

**République Algérienne Démocratique et Populaire**

**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique**

---

**Université MOHAMED Boudiaf – M'Sila**



## **Mémoire de Fin d'Études**

**En vue de l'obtention du diplôme de**

**Master (LMD)**

**Spécialité : CHIMIE ORGANIQUE**

**Intitulé:**

Etude théorique de la régiosélectivité de la réaction hétéro Diels-Alder entre (E)-N-((diméthylamino) méthylène) benzothioamide et d'éthénone.

**Présenté par :**

**BRAHIMI Samira Douaa**

**BRAHIMI Hadjer**

**Encadré par :**

**Dr. BOUACHA Samir**

**Promotion 2021-2022**

# *Remerciements*

On remercie tout d'abord Dieu tout puissant de nous avoir donné le courage, la force et la patience d'achever ce modeste travail.

Nous tenons à exprimer toute la reconnaissance à notre directeur de mémoire, Monsieur BOUACHA Samir. Nous le remercions de nous avoir encadrés, orientés, aidés et conseillés.

On remercie nos très chers parents, qui ont toujours été là pour nous, et nos chères familles.

Nous tenons à remercier aussi monsieur le chef de département de chimie : khennich..., tous les enseignants du département de chimie et les étudiants d'organiques promotion 2021/2022. Et tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.

Enfin, nous remercions nos amis

Leurs soutiens inconditionnels et leurs encouragements ont été d'une grande aide.

# *Dédicace*

*Je dédie ce travail :*

-  *À mes très chers parents pour leurs sacrifices (Abdallah et Hakima).*
-  *À mes sœurs (Mariem, Amat Allah, Wafaa, Alaa, Israa, Hiba, Souheyla)  
.et leurs enfants (Ferdaws, Rayan, Aboud, Chahd, Khadija).*
-  *À mon frère (Mohamed).*
-  *À ma cousine (Lina Abderrahmane).*
-  *À mon binôme (Hadjer).*
-  *À toute ma famille.*
-  *À tous ceux, qui de près ou de loin m'ont aidé à mener à bon terme la  
réalisation de ce travail.*

*Brahimi samira douaa*

# *Dédicace*

*Je dédie ce travail :*

- ✚ À mes très chers parents pour leurs sacrifices (Slimane et Warda).*
- ✚ À ma sœur (Hala) .et leurs enfants (Farah et Waél).*
- ✚ À mes frères (Oussama, Zakaria, Omar).*
- ✚ À mon binôme (Samira Douaa).*
- ✚ À toute ma famille.*
- ✚ À tous ceux, qui de près ou de loin m'ont aidé à mener à bon terme la réalisation de ce travail.*

*Brahimi Hadjer*

## المخلص

العمل المقدم في هذه الاطروحة يهدف الى دراسة الانتقائية الموضعية في تفاعل الاضافة الحلقية Alder-Diles Diène الداخلي ما بين Diénophile و

اجريت الحسابات باستخدام برنامج gaussian 09W باستخدام طريقة RB3LYP/DFT/d/G

عن طريق نظرية حدود المدارات الجزيئية, نظرية الحالة الانتقالية

و دراسة النشاط الكيميائي للتفاعل عن طريق حساب حواجز التنشيط دومنغو و نظرية هوك hok

النتائج التي تم الحصول عليها في هذا العمل تتفق مع النتائج التجريبية

الكلمات المفتاحية :

نظرية المدارات الحدودية, نظرية الحالة الانتقالية, نظرية هوك

## Résumé :

Dans ce travail, d'une part nous avons proposé d'étudier la réactivité chimique (la régiosélectivité) d'une réaction de type d'Hétéro Diels-Alder (HDA) entre (E)-N-((diméthylamino)méthylène)benzothioamide et d'éthénone en utilisant plusieurs approches théoriques différentes : calcul des barrières d'activation, application du modèle de Domingo et utilisation de la règle de Houk (les orbitales frontières). Les résultats théoriques de la régiosélectivité sont en accord avec les données expérimentales. D'une autre part, on peut étudier l'activité biologique contre *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM) par la technique de Docking pour les produits (2 régioisomères) de cette réaction. Les informations obtenues à partir de docking moléculaire peuvent être utilisées pour la conception des nouveaux inhibiteurs puissants.

**Mots clés :** d'Hétéro Diels-Alder, DFT, docking moléculaire, *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline.

## *Summary*

In this work, on the one hand we proposed to study the chemical reactivity (regioselectivity) of a Hetero-Diels-Alder (HDA) type reaction between (E)-N-((dimethylamino) methylene) benzothioamide and ethenone using several different theoretical approaches: calculation of activation barriers, application of Domingo's model and use of Houk's rule (Frontier orbitals). Theoretical results of regioselectivity are in agreement with experimental data. On the other hand, the biological activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) can be studied by the docking technique for the products (2 regiosomers) of this reaction. The information obtained from molecular docking can be used for the design of new potent inhibitors.

**Key words:** Hetero Diels-Alder, DFT, molecular docking, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

## *LISTE DES ABREVIATIONS*

---

---

**DA** : Diels-Alder

**FMO** : la théorie des orbitales moléculaires frontières

**HOMO** : Highest Occupied Molecular Orbital

**LUMO** : Lowest Unoccupied Molecular Orbital

**DFT** : la théorie de la Fonctionnelle de la Densité.

**TST** : la théorie de l'état de transition

**OM** : Orbitale moléculaire

**B3LYP** : Becke 3- parameter Lee-Yang-Parr

**RMSD** : Root-mean-square derivation

**PDB** : Protein data bank

**SARM** : Le staphylococcus aureus résistant la méthicilline

## Liste des figures

---

---

- Fig. I. 1. 1** : Hétéro Diels-Alder réaction (11)
- Fig. I. 1. 2** : La réaction de Diels-Alder des azadiènes (11)
- Fig. I. 2. 1.** Diagramme énergétique des orbitales moléculaires frontières. (22)
- Fig. I. 2. 2.** Illustration schématique du chemin de la réaction (23)
- Fig. I. 2. 3** : Représentation d'une surface d'énergie potentielle (SEP) présentant un état de transition (24)
- Fig. I. 2. 4** : Représentation des étapes du docking (32)
- Fig.II.1.1** : Les deux classes d'azadiènes (37)
- Fig II. 1. 2:** Les 1-azadiènes les plus documentés (37)
- Fig.II. 1. 3** : Résultat expérimental de réaction de cycloaddition d'Hétéro Diels-Alder (HDA) entre (E)-N-((diméthylamino) méthylène) benzothioamide et d'éthénone. (38)
- Fig II. 1. 4:** Etats de transitions TSortho et TSmeta correspondants aux 2 modes de cyclisation entre (E)-N-(( diméthylamino) méthylène) benzothioamide et d'éthénone au niveau B3LYP/6-31G(d) en phase gazeuse. (42)
- Fig. II. 1. 5:** Prédiction les deux centre d'interactions favorisés des indices  $\omega_k^+$  (Electrophile) /  $N_K$  (Nucléophile) pour la réaction HDA (45)
- Fig. II. 1. 6** : Illustration de la règle de Houk (46)
- Fig. II. 1. 7** : Interactions plus favorisées selon la Règle de Houk. (46)
- Fig. II. 2. 1.** Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline (SARM) (51)
- Fig. II. 2. 2.** infection de la peau (52)

- Fig. II. 2. 3.** Résistance aux antibiotiques. (53)
- Fig. II. 2. 4 :** Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline (**PDB : 2X3f**) (54)
- Figure A :** Interaction de liaison 2D et 3D du ligand P1 dans le site actif de 2HAI (57)
- Figure B :** Interaction de liaison 2D et 3D du ligand P2 dans le site actif de 2HAI (58)
- Figure C :** Interaction de liaison 2D et 3D du ligand Ref dans le site actif de 2HAI (59)

## Liste des tableaux

---

---

**Tableau II. 1. a :** Energies des orbitales frontalières pour les différents composés au niveau théorique RB3LYB/6\_31G (d, p)

**Tableau II. 1. b :** propriétés globales du Diène (R1) et Diénophile (R2). (40)

**Tableau II. 1. c :** Energies totales et relative en kcal/mol au niveau B3LYP/6-31G(d) pour les points stationnaires (réactants, états de transition et produits) de réaction HDA entre (E)-N- ((diméthylamino) méthylène) benzothioamide et d'éthénone. (41)

**Tableau II. 1. d :** Propriétés locales du diène (R1) et diénophile (R2), k définit le site dans la molécule où la propriété est évaluée (44)

**Tableau II. 2. a :** Résultats de l'analyse d'amarrage des ligands  $P_{meta}$ ,  $P_{ortho}$  et  $P_{ref}$ , respectivement. (56)

## *Liste des schémas*

---

- Schéma I. 1. 1** : cycloaddition Diels-Alder (7)
- Schéma I. 1. 2** : stéréochimie des cycloadditions [4+2] (8)
- Schéma I. 1. 3** : Régiosélectivité dans les réactions Diels-Alder (10)
- Schéma I. 1. 4** : Diels-Alder intramoléculaire dans la synthèse de la tylophorine (12)
- Schéma I. 1. 5** : .hétéro Diels-Alder et addition diastéréosélective d'un allyle boronate en tandem (13)
- Schéma I. 1. 6** : préparation des dihydro-1,4-oxazin-2-ones (13)
- Schéma I. 2. 1** : position des différentes méthodes de modélisation moléculaire par rapport aux disciplines scientifiques en chimie (18)
- Schéma I. 2. 2**: approche de la structure moléculaire (20)
- Schéma II. 1. 1**: Énergies des orbitales frontières HOMO/LUMO et les interactions entre les OMs. (39)
- Schéma : II. 1. 2**. Profile énergétique, en kcal/mole de la réaction HDA (43)

# TABLE DES MATIERES

Résumé.....	
Summary.....	
Liste des abréviations.....	
Liste des figures.....	
Liste des tableaux.....	
Liste des schémas.....	
<b>INTRODUCTION GENERALE</b>	<b>(1)</b>
<b>Partie I : Etude bibliographique (Aspects théoriques)</b>	<b>(4)</b>
Chapitre I. 1. Les réactions de cycloaddition	(5)
I. 1. 1. Préambule	(6)
I. 1. 2. La réaction de Diels-Alder	(6)
I. 1. 3. La régiosélectivité	(8)
I. 1. 4. Les azadiènes dans les réactions de Diels-Alder	(11)
Références	(14)
Chapitre I. 2. Approches théoriques	(16)
I. 2. 1. Introduction	(17)
I. 2. 2. La modélisation moléculaire	(17)
1. La mécanique moléculaire	(18)
2. Méthodes quantiques et semi-empiriques	(18)
3. Approches de la structure moléculaire	(20)

<b>I. 2. 3. Approche théorique de la réactivité chimique</b>	<b>(21)</b>
<b>I. 2. 3. a. La théorie des orbitales moléculaires frontières (FMO)</b>	<b>(21)</b>
<b>I. 2. 3. b. Théorie de l'état de transition</b>	<b>(22)</b>
<b>I. 2. 3. c. exploration de la surface de potentiel, application à la réactivité chimique</b>	<b>(23)</b>
<b>I. 2. 3. d. Indices chimiques globaux dérivant de la DFT</b>	<b>(24)</b>
<b>I. 2. 3. e. Indices locaux de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle</b>	<b>(27)</b>
<b>I. 2. 3. f. modèle polaire de Domingo basé sur l'utilisation des indices <math>\omega_k</math> et <math>N_k</math></b>	<b>(29)</b>
<b>I. 2. 4. L'amarrage moléculaire « Docking »</b>	<b>(29)</b>
<b>I. 2. 5. Les outils nécessaires pour faire un Docking</b>	<b>(30)</b>
<b>I. 2. 5. a). Récepteur</b>	<b>(30)</b>
<b>I. 2. 5. b). Ligand</b>	<b>(30)</b>
<b>I. 2. 6. Les interactions Protéine- ligand (complexe protéine-ligand)</b>	<b>(30)</b>
<b>Référence</b>	<b>(33)</b>
<b>Partie II. Résultat et discussion</b>	<b>(35)</b>
<b>CHAPITRE II. 1 Etude théorique de la régiosélectivité de la réaction hétéro Diels-Alder entre (E)-N-((diméthylamino) méthylène) benzothioamide et d'éthénone</b>	<b>(36)</b>
<b>II. 1. 1. INTRODUCTION</b>	<b>(37)</b>
<b>II. 1. 2. Résultats et discussion</b>	<b>(38)</b>
<b>II. 1. 2. 1. Prédiction du caractère NED/AED</b>	<b>(38)</b>
<b>II. 1. 2. 2. Prédiction et rationalisation de la régiosélectivité expérimentale</b>	<b>(40)</b>
<b>II. 1. 2. 2. a. Théorie de l'état de transition (Calcul des barrières d'activation)</b>	<b>(40)</b>
<b>II. 1. 2. 2. b. L'analyse basée sur les propriétés locales</b>	<b>(44)</b>

II. 1. 2. 2. c. Utilisation de la règle de Houk	(45)
II. 1. 3. Conclusion	(46)
Références	(48)
CHAPITRE II. 2. Réactivité biologique	(49)
II. 2. 1. Introduction	(50)
✚ Le staphylocoque doré résistant à la méthicilline, ou SARM	(51)
✚ SARM et problèmes de résistance aux antibiotiques	(52)
II. 2. 2. MATÉRIEL ET MÉTHODES	(53)
II. 2. 2. 1 Préparation de protéine	(53)
II. 2. 2. 2. Génération des grilles du récepteur	(54)
II. 2. 2. 3. Préparation des ligands	(54)
II. 2. 2. 4. Docking	(55)
II. 2. 3. Résultats et discussion	(55)
Références	(60)
CONCLUSION GENERALE	(61)



# Introduction générale

La modélisation par ordinateur d'une molécule implique généralement une représentation graphique de sa géométrie, suivie de l'application d'une méthode théorique de calcul pour évaluer les propriétés physiques et chimiques de la molécule à étudier. Ces méthodes de calculs peuvent être par exemple : la mécanique quantique semi empirique, ou encore la mécanique moléculaire.

L'étude d'une réaction chimique nécessite l'usage de méthodes d'évaluation de l'énergie du système prenant en compte la nature quantique de la liaison chimique. Dans le cadre de ce travail, nous avons choisi la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT, pour Density Functional Theory) qui est un bon compromis entre précision et temps de calcul. Tout d'abord, ces études montrent la nécessité d'une démarche conjointe théorie/expérience. Ces deux facettes sont extrêmement complémentaires : les résultats expérimentaux interrogent et guident les études théoriques et vice-versa.

Les théories quantiques de la réactivité chimique permettent, actuellement, de justifier et prédire d'une façon rationnelle les régiosélectivités et stéréosélectivité expérimentales. En effet, plusieurs travaux relatifs à la prédiction théorique de la régiosélectivité et la stéréosélectivité dans les réactions de cycloaddition Diels-Alder et dipolaires 1,3 ont fait l'objet d'études théorique et expérimentales.

Le développement d'un nouveau médicament est un processus long et coûteux, allant de l'identification d'une cible biologique d'intérêt thérapeutique jusqu'au patient, dans lequel les essais cliniques succèdent au développement préclinique. L'identification et la mise au point de nouveaux médicaments se fait par l'amarrage moléculaire ou docking moléculaire sert souvent à déterminer l'orientation de petites molécules liées à leurs protéines ciblées afin de calculer leurs affinité et niveau d'activité. Ainsi, l'amarrage joue un rôle important dans la conception pensée de nouveaux médicaments.

Dans ce travail, on se propose d'étudier la réactivité chimique d'une réaction de cycloaddition d'hétéro Diels-Alder en utilisant plusieurs approches théoriques et on étudie aussi la réactivité biologique pour les deux produit de cette réaction contre *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM) par la technique de Docking.

Le manuscrit de cette thèse est divisé en deux parties :

❖ La première partie intitulée étude bibliographique comporte deux chapitres :

- Le premier chapitre représente un rappel général sur les réactions de cycloaddition Diels-Alder (DA) et dipolaires 1,3 et les différents travaux théoriques importants effectués sur les deux réactions.

- Le deuxième chapitre est consacré à la présentation des méthodes de calcul de la chimie quantique à savoir : méthodes *ab-initio* (HF, MP d'ordre n, IC. . . etc.) et méthodes DFT, ainsi que les approches théoriques pour étudier la réactivité chimique et biologique.

❖ La deuxième partie comporte deux chapitres

-Dans le premier chapitre on présente les résultats de notre étude, concernant la prédiction théorique de la régiosélectivité d'Hétéro Diels-Alder (HDA) entre (E)-N-((diméthylamino)méthylène) benzothioamide et d'éthénone.

-Dans le deuxième chapitre on présente les résultats de la prédiction de l'activité biologique contre *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM)) par la technique de Docking.

- Enfin, ce manuscrit se termine par une conclusion générale et des perspectives.

# Partie I

## **ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE**

**(Aspects théoriques)**

A blue geometric graphic consisting of several overlapping triangles and trapezoids, creating a sense of depth and movement. It is positioned to the left of the chapter title.

