,227	-0,269	-0,296
C9	-0,878	-0,726	-0,828	-0,608	-0,799	-1,502	-0,729
C-Cyano1	-	-1,604	-	-1,181	-	-	-
N-Cyano1	-	-0,220	-	-0,214	-	-	-
C-Cyano2	-	-	-0,046	0,058	-	-	-
N-Cyano2	-	-	-0,196	-0,185	-	-	-
C-Cyano3	-	-	-	-	-	-	-
N-Cyano3	-	-	-	-	-	-	-
Chloro1	-	-	-	-	-	-	0,391
Chloro2	-	-	-	-	-0,026	-	0,049
Chloro3	-	-	-	-	-	0,503	-

Les charges nettes calculées par la méthode DFT (Gaussian09)

Les énergies de l'HOMO et du LUMO sont des descripteurs très populaires de produit chimique de quantum. L'énergie de l'HOMO est directement liée au potentiel d'ionisation et caractérise la susceptibilité de la molécule à l'attaque par des électrophiles. D'une autre, l'énergie du LUMO est directement liée à l'affinité d'électron et caractérise la susceptibilité de la molécule à l'attaque par les nucléophiles [4].

On remarque la différence de niveaux d'énergie entre les deux (LUMO-HOMO) peut servir de mesure d'excitabilité de la molécule c'est-à-dire plus la différence d'énergie est petite, plus la molécule peut être facilement excitée. Par exemple : le composé B6 est prévu pour être plus réactif chimiquement sur la base de moindre énergie 0,134 a.u.

### Chapitre III : Etude de la géométrie et des propriétés électroniques du noyau de base : l'isoindole et ses dérivés

---

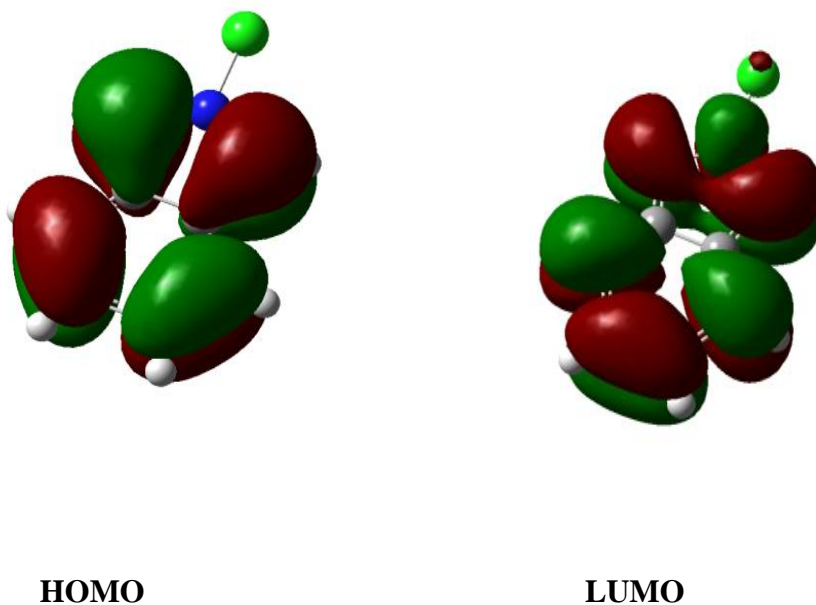
On remarque que l'énergie de LUMO est diminuée par rapport au noyau de base après chaque addition de groupe cyanure par exemple : pour le composé B3 (monosubstitué)  $E_{LUMO} = -0,241$  a.u. Il a le plus petit gap énergétique  $\Delta E = 0,137$  a.u.

Il y a une diminution pour l'énergie de LUMO par rapport au noyau de base après chaque addition de groupe chlore par exemple : le composé B6  $E_{LUMO} = -0,204$  a.u. aussi il a le plus petit gap énergétique  $\Delta E = 0,134$  a.u.

D'après le principe HSAB (Hard and Soft Acids and Bases), les bases molles ont l'orbitale moléculaire la plus haute occupée de haute énergie, et les acides mous ont l'orbitale moléculaire la plus basse vacante de basse énergie [5].

Si on compare la distribution des charges nettes sur les atomes (tableau III.6) et la localisation des orbitales HOMO et LUMO (figure III.6).

Pour le composé B5 la charge positive la plus faible se trouve sur l'azote N1. Cet azote n'est pas privilégié pour subir une attaque nucléophile.



**Figure III.6:** les orbitales frontières HOMO et LUMO du composé B5

## Conclusion

- ❖ On a réalisé une comparaison structurale et électronique avec des différentes méthodes théoriques (PM3, HF et DFT) et on a trouvé une similitude entre les résultats.
- ❖ Par comparaison totale entre les résultats théoriques des méthodes HF et DFT, on a trouvé une similitude entre les résultats obtenus. La méthode DFT est la méthode la plus appropriée pour faire des calculs sur le noyau d'isoindole.
  - Il y a une symétrie  $C_{2V}$  dans la structure du noyau de base isoindole.
  - l'isoindole a une structure plane parfaite.
- ❖ L'étude de l'effet de la substitution sur le noyau de base d'isoindole par les groupes :

Electrodonneurs (méthyle) montre que:

Par comparaison entre les gaps LUMO - HOMO on montre que le composé le plus actif chimiquement :

Le composé A6.

Pour le composé A5 la charge négative la plus importante se trouve sur le carbone C6. Ce carbone est le plus privilégié pour subir une attaque électrophile. Les électroattracteurs (Chlore et cyanure) montre que :

Par comparaison entre les gaps LUMO - HOMO on montre que le composé le plus actif chimiquement :

Le composé B6.

Dans le composé B5 la charge positive la plus faible se trouve sur l'azote N1. Cet azote n'est pas privilégié pour subir une attaque nucléophile.



## **Références**

- [1] Vanessa LABET; Thème « Etude Théorique de Quelques Aspects de la Réactivité des Bases de l'ADN » ; thèse de Doctorat de l'Université Joseph Fourier - Grenoble I ;2009 ,pp. 95, 96, 97.
- [2] KENICHI FUKUI; Thème « THE ROLE OF FRONTIER ORBITALS IN CHEMICAL REACTIONS »; Département of Hydrocarboné Chemistry, Kyoto University, Sakyo-ku, Kyoto 606, Japan; 1981;pp.9-11, 13-17, 19.
- [3] Ouahes .R, Devallez. B ; « chimie générale » ; 4éme édition ; office des publications universitaires ; 2010, pp. 320.
- [4] Atkins. P.W, Depaula. J, *Oxford University Press*, (2002).
- [5] BELAIDI S., MELKEMI N. & BOUZIDI D; “MOLECULAR GEOMETRY AND STRUCTURE-PROPERTY RELATIONSHIPS FOR 1,2-DITHIOLE-3-THIONE DERIVATIVES”; International Journal of Chemical Research ; Vol.4; N°2; 2012, pp.135.

### **IV.1.Introduction**

Une relation quantitative structure à activité (en anglais : *Quantitative structure-activity relationship* ou QSAR, parfois désignée sous le nom de relation quantitative structure à propriété - en anglais : *quantitative structure-property relationship* ou QSPR) est le procédé par lequel une structure chimique est corrélée avec un effet bien déterminé comme l'activité biologique ou la réactivité chimique [1].

Certain projet de recherche mettent en jeu des données biologiques et physico-chimiques appropriées. Ces données peuvent être représentées et analysées de diverses manières.

Le groupement et la classification des composés, basés sur leurs propriétés, sont les éléments principaux lors d'études de similarité moléculaire. Les études de régression ou de corrélation entre les données biologiques et chimiques sont généralement utiles pour rationaliser les relations structure-activité. Deux types principaux d'études peuvent être définis:

(1) par corrélation entre les données biologiques et physicochimiques en utilisant les techniques de régression,

(2) par classification des composés ou méthodes d'identification de modèle.

