

UNIVERSITE CHADLI BENDJEDID-ELTARF
DEPARTEMENT DE CHIMIE

Laboratoire Ecologie Fonctionnelle et Evolutive (LEFE)

THÈSE

Présentée pour obtenir le titre de

Docteur de l'Université Chadli Bendjedid El-Tarf

En Chimie Organique

Par : **Djenet Amel Dehmchi**

Intitulé :

Complexation, Activité biologique et Etude théorique
(docking moléculaire, DFT et ADME) de nouveaux
phosphonamides

Soutenue le 22/06/2026

Devant le jury composé de :

Qualité	Grade	Nom	Prénom	Rattachement
Président	MCA	BOUGHRARA	Boujema	Université Chadli Bendjedid – El Tarf
Directrice de thèse	Prof	BOUCHAREB	Fouzia	Université Chadli Bendjedid – El Tarf
Co-directeur de thèse	MCA	HAMDI	Salah	Université Chadli Bendjedid – El Tarf
Examinatrice	Prof	ATTOUI YAHIA	Ouassila	Université Badji Mokhtar – Annaba
Examinatrice	Prof	DJELLOUL	Radia	Université Chadli Bendjedid – El Tarf
Examineur	MCA	BELHANI	Billel	Université Badji Mokhtar – Annaba
Examineur	MCA	GUENADIL	Fauzi	Université Chadli Bendjedid – El Tarf

Année Universitaire 2025-2026

Remerciements

Cette thèse a été réalisée au sein du Laboratoire de Chimie Organique Appliquée (LCOA) de l'Université Badji Mokhtar, Annaba, et du Laboratoire d'Écologie Fonctionnelle et Évolutive (LEFE) de l'université Chadli Bendjedid, El Tarf.

Je tiens à exprimer ma plus profonde gratitude au Professeur Fouzia Bouchareb, directrice de cette thèse, pour la confiance qu'elle m'a témoignée, pour son accompagnement attentif et pour la richesse de ses conseils. Ses qualités scientifiques et humaines resteront pour moi une source d'inspiration durable.

J'adresse mes remerciements les plus sincères au Dr. Salah Hamdi, co-encadrant de ce travail. Sa disponibilité, son soutien constant et surtout sa gentillesse ont été essentiels à l'aboutissement de ce travail, et je lui en suis profondément reconnaissante.

Je remercie vivement le Professeur Malika Berredjem, directrice du LCOA, pour m'avoir accueillie au sein de son équipe. Ses encouragements et ses conseils éclairés ont été précieux.

Ma reconnaissance va également au Dr. Radia Djelloul, directrice du LEFE, pour son appui et l'intérêt bienveillant porté à mes travaux.

Je tiens à remercier le Dr. Boujema Boughrara, président du jury, pour son implication dans l'évaluation de ce travail.

Je tiens à exprimer ma gratitude au Professeur Ouassila Attoui Yahia pour l'honneur fait en acceptant de faire partie du jury d'évaluation de ce travail.

Je remercie également le Dr. Billel Belhani pour sa contribution en tant que membre du jury et pour l'attention portée à ce travail. Je remercie aussi le Dr. Faouzi Guenadil pour son examen attentif en tant qu'examineur.

Enfin, j'exprime toute ma reconnaissance au Dr. Chahra Benzaid, pour la réalisation des tests biologiques et l'interprétation des résultats, qui ont largement enrichi ce travail.

Remerciements

À mes parents, Dehmchi Farouk et Nabti Soumia, à mon frère Oussama et à ma sœur Maria.

À mes bébés à quatre pattes, mes chats.

Cette thèse se concentre sur la conception, la préparation et l'évaluation de nouveaux phosphonamides, une famille de composés organophosphorés présentant un fort intérêt en chimie médicinale. L'objectif était de développer des ligands phosphorés innovants, synthétisés par des méthodes respectueuses de l'environnement, capables de former des complexes stables avec le cuivre(II), et d'explorer leurs propriétés biologiques et pharmacologiques. Plusieurs ligands ont ainsi été élaborés, en mettant l'accent sur la simplicité des protocoles, la sécurité et l'optimisation des rendements, puis utilisés pour générer des complexes métalliques dont les caractéristiques de coordination ont été analysées.

Une partie importante du travail a été consacrée à l'étude théorique des composés. Les calculs de théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) ont permis d'examiner la répartition électronique et la réactivité chimique des phosphonamides. Le docking moléculaire a été employé pour prédire leurs interactions avec diverses cibles biologiques, tandis que l'évaluation des paramètres ADMET (Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion et Toxicité) a fourni un aperçu de leur comportement pharmacocinétique potentiel. Ces analyses ont servi à identifier les molécules les plus prometteuses pour les tests expérimentaux.

Les essais biologiques ont confirmé le potentiel de ces composés. Plusieurs phosphonamides ont montré une activité antibactérienne et antifongique notable, cohérente avec les prédictions *in silico*. Parmi eux, les composés M6, M7 et M8 se sont distingués par des résultats particulièrement encourageants, avec une bonne concordance entre les études de docking et les observations expérimentales.

En résumé, cette thèse met en évidence l'intérêt des phosphonamides comme agents thérapeutiques et démontre l'efficacité d'une approche combinant synthèse verte, modélisation théorique et tests biologiques. Les résultats obtenus fournissent des bases solides pour la conception rationnelle de nouveaux ligands phosphorés et de complexes métalliques fonctionnels, tout en ouvrant des perspectives pour le développement de composés à activité antimicrobienne et pharmacologique optimisée.

Mots clés : Phosphonamides, Complexes métalliques, DFT, Docking moléculaire, Propriétés biologiques.

تتناول هذه الأطروحة تصميم وتحضير وتقييم مركبات جديدة من الفوسفوناميدات، وهي عائلة من المركبات العضوية الفوسفورية التي تحظى باهتمام كبير في الكيمياء الطبية. وكان الهدف هو تطوير ليغندات فوسفورية مبتكرة، تم تحضيرها مع استكشاف خصائصها البيولوجية، Cu(II) بطرائق صديقة للبيئة، قادرة على تكوين معقدات مستقرة مع النحاس الثنائي والدوائية. وقد تم إعداد عدة ليغندات مع التركيز على بساطة البروتوكولات، والأمان، وتحسين المردودات. وفي هذا الإطار، تم تحضير سلسلة من 18 فوسفوناميدًا بنجاح وبمردودات مرتفعة تراوحت بين 89 و99%، ثم استُخدمت هذه المركبات لتكوين معقدات معدنية دُرست خصائص التنسيق فيها.

دراسة DFT خُصص جزء مهم من العمل للدراسة النظرية لهذه المركبات. وقد أتاحَت حسابات نظرية الكثافة الوظيفية يمتلك أصغر قيمة للفجوة M18 التوزيع الإلكتروني والنشاط الكيميائي للفوسفوناميدات. وأظهرت النتائج أن المركب بأعلى قيمة للعزم ثنائي القطب. كما استُخدم M13 مما يدل على نشاط أكبر، في حين تميّز المركب، Egap، الطاقة ADMET، الالتحام الجزيئي للتنبؤ بتفاعلات هذه المركبات مع أهداف بيولوجية مختلفة، في حين وفّرت دراسة معايير أي الامتصاص والتوزيع والاستقلاب والإطراح والسمية، تصورًا أوليًا عن سلوكها الحركي الدوائي المحتمل. وقد ساعدت هذه التحاليل في تحديد الجزيئات الأكثر واعدة للاختبارات التجريبية، مع الإشارة إلى بعض التحذيرات السمية بالنسبة لعدد محدود من المشتقات.

وأكدت الاختبارات البيولوجية الإمكانيات الواعدة لهذه المركبات، حيث أظهرت عدة فوسفوناميدات نشاطًا ملحوظًا مضادًا M6 و M7 و M8 للبكتيريا والفطريات، بما يتوافق مع التنبؤات المستندة إلى التحليل الحاسوبي. وقد برزت المركبات بنتائج مشجعة بشكل خاص، مع وجود توافق جيد بين دراسات الالتحام الجزيئي والنتائج التجريبية.

وخلاصة القول، تُبرز هذه الأطروحة أهمية الفوسفوناميدات بوصفها مركبات ذات قابلية علاجية، كما تُظهر فعالية مقارنة تجمع بين التخليق الأخضر، والنمذجة النظرية، والاختبارات البيولوجية. وتوفر النتائج المتحصل عليها أساسًا متينًا للتصميم العقلاني لليغندات الفوسفورية الجديدة والمعقدات المعدنية الوظيفية، كما تفتح آفاقًا لتطوير مركبات ذات نشاط مضاد للميكروبات ونشاط دوائي محسّن.