# CHAPITRE I. 1

**Les réactions de cycloaddition**

## I. 1. Les réactions de cycloaddition

### I. 1. 1. Préambule

Les hétérocycles sont à la base d'une large gamme de composés d'intérêt chimique, biologique, pharmacologique et industriel [1-2]. En conséquence, la chimie des hétérocycles est devenue le centre d'intérêt d'une vaste communauté de chimistes expérimentaux et théoriques.

Les réactions de cycloaddition sont l'une des méthodes les plus efficaces pour synthétiser des cycles et des hétérocycles à partir de petits fragments . parmi ces réactions, on distingue, entre autre [3-4] :

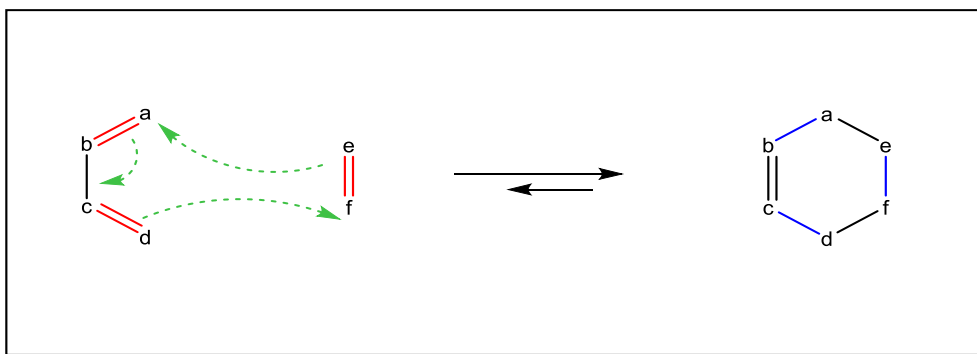
- Les réactions de cycloaddition [2+1]
- Les réactions de cycloaddition [2+2]
- Les réactions de cycloaddition [4+1]
- Les réactions de Diels-Alder ou cycloaddition [4+2]
- Les réactions de 1,3-dipolaires ou cycloaddition [3+2]

Notre travail est basé sur la réaction de cycloaddition Diels-Alder, il est donc nécessaire de faire un bref rappel sur ce type de réactions de cycloaddition.

### I. 1. 2. La réaction de Diels-Alder

La réaction de Diels-Alder fait partie d'une classe générale de réaction de cycloaddition qui comprend également les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire et les cycloadditions [2+2]. Dans la réaction de Diels-Alder, un diène conjugué réagit avec un diénophile qui peut être une double ou une triple liaison pour former un adduit avec un cycle hydroaromatique ou hétéroaromatique à six chaînons avec la formation de deux nouvelles liaisons  $\sigma$  ou détriment de deux nouvelles liaisons  $\pi$  dans les matériaux de départ.

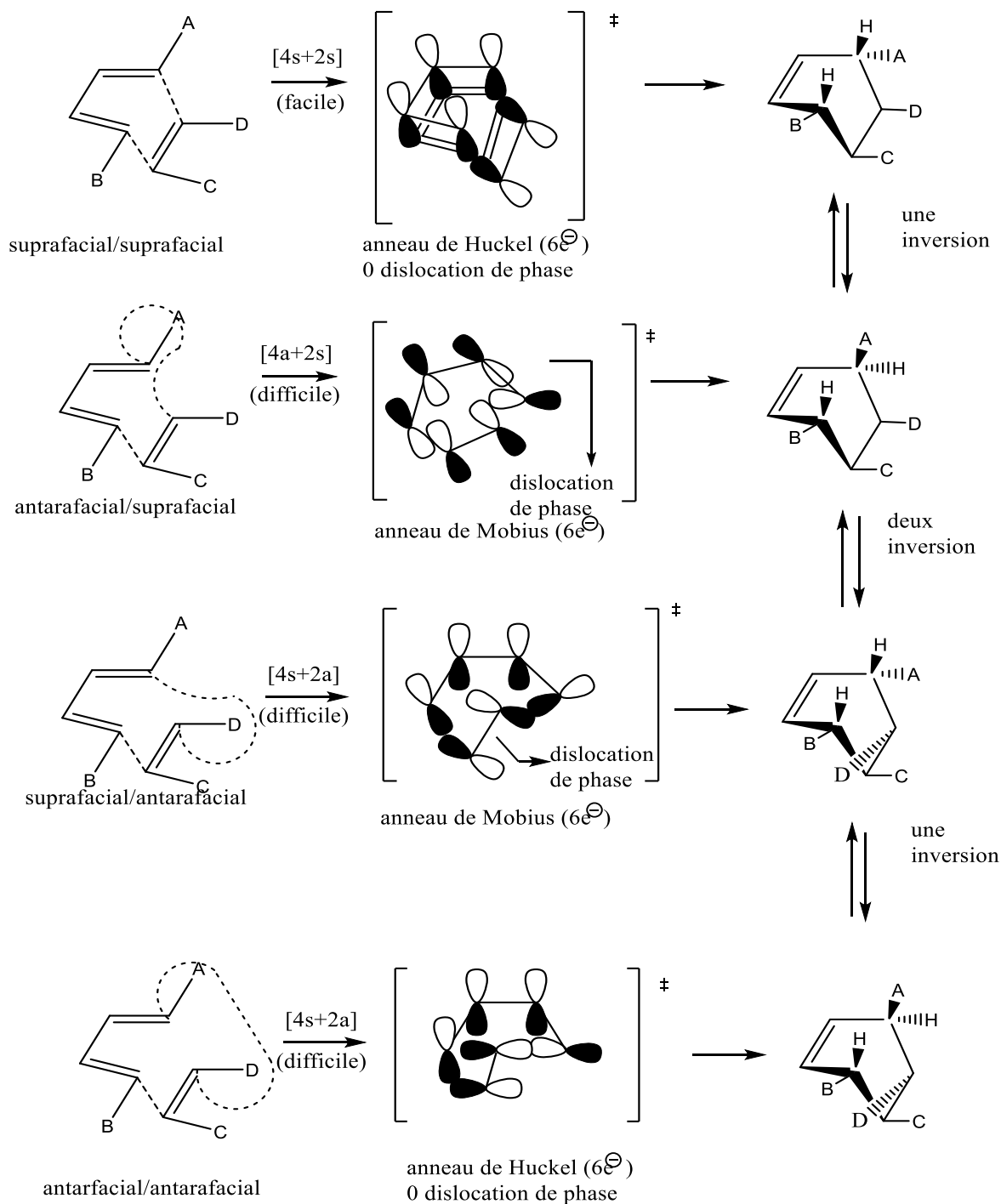
**Schéma I. 1. 1** : cycloaddition Diels-Alder



Les réactions intermoléculaires et intramoléculaires sont largement utilisées en synthèse. Dans de nombreux cas, les réactions se déroulent facilement à température ambiante ou légèrement élevée ; les réactions qui sont lentes ou qui impliquent des réactifs thermiquement instables ou qui conduisent à des produits instables peuvent souvent être accélérées par des catalyseurs ou en conduisant la réaction à des pressions élevées. La plupart des réactions de Diels-Alder impliquent un diène portant des substituants donneurs d'électrons (par exemple, alkyle, alcoxy) et un diénoophile portant des substituants attracteurs d'électrons (par exemple, CO, CN) mais il existe un autre groupe plus restreint qui implique une réaction entre un diénoophile riche en électrons et un diène déficient en électrons ! Ces réactions à demande inverse d'électrons, comme on les appelle, ont également leur utilité en synthèse. La caractéristique essentielle est que les deux composants doivent avoir un caractère électronique complémentaire. La grande majorité de réactions implique un diène riche en électrons et un diénoophile déficient en électrons. [5]

On sait depuis longtemps que les cycloadditions [4+2] de diène conjugué sur des alcènes conduisant à des cyclohexènes (addition de Diels-Alder) sont beaucoup plus faciles que les cycloadditions thermiques [2+2] de deux oléfines non substituées par des groupes polaires, cycloadditions conduisant à des cyclobutanes. Si ces réactions sont compatibles, elles impliquent l'association de 6 électrons pour l'addition [4+2] dans les états de transition et de 4 électrons pour l'addition [2+2] dans un système cyclique. En 1939, Evans [6] remarque l'analogie entre ces états de transition et des systèmes  $\pi$  tels que le benzène et le cyclobutadiène, le premier étant stabilisé par l'aromaticité et le second déstabilisé par « l'antiaromaticité » ou répulsion électronique. [7]

**Schéma I. 1. 2 :** stéréochimie des cycloadditions [4+2]



### I. 1. 3. La régiosélectivité

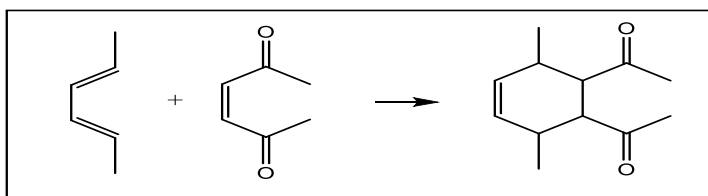
La régiosélectivité de la réaction de Diels-Alder dépend essentiellement de la nature de la demande électronique et la taille relative des coefficients des orbitales moléculaires des réactifs. En effet, un meilleur recouvrement HOMO-LUMO fait diminuer l'énergie d'activation de la réaction de Diels-Alder et donc augmenter sa vitesse relative. Par exemple,

dans la réaction du 1-méthoxy-1,3-butadiène avec l'acrylonitrile, une réaction à mouvement électronique normal, on observe la formation majoritaire d'un des deux régioisomères potentiellement.

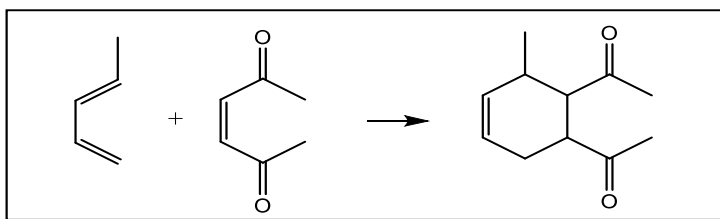
### A. Régiosélectivité dans les réactions Diels-Alder

Jusqu'à présent, dans le Diels-Alder, nous avons vu des exemples de [8-9]

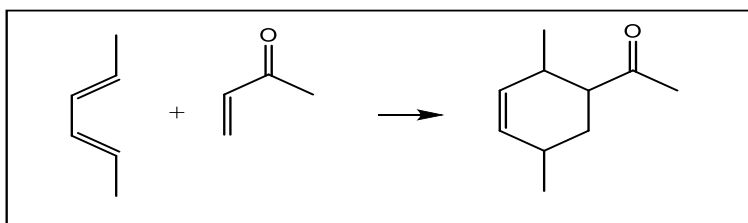
- Diènes symétriques avec diénophiles symétriques



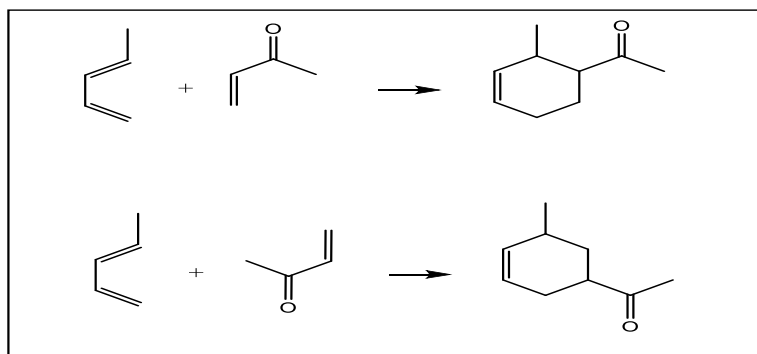
- Diènes asymétriques avec diénophiles symétriques



- Diènes symétriques avec diénophiles asymétriques

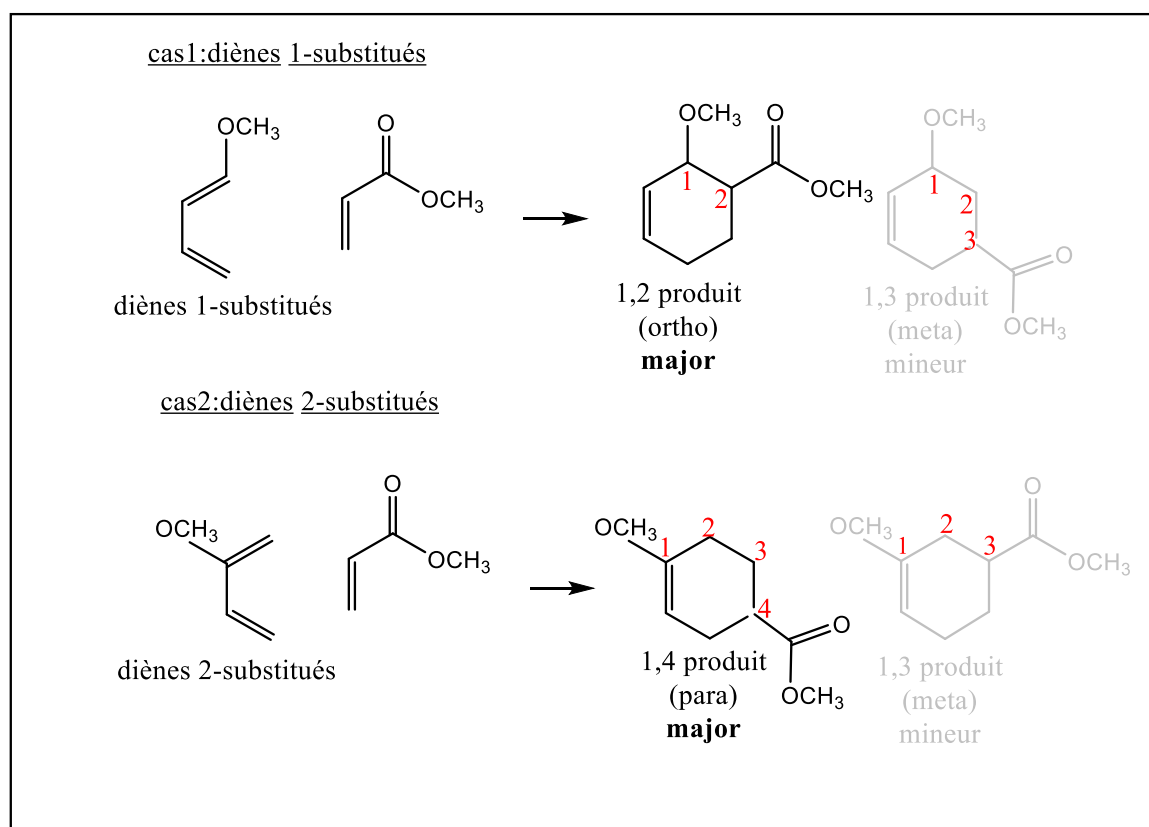


- Diènes asymétriques avec diénophiles asymétriques



Lorsque des diènes asymétriques réagissent avec des diénophiles asymétriques, deux régioisomères sont possibles. Les diènes avec des substituants sur l'extrémité (diènes 1-substitués) ont tendance à donner des produits «1,2 » (ortho). Les diènes avec des substituants sur la position 2 (diènes 2-substitués) ont tendance à donner le produit « 1,4 » (para) [10]. En général, les produits « 1,3 » (méta) ne sont que des sous-produits mineurs.