Les équations QSAR prennent la forme générale suivante :

$$\text{Activité biologique} = \text{fonction} \{ \text{paramètre(s)} \} \text{ [2]}$$

Ainsi, l'activité biologique peut être exprimée de manière quantitative, comme pour la concentration de substance nécessaire pour obtenir une certaine réponse biologique. De plus lorsque les propriétés ou structures physiochimiques sont exprimées par des chiffres, on peut proposer une relation mathématique, ou *relation quantitative structure à activité*, entre les deux. L'expression mathématique obtenue peut alors être utilisée comme moyen prédictif de la réponse biologique pour des structures similaires [1].

Une caractérisation quantitative basée sur des profils physico-chimiques calculés de propriété tels que Polarisabilité, coefficient de partage (log P), hydratation Energie,

Volume moléculaire, surface moléculaire et Mass moléculaire. Les paramètres physico-chimiques utilisés dans l'étude sont décrits ci-dessous [3].

## **IV.2. Les paramètre amphiphiliques**

### **IV.2.1- La polarisabilité**

La polarisabilité c'est la facilité avec laquelle le nuage électronique peut se déformer sous l'effet d'un champ électrique (proportionnelle au volume atomique  $4/3\pi r^3$  et au nombre d'électrons).

$$P = \alpha \cdot E \quad \text{IV.1}$$

**P** : dipôle qui est créé.

**$\alpha$**  : polarisabilité.

**E** : champ électrique

### **IV.2.2-L'hydrophobicité**

Le caractère hydrophobe d'une drogue est crucial en ce qui concerne la facilité avec laquelle elle traverse les membranes cellulaires et peut également être un facteur important lors de ses interactions avec le récepteur, il est donc important de pouvoir le quantifier[4].

#### **IV.2.2.1-Le coefficient de partage (P)**

Il serait avantageux de n'être pas obligé de synthétiser chaque composé pour mesurer son coefficient de partage.

L'algorithme du coefficient rapport:

$$P = \text{concentration de la drogue dans l'octanol} / \text{concentration de la drogue dans l'eau}$$

IV.2

Permet d'estimer la biodisponibilité d'une molécule

➤  $0 < \text{Log } P < 3$  : Activité biologique optimale (perméabilité, solubilité).

- Log P < 0 : Composés trop hydrophiles (mauvaise perméabilité de bicouche lipidique).
- Log P > 3 : Composés trop lipophiles (mauvaise solubilité aqueuse) [5].

#### **IV.2.3-Volume moléculaire**

Le volume moléculaire est une fonction de MM et de structure et tient compte de toutes les conformations accessibles disponibles à la molécule dans des conditions physiologiques. Ceci se rapporte réellement aux liens rotatifs et au nombre d'anneaux dans la molécule. Le compte en esclavage rotatif est maintenant un filtre employé couramment suivant la constatation que plus considérablement que dix corrélations rotatives de liens avec la disponibilité biologique orale diminuée de rat.

Le volume est défini par la relation :

$$V = \frac{MM}{d} \quad \text{IV.3}$$

**MM** : la masse moléculaire.

**d** : la densité [6].

#### **IV.2.4-L'énergie d'hydratation**

L'énergie d'hydratation est la propriété physico-chimique qui a calculé pour chaque molécule est un facteur clé déterminant la stabilité de différentes conformations moléculaires.

Il a été montré que l'hydratation représente jusqu'à 50% de l'affinité et de la spécificité dans les mécanismes de reconnaissance moléculaire. L'association entre une protéine et un ligand (ou principe actif) est généralement accompagnée par un départ de molécules d'eau.

Celui-ci fournit une contribution à la fois entropique et enthalpique à l'énergie qui provient de la différence d'activité de l'eau entre la solution et la sphère d'hydratation de la protéine et du ligand. Par conséquent un changement de l'activité de l'eau peut modifier les propriétés de la liaison. Ces mécanismes ont un impact important dans la

conception de principes actifs qui doivent posséder une affinité importante et spécifique pour cible thérapeutique donnée [7].

#### **IV.2. 5-Réfractivité molaire**

Il est généralement désigné comme une simple mesure du volume occupé par un individu atome ou un cluster d'atomes, cependant, la RM peut être obtenue à l'aide de l'expression suivante :

$$MR = \frac{MM}{d} \cdot \frac{n^2-1}{n^2+1} \quad \text{IV.4}$$

**n**: l'indice de réfraction.

**MM** : la masse moléculaire.

**d** : la densité.

**MM/ d** : le volume.

**(n<sup>2</sup>-1)/(n<sup>2</sup>+1)**: Facteur de correction.

Réfraction molaire est particulièrement important dans une situation dans laquelle la substituent possède l'une ou l'autre électron  $\pi$  ou paires d'électrons célibataire[8].

La pharmacocinétique et la pharmacodynamie étant également importantes pour l'efficacité d'un médicament candidat, ces propriétés doivent toutes deux être optimisées pour aboutir à un médicament d'intérêt médical. D'après les principes empiriques suivants, énoncés par Christopher Lipinski et regroupés sous le nom de « règle des cinq » [9], cette règle est la plus utilisée pour l'identification des composés « drug-like » [10], une substance sera mieux absorbée ou pénétrée si :

1. Sa masse moléculaire est inférieure ou égal à 500 Da.
2. Elle possède moins ou 5 donneurs de liaisons hydrogène (somme de OH et NH).
3. Elle possède moins ou 10 accepteurs de liaisons hydrogène (somme de O et N).
4. Sa valeur de log P est inférieure ou égal à 5 [9].

## Chapitre IV : Etude de la relation structure-activité dans une série bioactive d'isoindole

---

### RQ :

Log P ou clog P = logarithme mesuré ou calculé du coefficient de partage d'une molécule entre l'octan-1-ol et l'eau. Marque son caractère plus ou moins lipophile.

Permet d'évaluer le caractère biodisponible d'une molécule.

Log P = -3, la molécule est très hydrophile

Log P = +7, la molécule est très lipophile (très hydrophobe).

Il faut une bonne balance entre le caractère hydrophile et hydrophobe =

-suffisamment hydrophile pour être soluble dans les milieux aqueux (sang, cytoplasme...).

-suffisamment hydrophile pour passer les membranes.

La connaissance du log P (ou clog P) permet de modéliser (anticiper) les résultats in vivo [10].

❖ La « règle des 5 » a été mise au point à partir de composés administrables par voie orale ayant passé avec succès la phase II des tests cliniques [9].

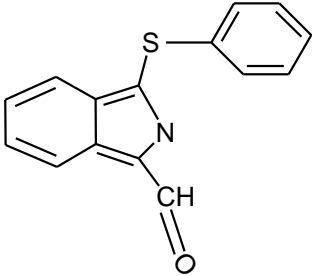
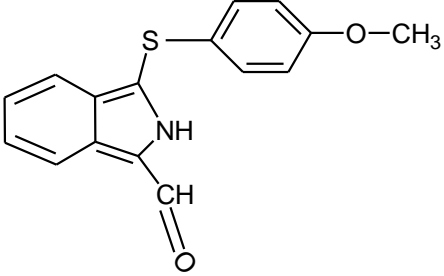
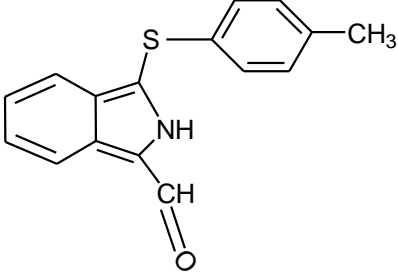
### IV.3.Comparaison structurales des dérivés de 2H-isoindole

Un objectif important pour ce travail était d'évaluer le domaine physico-chimique des douze dérivés d'isoindole rapportés en littérature à une activité biologique. Toutes les propriétés physico-chimiques ont été calculées utilisations le logiciel HyperChem 8.03.