..الكلمات المفتاحية: الفوسفوناميدات، المعقدات المعدنية، نظرية الدالة الكثافية، الربط الجزيئي، الخصائص البيولوجية

Introduction générale.....	1
Chapitre 1 : Étude bibliographique des phosphoramidates et des phosphonamides	6
1. Synthèse et applications biologiques des phosphoramidates et des phosphonamides.....	10
2. Sélection de méthodes d'accès aux phosphoramidates et aux phosphonamides	10
2.1. Méthodes oxydantes et catalytiques	10
2.2. Synthèse par méthodes électrochimiques.....	11
2.3. Synthèse assistée par ultrasons	12
2.4. Synthèse multicomposants	13
2.5. Méthodes impliquant des azides	13
2.6. Synthèse assistée par micro-ondes	17
2.7. Synthèse photocatalytique.....	17
2.8. Méthodes de couplage entre dérivés aminés et sources de phosphore	18
2.9. Méthodes catalysées par des métaux de transition	21
3. Activités biologiques et applications thérapeutiques	23
3.1. Phosphoramidates à visée antimicrobienne	23
3.2. Phosphoramidates à visée antidiabétique	25
3.3. Activité antipaludique	27
3.4. Agents neuroprotecteurs	28
3.5. Prodrugs à visée immunomodulatrice	29
3.6. Prodrugs régulant les voies de signalisation cellulaire.....	30
4. Autres applications émergentes	31
4.1. Agents retardateurs de flamme	31
4.2. Ligands en chimie de coordination.....	32
Conclusion	33
Références.....	33
Chapitre 2 : Étude bibliographique des complexes de coordination	36
1. Géométrie des Complexes de Coordination	39
2. Types de Ligands dans les Complexes de Coordination	40
2.1. Ligand Terminal	40
2.2. Ligand Pontant.....	40
2.3. Ligand Chélatant.....	40
3. La Règle des Dix-Huit Électrons	41
4. Potentiel biomédical des complexes métalliques	42
5. Modes de coordination des ligands azotés et phosphorés.....	44

5.1. Ligands azotés : coordination via le doublet de l'azote	44
5.2. Ligands phosphorés : coordination via l'atome de phosphore ou l'oxygène phosphorylé	45
5.3. Modes de coordination mixtes (N,P ou O,N,P)	45
6. Modes d'accès aux complexes	46
Conclusion	48
Références.....	48
Chapitre 3 : Chimie verte et méthodes d'activation respectueuses de l'environnement	50
1. Les 12 principes de la chimie verte	51
2. Technologies d'activation alternatives en chimie verte.....	52
3. Activation par micro-ondes	53
3.1. Avantages méthodologiques.....	53
3.2 Appareillage employé pour les synthèses assistées par micro-ondes	53
3.3 Applications en chimie verte	54
4. Activation par ultrasons (sonochimie)	56
4.1. Appareillage ultrasonique et fonctionnement en sonochimie	56
4.2. Applications en chimie verte	57
5. Électrochimie verte	58
6. Photocatalyse (lumière visible)	59
7. Biocatalyse.....	59
Conclusion	60
Références.....	60
Chapitre 4 : Approches in silico : DFT, docking moléculaire et prédictions ADMET	63
I. Fondements théoriques de la DFT	62
1. La mécanique moléculaire	62
1.1. Le champ de force	63
1.2. Champs de force utilisés en mécanique moléculaire.....	63
1.3. Minimisation de l'énergie.....	63
2. Méthodes quantiques	64
2.1. Méthodes semi empiriques.....	64
2.2. La méthode Hartree-Fock (HF)	64
2.3. Théorie de la fonctionnelle de la densité ou (DFT)	65
2.3.1. Les fonctionnelles d'échange-corrélation	66
2.3.2. La classification des bases	67
2.3.3. Descripteurs de réactivité chimique.....	68
2.3.4. Logiciels utilisés pour les calculs de théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT).....	70
3. Les méthodes hybrides.....	71

II. Principes du docking moléculaire.....	72
1. Définition.....	72
2. Etapes typiques du Docking moléculaire	73
2.1. Détermination des structures	73
2.2. Préparation des structures.....	74
2.3. Docking moléculaire	74
2.4. Le processus de docking.....	74
2.4.1. Le Docking Ligand- Protéine	74
2.4.2. Le Docking protéine- protéine.....	75
2.5. Principe du Docking.....	76
3. Algorithmes de recherche	77
3.1. Approche combinatoire.....	77
3.2. Approche stochastique.....	78
3.3. Approche déterministe	78
4. Fonctions de score.....	79
4.1. Classification.....	79
4.1.1. Physics-based methods	80
4.1.2. knowledge-based scoring functions.....	80
4.1.3. Empirical scoring functions	80
4.1.4. Machine-learning scoring functions	80
4.2. Ensembles de données.....	81
4.2.1. Structures protéine-ligand 3D	81
4.2.2. Données actives/inactives pour le criblage virtuel	81
4.2.3. Données d'affinité de liaison expérimentale	81
4.3. Critères d'évaluation	81
4.3.1. Mode de liaison	81
4.3.2. Affinité de liaison.....	82
4.3.3. Virtual screening.....	82
5. Les différentes interactions.....	82
6. Les logiciels de docking utilisés	83
6.1. AutoDock/AutoDock Vina.....	83
6.2. Glide (Schrödinger Suite).....	83
6.3. GOLD (Genetic Optimisation for Ligand Docking)	84
III. Prédiction in silico des propriétés ADMET	84
1. Phase initiale	85
2. Processus de développement pharmaceutique.....	86

Sommaire

3. Principes de Lipinski sur la bioaccessibilité des médicaments	86
4. Les Paramètres de la règle de cinq et leur rôle pour les cibles protéiques	87
5. Processus de Développement Pharmacologique : Stratégies et Défis.....	87
5.1. Solubilité des Médicaments	87
5.2. Perméabilité Intestinale	88
5.3. Toxicité	88
6. Outils de prédiction in silico	88
6.1. SwissADME	88
6.2. Molinspiration	89
6.3. Osiris	89
Conclusion	90
Références.....	90
Chapitre 5 : Résultats et discussion.....	96
1. Mode d'accès au phosphonamides.....	97
2. Prédications ADME-Toxicité	99
3. Etude DFT	105
4. Réactivité chimique	106
5. Analyse des orbitales moléculaires frontières (FMO)	107
6. Surface moléculaire électrostatique potentiel (MESP)	112
7. Docking moléculaire	114
7.1. Réponse antibactérienne	115
7.2. Réponse antifongique	118
8. Activités biologiques	122
9. Synthèse de complexes de cuivre (II)	124
9.1. Étude spectrale UV-VIS.....	125
9.2. Étude spectrale FT-IR.....	126
Conclusion	128
Chapitre 6 : Partie expérimentale	130
Conclusion générale	135

Liste des abréviations

Unités

°C	Degré Celsius
eq	Equivalent
g	Gramme
h	Heure
Hz	Hertz
M	Masse moléculaire
min	Minute
mL	Millilitre
mol	Mole
nm	Nanomètre
cm	Centimètre
atm	Atmosphère
λ	Longueur d'onde

Solvants, réactifs et Substituants

Bn	Benzyle
CCE	Electrolyse à courant constant
CDCl ₃	Chloroforme deutéré
DCM	Dichlorométhane
DMF	Diméthyl formamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
Et	Ethyle
i-But	Iso-Butyle
i-Pr	Iso-Propyle
(i-PrO) ₃ P	Tri-isopropylphosphite
Me	Méthyle
MeCN	Acétonitrile
MeOH	Méthanol
MGM	Minimal Glycerol Medium
nBuLi	n-Butyllithium
<i>S. griseus</i> ^{WT}	<i>Streptomyces griseus</i> wild type
ter-BuOH	Tertio-Buthanol
TEA	Triéthylamine
THF	Tétrahydrofurane
Ph	Phényle
Pr	Propyle

Autres abréviations

CCM	Chromatographie sur couche mince
COX-2	Cyclooxygénase 2
DFT	Théorie de la densité fonctionnelle
F	Point de fusion
HOMO	Orbitale moléculaire la plus occupée
IR	Infrarouge (spectroscopie)
LUMO	Orbitale moléculaire la moins occupée