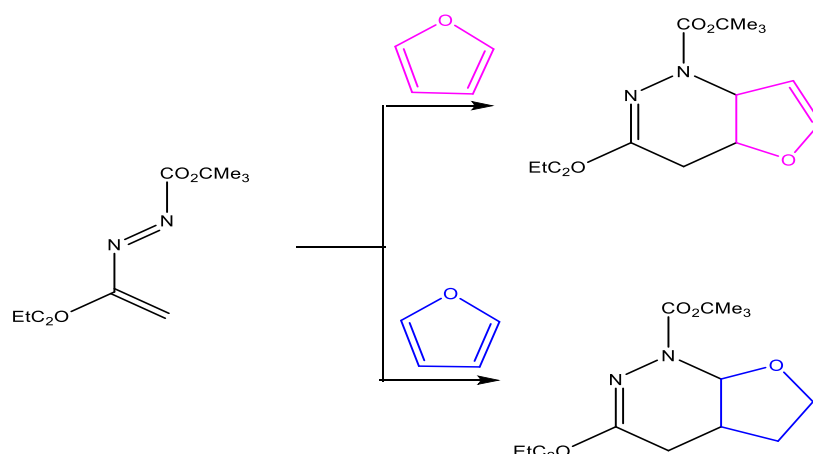
[11] Schéma I. 1. 3 : Régiosélectivité dans les réactions Diels-Alder



### **B. Régiosélectivité dans les réactions hétéro-Diels-Alder**

La régiosélectivité dans les réactions hétéro-Diels-Alder peut être observée dans une réaction simple entre un hétérodiène non symétrique et un hétérodiénophile non symétrique. [12]

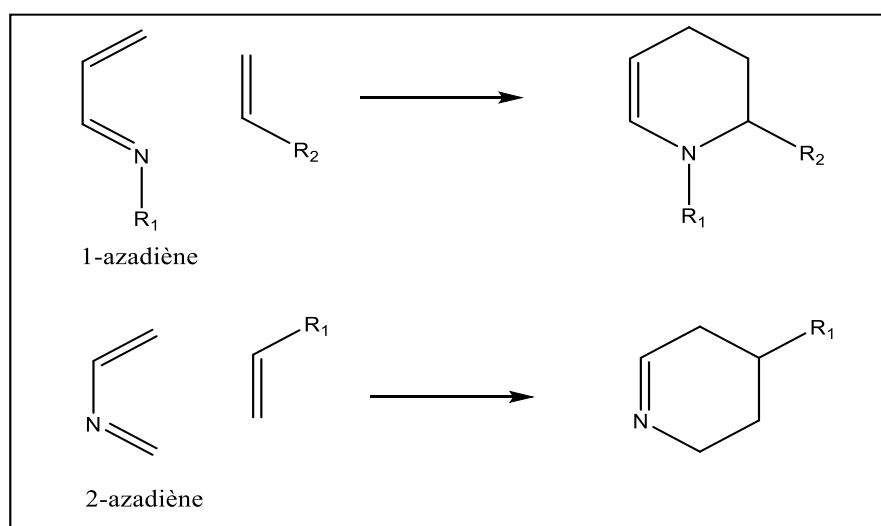
**Figure I. 1. 1** : Hétéro Diels-Alder réaction



#### I. 1. 4. Les azadiènes dans les réactions de Diels-Alder

Les azadiènes ont souvent été utilisés pour produire des pipéridines [13]. Deux types d'azadiènes sont utilisés, les 1-azadiènes et les 2-azadiènes.

**Figure I. 1. 2** : La réaction de Diels-Alder des azadiènes

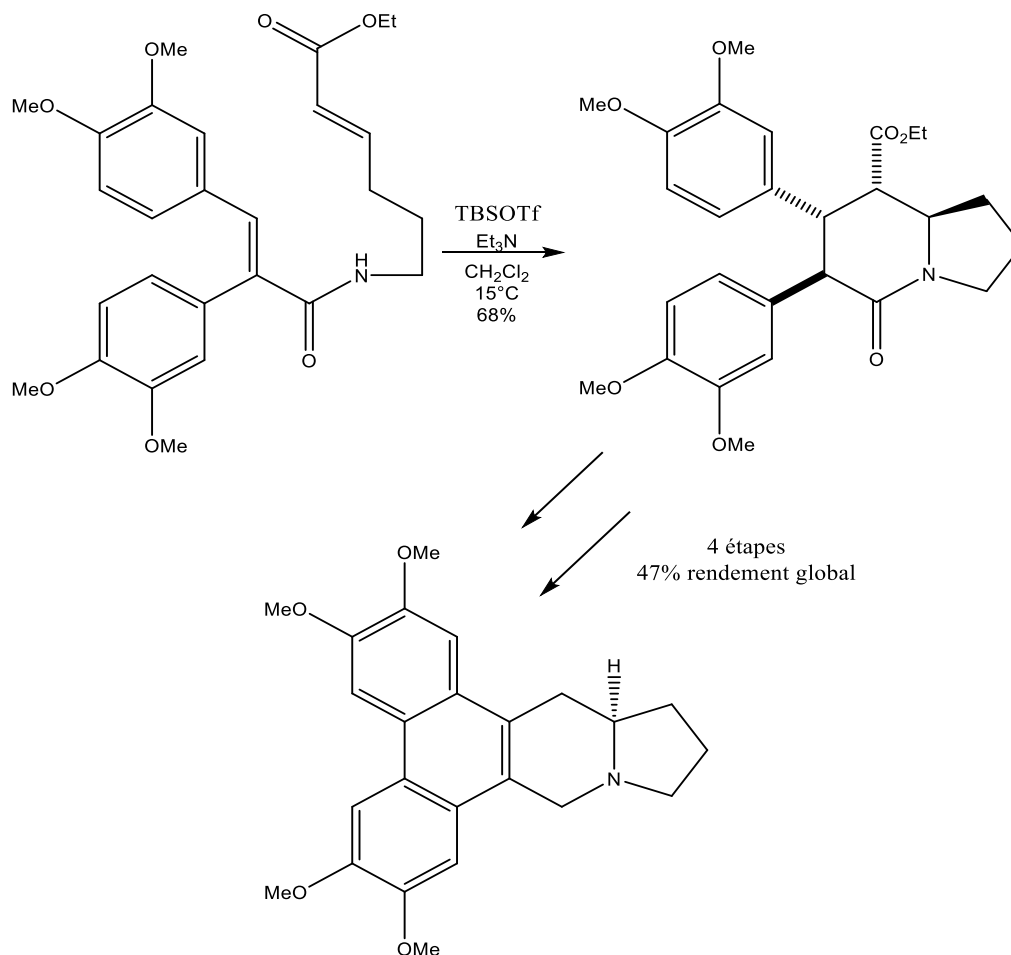


##### A. Les réactions d'hétéro Diels-Alder des 1-azadiènes

Les 1-azadiènes sont des matériaux de départ attrayants pour la préparation de pipéridines, qui sont utilisées dans la synthèse de divers produits naturels [14]. En particulier, les professeurs Fukumoto et Kametani au Japon ont développé une méthode utilisant un amide

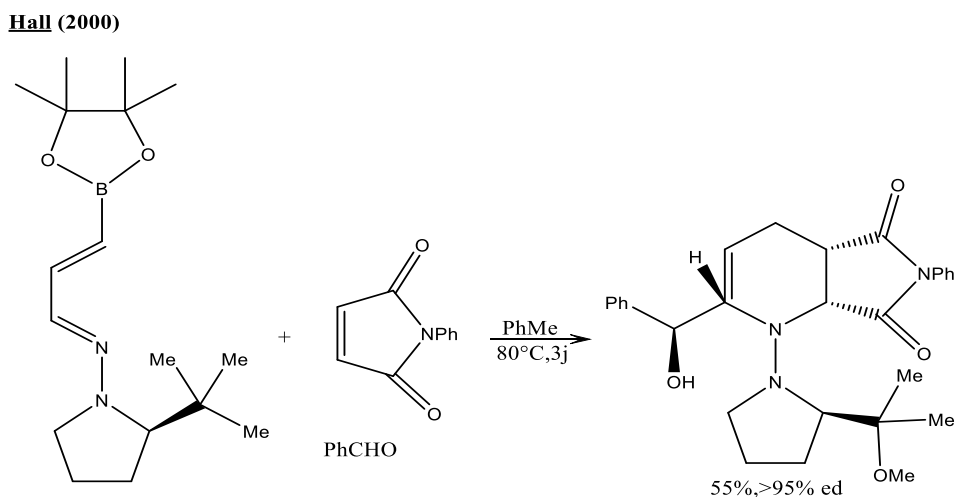
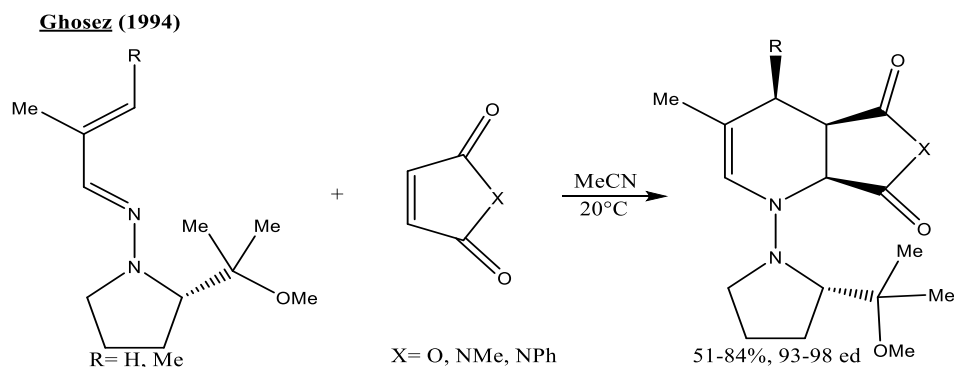
$\alpha,\beta$ -insaturé comme précurseur du 1-azadiène, qu'ils ont utilisé pour la synthèse racémique de la tylophorine. [15-16]

### Schéma I. 1. 4 : Diels-Alder intramoléculaire dans la synthèse de la tylophorine



Cependant, très peu de réaction de Diels-Alder de 1-azadiène offrent la possibilité d'obtenir des produits énantiomériquement purs. Parmi les exemples diastéréosélectifs intéressants, on peut citer une méthode développée par le professeur Ghosez en France utilisant un auxiliaire chiral dérivé de la proline [17]. Quelques années plus tard, le professeur Hall au Canada a modifié cette méthode en utilisant un 1-azadiène avec un substituant ester d'acide boronique en position 4. Ainsi, l'addition stéréosélective de l'hétéro-Diels-Alder et de l'allylborane généré sur un aldéhyde peut être réalisée ensemble. [18]

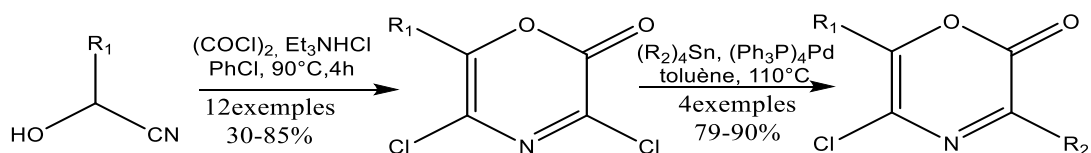
**Schéma I. 1. 5 :** .hétéro Diels-Alder et addition diastéréosélective d'un allyle boronate en tandem



## B. Les réactions d'hétéro Diels-Alder des 2-azadiènes

Les 2-azadiènes ont été largement utilisés pour la synthèse de pipéridines, notamment pour la synthèse de produits naturels complexes [19-20]. Une méthode développée par le professeur Hoornaert en Belgique utilise les dihydro-1,4-oxazin-2-ones comme 2-azadiènes pour produire des composés pipéridinol polysubstitués [21]. Les dihydro-1,4-oxazin-2-ones peuvent être préparées en deux étapes à partir de cyanohydrines. [22]

**Schéma I. 1. 6 :** préparation des dihydro-1,4-oxazin-2-ones.



## Référence

- [1]. I. W. Southon, J. Buckingham, «Dictionary of Alkaloids», Chapman & Hall, New York, 1989.
- [2]. K.V. Gotthelf, K. A. Jørgensen, Chem. Rev.1998, 98, 863.
- [3]. S. Ma, Chem. Rev. 2005, 105, 2829.
- [4]. S. E. Denmark, A. Thorarensen, Chem. Rev. 1996, 96, 137.
- [5]. W. CARRUTHERS Copyright 1990 pergamon press plc « cycloaddition reactions in organic synthesis »
- [6]. Evans, M. G. *Trans. Faraday Soc.* **1939**, 35, 824.
- [7]. Boeck & Larcier s. a, 1997 département de Boeck Université, Paris, Bruxelles « chimie organique méthodes et modèles »
- [8]. Mauricio Maldonado-Domínguez, Karen Ruiz-Pérez, Oscar González-Antonio, Margarita Romero-Ávila, José Méndez-Stivalet and Blas Flores-Pérez *RSC., Adv.*, **2016**, 6,75194-75201
- [9]. Ian Fleming, Federico .Gianni, TalatMah *TetrahedronLett.* **1976**, 17 (11) ,881-884
- [10]. Luis R. Domingo, M. José Aurell, Patricia Pérez, and Renato Contreras *The Journal of Physical Chemistry A* **2002**, 106 (29), 6871-6875
- [11]. D. Kahn, C. F. Pau, L. E. Overman, and Warren J. Hehre *Journal of the American Chemical Society* **1986**, 108 (23), 7381-7396
- [12]. Carla Grosso, Marta Liber, Amadeu F. Brigas, Teresa M. V. D. Pinho e Melo, and AméricoLemos « *Journal of Chemical Education* **2019**, 96 (1), 148-152 »
- [13]. S. Jayakumar, M. P. S. Ishar, M. P. Mahajan, *Tetrahedron* 2002, 58, 379-47 1.
- [14]. M. Behforouz, M. Ahmadian, *Tetrahedron* 2000, 56, 5259-528.

- [15]. M. Ihara, T. Kiriara, A. Kawaguchi, K. Fukumoto, T. Kametani, *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 4541-4544.
- [16]. M. Ihara, M. Tsuruta, K. Fukumoto, T. Kametani, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1985, 1159-1161.
- [17]. R. Beaudagnies, L. Gliosez, *Tetrahedron: Asymmetric* 1994, 5, 557-560
- [18]. J. Taylor, D. G. Hall. *Org. Lett.* 2000,2, 3715-3718.
- [19]. D. A. Powel, R. A. Batey, *Org. Lett.* 2002,4, 2913-2916.
- [20]. K. C. Nicolaou, M. Nevalainen. B. S. Satina. M. Zak, S. Bulat. *Angew. Chem, Int. Ed.* 2002. 41, 1941-1945
- [21]. X. Wu. K. Dubois. J. Rogiers, S. Toppet, F. Compemolle, G. J. Hooaert, *Tetrahedron* 2000, 56. 3043-3051
- [22]. L. Meerpoel. G. J. Hooaert. *Synthesis* 1990, 905-908



## CHAPITRE I. 2

### Approches Théoriques

## **I. 2. 1. Introduction**

Alors que la chimie est une science qui s'intéresse à la structure, à la transformation et aux propriétés des molécules, la chimie théorique [1] combine des molécules mathématiques avec les lois fondamentales de la physique pour étudier les processus d'intérêt chimique. Le comportement d'un atome ou d'une molécule est généralement caractérisé par certains paramètres que les chimistes tirent de leur expérience et de leur intuition et utilisent pour prédire la réactivité chimique [2].

La chimie quantique offre la possibilité d'étudier la réactivité chimique [3,4] en utilisant différentes théories. Les prédictions théoriques sont généralement basées sur :

- Le calcul des charges atomiques
- Le calcul des énergies et des structures des états de transition
- Le calcul des propriétés thermochimiques des réactions
- La prédiction des voies de réaction. Etc.

Les théories quantiques de la réactivité chimique peuvent être divisées en :

1. Les méthodes statiques, dans lesquelles la réactivité est exprimée par des indices caractérisant une molécule isolée.
2. Les méthodes dynamiques, dans lesquelles la réactivité est exprimée par des indices caractérisant une molécule en interaction avec d'autres molécules.

Dans ce chapitre, nous présentons la théorie des états de transition (TST), l'une des théories les plus utilisées dans les études de réactivité chimique. Concepts chimiques et indices réactivité dérivés de la DFT.

## **I. 2. 2. La modélisation moléculaire :**

Peut être définie la modélisation moléculaire comme une discipline qui s'appuie sur les lois fondamentales de la mécanique statistique pour décrire le comportement ou les propriétés d'un système en représentant explicitement sa géométrie au niveau moléculaire ou atomique (.). Le développement d'outils informatiques puissants et abordables a permis à cette jeune discipline de considérer des systèmes de plus en plus réalistes. Cela permet de comprendre

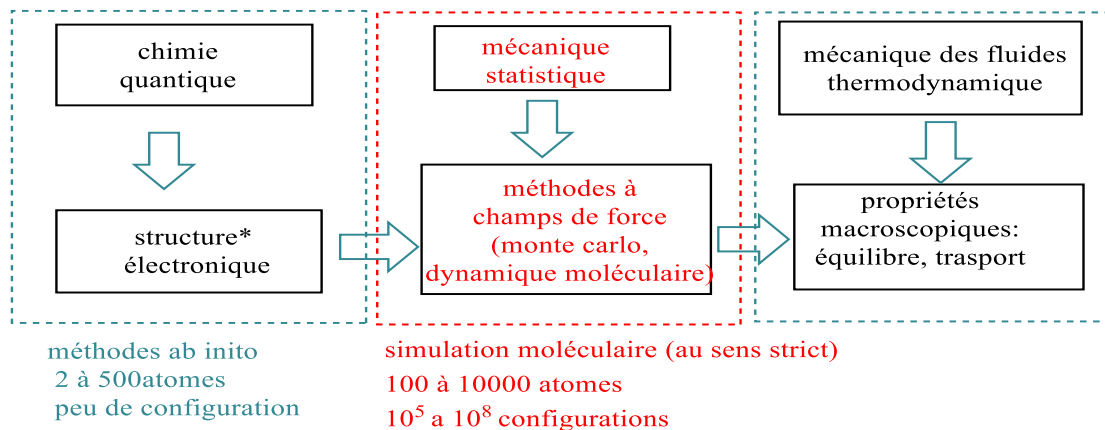
le comportement ou la structure de nombreux systèmes et souvent de prédire des propriétés qui intéressent les chercheurs et les ingénieurs. [5]

Les méthodes de calculs utilisées répondent plus ou moins bien à ces deux types de préoccupation :

### 1. La mécanique moléculaire

La mécanique moléculaire est une méthode d'analyse conformationnelle basée sur l'utilisation de la **minimisation de l'énergie** et de **champs de force empiriques**, par exemple :

- **CHARMM** (Chemistry at **HAR**vard **M**olecular **M**echanics) : protéines, acides nucléiques
- **AMBER** (**A**ssisted **M**odel **B**uilding and **E**nergy **R**efinement) : protéines, acides nucléiques
- **GROMACS** (**GRO**ningen **M**Achine for **C**hemical **S**imulations) : protéines
- **SYBYL** (Tripos) : molécules organiques
- **MM2/MM3/MM4** (molécules organiques) (Allinger et al. 1989,1996)



**Schéma I. 2. 1** : position des différentes méthodes de modélisation moléculaire par rapport aux disciplines scientifiques en chimie

### 2. Méthodes quantiques et semi-empiriques

La mécanique quantique est une technique mathématique rigoureuse basée sur l'équation de Schrödinger. La résolution de cette équation fournit des informations précises sur les

propriétés géométriques et électroniques d'une molécule. Les calculs peuvent être *ab initio* ou *semi-empiriques* (par exemple CNDO, PM3). Dans le cas *ab initio*, tous les électrons de la molécule sont pris en compte, et la tâche consiste à résoudre strictement l'équation de Hamilton [6].