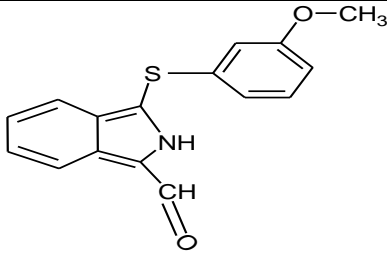
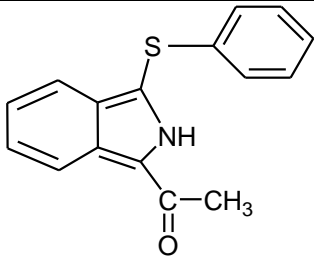
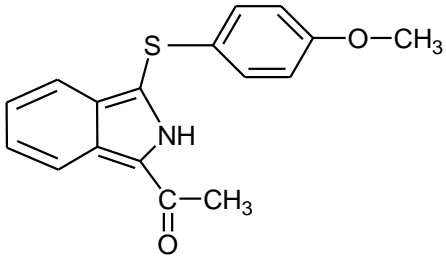
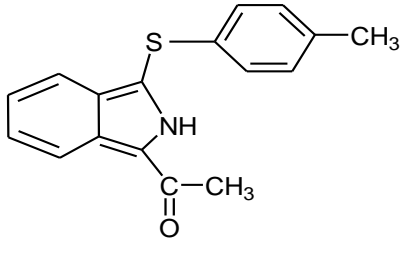
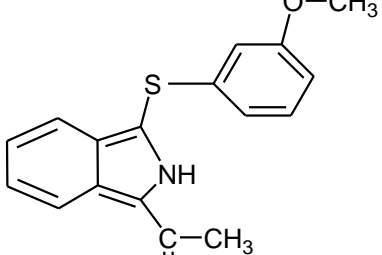
L'activité biologique de ces composés étudiés est différentes entre eux on prend par exemple : antitumor [11].

#### IV.3.1.structures chimiques et nomenclature des composés 2H-isoindole

Tableau IV.1 : comparaison structurales des dérivés de 2H-isoindole étudiés [11].

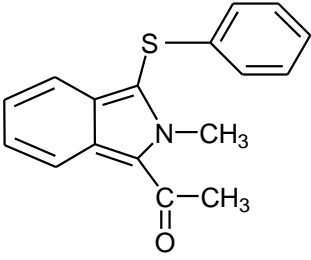
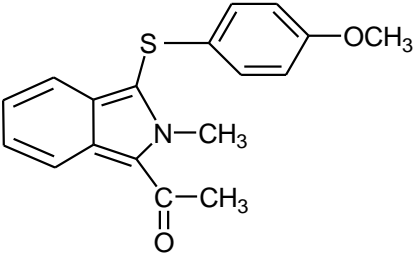
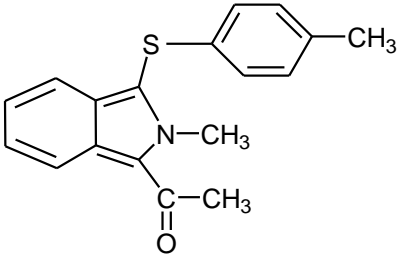
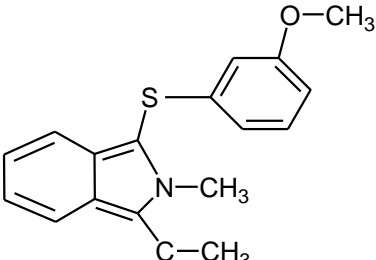
Composé	Structure
1	 1-carboxaldehyde-3-[phenylsulfanyl]-2H-isoindole
2	 1-carboxaldehyde-3-[(4-méthoxyphenyl)sulfanyl]-2H-isoindole
3	 1-carboxaldehyde-3-[(4-méthylphenyl)sulfanyl]-2H-isoindole

Chapitre IV : Etude de la relation structure-activité dans une série bioactive d'isoindole

4	 <p>Chemical structure of 1-carboxaldehyde-3-[(3-methoxyphenyl)sulfanyl]-2H-isoindole. It features an isoindole-1H ring system with an aldehyde group (-CHO) at position 1 and a (3-methoxyphenyl)sulfanyl group (-S-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-OCH<sub>3</sub>) at position 3.</p>
1-carboxaldehyde-3-[(3-méthoxyphenyl)sulfanyl]-2H-isoindole	
5	 <p>Chemical structure of 1-Acetyl-3-(phenylsulfanyl)-2H-isoindole. It features an isoindole-1H ring system with an acetyl group (-C(=O)CH<sub>3</sub>) at position 1 and a phenylsulfanyl group (-S-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) at position 3.</p>
1-Acetyl-3-(phenylsulfanyl)-2H-isoindole	
6	 <p>Chemical structure of 1-Acetyl-3-[(4-methoxyphenyl)sulfanyl]-2H-isoindole. It features an isoindole-1H ring system with an acetyl group (-C(=O)CH<sub>3</sub>) at position 1 and a (4-methoxyphenyl)sulfanyl group (-S-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-OCH<sub>3</sub>) at position 3.</p>
1-Acetyl-3-[(4-méthoxyphenyl)sulfanyl]-2H-isoindole	
7	 <p>Chemical structure of 1-Acetyl-3-[(4-méthylphenyl)sulfanyl]-2H-isoindole. It features an isoindole-1H ring system with an acetyl group (-C(=O)CH<sub>3</sub>) at position 1 and a (4-méthylphenyl)sulfanyl group (-S-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>) at position 3.</p>
1-Acetyl-3-[(4-méthylphenyl)sulfanyl]-2H-isoindole	
8	 <p>Chemical structure of 1-Acetyl-3-[(3-méthoxyphenyl)sulfanyl]-2H-isoindole. It features an isoindole-1H ring system with an acetyl group (-C(=O)CH<sub>3</sub>) at position 1 and a (3-méthoxyphenyl)sulfanyl group (-S-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-OCH<sub>3</sub>) at position 3.</p>
1-Acetyl-3-[(3-méthoxyphenyl)sulfanyl]-2H-isoindole	



Chapitre IV : Etude de la relation structure-activité dans une série bioactive d'isoindole

9	 <p>Chemical structure of 1-Acetyl-2-methyl-3-(phenylsulfanyl)-2H-isoindole. It features a benzene ring fused to a five-membered ring containing a nitrogen atom substituted with a methyl group (N-CH<sub>3</sub>) and a carbonyl group (C=O) substituted with a methyl group (C-CH<sub>3</sub>). A phenylsulfanyl group (-S-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) is attached to the 3-position of the five-membered ring.</p>
	1-Acetyl-2-méthyl-3-(phenylsulfanyl)-2H-isoindole
10	 <p>Chemical structure of 1-Acetyl-3-[(4-méthoxyphenyl)sulfanyl]-2-méthyl-2H-isoindole. It features a benzene ring fused to a five-membered ring containing a nitrogen atom substituted with a methyl group (N-CH<sub>3</sub>) and a carbonyl group (C=O) substituted with a methyl group (C-CH<sub>3</sub>). A (4-méthoxyphenyl)sulfanyl group (-S-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-OCH<sub>3</sub>) is attached to the 3-position of the five-membered ring.</p>
	1-Acetyl-3-[(4-méthoxyphenyl)sulfanyl]-2-méthyl-2H-isoindole
11	 <p>Chemical structure of 1-Acetyl-2-méthyl-3-[(4-méthylphenyl)sulfanyl]-2H-isoindole. It features a benzene ring fused to a five-membered ring containing a nitrogen atom substituted with a methyl group (N-CH<sub>3</sub>) and a carbonyl group (C=O) substituted with a methyl group (C-CH<sub>3</sub>). A (4-méthylphenyl)sulfanyl group (-S-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>) is attached to the 3-position of the five-membered ring.</p>
	1-Acetyl-2-méthyl-3-[(4-méthylphenyl)sulfanyl]-2H-isoindole
12	 <p>Chemical structure of 1-Acetyl-3-[(3-méthoxyphenyl)sulfanyl]-2-méthyl-2H-isoindole. It features a benzene ring fused to a five-membered ring containing a nitrogen atom substituted with a methyl group (N-CH<sub>3</sub>) and a carbonyl group (C=O) substituted with a methyl group (C-CH<sub>3</sub>). A (3-méthoxyphenyl)sulfanyl group (-S-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-OCH<sub>3</sub>) is attached to the 3-position of the five-membered ring.</p>
	1-Acetyl-3-[(3-méthoxyphenyl)sulfanyl]-2-méthyl-2H-isoindole

## IV.4. ETUDE DES PARAMETRES AMPHIPHIQUES DE LA SERIE ANTICANCEREUSE

L'estimation des paramètres amphiphiles a été réalisée par le module QSAR de logiciel HyperChem 8.0.7.