Liste des abréviations

MW	Micro-ondes
OM	Orbital moléculaire
ppm	Partie par million
Rdt	Rendement
Rf	Rapport frontal (CCM)
σ (IR)	Fréquences d'absorption
TA	Température ambiante
UV	Ultraviolet
))))	Irradiation ultrasonore

Liste des schémas

Schéma 1.1. Synthèse de bis(fluoroalkyl)phosphoramidates dérivés de sulfoximines	11
Schéma 1.2. Synthèse de phosphoramidates par une approche de couplage croisé oxydatif électrochimique.....	12
Schéma 1.3. Synthèse de bis-phosphonamides.....	13
Schéma 1.4. Synthèse des phosphoramidates de coumarine	13
Schéma 1.5. Synthèse des phosphoramidates d'acyle par une réaction de Staudinger modifiée.....	14
Schéma 1.6. Synthèse de phosphoramidates à partir d'azotures organiques	15
Schéma 1.7. Synthèse de phosphorimidates à partir d'acides phénylboroniques via une étape d'azoturation catalysée par le cuivre	16
Schéma 1.8. Synthèse de phosphoramidates dérivés de sucres	16
Schéma 1.9. Synthèse de phosphoramidates par génération in situ d'azotures.....	17
Schéma 1.10. Synthèse des dialkyl N-arylphosphoramidates	17
Schéma 1.11. Réaction entre des phosphites et des amines catalysées par un colorant organique... ..	18
Schéma 1.12. Synthèse de phosphoramidates à partir d'aminopyridines	18
Schéma 1.13. Synthèse de phosphoramidates médiée par l'iode.....	19
Schéma 1.14. Réaction de couplage entre une amine et un dialkyl phosphite.....	19
Schéma 1.15. Préparation de phosphoramidates et de 1,3,2-diazaphospholidine-2,5-diones	20
Schéma 1.16. Synthèse de phosphoramidates hétérocycliques	21
Schéma 1.17. Catalyseurs verts Cu–Co pour la synthèse de phosphoramidates	22
Schéma 1.18. Synthèse catalysée par l'iridium.....	23
Schéma 1.19. Synthèse de phosphoramidates de diphenyle	24
Schéma 1.20. Synthèse de monoesters phosphonamides	25
Schéma 1.21. Synthèse verte de phosphoramidates.....	26
Schéma 1.22. Synthèse de dérivés phosphoramidates hétérocycliques.....	27
Schéma 1.23. Synthèse de phosphoramidates et phosphorothioamides substitués	28
Schéma 1.24. Synthèse de la riboside de kinétine et de ses ProTides phosphoramidates	28
Schéma 1.25. Voie de synthèse des pro-médicaments phosphoramidates IPP et DMAP.....	29
Schéma 1.26. Préparation sélective de phosphonamides à partir d'esters phosphoniques	30
Schéma 1.27. Synthèse de phosphosérines portant un groupement phosphoramidate aryloxy triester	31
Schéma 1.28. Synthèse de DMBHP	31
Schéma 1.29. Voie de synthèse du composé SPDPC	31
Schéma 1.30. Voie de synthèse du retardateur de flamme SPDSCD.....	32
Schéma 1.31. Synthèse du diméthyl-3-triéthoxysilylpropylphosphoramidate (DTSP).....	32
Schéma 2.1. Voie d'obtention du complexe $\text{La}(\text{O}=\text{P}(\text{N}, \text{N}'\text{-di-tert-butyléthylènediamide}))_3(\text{THF})_x$	46
Schéma 2.2. Synthèse du complexe de samarium(III) à ligand bisphosphoramidate	47
Schéma 2.3. Complexation du ligand phosphinodicarboxamide avec $[\text{Ru}(\text{p-cymène})\text{Cl}_2]_2$	47
Schéma 2.4. Synthèse du complexe de Cu(I) à base de phosphine et ligand polypyridyl	47
Schéma 3.1. Synthèse d'osthol par activation micro-ondes.....	55
Schéma 3.2. Synthèse assistée par micro-ondes de 1,3-diynes en absence de solvant.....	55
Schéma 3.3. Synthèse assistée par micro-ondes de benzothiazoles en milieu éthanolique.....	55
Schéma 3.4. Synthèse de dérivés sulfonés activée par micro-ondes en milieu liquide ionique	56

Schéma 3.5. Synthèse de quinazolinones assistée par ultrasons	57
Schéma 3.6. Synthèse d'imidazoles trisubstitués par activation ultrasonore en une seule étape	58
Schéma 3.7. Synthèse ultrasonique d'un sel de butylthiophénium à partir de thiophène	58
Schéma 3.8. Trifluorométhylsilylation électrochimique des aldéhydes	59
Schéma 3.9. Synthèse de dérivés pyrroliques par photocatalyse visible à partir de 2H-azirines et alcynes activés	59
Schéma 3.10. Conversion biocatalytique de l'acide p-aminobenzoïque en acide p-nitrobenzoïque par <i>Streptomyces griseus</i>	60
Schéma 4.1. Méthodes de chimie computationnelle	62
Schéma 5.1. Synthèse des bis-phosphonamides	97
Schéma 5.2. Synthèse des complexes de cuivre sous irradiation des micro-ondes	125

Liste des figures

Figure 0.1. Exemple de phosphoramidates bioactifs	2
Figure 2.1. Diagramme d'interaction général pour un complexe MLn à 18 électrons	42
Figure 2.2. a : Complexe Pt à activité antipaludique [12,13], b : Complexe Os(II)-quinolinyle actifs contre <i>P. falciparum</i> [14], c : Structure chimique du complexe IrCp à coordination N^N [15]	43
Figure 2.3. Complexes organométalliques d'Ir(III) cyclopentadiényl $[(\eta^5\text{-Cpx})\text{Ir}(\text{P}^{\wedge}\text{P})\text{Cl}]\text{PF}_6$ et de Ru(II) arène $[(\eta^6\text{-arène})\text{Ru}(\text{P}^{\wedge}\text{P})\text{Cl}]\text{PF}_6$	43
Figure 2.4. Structure moléculaire du complexe Cu(SalGly)(phéamine)	44
Figure 3.1. Micro-ondes CEM Discover SP	54
Figure 3.2. a : Elmasonic S 30H (Elma, Allemagne) – 80 W, fréquences 37 et 80 kHz. b : Qsonica Q700 – 700 W, programmable, avec refroidisseur intégré.	57
Figure 4.1. Étapes typiques d'un docking	73
Figure 4.2. Le Docking ligand protéine	75
Figure 4.3. Le Docking protéine- protéine	76
Figure 4.4. Principe général d'un programme de docking	77
Figure 5.1. Radar graphique des propriétés physico-chimiques des molécules bis-phosphonamides M1-M18	103
Figure 5.2. The BOILED-Egg	104
Figure 5.3. Répartitions des orbitales moléculaires HOMO et LUMO des composés étudiés en vide et en DMSO	112
Figure 5.4. Carte du potentiel électrostatique moléculaire basée sur la densité totale pour les composés étudiés	114
Figure 5.5. Re-docking du ligand co-cristallisé (PDB ID 3TZF)	115
Figure 5.6. Poses 2D et 3D du docking de M1 dans la cavité de DHPS (PDB : 3TZF)	116
Figure 5.7. Poses 2D et 3D du docking de M2 dans la cavité de DHPS (PDB : 3TZF)	117
Figure 5.8. Poses 2D et 3D du docking de M12 dans la cavité de DHPS (PDB : 3TZF)	117
Figure 5.9. Poses 2D et 3D du docking de M15 dans la cavité de DHPS (PDB : 3TZF)	118
Figure 5.10. Re-docking du ligand co-cristallisé (PDB id 5ULO)	119
Figure 5.11. Poses 2D et 3D du docking de M8 dans la cavité de LDM (PDB id 5ULO)	120
Figure 5.12. Poses 2D et 3D du docking de M10 dans la cavité de LDM (PDB id 5ULO)	120
Figure 5.13. Poses 2D et 3D du docking de M14 dans la cavité de LDM (PDB id 5ULO)	121
Figure 5.14. Poses 2D et 3D du docking de M16 dans la cavité de LDM (PDB id 5ULO)	121
Figure 5.15. Spectres UV-Visible du ligand phosphonamide M11 et de son complexe M19	126