Les calculs semi-empiriques ne considèrent que les électrons de valence et utilisent un hamiltonien plus simple avec des facteurs de correction basés sur des données expérimentales. L'équation de Schrödinger d'un système moléculaire peut être résolue sans approximations (*ab initio*) ou avec l'ajout d'approximations (*semi-empirique*).

➤ **Méthodes semi-empiriques** : exemples

- Méthode de Hückel (1930).
- Méthode de CNDO (Pople, Santry & Segal 1965).
- Méthode de MNDO (Dewar & Thiel 1977).
- Méthode de AM1 (Dewar, Zoebisch, Healy & Stewart 1985).
- Méthode de PM3 (Stewart 1989).

➤ **Méthodes quantiques (*ab initio*)** : exemples

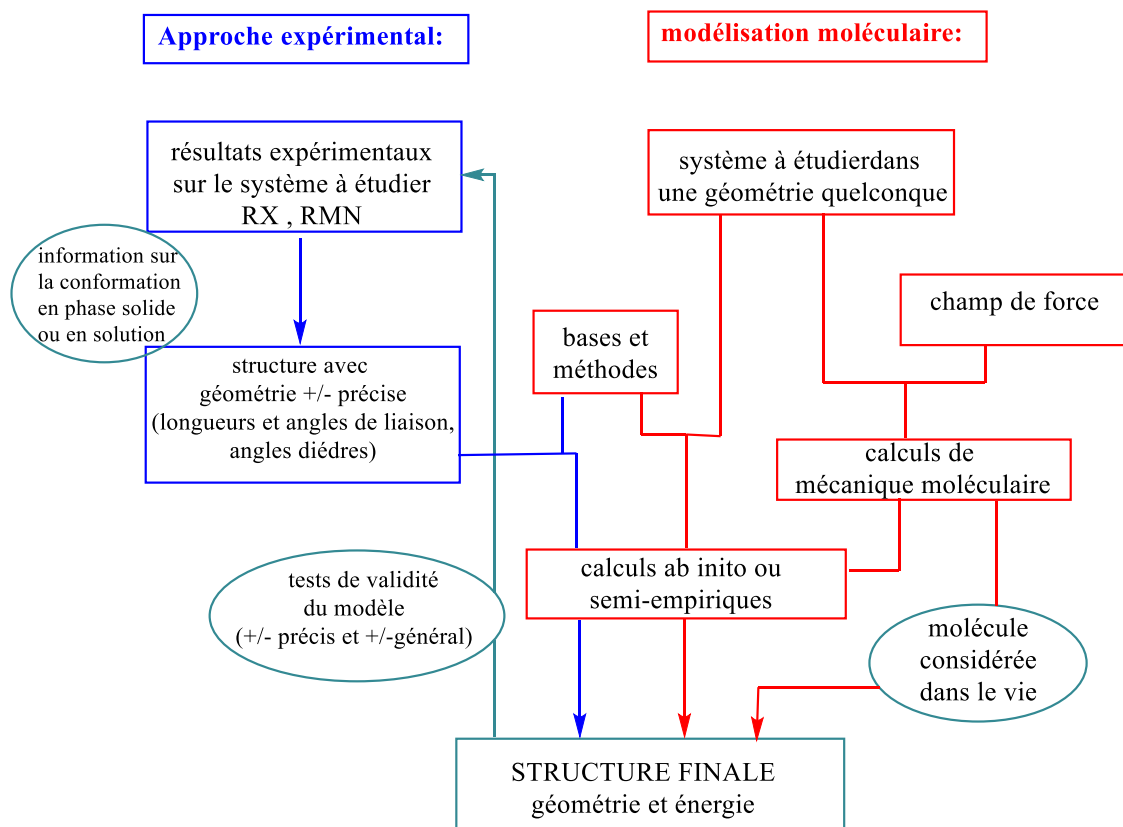
- Méthodes : HF, MP2, MP3, MP4, CCSD...

➤ **Méthodes quantiques (DFT)** :

La théorie de la fonctionnelle de densité (DFT) s'est considérablement développée ces dernières années. Dans cette approche, l'énergie de l'état fondamental du système est une fonctionnelle densité électronique tridimensionnelle. L'application du conduit aux équations dites de Kohn-Sham, qui est similaires aux équations de Hartree-Fock. Equation de Hartree-Fock En principe, il suffit de calculer la contribution d'échange de l'opérateur de Fock par le potentiel d'échange-corrélation, ce qui correspond à dérivation de la fonctionnelle d'énergie d'échange et de corrélation par rapport par rapport à la densité. Le point crucial de la DFT est que les énergies d'échange et de corrélation ne sont pas connues avec précision. Néanmoins, les formules d'approximation de cette énergie donnent des résultats comparables ou meilleurs que ceux de la DFT. Résultats comparables ou meilleurs que ceux de MP2, à un moindre cout des ressources informatiques.

Les premières approximations de la DFT sont similaires à celles utilisées dans les méthodes de la HF. L'équation de Schrödinger est indépendante du temps et non relativiste. En partant de l'approximation de Born-Oppenheimer, le formalisme et les approximations sont divergentes. [7]

### 3. Approches de la structure moléculaire.



**Schéma I. 2. 2:** approche de la structure moléculaire

#### ➤ *Approche expérimental :*

Il y a deux techniques de spectroscopies :

- Les rayons X (**RX**) : (s'ils sont disponibles) fournissent les paramètres de base (positions atomique : longueurs et angles de liaison, angles diédres) correspondant à la conformation dans un milieu solide.
- Les spectres de résonance magnétique nucléaire (**RMN**) : permettent de reconstruire la structure tridimensionnelle correspondant à la conformation en solution grâce à des déplacements chimiques, des constantes de couplage, des méthodes bidimensionnelles et NOE.

#### ➤ *Approche par modélisation moléculaire :*

Approche par modélisation moléculaire : A partir d'une structure quelconque du système étudié, l'énergie est calculée soit de manière moléculaire, soit de manière mécanique quantique ; les deux types de calculs peuvent être combinés. La minimisation de l'énergie

permet une représentation probabiliste. Ce résultat est obtenu indépendamment de toutes les interactions extérieures au système, qui sont réalisées dans le vide. Il est cependant possible de prendre en compte le milieu extérieur par des méthodes plus ou moins sophistiquées (permittivité diélectrique du milieu, interactions avec les molécules de solvant...).

### **I. 2. 3. Approche théorique de la réactivité chimique**

#### **I. 2. 3. a. La théorie des orbitales moléculaires frontières (FMO).**

La théorie FMO est basée sur les approches suivantes :

1. Toutes les interactions entre les Oms occupés peuvent être négligées.
2. A l'exception des interactions à la frontière HOMO LUMO, toutes les interactions occupées-inoccupées sont négligeables.
3. Le système est décrit avec précision par une seule configuration électronique.
4. Des réactifs de départ utilisés dans le traitement standard.
5. La théorie OF n'est valable que pour les réactions bimoléculaires. Les systèmes à molécule unique sont formellement décomposés en fragments appropriés et leur recombinaison est ensuite traitée comme une réaction bimoléculaire.

L'approximation des orbitales frontières conduit à l'interprétation des règles de Woodward-Hoffmann établies en 1965[8]. Ces règles sont une extension de la description quantique des liaisons au déroulement des réactions chimiques.

La théorie des orbitales frontières moléculaires (OFM) permet d'analyser la réactivité des molécules en termes d'interactions des molécules en termes d'interactions des orbitales moléculaires des réactifs. Le concept d'orbitales frontières simplifie le problème en ne considérant que les interactions plus importantes [9].

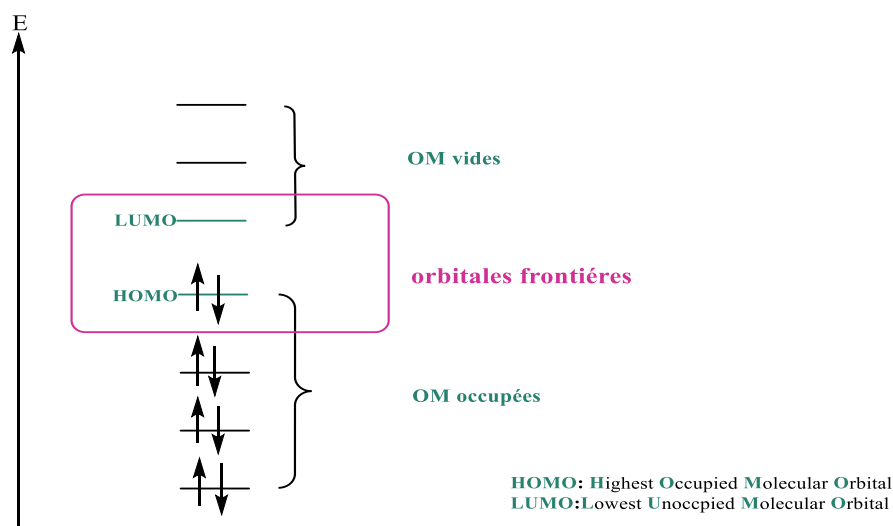


Figure I 2 1 . Diagramme énergétique des orbitales moléculaires frontières.

### I. 2. 3. b. Théorie de l'état de transition

#### Introduction

La théorie de l'état de transition est la théorie la plus importante et la plus aboutie pour comprendre la dynamique des réactions chimiques [10]. Elle est connue des chimistes sous le nom de TST (*transition state theory*). D'autres noms ont été proposés pour cette théorie, comme la théorie du complexe activé, la théorie de vitesse absolue et TST classique. [11-12] La barrière d'activation calculée par :

$$E_a = E(TS) - E(\text{réactifs}) \quad (\text{Eq.01})$$

La réaction avance via une « coordonnée de réaction », qui est généralement considérée comme négative dans le réactif, nulle dans le TS et positive dans le produit [13]. La coordonnée de réaction conduit le réactif au produit le long d'un chemin où l'énergie est aussi faible que possible, et le TS est le point où l'énergie est maximale. Ainsi, dans le cas multidimensionnel, il existe un point initial de selle sur la surface d'énergie potentielle, un maximum dans la direction de la coordonnée de réaction et un minimum le long de toutes les autres coordonnées (figure I. 2. 2).

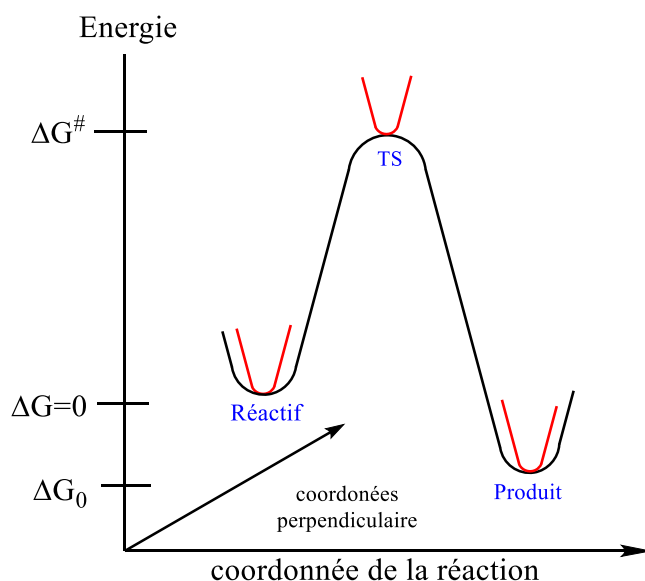


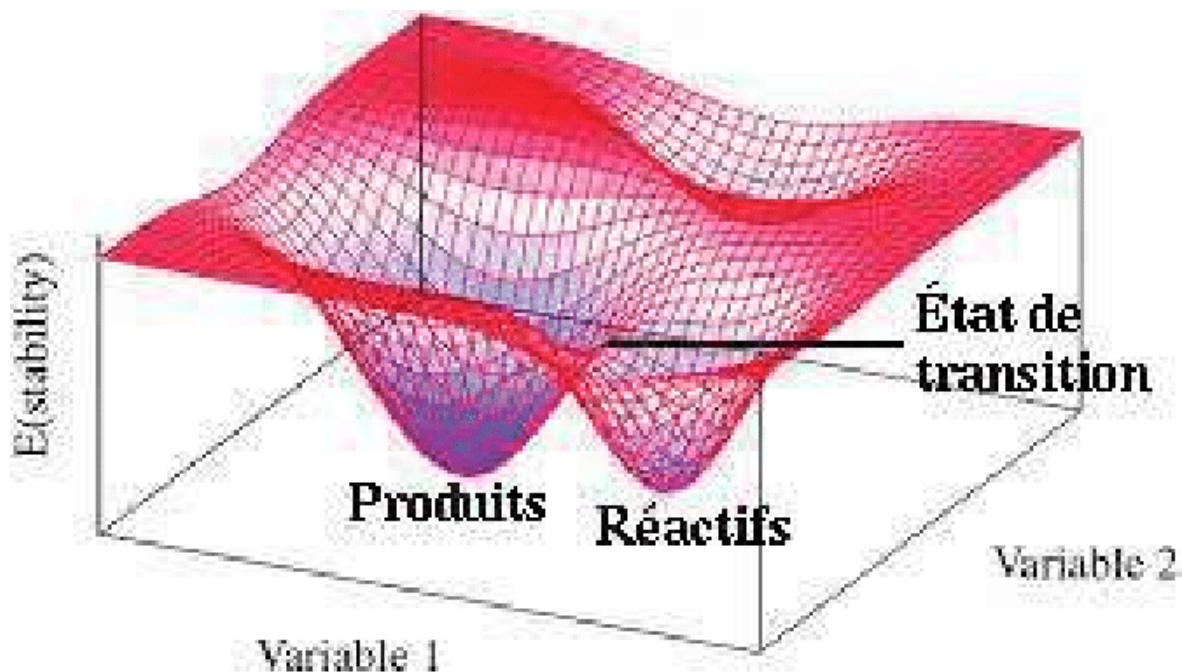
Figure I. 2. 2. Illustration schématique du chemin de la réaction

### I. 2. 3. c. exploration de la surface de potentiel, application à la réactivité chimique.

La fonction  $U$  donne “la surface d’énergie potentiel” (SEP) de la molécule [14], car  $U$  est une énergie potentielle dans l’équation de Schrödinger.

$$H_N \Psi_N = E \Psi_N \quad (Eq.02)$$

La géométrie d’une molécule non linéaire avec  $N$  noyaux est décrite par  $3N-6$  coordonnées nucléaires indépendantes  $q_1, q_2, \dots, q_{3N-6}$  et son énergie électronique  $U$  est une fonction de ces coordonnées [14]. Le nombre 6 est soustrait du nombre total de coordonnées nucléaires, trois degrés de liberté en translation et trois degré de liberté en rotation ne modifient pas l’énergie  $U$ . par exemple, une molécule diatomique n’a que deux degrés de liberté rotationnels, les angles  $\theta$  et  $\varphi$ , et donc l’énergie  $U$  est fonction d’une seule variable, la distance nucléaire  $R$



**Figure I. 2. 3 :** Représentation d'une surface d'énergie potentielle (SEP) présentant un état de transition.

#### I. 2. 3. d. Indices chimiques globaux dérivant de la DFT

La théorie de la fonction de densité (DFT) est désormais une source réaliste pour les concepts chimiques tels que le potentiel électronique, l'électronégativité, la dureté, la mollesse, l'électrophilicité,...etc. La DFT est basée sur le principe variationnel. En effet, l'énergie du système est une fonction de la densité électronique.

$$E = E [\rho] \quad (Eq.03)$$

Afin d'obtenir la densité optimale, l'énergie E est minimisée en tenant compte de la condition limite suivante :

$$\int \rho (r) dr = n \quad (Eq.04)$$

Sur la base de la méthode variationnelle, cette contrainte est introduire par la méthode du multiplicateur de Lagrange, ce qui conduit à la condition variationnelle suivante :

$$\delta [E - \mu \rho] = 0 \quad (Eq.05)$$

- $\mu$  : la multiplicité de Lagrange

$$V(r) + \frac{\delta F_{HK}}{\delta \rho} = \mu \quad (Eq.06)$$

- $V(\mathbf{r})$  : potentiel externe
- $F_{HK}$  : la fonctionnelle de Hohenberg et Kohn contenant les opérateurs de l'énergie cinétique des électrons et des répulsions interélectroniques. [15]

### a) Potentiel chimique électronique :

Selon Pearson [15], peut être défini la multiplicité de Lagrange  $\mu$  comme le potentiel électronique chimique :

$$\mu = \left( \frac{\partial E}{\partial N} \right)_V = -\chi \quad (Eq.07)$$

### b) Dureté globale et mollesse globale :

L'expression DFT de base correspondant au changement d'énergie d'un état stationnaire à un autre est donnée comme suit :

$$dE = \mu dN + \int \rho(r) \delta v(r) dr \quad (Eq.08)$$

- $\mu$  : le potentiel chimique.
- $\rho(\mathbf{r})$  : la densité électronique.
- $v(\mathbf{r})$  : le potentiel externe du système respectivement.
- Les quantités  $\mu$ ,  $\rho(\mathbf{r})$  peuvent être considérés comme la fonction de réponse aux perturbations  $dN$  et  $\delta v(\mathbf{r})$  respectivement. La première dérivée partielle de  $\mu$  par rapport à  $N$  (le nombre total d'électrons) est définie comme la dureté (hardness) globale  $\eta$  du système. [16]

$$\eta = \frac{1}{2} \left[ \frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right]_v(r) = \frac{1}{2} \left[ \frac{\partial \mu}{\partial N} \right]_v(r) = \frac{1}{2S} \quad (Eq.09)$$

Pour obtenir  $\eta$  et  $S$ , En utilise généralement la méthode des différences finies peuvent être écrits comme suit :

$$\eta = \frac{I-A}{2} \quad (Eq.10)$$

$$S = \frac{1}{I-A} \quad (Eq.11)$$

- S : la mollesse absolue d'un système (softness) est définie comme l'inverse de la dureté (hardness).