Tableau IV.2: Paramètres amphiphiles pour la série d'isoindole

Composé	SAG (Å <sup>2</sup> )	V (Å <sup>3</sup> )	MM (uma)	Pol (Å <sup>3</sup> )	EH (Kcal/mol)	RM (Å <sup>3</sup> )	Log P
1	450,02	730,48	253,32	29,07	5,04	84,17	0,27
2	499,31	810,88	283,34	31,54	3,85	90,54	-0,72
3	482,65	785,99	267,35	30,90	6,67	88,45	0,42
4	499,90	812,51	283,34	31,54	3,87	90,54	-0,72
5	475,51	778,54	267,35	30,90	-5,21	88,65	1,23
6	513,93	852,69	297,37	33,38	-7,06	95,02	0,23
7	510,09	836,66	281,37	32,74	-3,71	92,93	1,38
8	519,07	856,24	297,37	33,38	-6,75	95,02	0,23
9	500,56	830,12	281,37	32,74	-3,07	93,54	1,47
10	537,75	898,78	311,40	35,21	-4,64	99,92	0,48
11	519,93	871,40	295,40	34,58	-1,81	97,82	1,63
12	527,95	889,96	311,40	35,21	-4,56	99,92	0,48

Grande valeur : vert ; Petite valeur : rouge ; la surface grille (SAG) ; le volume moléculaire (V) ; l'énergie d'hydratation (EH) ; la lipophile (Log P) ; la réfractivité molaire (RM) ; la polarisabilité (Pol) ; la masse moléculaire (MM).

### Interprétation

Lipophilicity est une propriété qui a un effet principal sur l'absorption, la distribution, le métabolisme, l'excrétion, et la toxicité (propriétés ADME/Tox) [12] aussi bien que l'activité pharmacologique. C'est une cause déterminante importante de beaucoup de propriétés d'ADME/Tox. Il a été corrélé avec beaucoup d'autres propriétés, telles que la solubilité, la perméabilité, le métabolisme, la toxicité, l'attache de protéine, et la distribution. Lipophilicity est la tendance d'un composé de diviser dans une matrice non polaire de lipide contre une matrice aqueuse. C'est une cause déterminante importante de la plupart des autres propriétés de médicament. Lipophilicity est aisément calculé, grâce

## Chapitre IV : Etude de la relation structure-activité dans une série bioactive d'isoindole

---

au travail de Hansch et Leo [13]. C'est un outil rapide et efficace pour l'évaluation composée initiale de propriété, comme indiqué par son inclusion dans la « règle des 5 ».

Log P dans tous les cas suit une courbe parabolique qui reflète la capacité de la molécule d'exister dans des proportions de parent dans les environnements aqueux (sang) et de lipide de membrane. Parmi les effets électroniques, la capacité de liaison d'hydrogène, interactions de dipôle-dipôle, et phénomènes de taxation au demandé. De loin, le plus important est capacité de liaison d'hydrogène.

On remarque que l'ordre des valeurs de la polarisabilité est généralement proportionnel aux valeurs de la surface, du volume et de la réfractivité.

En plus, la valeur importante de la réfractivité et la polarisabilité correspondant au composé 10, il a aussi les valeurs importantes de la masse, le volume et la surface (311.40 uma, 898.78 Å<sup>3</sup>, 537.75 Å<sup>2</sup>) respectivement.

Abraham et al [14] [15] ont montré que Log P est affecté par plusieurs propriétés structurelles fondamentales du composé. Volume moléculaire est lié à la masse moléculaire et influe sur la taille de la cavité qui doit être formée dans le solvant pour solubiliser la molécule. Polarité affecte l'alignement polaire de la molécule avec le solvant. Liaison hydrogène acidité est liée à la donation de la liaison hydrogène, et la liaison hydrogène basicité est liée à l'acceptation de la liaison hydrogène. Ils affectent la liaison hydrogène avec le solvant.

L'énergie d'hydratation la plus importante en valeur absolue, est celle du composé 6 (7.06 kcal/mole) et la plus faible est celle du composé 11 (1.81kcal/mole) (tableau IV.2).

En effet, dans les environnements biologiques les molécules polaires sont entourées par des molécules d'eau. Elles sont les liaisons hydrogène établies entre une molécule d'eau et ces molécules. Les emplacements de distributeur du proton agissent l'un sur l'autre avec l'atome d'oxygène de l'eau et les emplacements d'accepteur du proton agissent l'un sur l'autre avec l'atome d'hydrogène.

Le premier correspond au complexe à la liaison hydrogène la plus forte. Ces molécules hydratées sont déshydratées au moins partiellement avant et à l'heure de leur interaction. Ces interactions d'énergie faible, que nous observons en particulier entre les messagers et les récepteurs, sont généralement réversibles.

## Chapitre IV : Etude de la relation structure-activité dans une série bioactive d'isoindole

---

Le Composé 6 a 1 emplacement de distributeur de proton (NH sur le cycle principal) et de 3 emplacements accepteur du proton (1O méthoxy et 1O carbonyle et 1N sur le cycle principal). D'une part, le composé 11 ne possède aucun emplacement de distributeur de proton mais il possède 2 emplacements accepteur (1O carbonyle et 1N sur le cycle principal).

Le composé possède un grand nombre des sites donneurs et accepteurs, il avait l'énergie d'hydratation la plus importante ce qui facilité la fixation au récepteurs approprié.

Les résultats obtenus par calcul de Log P de dérivés d'isoindole, montrent que tous les composés présentent un  $\text{Log P} > 0$ . Ces composés ont le caractère hydrophobe.

Les valeurs de Log P des composés (1-3-5-6-7-8-9-10-11-12) sont dans le domaine des valeurs optimales ( $0 < \text{Log P} < 3$ ) donc on peut dire que ces composés ont une activités biologique optimale (perméabilité, solubilité).

Drug-like apparaît comme un paradigme prometteur pour coder l'équilibre entre les propriétés moléculaires d'un composé qui influence ses pharmacodynamique et la pharmacocinétique et optimise finalement, leur absorption, distribution, métabolisme et excrétion (ADME) dans le corps humain comme une drogue. Les conditions empiriques pour satisfaire la règle de Lipinski et manifester une bonne biodisponibilité orale impliquent un équilibre entre la solubilité aqueuse d'un composé et sa capacité à diffuser passivement à travers les différentes barrières biologiques.

Ces paramètres permettent à en tant que certain la perméabilité orale d'absorption ou de membrane qui se produit quand la molécule évaluée suit la règle de Lipinski.

Molécules qui violent plusieurs de ces règles peuvent avoir des problèmes avec la biodisponibilité. Par conséquent, cette règle établit certains paramètres structurels pertinents pour la prédiction théorique du profil de biodisponibilité orale, et est largement utilisé dans la conception de nouveaux médicaments [16].

Les résultats de calcul (tableau IV.3) prouvent que tous les composés satisfont aux règles de Lipinski, suggérant que ces composés théoriquement n'aient pas des problèmes avec la disponibilité biologique orale.

**Chapitre IV : Etude de la relation structure-activité dans une série bioactive d'isoindole**

---

**Tableau IV.3** : Les violations de règle de Lipinski

<b>Composés</b>	<b>MM(Da)</b>	<b>Log P</b>	<b>AH</b>	<b>DH</b>	<b>N° de violation</b>
1	253,32	0,27	2	1	0
2	283,34	-0,72	3	1	0
3	267,35	0,42	2	1	0
4	283,34	-0,72	3	1	0
5	267,35	1,23	2	1	0
6	297,37	0,23	3	1	0
7	281,37	1,38	2	1	0
8	297,37	0,23	3	1	0
9	281,37	1,47	2	0	0
10	311,40	0,48	3	0	0
11	295,40	1,63	2	0	0
12	311,40	0,48	3	0	0

**AH** : accepteurs de liaisons hydrogène, **DH** : donneurs de liaisons hydrogène

## **Conclusion**

Les valeurs de la polarisabilité sont généralement proportionnelles aux valeurs des volumes et des surfaces et réfractivité.