Figure 5.16. Spectres UV-Visible du ligand phosphonamide M12 et de son complexe M20	126
Figure 5.17. Spectre FT-IR du phosphonamide M11 et du complexe M19	127
Figure 5.18. Spectre FT-IR du phosphonamide M12 et du complexe M20	127

Liste des tableaux

Tableau 5.1. Bis-phosphonamides synthétisés M1-M18	97
Tableau 5.2. Affinité de liaison et paramètres pharmacocinétiques des bis-phosphonamides synthétisés M1-M18.....	100
Tableau 5.3. Calculs Molinspiration et Osiris pour la série de composés bis-phosphonamides M1-M18	101
Tableau 5.4. Descripteurs calculés des composés étudiés obtenus par la méthode B3LYP/6-31G (d,p)	105
Tableau 5.5. Équations des paramètres de réactivité globaux.....	106
Tableau 5.6. Valeurs calculées des descripteurs de réactivité des composés étudiés par la méthode B3LYP/6-31G (d,p)	107
Tableau 5.7. Classement des composés étudiés après l'étude de docking	115
Tableau 5.8. Classement des composés étudiés après l'étude de docking	119
Tableau 5.9. Activité antibactérienne des molécules	122
Tableau 5.10. Activité antifongique des molécules	123
Tableau 5.11. Caractéristiques physico-chimiques des complexes	125

Introduction générale

Face à la recrudescence de résistances microbiennes et à l'émergence de pathogènes opportunistes, la recherche de nouvelles molécules bioactives constitue un enjeu majeur en chimie médicinale.

Parmi ces composés, les composés organophosphorés occupent une place de choix en raison de leur grande diversité structurale et fonctionnelle. Constitués d'au moins une liaison entre un atome de phosphore et un atome de carbone, ces composés interviennent dans de nombreux domaines, allant de la chimie organique fondamentale à la chimie médicinale. Leur implication dans des mécanismes biologiques essentiels et leur rôle dans divers processus biochimiques confirment leur importance croissante [1,2].

Une attention particulière est portée aux phosphoramidates, une sous-classe des composés organophosphorés, caractérisés par la présence d'une liaison covalente P–N. Ces structures sont fréquemment rencontrées dans des biomolécules clés, notamment dans les acides nucléiques, les enzymes phosphorylées, et certains intermédiaires de transfert d'énergie. De plus, leur présence dans de nombreux produits naturels bioactifs témoigne de leur rôle fondamental dans les processus physiologiques.

Sur le plan applicatif, les phosphoramidates font l'objet de nombreuses recherches pour leurs propriétés multifonctionnelles. En effet, ils ont été étudiés pour leurs applications en agriculture [3-5], leur rôle d'agents retardateurs de flamme [6,7], leur utilisation en tant qu'additifs antirouille dans les lubrifiants [8], mais également pour leurs applications pharmaceutiques majeures [9]. Ils sont aujourd'hui considérés comme des entités chimiques prometteuses dans le développement de nouveaux agents thérapeutiques.

En particulier, plusieurs activités biologiques leur sont attribuées, notamment des activités anti-inflammatoires [10], antifongiques [11], antitumorales [12], anticancéreuses [13,14], antibactériennes [15], insecticides [16], antipaludiques [17], antiprotozoaires [18], antivirales [19], herbicides [20], actives contre le VIH [21,22], contre le virus de l'hépatite C [23], ainsi que des activités antidiabétiques [24]. Cette diversité d'activités souligne l'importance des phosphoramidates comme plateforme moléculaire stratégique dans le cadre de la recherche de nouveaux agents bioactifs (Figure 0.1).

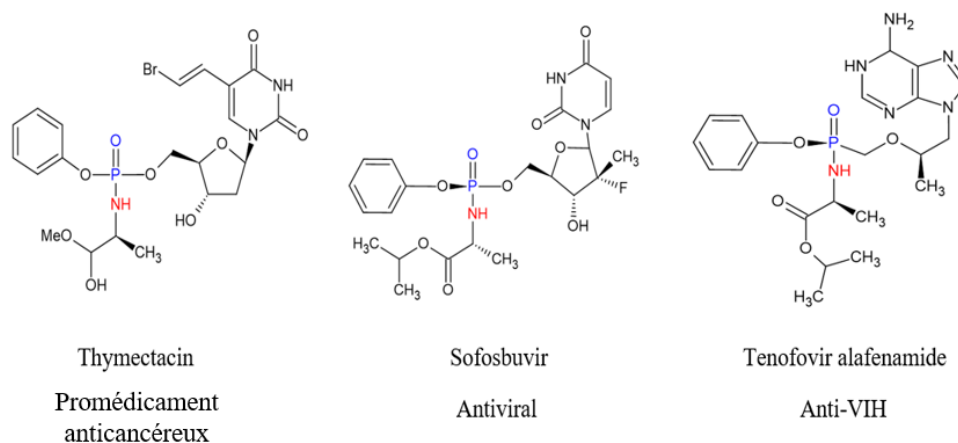


Figure 0.1. Exemple de phosphoramidates bioactifs

Par ailleurs, la complexation des ligands phosphoramidates avec des métaux de transition constitue une approche pertinente pour moduler ou renforcer leurs propriétés physico-chimiques et biologiques. Dans ce contexte, la chimie de coordination se présente comme une stratégie efficace permettant d'optimiser l'activité et la sélectivité des entités moléculaires d'intérêt. Ces dernières années, un intérêt croissant a été porté à l'étude des complexes métalliques et organométalliques, en complément des investigations sur les molécules libres. Parmi les différentes classes de ligands explorées, les phosphoramidates occupent une place privilégiée. En effet, ils offrent un échafaudage modulaire, facile à fonctionnaliser, et présentent une diversité remarquable de modes de coordination aux centres métalliques [25]. Cette polyvalence structurale en fait des candidats de choix pour le développement de nouveaux complexes aux applications potentielles variées, notamment dans les domaines thérapeutiques, catalytique et biomimétique.

Les métaux de transition occupent une place centrale en chimie médicinale en raison de leurs propriétés uniques, telles que leur capacité à adopter différents états d'oxydation et à interagir avec des espèces biologiques chargées. Ces caractéristiques leur confèrent une activité biologique marquée, les rendant particulièrement attrayants pour le développement de nouveaux agents thérapeutiques. Ils ont ainsi été largement étudiés pour le traitement de pathologies humaines majeures, notamment les cancers, les maladies infectieuses, les inflammations chroniques, le diabète ou encore les troubles neurologiques [26].

Dans ce contexte, les composés organophosphorés (OP), notamment les phosphoramidates, ont été largement explorés comme ligands pour la synthèse de complexes métalliques bioactifs. La littérature rapporte une forte implication de ces systèmes dans la recherche anticancéreuse, en particulier lorsqu'ils sont associés à des centres métalliques tels que le platine, le ruthénium, le palladium, l'or ou le cuivre, ouvrant la voie à des complexes possédant des propriétés pharmacologiques prometteuses [27].

Afin de mieux comprendre les mécanismes d'interaction moléculaire et d'optimiser la conception rationnelle de nouveaux composés, des approches théoriques, telles que la théorie de la fonctionnelle de

la densité (DFT) et le docking moléculaire, sont aujourd'hui devenues incontournables. Ces méthodes permettent non seulement d'accéder à des paramètres structuraux et électroniques précis, mais aussi de prédire les modes d'interaction ligand-récepteur et de rationaliser les données biologiques expérimentales.