**Remarque :** Le potentiel chimique électronique  $\mu$  et la dureté globale  $\eta$  peuvent être calculés à partir des énergies des orbitales moléculaires frontières  $\epsilon_{HOMO}$  et  $\epsilon_{LUMO}$  comme suit [10-16] :

$$\mu = (\epsilon_{HOMO} - \epsilon_{LUMO}) / 2 \quad (Eq.12)$$

$$\eta = (\epsilon_{LUMO} - \epsilon_{HOMO}) \quad (Eq.13)$$

### c) Indice d'électrophilie globale :

La relation entre l'indice d'électrophile et le potentiel chimique est :

$$\omega = \mu^2 / 2 \eta \quad (Eq.14)$$

Cet indice fait référence à la capacité d'un électrophile à acquérir une charge électronique supplémentaire. Nous notons que cet indice d'électrophilie a été utilisé pour classer un certain nombre de réactifs impliqués dans les réactions de Diels-Alder et les cycloadditions dipolaires – 1,3. [17]

### d) Indice de nucléophilie globale :

Domingo et Al sont définie l'indice de nucléophilie (N) empirique (Relatif) comme suit [18] :

$$N = \epsilon_{HOMO(Nu)} - \epsilon_{HOMO(TCE)} \quad (Eq.15)$$

Notez que l'échelle nucléophile est liée à la molécule de tétracyanoéthylène (TCE) comme référence car elle possède l'énergie HOMO la plus basse dans la grande série de molécules

déjà étudiées dans les cycloadditions polaires de Diels-Alder. Ce choix permet de contrôler facilement l'échelle positive nucléophile.

### **I. 2. 3. e. Indices locaux de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle.**

Le principe HSAB appliqué globalement calcule le potentiel chimique électronique  $\mu$ , l'électronégativité  $\chi$ , la dureté globale  $\eta$  et la mollesse globale  $S$  de la molécule. Toutes ces propriétés caractérisent à elles seules le système moléculaire. Cependant, les chimistes s'intéressent principalement aux interactions entre les molécules, c'est-à-dire à la réactivité chimique.

Pour déterminer les sites de réaction lorsqu'une molécule s'approche d'un agent électrophile, nucléophile ou radical, les chimistes utilisent les charges nettes pour favoriser une interaction plutôt qu'une autre. Cependant, il est bien connu que les charges nettes calculées en différents points de la molécule ne sont pas un bon descripteur pour décrire les interactions entre molécules, en particulier pour les réactions contrôlées par les frontières, c'est-à-dire les interactions soft-soft. En effet, la prédiction de la réactivité à partir des charges pures peut conduire à des prédictions qui contredisent. [19-20]

Dans ce qui suit, nous allons brièvement présenter la base théorique des principaux indices locaux actuellement utilisés pour prédire les sites réactifs d'une molécule, dans le cas présent : les indices de Fukui et les mollesses locales.

#### ***a) indices de Fukui :***

La fonction de Fukui  $f_k$ , correspondant au site  $k$  de la molécule, est définie comme la dérivée première de la densité électronique  $\rho(r)$  du système en fonction du nombre d'électrons  $N$  à un potentiel externe fixe  $V(r)$ . [21] :

$$f_k = \left[ \frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right]_{v(r)} = \left[ \frac{\delta \mu}{\delta V(r)} \right]_N \quad (Eq.16)$$

Une forme condensée des fonctions de Fukui dans une molécule comportant  $N$  électrons a été proposée par Young et Mortier [22] :

- Pour une attaque nucléophile :

$$f_k^+ = [q_k(N+1) - q_k(N)] \quad (Eq.17)$$

- Pour une attaque électrophile :

$$f_k^- = [q_k(N) - q_k(N-1)] \quad (Eq.18)$$

- Pour une attaque radicalaire

$$f_k^0 = [q_k(N+1) - q_k(N-1)]/2 \quad (Eq.19)$$

$q_k(N)$  : population électronique de l'atome k dans la molécule neutre.

$q_k(N+1)$  : population électronique de l'atome k dans la molécule anionique.

$q_k(N-1)$  : population électronique de l'atome k dans la molécule cationique.

### ***b) Molleses locales :***

La mollesse locale est définie par [23] :

$$S_k = \left[ \frac{\partial \rho(r)}{\partial \mu} \right]_{v(r)} = \left[ \frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right] \left[ \frac{\partial N}{\partial \mu} \right]_{v(r)} = S f_k \quad (Eq.20)$$

Les molleses locales condensées  $\mathbf{S}$  peuvent être facilement calculées à partir des fonctions de Fukui condensées  $\mathbf{f}$  et de la mollesse globale  $\mathbf{S}$  :

$$S f_k^+ = S [q_k(N+1) - q_k(N)] = S^+_k \quad (Eq.21)$$

$$S f_k^- = S [q_k(N) - q_k(N-1)] = S^-_k \quad (Eq.22)$$

$$S f_k^0 = S [q_k(N+1) - q_k(N-1)]/2 = S^0_k \quad (Eq.23)$$

### ***c) Electrophile locale :***

L'électrophilicité locale est définie par :

$$\omega_k^+ = \omega f^+ \quad (Eq.24)$$

$\omega$  : Indice d'électrophilicité globale

$f^+$  : Indice de Fukui électrophilique

**d) Nucléophile locale :**

$$N_k = N f_k^- \text{ Avec } N = \sum N_k \quad (\text{Eq.25})$$

**I. 2. 3. f. modèle polaire de Domingo basé sur l'utilisation des indices  $\omega_k$  et  $N_k$  :**

Dans ce modèle proposé par Domingo 2009 [24], la formation d'une liaison chimique se produit par l'interaction électrophile/ nucléophile la plus favorable. Elle a lieu entre la partie la plus électrophile de la molécule électrophile (caractérisée par la plus grande valeur  $\omega_k$ ) et la partie la plus nucléophile de la molécule nucléophile (caractérisée par la plus grande valeur  $N_k$ ).

**I. 2. 4. L'amarrage moléculaire « Docking ».**

Le docking moléculaire (en français ancrage, amarrage ou arrimage moléculaire) est une approche *in silico* utilisée pour prédire et modéliser la position optimale d'un ligand dans une protéine (cible) [25] il est très utile dans l'industrie pharmaceutique, le développement de médicaments et les biomolécules. L'avantage est qu'elle est beaucoup moins chère et plus rapide que les méthodes expérimentales, et avec ses outils nous pouvons comprendre l'interaction du ligand avec la cible pour l'inhiber ou l'activer, car il existe différents programmes de docking moléculaire :

- ❖ AutoDock Tools
- ❖ AutoDock Vina
- ❖ Chimera Software
- ❖ BIOVIA *Discovery studio visualizer*
- ❖ PLIP :(Protein-Ligand Interaction profiler)
- ❖ PubChem
- ❖ PDB :(Protien-data-bank)

L'amarrage moléculaire est l'une des méthodes utilisées dans le domaine de la modélisation :

- ❖ Représenter et de visualiser la forme des molécules dans l'espace.
- ❖ Simuler leurs mouvements et leurs comportements.

- ❖ Prédire la structure 3D de ces protéines en se basant sur la structure 3D déjà connue de protéines similaires.
- ❖ Prédire l'effet d'un changement de un ou plusieurs acide(s) aminé(s) sur la structure 3D d'une protéine.
- ❖ Il est ainsi possible de prédire l'effet d'une mutation sur l'activité d'une protéine et/ou sur sa capacité à interagir avec un médicament.

Docking s'appuie sur la connaissance de la position des atomes et des liaisons entre les atomes de chaque acide aminé pour « dessiner » la structure 3D d'une protéine. [26]

### **I. 2. 5. Les outils nécessaires pour faire un Docking :**

Les logiciels de docking sont donc des outils très utiles en biologie, pharmacie et médecine, car la plupart des substances actives sont de petites molécules (ligands) qui interagissent avec une cible biologique (protéine) d'intérêt thérapeutique.

#### **I. 2. 5. a). Récepteur**

Les structures 3D des différentes protéines sont disponibles et accessibles gratuitement dans la banque de données PDB. Les coordonnées atomiques des structures sont au format pdb. Il suffit donc d'aller sur la PDB et d'entrer le nom de la structure pour télécharger le fichier pdb du récepteur requis pour l'opération de Dock. [26]

#### **I. 2. 5. b). Ligand**

La structure du ligand pour l'amarrage doit être en 3D, il existe deux méthodes pour obtenir le ligand :

- 1) Utilisation de bases de données de structures chimiques appelées chimio-thèques telles que PubChem, ZINC... qui contiennent diverses informations sur différents ligands (structure, activité, propriétés physico-chimique), la structure dans ces bases de données est écrite en utilisant les formats SMILES, SDF, MOL2 et PDB.
- 2) Utilisation de ligands pouvant être tirés de la PDB ou de la littérature, optimisés et stockés dans des formats (PDB, MOL, MOL2,...) à l'aide de logiciels de modélisation moléculaire tels que HyperChem, Avogadro, Arguslab, ...etc. [27]

### **I. 2. 6. Les interactions Protéine-ligand (complexe protéine-ligand) :**

La reconnaissance moléculaire est un critère fondamental qui implique une complémentarité spatiale entre le ligand et son récepteur. Cette complémentarité est importante car elle permet au ligand de pénétrer dans la protéine mais n'est pas suffisante pour sa rétention dans la protéine. Dans ce contexte, la complémentarité chimique entre la protéine et le ligand est requise, ce qui implique principalement des interactions non covalentes telles que des liaisons hydrogène, des liaisons ioniques, des liaisons hydrophobes, ...etc.

Les liaisons non covalentes sont des liaisons qui se produisent sur des distances plus longues que les liaisons covalentes. Bien que ces interactions soient énergétiquement beaucoup plus faibles que les liaisons covalentes (par exemple, C-C ou C-N), leur spectre est beaucoup plus large, car elles déterminent l'évolution des biomolécules, en particulier, les changements de conformation. En effet, les liaisons non covalentes sont plus faciles à former et à dissoudre.

#### ❖ **Les liaisons hydrogènes :**

Cette liaison se forme lorsqu'un atome d'hydrogène lié à un atome électronégatif (donneur) est attiré par un autre atome électronégatif (accepteur). Elle fonctionne sur une très courte distance (entre 0.8 et 2.8 Å). Il peut de ponts hydrogène et ils sont bien adaptés à la flexibilité.

#### ❖ **Les interactions de Van Der Walls :**

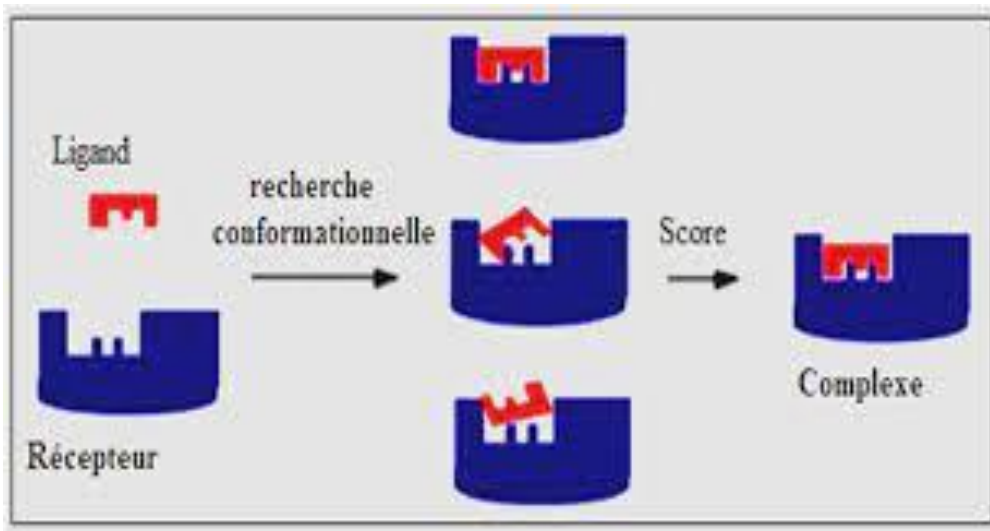
Elles résultent de l'interaction des nuages électroniques de deux atomes voisins et entraînent une force d'attraction à des distances de 3-4Å. Les interactions de Van Der Walls sont généralement faibles. Leur importance est due au nombre total de liaisons formées.

#### ❖ **Les interactions hydrophobes :**

Les molécules dépourvues de groupes chargés ou d'atomes capables de former des liaisons hydrogène ne peuvent pas s'hydrater et sont donc appelées substances hydrophobes. L'effet hydrophobe est la tendance de ces groupes à se lier par coalescence.

#### ❖ **Les interactions électrostatiques :**

Il s'agit de liaisons ioniques faibles résultant de l'interaction entre des dipôles de charge opposée, ce qui entraîne une force d'attraction.



**Figure I. 2. 4** : Représentation des étapes du docking

La modélisation de l'amarrage consiste essentiellement en deux étapes complémentaires : le docking et le scoring

- **Docking** : la première étape de sélection consistant à placer le ligand dans le site actif de la protéine et à sélectionner les conformations, positions et orientations (poses) possibles, en ne retenant que celles qui représentent les modes d'interaction les plus favorables.
- **Scoring** : la deuxième étape, c'est l'étape de classification qui consiste à évaluer l'affinité entre le ligand et la protéine et à attribuer un score aux poses obtenues lors de l'étape de docking. Cette évaluation permettra de sélectionner la meilleure pose parmi toutes les poses proposées. [28]

## Référence

- [1]. F. Jansen, «Introduction to Computational Chemistry», J. Wiley and sons, Inc., New York, 1999.
- [2]. W. Yang, R.G. Parr, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 82 (1985) 6723.
- [3]. H. Chermette. J. Comp. Chem., 20 (1999) 129.
- [4]. F. De Proft, P. Geerlings. Chem. Rev., 101 (2001) 1451.
- [5]. l'actualité chimique - juin-juillet-août 2011 - n° 353-354  
H. Toulhoat dans Modélisation moléculaire, Techniques de l'Ingénieur, 2007
- [6]. J.L. Rivail "Elément de chimie quantique à l'usage des chimistes". Inter Editions. Paris. 1994.
- [7]. N. Vulliermet, Thèse de doctorat, Université de Genève (Suisse), 2000.
- [8]. R. Hoffmann et R. B. Woodward, « Stereochemistry of Electrocyclic Reactions », J. Chem. Am. Soc. 1965, 87, 395-397 ; 2046; 2511; 4389; Angewandte Chemie International Edition in English, 1969, 8, 781.
- [9]. A. Rauk, « Orbital interaction theory of organic chemistry », John Wiley and sons, 73, 1994.
- [10]. H. Eyring, " The Activated Complex in Chemical Reactions", J. Chem. Phys., 3 (1935) 107.
- [11]. M. G. Evans et M. Polanyi, "Some applications of the transition state method to the calculation of reaction velocities, especially in solution", Trans. Faraday Soc., 31 (1935) 875.
- [12]. "Lute Rate Of Chemical Reactions", Chem. Rev., 17 (1935) 65-77.
- [13]. (a) F. Jensen; Introduction to Computational Chemistry, first Edition, Wiley, (1999);  
(b) F. Jensen; Introduction to Computational Chemistry, Second Edition, Wiley, (2007).
- [14]. I. N. Levine, Quantum Chemistry, Fifth Edition, Prentice-Hall, (2000).