L'énergie d'hydratation en valeur absolue, la plus importante est celle de composé 6 (7.06 Kcal/mol) et la plus faible est celle de la composé 11 (1.81 Kcal/mol).

Le composé 6 possède un site donneur de proton et 3 sites accepteurs de proton (1O méthoxy 1O carbonyle et 1N sur le cycle principal). Par contre le composé 11 possède 2 sites accepteurs de proton (1O carbonyle et 1N sur le cycle principal).

La différence essentielle entre ces composés, que le composé premier possède les plus sites donneurs et accepteurs c'est-à-dire la molécule est la plus importante ce qui facilite la fixation au récepteurs approprié.

Le composé 11 possède la valeur la plus élevée de Log P (1,63). Ce composé présente une capacité très importante.

L'absorption par passage membranaire dont diffusion passive qui dépend :

- Gradient de concentration.
- MM.
- Balance hydrophile/hydrophobe : coefficient de partage P.

Tous ces critères sont en camériste la règle des cinq :

- $MM < \text{ou} = 500$
- $\log P < \text{ou} = + 5$
- nombre de donneurs d'hydrogène  $< \text{ou} = 5$
- nombre d'accepteurs d'hydrogène  $< \text{ou} = 10$

## **Références**

- [1] David R. Bevan. QSAR and Drug Design. Department of biochemistry and Anaerobic Microbiology. Virginia Polytechnic Institute and State University. Blacksburg, VA 24061-0308 USA, 2010.
- [2] HUYNH THI Ngoc Phuong ; Thèse de doctorat « SYNTHÈSE ET ÉTUDE DES RELATIONS STRUCTURE/ ACTIVITÉ QUANTITATIVES (QSAR/2D) D'ANALOGUES BENZO [C] PHENANTHRIDINIQUES ». UNIVERSITÉ D'ANGERS. 2007, PP108.
- [3] R. P. Verma, A. Kurup, C. Hansch, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 13, 237-255, **2005**.
- [4] B. Ehresmann, B. Martin, A.H.C. Horns, T. Clark, *Journal of Molecular Modelling*, 9, 342- 347 ,2003.
- [5] Louafi Feriel. « Etude de la relation structure-activité dans la molécule du furane et ses dérivés » ; mémoire de Master ; Université Med Khider Biskra ; 2013, P 63-PP 53.
- [6] Mohamed Saoula, « ÉTUDE DE LA RELATION STRUCTURE-ACTIVITÉ DANS DES PYRROLES ANTITUBERCULEUX » ; mémoire de Master ; Université Med Khider Biskra ; 2013, P77, PP 49.
- [7] Y. Cohen, ‘‘Pharmacologie moléculaire’’, *Masson*, paris, 1978.
- [8] Roberts ; moreland. ; *J.Am.Medicinal chemistry;Chem.Soc.* ,75,2167 ;1953.
- [9] D. VOET et J. G. VOET; « BIOCHIMIE » ; 2<sup>e</sup> édition ; De Boeck & Larcier ; Bruxelles ; 2005 ; pp.532.
- [10] Thèse de Doctorat de Aurélien MONGE; « Création et utilisation de chimiothèques optimisées pour la recherche « in silico » de nouveaux composés bioactifs » ; L'Université d'Orléans; 2006; 29, 30.
- [11] Pierre Van de Weghe, les interactions protéine-ligand Règle de Lipinski et « drugabilité », 2013.
- [12] Patrizia Diana, Annamaria Martorana, Paola Barraja, Alessandra Montalbano, Anna Carbone, Girolamo Cirrincione , « Nucleophilic substitutions in the isoindole series as a

valuable tool to synthesize derivatives with antitumor activity » ; Dipartimento Scienze e Tecnologie Molecolari e Biomolecolari. Via Archirafi32, 90123,2011.

[13] C. Hansch, A. Leo, S. B. Mekapati, A. Kurup, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 12, 3391-3400, 2004.

[14] C. Hansch, A. Leo, D. Hoekman, *New York: Oxford University*, 1, (1995).

[15] M. H. Abraham, H. S. Chadha, R. A. E. Leitao, R. C. Mitchell, W. J. Lambert, R. Kaliszan, A. Nasal, P. Haber, *Journal of Chromatography A*, 766, 35-47, 1997.

[16] M. H. Abraham, J. M. R. Gola, R. Kumarsingh, J. E. Cometto-Muniz, W. S. Cain, *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, 745, 103-115, 2000.

[17] G. Vistoli, A. Pedretti, B. Testa, *Drug Discovery Today*, 13, 285-294, 2008.



# Conclusion Générale

## Conclusion générale

---

Ce travail est une étude propriétés de la relation structure-activité d'une série d'isoindole bioactives que basé sur la méthode QSAR, consiste à trouver une corrélation entre une activité biologique mesurée pour un panel des composés et certains descripteurs moléculaires.

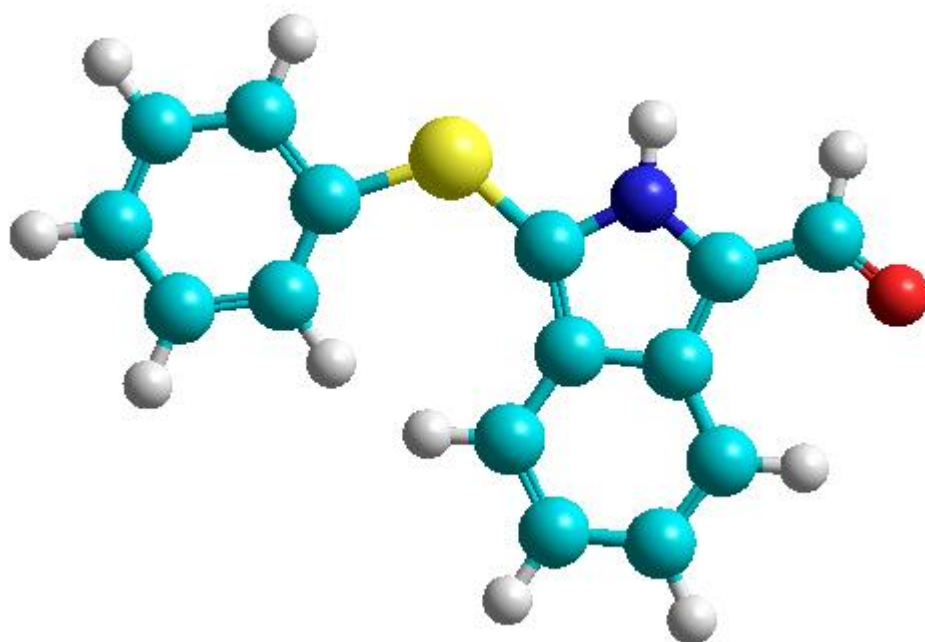
L'investigation travail, nous avons appliqué les méthodes de la chimie informatique en méthode mécanique quantique ont été utilisées dans l'étude de la réactivité chimique d'isoindole et ces dérivés. PM3, ab initio (HF/6-311++ G (d,p)) et DFT (B3LYP/6-311++ G(d,p)) ont été utilisées pour déterminer les paramètres structurales, électroniques et énergétiques associés aux molécules étudiées.

L'efficacité de ces méthodes utilisées a été confirmée par la comparaison des paramètres structuraux entre les résultats obtenus par les deux méthodes théoriques ab initio et DFT. La nature de type de substituant (donneur, accepteur) influe sur les paramètres électroniques et énergétiques de noyau de base. En effet, cette étude nous permet de prédire la réactivité chimique des dérivés d'isoindole.