La présente thèse s'inscrit dans ce cadre interdisciplinaire, à la croisée de la chimie organique, de la chimie de coordination, de la chimie computationnelle et de la biologie moléculaire, avec pour objectif principal la synthèse, la caractérisation, la modélisation et l'évaluation biologique de phosphoramidates et de leurs complexes métalliques. L'étude vise à mettre en évidence leurs propriétés antimicrobiennes, tout en explorant les relations structure-activité par des outils théoriques performants. Ce manuscrit est structuré en six chapitres, chacun abordant un aspect spécifique du travail réalisé :

- Le premier chapitre propose une revue bibliographique approfondie consacrée aux composés phosphoramidates. Il y est question des principales stratégies de synthèse développées pour leur préparation, ainsi que de leurs diverses applications biologiques, notamment dans les domaines antimicrobien, antifongique, anticancéreux ou encore antiviral.
- Le deuxième chapitre présente les bases de la chimie de coordination, en abordant les types de ligands, les caractéristiques des métaux (de transition ou non) et les modes de coordination observés dans les complexes
- Le troisième chapitre est consacré à une étude bibliographique sur la chimie verte, avec un rappel de ses principes fondamentaux. Ce chapitre met en lumière certaines techniques d'activation respectueuses de l'environnement, telles que les ultrasons et les micro-ondes, en illustrant leur application dans diverses transformations organiques.
- Le quatrième chapitre présente les méthodes de modélisation moléculaire employées dans le cadre de ce travail. Trois approches théoriques y sont détaillées : la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), le docking moléculaire et les études ADME (Absorption, Distribution, Métabolisme, Élimination), utiles pour évaluer le potentiel pharmacologique des composés.
- Le cinquième chapitre regroupe l'ensemble des résultats issus des études théoriques menées. Les données obtenues y sont présentées, discutées et interprétées de manière critique afin de dégager des tendances structure-activité pertinentes.
- Enfin, le sixième chapitre est dédié à la partie expérimentale. Il décrit les protocoles de synthèse et les méthodes analytiques utilisées, ainsi que les évaluations biologiques menées pour tester l'activité des molécules ciblées dans ce travail.

Références

- [1] Demkowicz, S., Rachon, J., Daško, M., & Kozak, W. (2016). Selected organophosphorus compounds with biological activity. Applications in medicine. *RSC advances*, 6(9), 7101-7112.
- [2] Costa, L. G. (2018). Organophosphorus compounds at 80: some old and new issues. *Toxicological Sciences*, 162(1), 24-35.
- [3] Katagi, T. (1993). Photochemistry of organophosphorus herbicide butamifos. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 41(3), 496-501.
- [4] Oliveira, F. M., Barbosa, L. C. A., Teixeira, R. R., Demuner, A. J., Maltha, C. R. Á., Picanço, M. C., ... & de Paula, V. F. (2012). Synthesis and insecticidal activity of new phosphoramidates. *Journal of Pesticide Science*, 37(1), 85-88.
- [5] Paula, V. F., Barbosa, L. C. A., Teixeira, R. R., Picanço, M. C., & Silva, G. A. (2008). Synthesis and insecticidal activity of new 3-benzylfuran-2-yl N, N, N', N'-tetraethylamidophosphate derivatives. *Pest Management Science: formerly Pesticide Science*, 64(8), 863-872.
- [6] Kiran, Y. B., Devendranath Reddy, C., Gunasekar, D., Naga Raju, C., Barbosa, L. C. A., Marney, D. C. O., & Russell, L. J. (2007). Synthesis and TGA evaluation of novel triphosphate esters. *Journal of fire sciences*, 25(3), 193-215.
- [7] Nguyen, T. M., Chang, S., Condon, B., Slopek, R., Graves, E., & Yoshioka-Tarver, M. (2013). Structural effect of phosphoramidate derivatives on the thermal and flame retardant behaviors of treated cotton cellulose. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 52(13), 4715-4724.
- [8] Yan, J., Bu, J., Bai, X., Li, J., Ren, T., & Zhao, Y. (2012). The tribological study of novel phosphorous–nitrogen type phosphoramidate additives in rapeseed oil. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part J: Journal of Engineering Tribology*, 226(5), 377-388.
- [9] Weber, C. D., Bradley, C., & Lonergan, M. C. (2014). Solution phase n-doping of C 60 and PCBM using tetrabutylammonium fluoride. *Journal of Materials Chemistry A*, 2(2), 303-307.
- [10] Syundyukova, V. K., Neganova, E. G., Beznosko, B. K., & Tsvetkov, E. N. (1992). Organophosphorus compounds with anti-inflammatory and analgesic activity. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 26(7), 565-575.
- [11] Ji, Q., Ge, Z., Ge, Z., Chen, K., Wu, H., Liu, X., ... & Liao, F. (2016). Synthesis and biological evaluation of novel phosphoramidate derivatives of coumarin as chitin synthase inhibitors and antifungal agents. *European journal of medicinal chemistry*, 108, 166-176.
- [12] Congiatu, C., McGuigan, C., Jiang, W. G., Davies, G., & Mason, M. D. (2005). Naphthyl phosphoramidate derivatives of BVdU as potential anticancer agents: design, synthesis and biological evaluation. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*, 24(5-7), 485-489.
- [13] Dirven, H. A., van Ommen, B., & van Bladeren, P. J. (1996). Glutathione conjugation of alkylating cytostatic drugs with a nitrogen mustard group and the role of glutathione S-transferases. *Chemical research in toxicology*, 9(2), 351-360.
- [14] Niculescu-Duvaz, I., Spooner, R., Marais, R., & Springer, C. J. (1998). Gene-directed enzyme prodrug therapy. *Bioconjugate chemistry*, 9(1), 4-22.
- [15] Subratti, A., Ramkissoon, A., Lalgee, L. J., & Jalsa, N. K. (2021). Synthesis and evaluation of the antibiotic-adjuvant activity of carbohydrate-based phosphoramidate derivatives. *Carbohydrate Research*, 500, 108216.
- [16] Neely, W. B., & Whitney, W. K. (1968). Statistical analysis of insecticidal activity in a series of phosphoramidates. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 16(4), 571-573.
- [17] Keough, D. T., Spacek, P., Hockova, D., Tichy, T., Vrbkova, S., Slavetinska, L., ... & Guddat, L. W. (2013). Acyclic nucleoside phosphonates containing a second phosphonate group are potent inhibitors of 6-oxopurine phosphoribosyltransferases and have antimalarial activity. *Journal of medicinal chemistry*, 56(6), 2513-2526.
- [18] Subramanyam, C., Ramana, K. V., Rasheed, S., Adam, S., & Raju, C. N. (2013). Synthesis and biological activity of novel diphenyl N-substituted carbamimidoylphosphoramidate derivatives. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 188(9), 1228-1235.
- [19] McGuigan, C., Pathirana, R. N., Balzarini, J., & De Clercq, E. (1993). Intracellular delivery of bioactive AZT nucleotides by aryl phosphate derivatives of AZT. *Journal of Medicinal Chemistry*, 36(8), 1048-1052.

- [20] Katagi, T. (1993). Photochemistry of organophosphorus herbicide butamifos. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 41(3), 496-501.
- [21] Zlatev, I., Giraut, A., Morvan, F., Herdewijn, P., & Vasseur, J. J. (2009). δ -Di-carboxybutyl phosphoramidate of 2'-deoxycytidine-5'-monophosphate as substrate for DNA polymerization by HIV-1 reverse transcriptase. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 17(19), 7008-7014.
- [22] McGuigan, C., Kelleher, M. R., Perrone, P., Mulready, S., Luoni, G., Daverio, F., ... & Smith, D. B. (2009). The application of phosphoramidate ProTide technology to the potent anti-HCV compound 4'-azidocytidine (R1479). *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 19(15), 4250-4254.
- [23] Donghi, M., Attenni, B., Gardelli, C., Di Marco, A., Fiore, F., Giuliano, C., ... & Narjes, F. (2009). Synthesis and evaluation of novel phosphoramidate prodrugs of 2'-methyl cytidine as inhibitors of hepatitis C virus NS5B polymerase. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 19(5), 1392-1395.
- [24] Kaur, R., Dahiya, L., & Kumar, M. (2017). Fructose-1, 6-bisphosphatase inhibitors: a new valid approach for management of type 2 diabetes mellitus. *European journal of medicinal chemistry*, 141, 473-505.
- [25] Perry, M. R., Gilmour, D. J., & Schafer, L. L. (2019). Mono, bis, and tris (phosphoramidate) titanium complexes: synthesis, structure, and reactivity investigations. *Dalton Transactions*, 48(26), 9782-9790.
- [26] Rafique, S., Idrees, M., Nasim, A., Akbar, H., & Athar, A. (2010). Transition metal complexes as potential therapeutic agents. *Biotechnology and Molecular Biology Reviews*, 5(2), 38-45.
- [27] Demkowicz, S., Rachon, J., Daško, M., & Kozak, W. (2016). Selected organophosphorus compounds with biological activity. Applications in medicine. *RSC advances*, 6(9), 7101-7112.