- [15]. R. G. Pearson, *Inorg. Chem.* 1988, 27, 734.
- [16]. R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 105, 7512.
- [17]. L. R. Domingo, M. Arno, R. Contreras, P. Perez, *J. Phys. Chem.* 2002, A106, 952.
- [18]. L. R. Domingo, M.J. Aurell, P. Perez, R. Contreras, *Tetrahedron*. 2002, 58, 4417.
- [19]. L. R. Domingo, M. Duque-Noreña, E. Chamorro, *J. Mol. Struct.* 2009, 86, 895.
- [20]. R. G. Pearson, J. Songstad, *J. Am. Chem. Soc.* 1967, 89, 1827.
- [21]. A. K. Chandra, M. T. Nguyen, *Int. J. Mol. Sci.* 2002, 3, 310.
- [22]. R. G. Parr, W. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 4049.
- [23]. W. Yang, R. G. Parr, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 82 (1985) 6723.
- [24]. L. R. Domingo, J. A. Saez, *Org. Biomol. Chem.* 2009, 7, 357
- [25]. Martin L. Développement d'une plateforme bioinformatique d'outils pour la modélisation des structures et pour le criblage virtuel comparatif : une application sur la protéine kinase FAK. thèse de doctorat d'université : Bioinformatique .Montpellier : Université Montpellier 2. France .2006.149 p
- [26]. Site web: <https://www.precisionmed.ch/cest-quoi-la-modelisation-moleculaire>
- [27]. Monge A. Création et utilisation de chimiothèques optimisées pour la recherche < in silico > de nouveaux composés bioactifs. Thèse de doctorat d'université : Chimie Informatique et Théorique .Orléans : Université d'Orléans. France. 2006.154 p
- [28]. BOUCHERIT H. Étude théorique des interactions intervenant dans l'inhibition de la méthionine aminopeptidase de *Mycobacterium tuberculosis* par diverses molécules. Thèse de magister en biochimie. Constantine : Université Mentouri Constantine. Algérie. 2012. 71 p.

# Partie II

## RÉSULTATS ET DISCUSSION

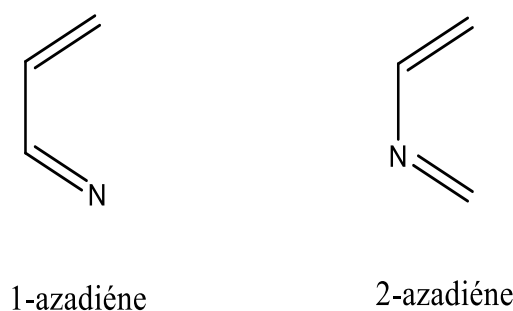


## CHAPITRE II. 1

Etude théorique de la régiosélectivité de la réaction hétéro Diels-Alder entre (E)-N-((diméthylamino) méthylène) benzothioamide et d'éthénone.

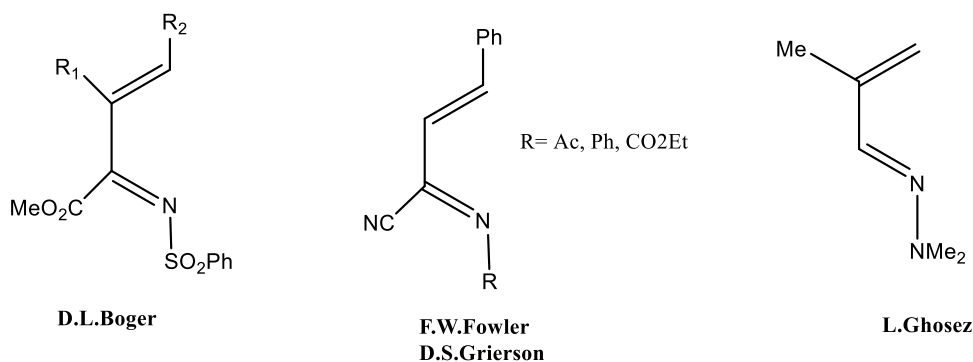
## II. 1. 1. INTRODUCTION

Dans ce chapitre nous focaliserons sur des diènes comportant un atome d'azote. [1-2] Depuis de nombreuses années, la synthèse et l'évaluation systématique de ces réactifs occupent une place privilégiée dans les programmes de recherche développés au laboratoire. On peut distinguer deux classes d'azadiènes suivant la position de l'atome d'azote dans le système conjugué (**figure II.1.1**).

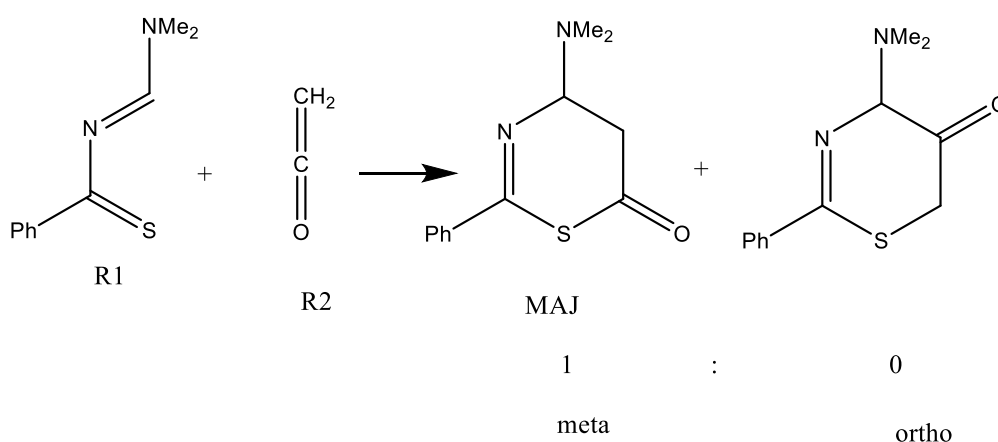


**Fig.II.1.1** : Les deux classes d'azadiènes

La figure I.2 représente les 1-azadiènes les plus documentés. Boger et al [3-4] ont illustré le comportement énoophile des (N-sulfonyl) imines  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturées face à des oléfines nucléophiles. Thermiquement ou sous haute pression, ces azadiènes fournissent des dérivés de tétrahydropyridines avec une forte sélectivité endo et de bons rendements. Les cycloadduits fonctionnalisés qui en résultent, constituent des intermédiaires intéressants pour la synthèse de produits naturels. [5].



**Fig II. 1. 2:** Les 1-azadiènes les plus documentés.



**Fig.II. 1. 3 :** Résultat expérimental de réaction de cycloaddition d'Hétéro Diels-Alder (HDA) entre (E)-N-((diméthylamino) méthylène) benzothioamide et d'éthénone. [6].

Dans ce qui suit, on se propose de justifier théoriquement la régiosélectivité observée expérimentalement par différentes approches théoriques : le calcul des énergies de l'activation, la théorie des orbitales frontières (OF) et les indices de la réactivité dérivant de la DFT conceptuelle) en tenant compte du fait ce type de réactions sont contrôlées cinétiquement.

## II. 1. 2. Résultats et discussion

### II. 1. 2. 1. Prédiction du caractère NED/AED

Nous avons calculé les énergies des gaps **HOMO/LUMO** pour les deux réactives (R1 et R2) pour clarifier les caractères DEN (demande de l'électron normale) ou DEI (demande l'électron inverse) de cette réaction nous avons calculé le potentiel chimique électronique  $\mu$ , l'indice de l'électrophilicité  $\omega$  et l'indice nucléophilie  $N$  tableau (II.1.a). Le tableau (II. 1.a) montre que les écarts des énergies correspondants à combinaison HOMO (diène) /LUMO (Diénophile) est inférieure que celle correspondant que celle qui correspondant à la combinaison HOMO (Diénophile)/LUMO (Diène), ce qui montre que le dipôle (R1) se

comporte comme un donneur d'électrons et le diénophile (R2) comme accepteur. Par conséquent la réaction porte un caractère DEN (demande de l'électron normal).

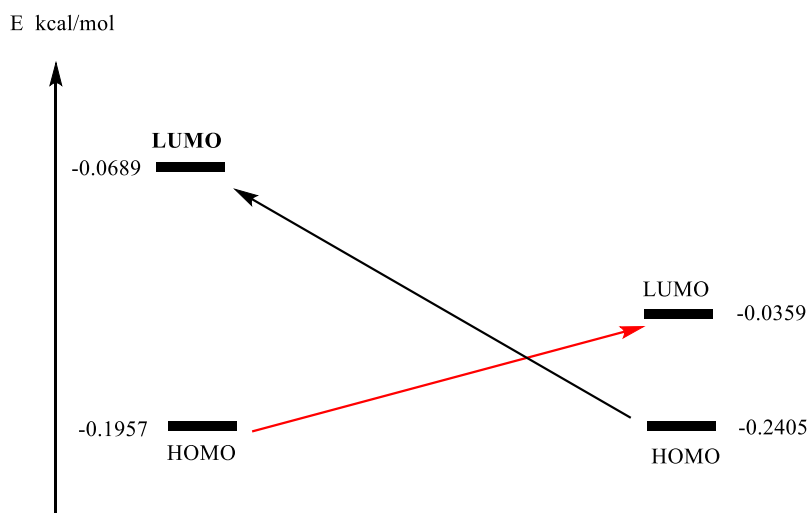
Donc ce chapitre, on se propose d'étudier la régiosélectivité de cycloaddition Diels-Alder entre Diène et Diénophile par les indices statistiques de réactivité dérivant des concepts de la DFT. L'étude théorique sera menée à l'aide de :

- La théorie des orbitales frontières OF
- Les indices locaux de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle

Réactifs	HOMO	LUMO	$\Delta E(I)^a$ (NED)	$\Delta (II)^b$ (IED)
R1	-0,19569	-0,0688	.....	.....
R2	-0,24047	0,0395	0,159	0,171

**Tableau II. 1. a** : Energies des orbitales frontalières pour les différents composés au niveau théorique RB3LYB/6\_31G (d, p)

- $\Delta E(I)^A = HOMO_{dipole} - LUMO_{dipolarophile}$ ,
- $\Delta E(II)^b = HOMO_{dipolarophile} - LUMO_{dipol}$



**Schéma II. 1. 1:** Énergies des orbitales frontières HOMO/LUMO et les interactions entre les OMs.

Réactif	$\mu$ (à, u)	$\eta$ (a, u)	$\omega$ (E <sub>v</sub> )	N(E <sub>v</sub> )
R1	-0,161	0,126	0,102	3,795
R2	-0,222	0,204	0,120	2,561

**Tableau II. 1. b :** propriétés globales du Diène (R1) et Diénophile (R2)

- $\mu = (\epsilon_{HOMO} - \epsilon_{LUMO}) / 2$  (le potentiel chimique)
- $\eta = (\epsilon_{LUMO} - \epsilon_{HOMO})$  (la dureté globale)
- $\omega = \mu^2 / 2\eta$  (indice d'électrophilie globale)
- $N = \epsilon_{HOMO(NU)} - \epsilon_{HOMO(TCE)}$  (indice de nucléophilie globale)

D'après le tableau II.2, le diène possède de l'indice d'électrophilie le plus faible ( $\omega = 0.102$  eV), et le potentiel électronique et le nucléophile le plus élevé ( $\mu = -0.161$  u.a,  $N = 3.795$  eV) par rapport au diénophile ( $\omega = 0.12$ ,  $\mu = -0.222$  et  $N = 2.56$  eV). On constate que le diène agit comme un nucléophile (donneur d'électrons) alors que le diénophile agit comme un électrophile (accepteur d'électrons). Par conséquent, le transfert de la charge sur cette réaction aura lieu du diène vers le diénophile

## II. 1. 2. 2. Prédiction et rationalisation de la régiosélectivité expérimentale

Afin de prédire et de rationaliser la régiosélectivité observée expérimentalement de la réaction hétéro Diels-Alder entre (E)-N-((diméthylamino) méthylène) benzothioamide et d'éthénone nous avons utilisé 3 approches théoriques :

### II. 1. 2. 2. a. Théorie de l'état de transition (Calcul des barrières d'activation)

On étudie la réaction HDA par la méthode DFT au niveau B3LYP/6-31G \*, le tableau II.3 résume les énergies totales et relatives en kcal / mol pour les points stationnaires (réactifs (R1 et R2), états de transitions (TS) et cycloadduits (CA)) de réactions de Diels-Alder en phase gazeuse entre (E)-N- ((diméthylamino) méthylène) benzothioamide et d'éthénone.

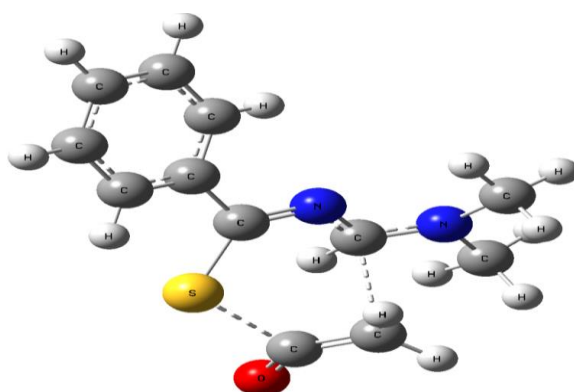
Les états de transitions (TSs) ont été confirmés par la présence d'une et une seule fréquence imaginaire.

	<b>E</b>	<b>ΔE</b>
<b>R1</b>	<b>-152.598471</b>	<b>-----</b>
<b>R2</b>	<b>-895.978755</b>	<b>-----</b>
<b>TS<sub>ortho</sub></b>	<b>-1048.523874</b>	<b>33.47</b>
<b>TS<sub>meta</sub></b>	<b>-1048.558379</b>	<b>11.82</b>
<b>CA<sub>ortho</sub></b>	<b>-1048.609346</b>	<b>-20.15</b>
<b>CA<sub>meta</sub></b>	<b>-1048.593949</b>	<b>-10.50</b>

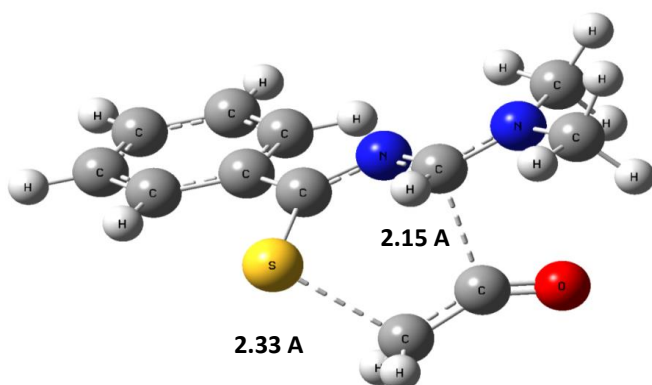
**Tableau II. 1. c :** Energies totales et relative en kcal/mol au niveau B3LYP/6-31G(d) pour les points stationnaires (réactants, états de transition et produits) de réaction HDA entre (E)-N- ((diméthylamino) méthylène) benzothioamide et d'éthénone.

Les états de transition TS<sub>ortho</sub> et TS<sub>meta</sub> correspondants aux 2 modes de cyclisation méta et para sont représentées dans la figure II.4. On remarque que l'énergie d'activation

correspondant à l'état de transition méta (11.82 Kcal/mol) est plus faible à celle correspondant à l'état de transition ortho (33.47 Kcal/mol) pour la réaction HDA (voir le schéma II.2) ; ce qui montre que le régioisomère méta est plus favorisé cinétiquement que le régioisomère ortho. L'écart de l'énergie d'activation entre les deux régioisomères est très grand (21.65 Kcal/mol), par conséquent, on trouve un régioisomère unique méta, par conséquent on obtient une seul régioisomère méta observé expérimentalement). D'après le tableau II.24 on remarque le cycloadduit méta est plus stabilisé thermodynamiquement (-4.25 Kcal/mol) par rapport au cycloadduit ortho (23.17 Kcal/mol). Les deux valeurs sont négatives. Donc la réaction HDA est exothermique.