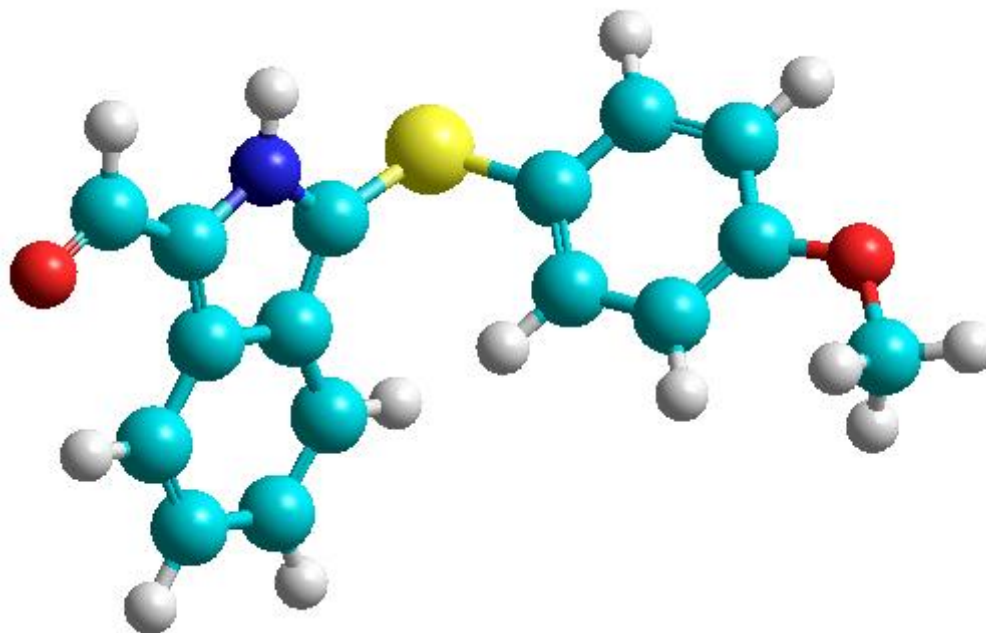
Afin, L'étude qualitative de la relation structure-propriétés a été réalisée sur les 12 composés. Les molécules utilisées dans cette étude possèdent des propriétés pharmacologiques. La nature des groupements qui se lient sur le noyau de base des molécules étudiées affecte sur leurs propriétés physicochimiques et par conséquent sur leurs propriétés pharmacologiques.

# Annexe

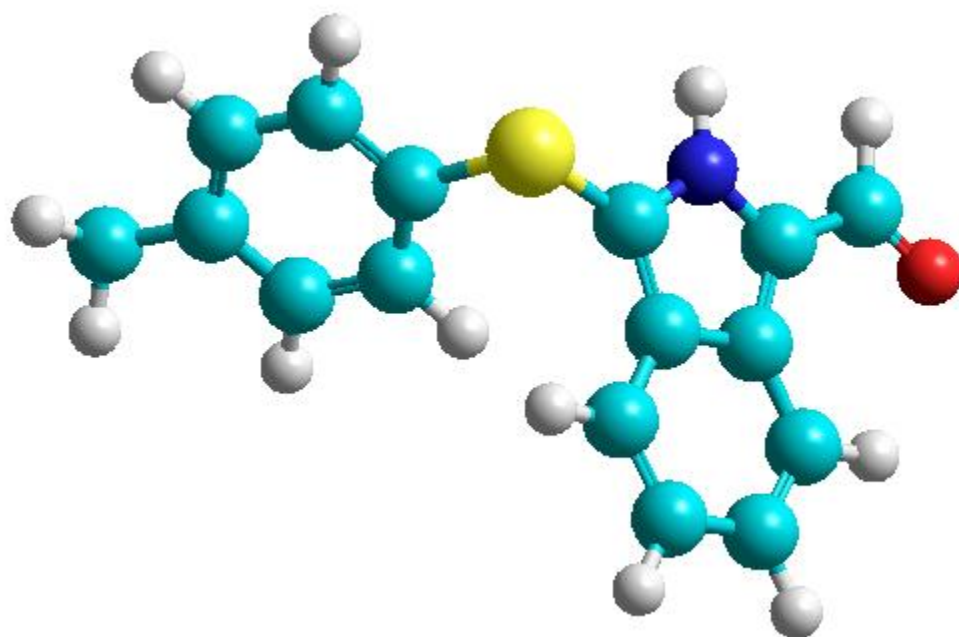
## PRESENTATION EN 3D DES STRUCTURES DES DERIVES D'ISOINDOLE