Chapitre 1 : Étude bibliographique des phosphonamides

1. Synthèse et applications biologiques des phosphoramidates et des phosphonamides

Les premières méthodes de synthèse des phosphoramidates et phosphonamides reposaient principalement sur la réaction entre des amines et des halogénures de phosphore [1]. Toutefois, ces composés présentent souvent une forte réactivité vis-à-vis de l'humidité ainsi qu'une instabilité thermique, limitant leur maniabilité. Par ailleurs, plusieurs alternatives développées par la suite se sont heurtées à d'autres contraintes, comme l'utilisation de réactifs à haut risque (explosifs ou toxiques), ou bien à la nécessité de suivre des séquences de réactions longues et complexes. À titre d'exemple, la réaction de Staudinger-phosphite implique l'emploi d'azotures organiques ou de phosphorylazotures [2-4], tandis que le protocole d'Atherton-Todd utilise des agents chlorants nocifs, tel le tétrachlorure de carbone (CCl_4), à la fois comme solvant et comme générateur d'intermédiaires réactifs.

Face à ces limitations, et dans un contexte de développement durable, l'intérêt croissant pour les composés contenant une liaison phosphore–azote (P–N) a conduit à une réflexion approfondie sur les aspects environnementaux et sécuritaires des procédés de synthèse. Ces dernières années, la recherche s'est ainsi orientée vers des approches catalytiques plus douces, efficaces en termes d'économie d'atomes et plus respectueuses de l'environnement. Ces stratégies récentes témoignent d'une volonté claire de s'inscrire dans les principes de la chimie verte [5].

2. Sélection de méthodes d'accès aux phosphoramidates et aux phosphonamides

2.1. Méthodes oxydantes et catalytiques

En 2021, Mechi et al. [6] ont développé une méthode efficace pour la synthèse d'une nouvelle série de bis(fluoroalkyl)phosphoramidates de type $\text{MeRS(O)NP(O)(ORF)}_2$, obtenus à partir de sulfoximines via

une réaction de phosphoramidation. Ces composés ont été obtenus avec de bons rendements allant de 43 à 90 %, comme illustré dans le Schéma 1.1.

Ces composés présentent un intérêt particulier en chimie de coordination, et leurs propriétés biologiques sont en cours d'étude, notamment en lien avec leur affinité pour certains cations métalliques.

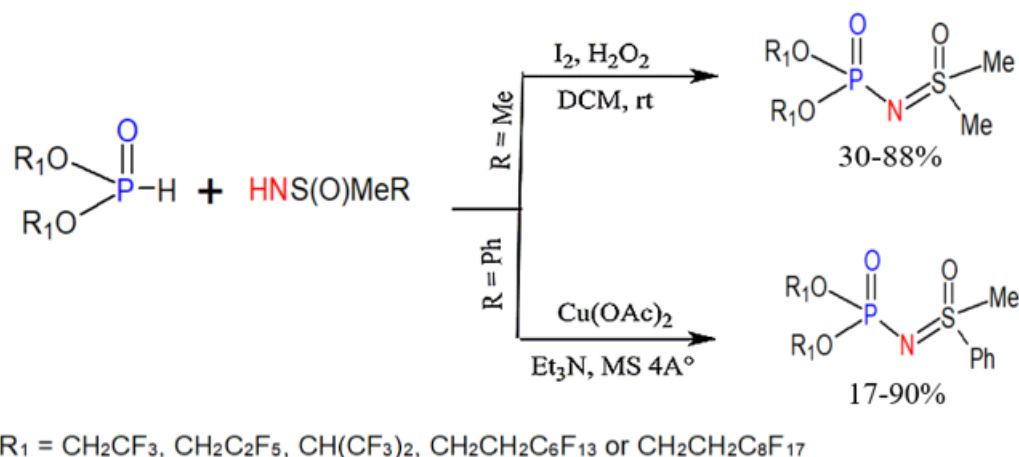


Schéma 1.1. Synthèse de bis(fluoroalkyl)phosphoramidates dérivés de sulfoximines

2.2. Synthèse par méthodes électrochimiques

En 2021, Zhong et ses collègues [7], ont développé une méthode hautement efficace et respectueuse de l'environnement pour la synthèse d'organophosphates et de phosphoramidates, basée sur un couplage croisé oxydatif électrochimique entre des dialkylphosphites et des phénols ou des anilines (Schéma 1.2). Cette méthode utilise des sels d'iodure comme catalyseurs rédox et électrolytes dans l'acétonitrile, permettant d'obtenir des rendements élevés (62 à 95 %).

Des études mécanistiques ont montré que la réaction procède via un mécanisme non radicalaire pour la formation des liaisons P–O et P–N. Cette approche présente plusieurs avantages : des conditions douces, des temps de réaction courts, une bonne tolérance fonctionnelle et un large éventail de substrats. Elle constitue ainsi une stratégie durable et efficace pour la préparation de composés organophosphorés.

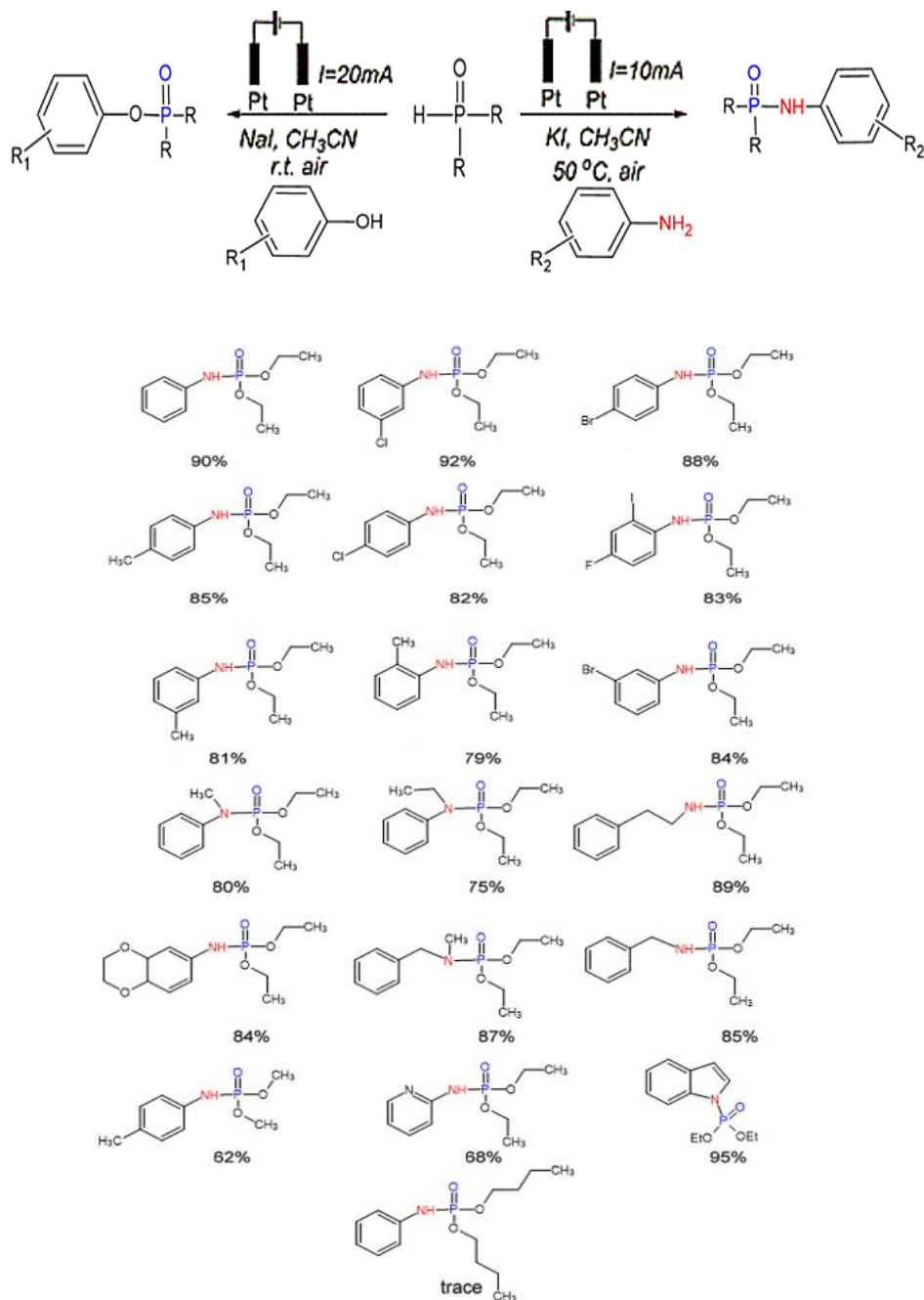


Schéma 1.2. Synthèse de phosphoramidates par une approche de couplage croisé oxydatif électrochimique

2.3. Synthèse assistée par ultrasons

Bouchareb et al. [8,9], ont développé une méthode verte et efficace pour la synthèse de phosphonamides par irradiation ultrasonore en une seule étape. La réaction consiste à faire réagir une amine avec le dichlorure de phénylphosphonyle, sans solvant ni catalyseur, et sous irradiation ultrasonore pendant 5 à 15 minutes. Cette approche a permis d'obtenir les produits avec d'excellents rendements, allant de 89 % à 99 % (Schéma 1.3).