TSmeta

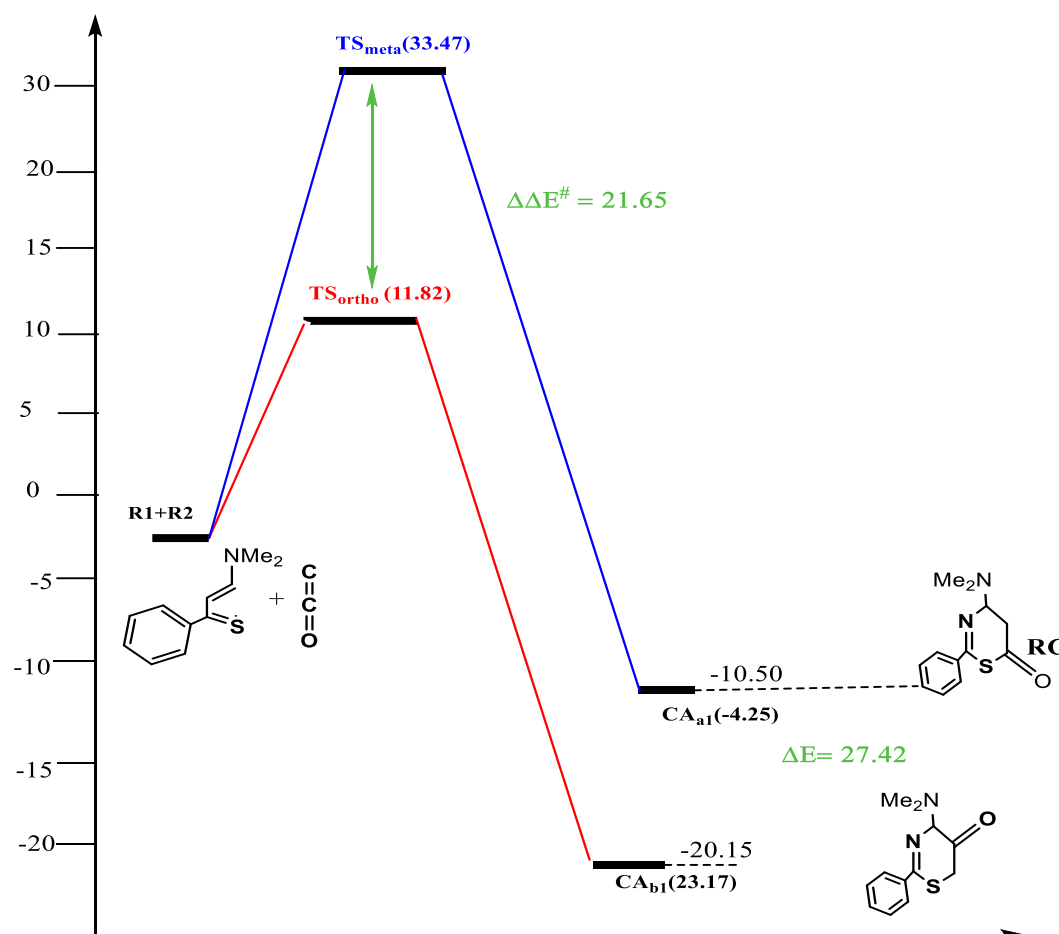


TSortho

**Fig II. 1. 4:** Etats de transitions TSortho et TSmeta correspondants aux 2 modes de cyclisation entre (E)-N-(( diméthylamino) méthylène) benzothioamide et d'éthénone au niveau B3LYP/6-31G(d) en phase gazeuse.

Avec le calcul IRC (Intrinsic Reaction Coordinate) [7], l'optimisation complète des structures obtenues (direction vers le produit) nous a confirmé l'inexistence d'un intermédiaire zwitterionique. Par conséquent, la réaction suit un mécanisme concerté.

Les paramètres de la géométrie des TSs sont montrés dans la figure II.4. Les résultats calculés montrent que les longueurs de C2-C3 et S-C1 sont 2.49 et 2.15 Å, respectivement, pour le régioisomère méta, alors que les longueurs C2-C3 et S-C1 sont 2.15 et 2.33 Å respectivement, pour le régioisomère ortho. Par conséquent, le mécanisme est concerté asynchrone.



**Schéma : II. 1. 2.** Profile énergétique, en kcal/mole de la réaction HDA.

**II. 1. 2. 2. b. L'analyse basée sur les propriétés locales.**

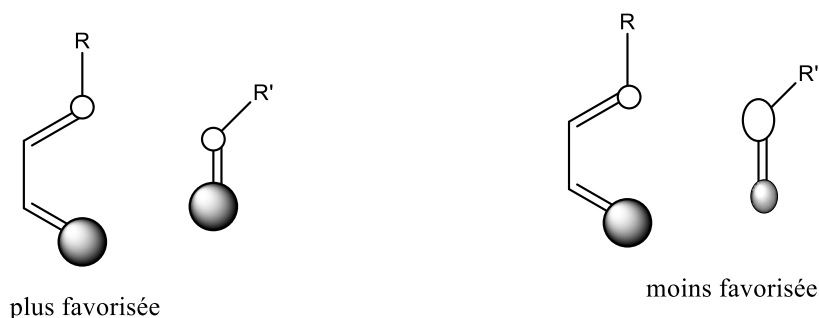
Le tableau B-1.4 est groupé les valeurs d'électrophilicité locale  $\omega_k^\pm$  (eV), nucléophilicité locale ( $N_k$ ), molleses locales  $s_k^\pm$  et les indices de Fukui  $f_k^\pm$  pour le diène et les diénophiles.

Propriétés Locales					
Réactifs	K	$f^+$	$f^-$	$\omega_k$ (eV)	$N_k$
R1	C1	0.009	0.108	0.001	0.108
	S	0.559	-0.603	0.05	2.288
R2	C2	0.079	1.007	0.009	0.2578
	C3	0.512	1.615	0.061	4.228

**Tableau II. 1. d.** Propriétés locales du diène (R1) et diénophile (R2), k définit le site dans la molécule où la propriété est évaluée.

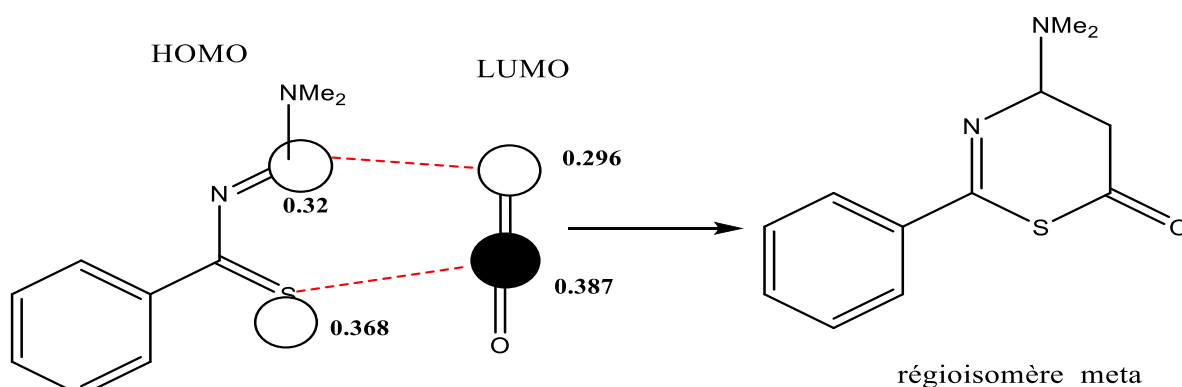
Dans ce modèle proposé par Domingo en 2009 [8], la formation de la liaison chimique est due à l'interaction électrophile-nucléophile la plus favorable. Elle a lieu entre le site le plus électrophile (caractérisé par la plus grande valeur de  $\omega_k$  de la molécule électrophile et le site le plus nucléophile (caractérisé par la plus grande valeur de  $N_k$  de la molécule nucléophile. Les indices de nucléophilie locale  $N_k$  pour les sites C1 et S du réactif R1 (diène) et les indices d'électrophilie locale  $\omega_k$  pour les sites C2 et C3 du réactif R2 (diénophile) sont données dans la figure II.5. L'analyse de population prédit que l'interaction la plus favorisée aura lieu entre le S du réactif R1 et le C3 du diénophiles réactif





**Fig. II. 1. 6 :** Illustration de la règle de Houk.

Les coefficients des orbitales frontières sont calculés au niveau HF/STOG pour HOMO et LUMO. Les valeurs des coefficients de la HOMO du diène et la LUMO du diénophile sont présentées dans la figure II. 7. Cette figure montre bien que la règle de Houk (ou la règle des interactions « large- large » et « petite - petite ») est bien respectée. Ces valeurs montrent que la cyclisation qui mène à la formation du régioisomère méta est plus favorisée pour cette réaction HDA. Ces résultats confirment la régiosélectivité expérimentale favorisée (méta).



**Fig. II. 1. 7 :** Interactions plus favorisées selon la Règle de Houk.

### II. 1. 3. Conclusion

La régiosélectivité observée expérimentalement dans la réaction hétéro Diels-Alder entre (E)-N-((diméthylamino) méthylène) benzothioamide et d'éthénone a été rationalisé par 3 approches théoriques différentes : (calcul des barrières d'activation, application du

modèle de Domingo et utilisation la règle de Houk (les orbitales frontières).

Cette étude montre que les calculs DFT au niveau RB3LYB/6-31G (d) peut être utilisé efficacement pour décrire cette réaction HDA.

## References

- [1]. S. M Weinreb, « In Comprehensive Organic Synthesis», B. M.Trost, I. Fleming, Eds.; Pergamon Press: Oxford. **1991**, vol. 5, pp chap. 4.2.
- [2]. P. D.Bailey, P. A.Millwood, P. D. Smith, J. Chem. Soc. Chem. Commun. **1998**, 633-640.
- [3]. D. L.Boger, T. T. Curran, J. Org. Chem. **1990**, 55, 5439-5442.
- [4]. D. L.Boger, A. M. Kasper, J. Am. Chem. Soc. **1989**, 111, 1517-1519.
- [5]. D. L Boger, J. Heterocy Chem. **1996**, 33, 1519-1531.
- [6].
- [7]. J. L. Gazquez, F.J. Mendez, J. Am. Chem. Soc. **1994**, 116, 9298.
- [8]. L. R. Domingo, J. A. Saez, Org. Biomol. Chem. **2009**, 7, 3576.



## CHAPITRE II. 2

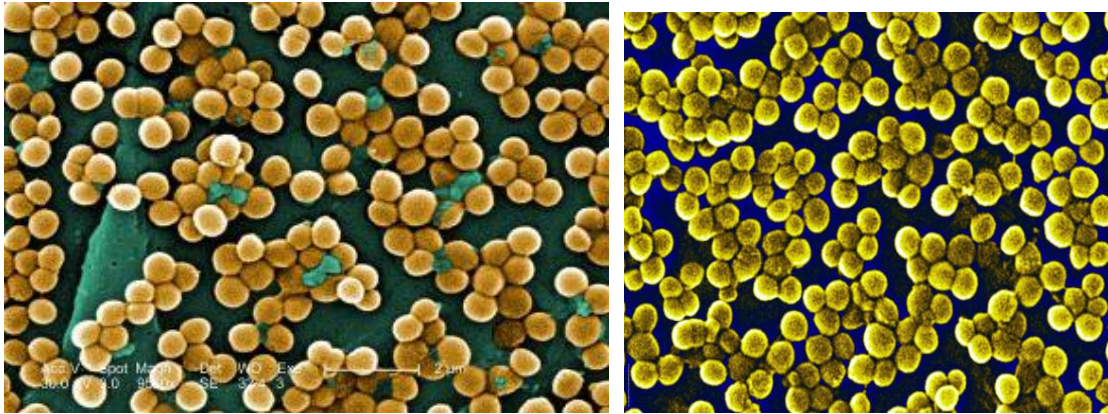
### Réactivité biologique

## II. 2. 1. Introduction

Le staphylococcus aureus résistant à la méthicilline (SARM) est une cause majeure d'infections nosocomiales qu'il est de plus en plus difficile de combattre en raison de l'émergence d'une résistance à toutes les classes d'antibiotiques actuelles [1]. Les infections causées par le staphylococcus aureus résistant aux médicaments ont créé ces dernières années un risque accru de décès. Cela est dû à l'échec du traitement de diverses maladies infectieuses, de la chimiothérapie anticancéreuse, du traitement du paludisme, de la chirurgie ou de diverses actions biologiques en raison de la résistance des ingrédients actifs en tant qu'antibactériens, et plus encore en raison de la résistance des antibiotiques. Les composés hydroxy xanthone obtenus dans des études antérieures ont diverses activités biologiques telles que les anticancéreux [2], les antioxydants [3] et les antipaludéens [4]. Sur la base des données d'activité in vitro, ce composé a le potentiel d'être développé comme un ingrédient actif dans les médicaments de chimiothérapie du cancer, les antioxydants et les médicaments contre le paludisme. Pour maximiser la fonction de ces ingrédients actifs, la capacité biologique doit également être complétée par des activités antibactériennes, pour cette raison, une évaluation de l'activité antibactérienne, en particulier des composés dérivés de la xanthone, notamment l'hydroxy xanthone, doit être effectuée. On s'attend à ce que la capacité antibactérienne permette d'accroître l'activité des composés d'hydroxy xanthone en tant qu'ingrédients actifs de la chimiothérapie du cancer, des médicaments contre la malaria et des ingrédients actifs antioxydants.

Sur la base des résultats de la revue de la littérature, il y a plusieurs dérivés de xanthone, à la fois synthétisées et isolés, qui ont été rapportés comme ayant une bonne activité antibactérienne, entre autres le phényle xanthone [5]. Les xantones tétraoxygénées [6], les dérivés hybrides monoterpènes de tétrahydroxyxanthone et de dihydroxyxanthone [7] les xantones isolées de la culture en bouillon de Micrococcus sp. EG45 cultivé à partir de l'éponge de la mer rouge *Sphacelospongia vagabunda* [8] xanthone phényle oxygénée [9] xanthone amphiphile [10]. L'activité antibactérienne dans cette étude a été réalisée en utilisant une méthode de diffusion en puits pour 4 types de bactéries, *Escherichia coli*, *Bacillus cereus*, *staphylococcus aureus* et *Salmonella typhimurium* qui appartiennent au groupe des bactéries gram négatives et gram positives. Cette méthode, principalement simple et peu coûteuse, a contribué à son utilisation courante pour le dépistage antimicrobien des extraits de plantes, des huiles essentielles et d'autres médicaments [11-12]. Nous rapportons ici les activités antibactériennes de l'hydroxy xanthone (3a-c) qui a été synthétisé

auparavant. Les composés présentant une excellente activité antibactérienne in vitro ont été choisis pour des études de docking moléculaire sur les bactéries résistantes telles que le *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM) (PDB :2X3f).



**Figure. II. 2. 1.** *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM)

### **🚩 Le staphylocoque doré résistant à la méthicilline, ou SARM**

SARM, Est une souche de staphylocoque résistant aux antibiotiques normalement utilisés pour traiter ces infections.

Dans les années 1940, quelque 60 ans après la découverte de la bactérie *S. aureus*, les médecins ont commencé à traiter les infections à staphylocoque avec de la pénicilline. Mais surutilisation et la mauvaise utilisation de ce médicament ont permis aux microbes de développer une résistance à la pénicilline dans les années 1950.

Les médecins ont alors commencé à utiliser la méthicilline pour contrer le problème croissant des infections à staphylocoque résistant à la pénicilline, et le nouveau médicament est rapidement devenu le traitement courant du *S. aureus*, selon l'institut national des allergies et des maladies infectieuses. [13]

En 1961, des scientifiques britanniques ont découvert le SARM ; le premier cas de cette « superbactérie » aux États-Unis a eu lieu en 1968. Au fil du temps, les souches de SARM ont développé des résistances à d'autres antibiotiques apparentés à la pénicilline.

SARM est une bactérie fréquemment présente sur la peau ou dans le nez de personnes en bonne santé, sans forcément causer d'infection chez elles. Mais parfois il est associé à des

infections de la peau, des pneumonies ou des septicémies. La bactérie peut entrer dans l'organisme à cause d'une plaie. Dans les cas graves, le SARM peut provoquer un choc toxique et le décès du patient.