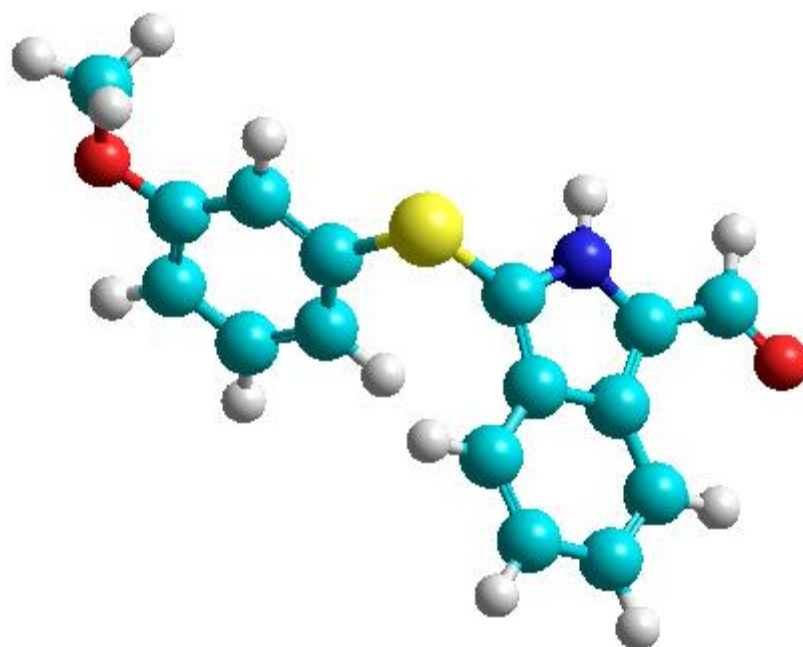
Composé -01-



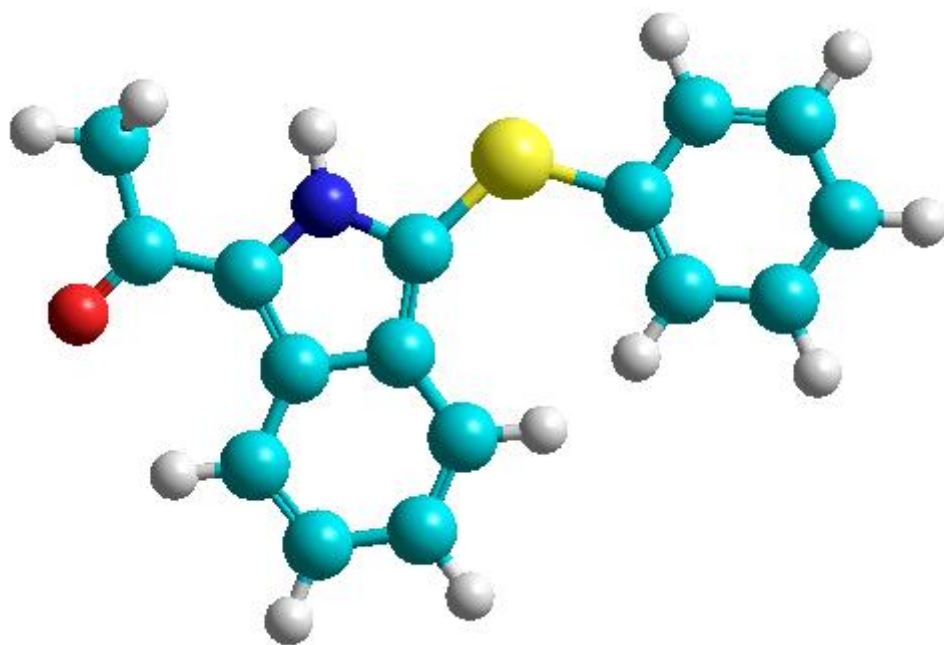
Composé -02-



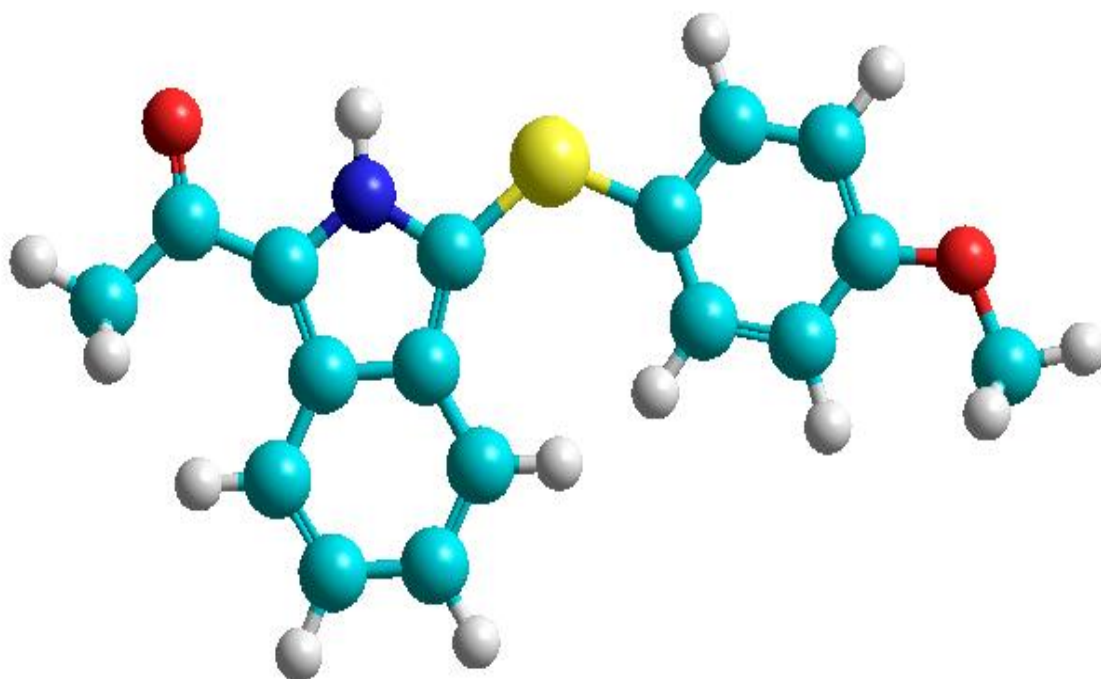
Composé -03-



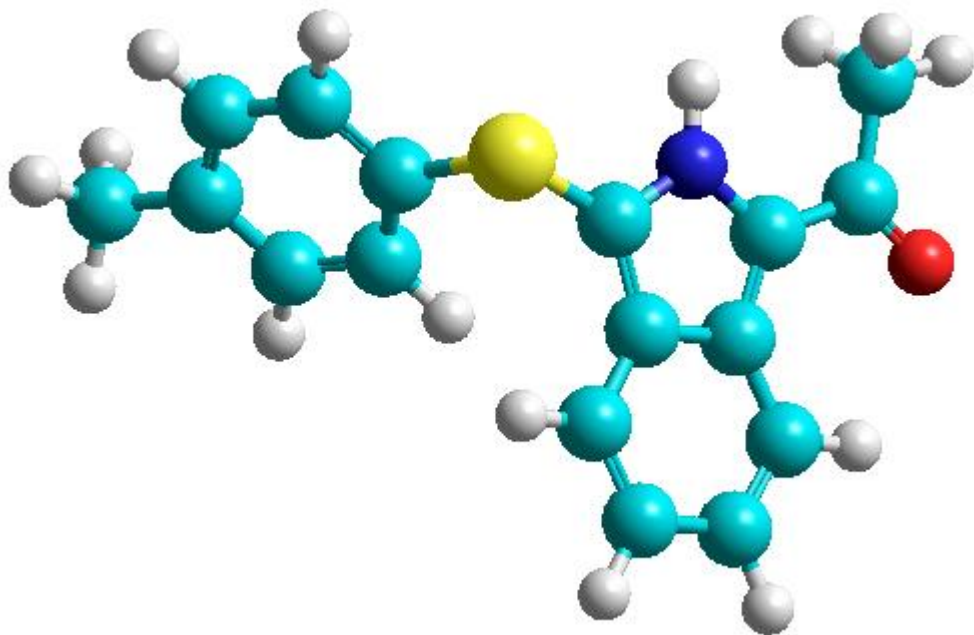
Composé -04-



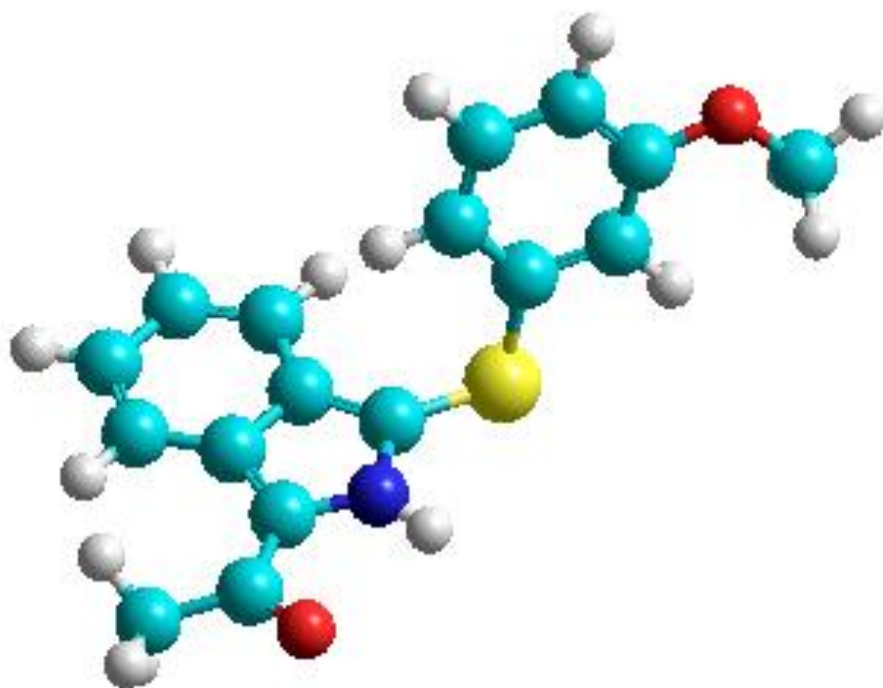
Composé -05-



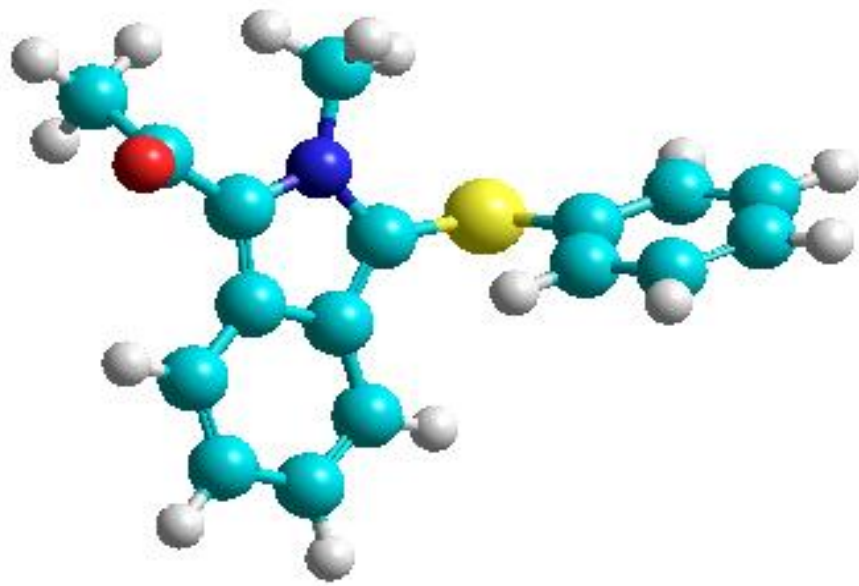
Composé -06-



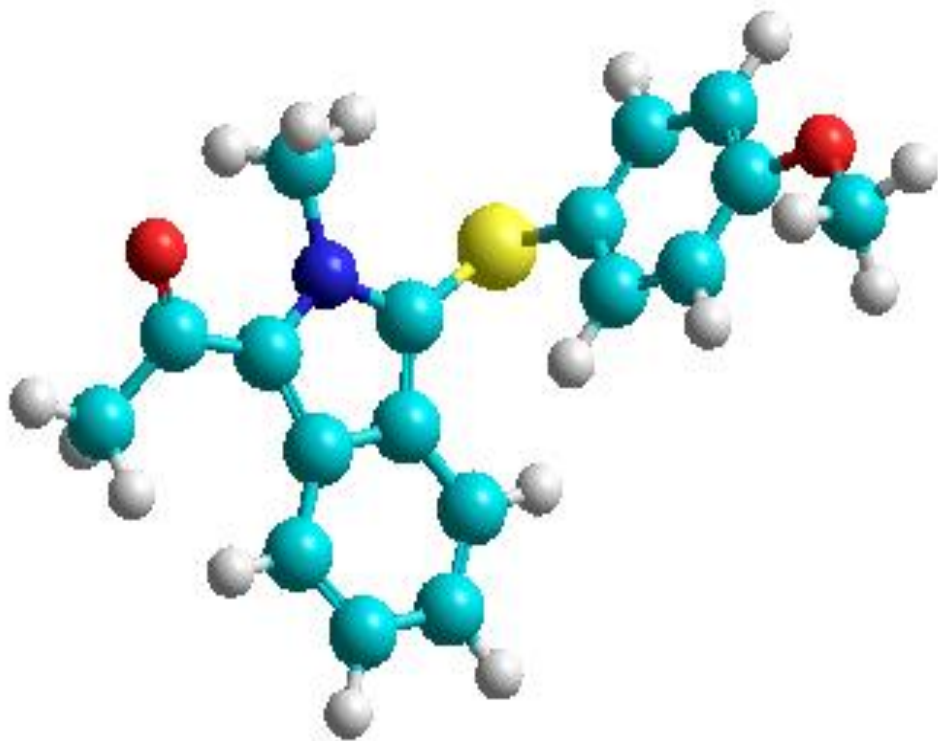
Composé -07-



Composé -08-

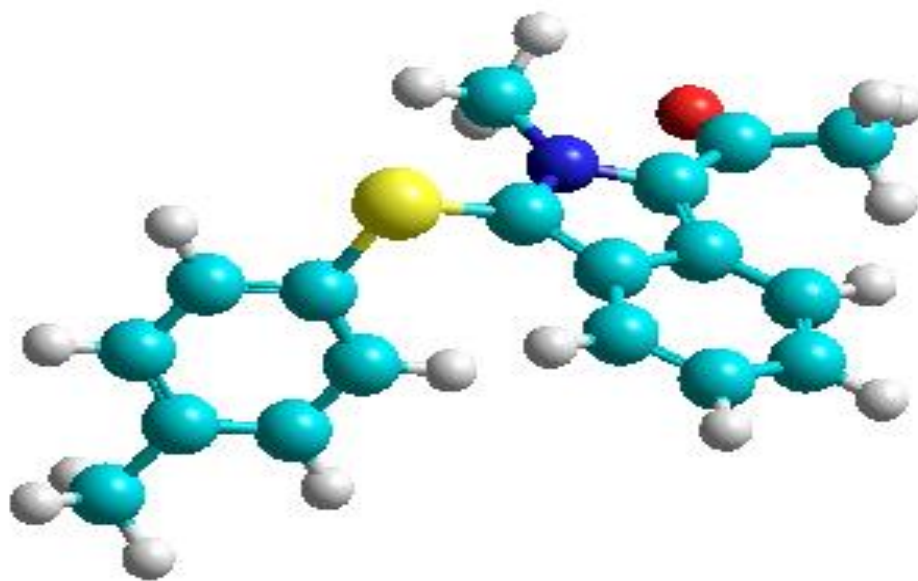


**Composé -09-**

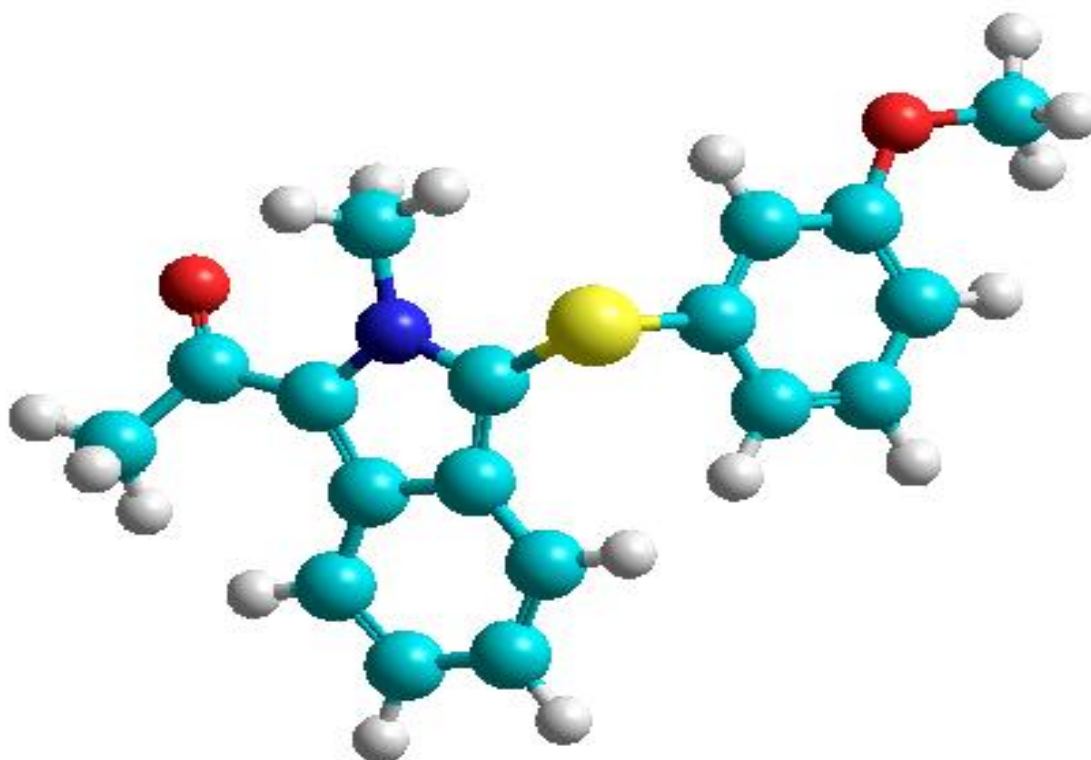


**Composé -10-**





**Composé -11-**



**Composé -12-**







## *Résumé*

Le présent travail comporte une recherche fondamentale et originale sur l'étude de la relation structure-activité dans une série d'isoindole. Il est basé sur la modélisation moléculaire (mécanique moléculaire, PM<sub>3</sub>, Ab-initio et DFT). L'analyse géométrique du noyau de base d'isoindole, montre que le noyau a une structure plante parfaite. La DFT est la méthode appropriée pour faire des calculs sur le noyau de base. L'étude de la relation structure-activité a également été appliquée à douze molécules de dérivés d'isoindole; tous ont une activité antitumor, les résultats propriétés QSAR, les paramètres de Lipinski et tu n'as pas fait l'étude de LipE sont présentés et discutés dans ce travail.

**Mots clés :** isoindole, PM<sub>3</sub>, Ab-initio DFT, propriétés QSAR, Lipinski.

## *Abstract*

*This work has fundamental and original research of study of the structure activity relationship of a series of isoindole. It is based on molecular modeling (molecular mechanics, PM<sub>3</sub>, Ab-initio and DFT). The geometrical analysis of the isoindole ring, Shows that the ring structure is a perfect plant. DFT is the appropriate method to make calculations on the basis of ring. The study of structure-activity relationship was also applied to twelve molecules isoindole derivatives, all have anti tumor activity, results QSAR properties and parameters of Lipinski) presented and discussed in this work.*

**Keywords:** isoindole, PM<sub>3</sub>, Ab-initio and DFT, QSAR properties, Lipinski.