Cette méthode, simple et respectueuse de l'environnement, représente une alternative économique aux protocoles classiques de synthèse des phosphonamides. L'activité biologique potentielle des composés synthétisés fait actuellement l'objet d'études approfondies.

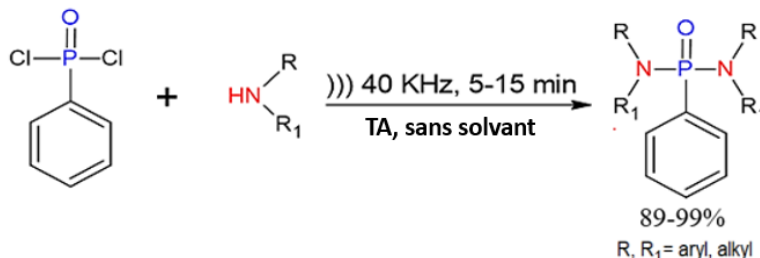


Schéma 1.3. Synthèse de bis-phosphonamides

2.4. Synthèse multicomposants

Khan et al. (2020) ont développé une méthode simple, économique et efficace pour la synthèse de dérivés phosphoramidates de type coumarinyl, comme illustré dans le Schéma 1.4. Cette approche se distingue par sa compatibilité avec une large gamme de substrats et par ses rendements isolés élevés (79 à 90 %) [10].

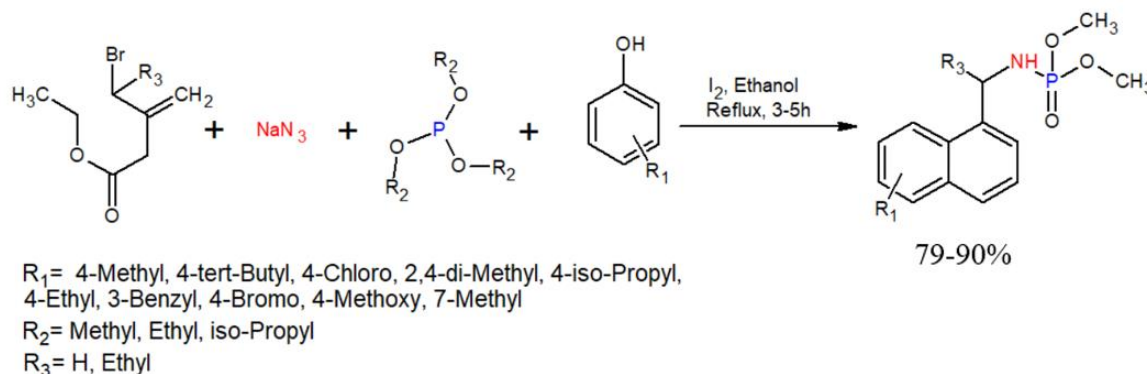


Schéma 1.4. Synthèse des phosphoramidates de coumarine

2.5. Méthodes impliquant des azides

Une réaction de Staudinger modifiée, utilisant le chlorure de triméthylsilyle comme agent activateur, a été développée par Currie et Sleebs en 2020 pour la synthèse en une étape de phosphoramidates d'acyle à partir d'azotures d'acyle fonctionnalisés (voir Schéma 1.5).

Cette méthode présente plusieurs avantages, notamment des conditions réactionnelles douces, une bonne tolérance envers divers groupes fonctionnels, ainsi qu'un accès facile aux composés cibles à partir de précurseurs commercialement disponibles. Par ailleurs, la méthodologie a été adaptée pour permettre la génération in situ des azotures d'acyle à partir de divers synthons, tels que les acides carboxyliques et les hydrazides [11].

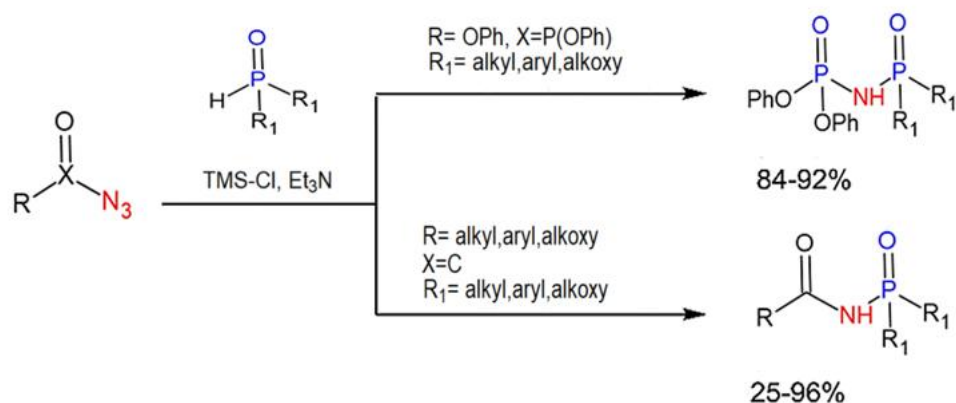


Schéma 1.5. Synthèse des phosphoramidates d'acyle par une réaction de Staudinger modifiée

Dans une optique de chimie durable, Li et al. (2019) [12] ont mis au point une stratégie innovante permettant la synthèse directe de dérivés phosphoramidates à partir d'azotures phosphorylés. Cette méthode, illustrée dans le Schéma 1.6, se caractérise par sa simplicité opérationnelle et son caractère respectueux de l'environnement, puisqu'elle ne requiert ni catalyseur métallique, ni base.

Grâce à une bonne tolérance vis-à-vis de divers groupes fonctionnels, cette approche évite les étapes fastidieuses de protection et déprotection généralement nécessaires dans ce type de transformations. Elle permet l'accès à une large gamme de composés phosphoramidés, avec des rendements satisfaisants (52 à 92 %), tout en s'inscrivant dans une logique de procédés synthétiques verts et économiquement viables [13].