Le SARM peut aussi infecter des animaux comme le porc. [14]



**Figure. II. 2. 2.** infection de la peau

### **✚ SARM et problèmes de résistance aux antibiotiques.**

Le SARM, comme son nom l'indique, est résistant à la méthicilline, un antibiotique de la classe des bêta-lactamines et de la famille des pénicillines. Le SARM est également résistant à d'autres antibiotiques bêta-lactamines tels que l'amoxicilline ou la ceftriaxone. Certains SARM sont multirésistants et résistent à presque tous les antibiotiques. Selon l'organisation mondiale de la santé, une personne infectée par le SARM a 64% plus de risques de mourir qu'un patient atteint d'une forme non résistante. Le SARM est un grave problème de santé publique, notamment dans les hôpitaux en raison des infections nosocomiales. Le risque de développer des infections opportunistes causées par *Staphylococcus aureus* augmente chez les personnes immunodéprimées. Pour limiter la propagation du SARM, des mesures d'hygiène telles que le port de gants, de masques, de blouses, le lavage des mains... [14]



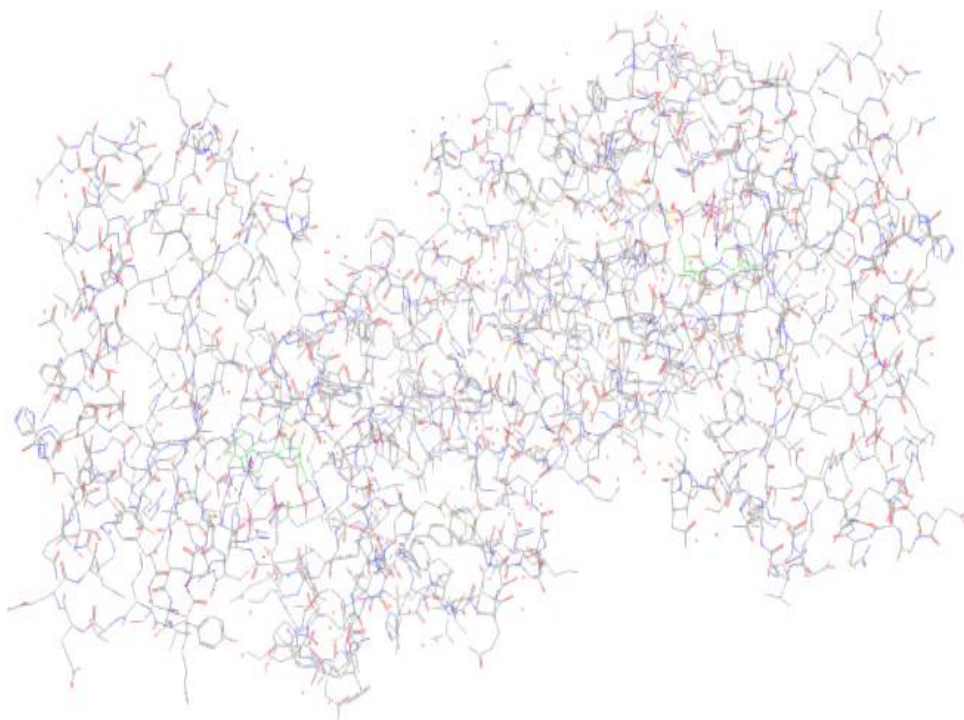
**Figure. II. 2. 3.** Résistance aux antibiotiques.

## II. 2. 2. Matériel et Méthodes

Dans ce chapitre, on utilise la technique d'amarrage moléculaire (docking) pour les deux produits précédents (2 régioisomères méta et ortho) pour élucider les caractéristiques structurales de l'activité contre le staphylococcus aureus résistant à la méthicilline (SARM). Pour cette étude, nous devons suivre les étapes suivantes :

### II. 2. 2. 1. Préparation de protéine

La structure cristalline tridimensionnelle de staphylococcus aureus résistant à la méthicilline (SARM) (PDB : **2X3f**) a été téléchargée en format PDB à partir de la banque de données protéiques [15]. Par la suite, la structure a été préparée et affinée à l'aide du Protein Préparation Wizard de Schrödinger- Maestro v11.8 [16]. Des charges et des ordres de liaison ont été attribués, des hydrogènes ont été ajoutés aux atomes lourds et toutes les molécules d'eau ont été supprimées. En utilisant le champ de force OPLS\_2005, la minimisation a été effectuée en réglant le RMSD d'atome lourd maximum (root-mean-square-déviaton) à 0,30 Å.



**Fig. II. 2. 4 :** Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline (PDB : 2X3f)

### II. 2. 2. 2. Génération des grilles du récepteur

Les grilles de récepteurs ont été calculées pour les protéines préparées de telle sorte que diverses poses de ligands se lient à l'intérieur du site actif prévu pendant le docking. Dans Glide [17], des grilles ont été générées en gardant les paramètres par défaut du facteur d'échelle de Van Der Waals 1,00 et la coupure de charge 0,25 soumis au champ de force OPLS 2005. Une boîte cubique de dimensions spécifiques centrée autour du centroïde des résidus du site actif (site actif du ligand de référence) a été générée pour le récepteur. La boîte de limitation a été réglée à  $10 \times 10 \times 10 \text{ \AA}$  pour les expériences de docking.

### II. 2. 2. 3. Préparation des ligands

Les deux molécules régioisomères méta et ortho) ont été construites dans la version 11.8 de Maestro et préparées à l'aide de Ligprep (module intégré dans Schrödinger software) pour convertir la structure bidimensionnelle en une structure 3D, déterminer l'état d'ionisation le plus probable à un pH défini, neutraliser les structures chargées, ajouter de l'hydrogène en

appliquant le champ de force OPLS-2005 (potentiels optimisés pour les simulations de liquides).

## II. 2.2. 4. Docking

Quand la grille du récepteur a été générée, les ligands ont été s'amarrent à la protéine en utilisant le protocole d'amarrage de Glide [17]. Le ligand flexible et le mode XP (Extra Precision) ont été utilisés dans la procédure de docking. Les conformères arrimés ont été évalués à l'aide d'un score de docking en considérant les interactions de liaison hydrogène, électrostatique, hydrophobe et  $\pi - \pi$  ( $\pi-\pi$ ).

## II. 2. 3. Résultats et discussion

Des études de docking structurel ont été réalisées à l'aide de Glide (Glide 5.8, Schrödinger, 2018) pour étudier l'interaction intermoléculaire entre le ligand et l'enzyme cible. Le docking a été réalisé pour étudier le mode de liaison des 2 régioisomères au récepteur 2X3f et fournir des informations pour un affinement structurel supplémentaire. La génération de grilles pour déterminer le site de liaison sur le récepteur a été effectuée à l'aide du panneau de génération de grilles pour récepteurs avec des paramètres par défaut. Le logiciel Glide docking (XP) a été utilisé pour cette étude. Pour évaluer le docking des ligands protonés, le score de docking doit être utilisé (voir le tableau II.5).

Dans cette étude, un score d'amarrage a été utilisé pour comparer la stabilité des complexes modélisés. Le score moyen d'amarrage obtenu pour les inhibiteurs potentiels Pmeta, Portho et P<sub>ref</sub> est de -4,70. -5.23 et -13.05, respectivement. Deuxièmement, le complexe P<sub>ref</sub>/2X3f est plus stable que les complexes Portho /2X3f et Pmeta /2X3f, respectivement. Les deux régioisomères ont un score d'amarrage acceptable par rapport au ligand de référence. Les résultats de docking sont d'écrit dans le tableau II.5 et les figures A et B.

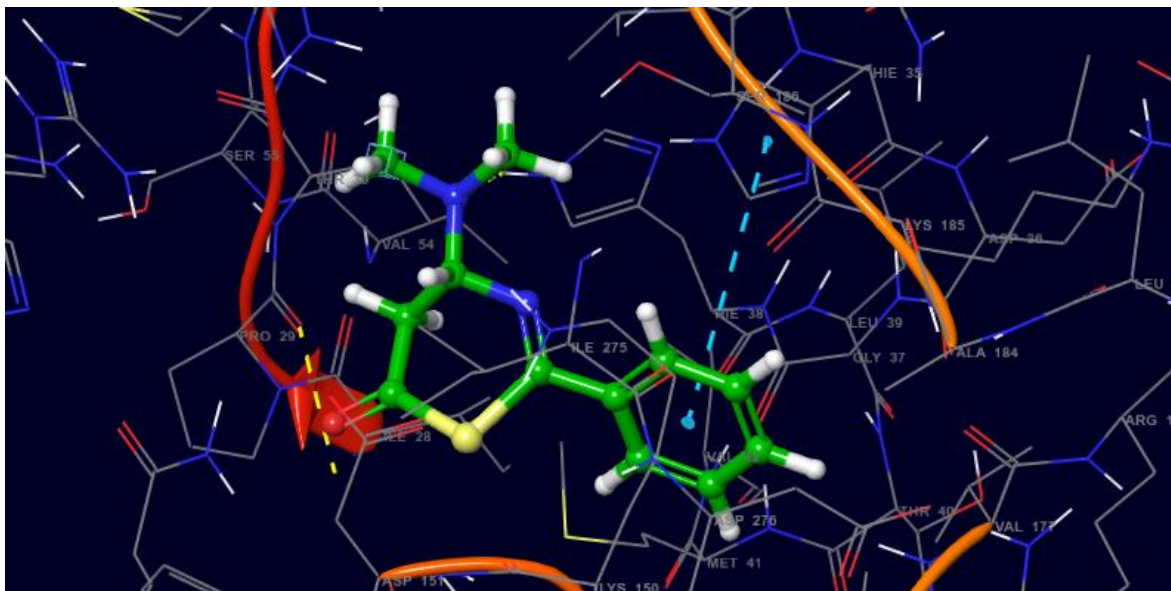
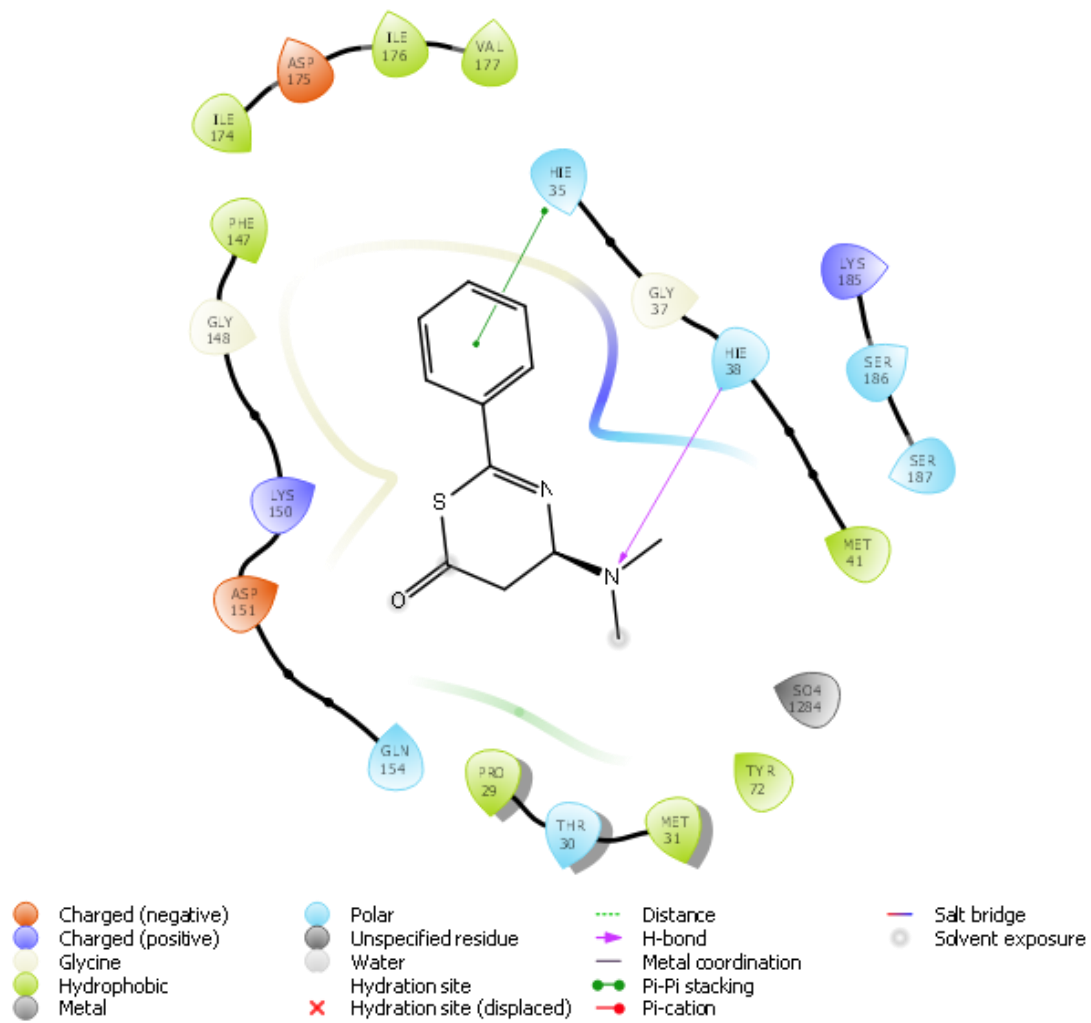
L'étude de docking du Pmeta montre que le cycle benzénique interagit avec le résidu **HIE 35** du récepteur par staching  $\pi-\pi$  (Fig. A) d'une part. D'autre part, l'atome d'azote du groupement N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> interagit avec le résidu **HIE 38** du récepteur par d'une liaison accepteur d'hydrogène (Fig. A)

La Figure B montre que l'atome d'azote du cycle du composé Portho interagit avec d'acide aminé d'**PRO29** via une liaison donneur d'hydrogène du récepteur.

	Pmeta	Portho	Pref
<b>Docking score</b>	<b>-4.70</b>	<b>-5.23</b>	<b>-13.05</b>
<b>Energie Glide (kcal/mol)</b>	<b>-35.10</b>	<b>-32.08</b>	<b>-13.05</b>

**Tableau II. 2. a:** Résultats de l'analyse d'amarrage des ligands P<sub>meta</sub>, P<sub>ortho</sub> et P<sub>ref</sub>, respectivement.

À partir de ces résultats, nous pouvons dire que les deux ligands (2 régioisomère) peuvent être utilisés dans les essais cliniques contre Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline (SARM).en raison de bon score de docking.



**Figure A :** Interaction de liaison 2D et 3D du ligand Portho dans le site actif de 2HAI





## Références

- [1]. M. C. Enright, D. A. Robinson, G. Randle, E. J. Feil, H. Grundmann, and B. G. Spratt, PNAS 99 (11), 7687–7692 (2002)
- [2]. E. Yuanita, H. D. Pranowo, M. Mustofa, R. T. Swasono, J. Syahri, and Jumina, Chem. J. Mold. **2019**,14, 68–76 .
- [3]. E. Yuanita, H. D. Pranowo, D. Siswanta, R. T. Swasono, M. Mustofa, A. K. Zulkarnain, J. Syahri, and Jumina, Chem. Chem. Technol. **2018** ,12, 290–295().
- [4]. J. Syahri, E. Yuanita, B. A. Nurohmah, M. H. Wathon, R. Syafri, R. Armunanto, B. Purwono, Orient. J. Chem. **2017** , 33 , 29–40 ..
- [5]. T. Kodama, T. Ito, D. F. Dibwe, S. Y. Woo, and H. Morita, Bioorg. Med. Chem. Lett. **2017**, 27 (2397–2400).
- [6]. C. Auranwiwat, K. Trisuwan, A. Saiyai, S. G. Pyne, and T. Ritthiwigrom, Fitoterapia, **2014**98, 179–183 .
- [7]. Y. X. Tang, W. W. Fu, Z. C. Xi, J. L. Yang, C. W. Zheng, Y. Lv, Z. W. Shen, and H. X. Xu, Phytochem. Lett. **2008**, 1 , 211-214 .
- [8]. J. J. Koh. S. Lin, Y. Bai, W. Wan, L. Sin, T. T. Aung, J. Li, V. Chandra, and K. Pervushin Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes **2018**, 1 , 2281-2298 .
- [9]. L. F-B. Fguira, S. Fotso, R. Ben Ameer-Mehdi, et al. Res. Microbiol. 156, 341–347 (2005).
- [10]. K. Konaté, J. F. Mavoungou, A. N. Lepengué, R. R. Aworet-Samseny, A. Hilou, A. Souza, M. H. Dicko, and B. M'batchi, Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob. **2012** ,11 , 1-12 .
- [11]. V.G. De Billerbeck, Phytotherapie .**2007**, 5, 249–253 .
- [12]. N.G. Heatley, Biochem. J. **1944**,38, 61-65 .
- [13]. By Joseph Castro on twitter published October 14, **2013**
- [14]. Futura santé-sciences.com
- [15]. Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org>).
- [16]. Maestro v11.5, Schrödinger, LLC, New York, USA,**2018**.
- [17]. GLIDE, Schrödinger, LLC, New York, USA.



# Conclusion générale

Dans ce travail, d'une part nous avons mené une étude théorique d'une réaction de type d'Hétéro Diels-Alder (HDA) entre (E)-N-((diméthylamino) méthylène) benzothioamide et d'éthénone. La régiosélectivité observée expérimentalement a été rationalisé par 3 approches théoriques différentes (calcul des barrières d'activation, application du modèle de Domingo et utilisation de la règle de Houk (les orbitales frontières).

D'une autre part, on peut étudier l'activité biologique contre *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM) par la technique de Docking. Les deux produits (2 régioisomères) de cette réaction ont un meilleur score de docking. Les informations obtenues à partir de docking moléculaire peuvent être utilisées pour la conception des inhibiteurs puissants contre *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM).

En perspective, dans le prochain travail on va étudier théoriquement :

- la régiosélectivité et la stéréosélectivité dans les réactions de type Diels-Alder intramoléculaires.
- Les méthodes les plus employées dans les stratégies de découverte de nouvelles molécules à visée thérapeutique comme : Pharmacophore et 3D QSAR.