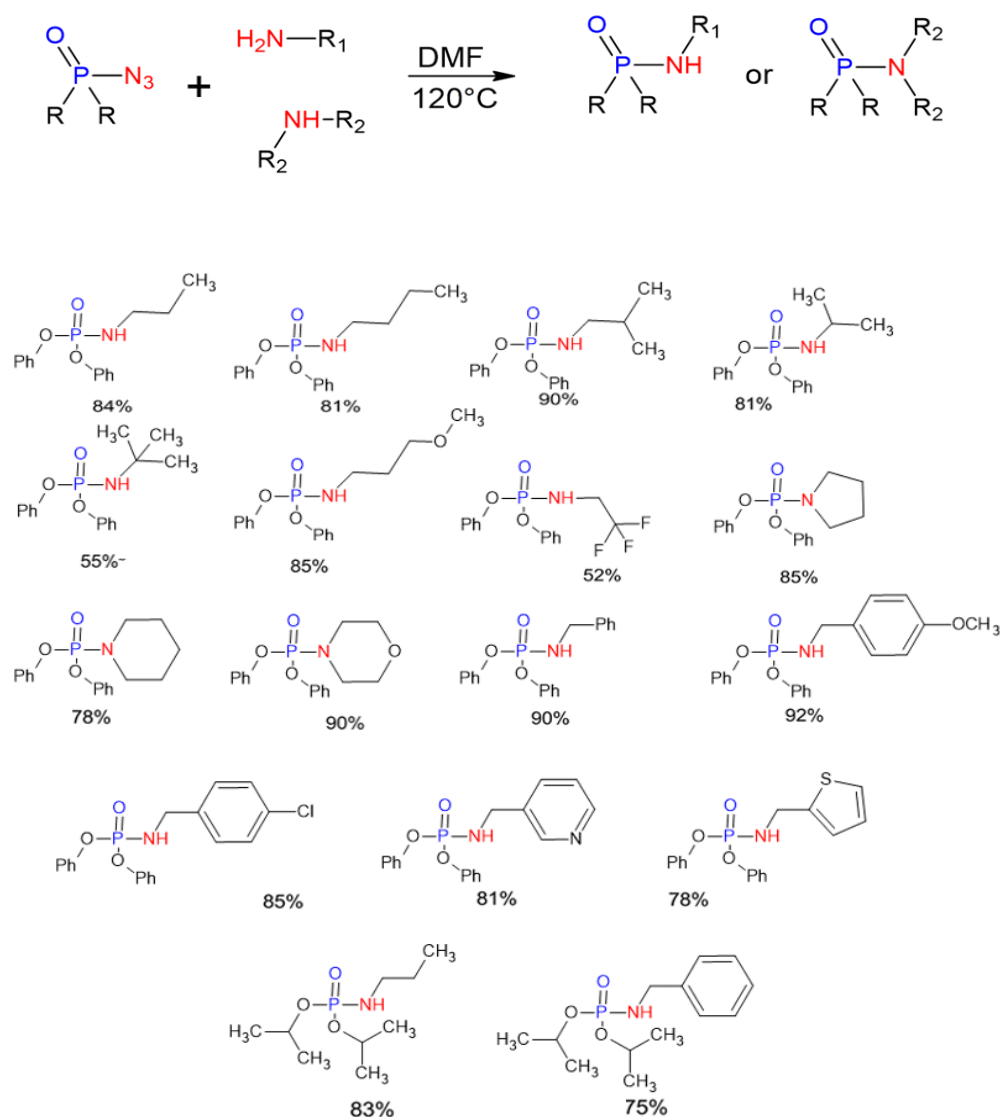


Schéma 1.6. Synthèse de phosphoramidates à partir d'azotures organiques

Une méthode efficace pour la transformation d'acides phénylboroniques en azotures organiques, puis en phosphorimidates, a été mise au point par Dangroo et al. en 2018 [14] (Schéma 1.7). Le protocole repose sur l'utilisation d'un catalyseur à base de cuivre et de triéthylphosphite comme source de phosphore. La réaction se déroule en deux étapes : dans un premier temps, l'anion azoture se coordonne au Cu(II) pour former un complexe $\text{N}_3\text{-Cu(II)}$, suivi d'une transmétallation avec le phénylboronate pour générer un intermédiaire de type R-Cu(II)-N_3 . Ce dernier subit ensuite une oxydation par dismutation menant à un complexe Cu(III), lequel est à son tour soumis à une élimination réductrice, aboutissant à la formation de l'azoture organique souhaité et d'un Cu(I). L'oxygène atmosphérique régénère alors le Cu(II), bouclant ainsi le cycle catalytique. L'azoture généré réagit ensuite avec le trialkylphosphite pour produire un phosphorimide. Cette méthode a montré une bonne efficacité pour des substrats portant des liaisons B-C insaturées, avec des rendements compris entre 67 % et 93 %. Grâce à des conditions réactionnelles douces, elle est particulièrement intéressante pour l'intégration de groupes fonctionnels

sensibles, ce qui en fait une approche prometteuse dans le domaine de la découverte de nouveaux médicaments.

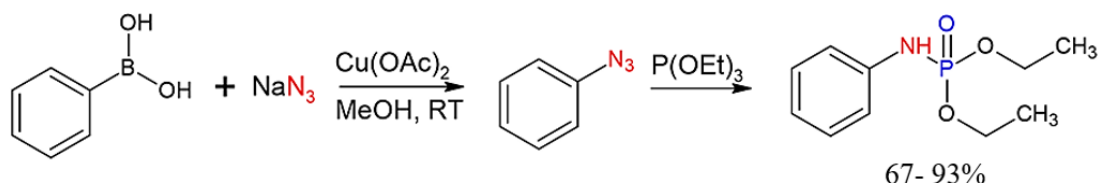


Schéma 1.7. Synthèse de phosphoramidates à partir d'acides phénylboroniques via une étape d'azoturation catalysée par le cuivre

Les phosphoramidates intégrés à des structures glucidiques représentent des cibles d'intérêt en chimie médicinale, en raison de leurs propriétés biologiques potentielles et de leur polyvalence structurale. Dans cette optique, Subratti et al. (2018) [15] ont élaboré une série de six phosphoramidates dérivés de sucres, obtenus via une réaction de Staudinger-phosphite réalisée dans des conditions douces et hautement chimiosélectives (Schéma 1.8). Cette méthode a permis d'obtenir les produits avec d'excellentes conversions (> 85 %), illustrant la robustesse de ce protocole pour la construction de motifs phosphoramidés glucidiques.

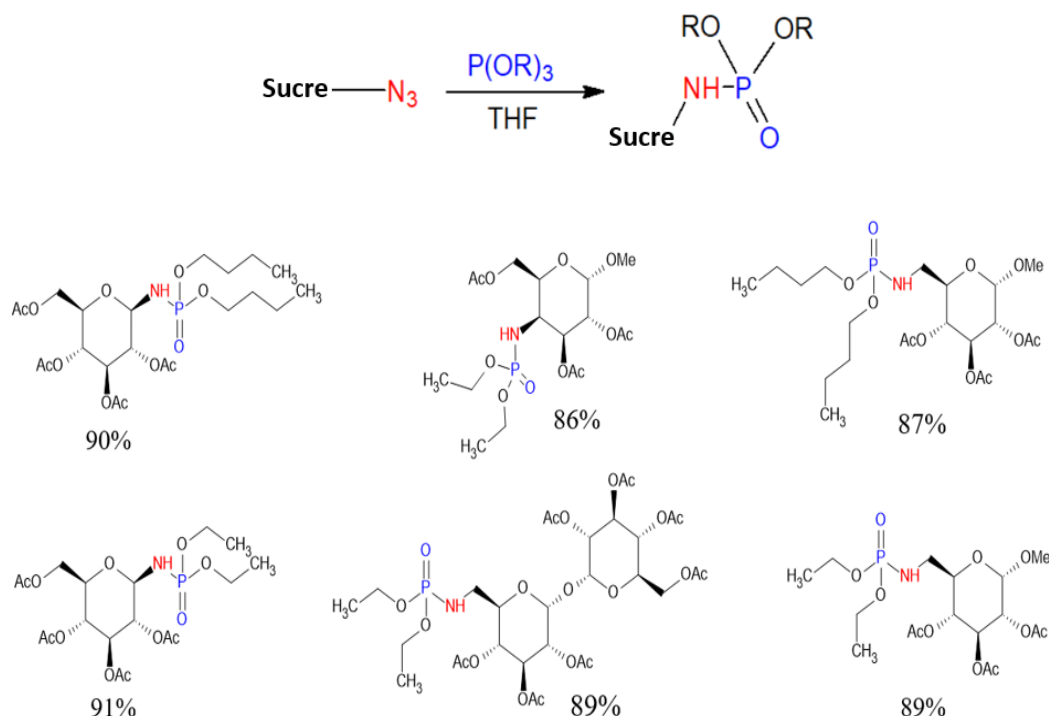


Schéma 1.8. Synthèse de phosphoramidates dérivés de sucres

Une méthode simple et efficace pour la synthèse de phosphoramidates primaires a été développée par Dangroo et collaborateurs en 2016 [16]. Basée sur l'utilisation de phosphites trialkylés et de précurseurs

azotés simples, elle ne nécessite ni métal ni catalyseur et permet d'obtenir les produits avec de bons à excellents rendements (60 à 96 %), comme illustré dans le Schéma 1.9. Ce protocole offre également l'accès à des phosphoramidates intermédiaires, intéressants comme vecteurs prodrug pour améliorer les propriétés thérapeutiques de molécules bioactives.

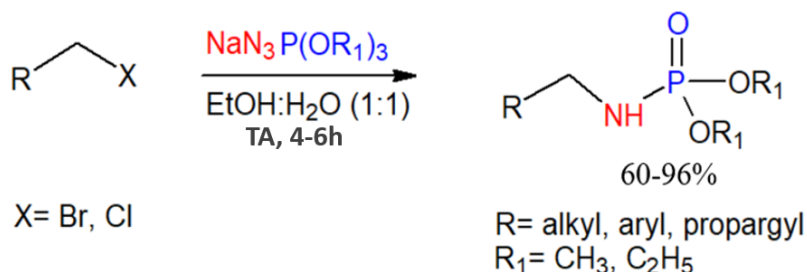


Schéma 1.9. Synthèse de phosphoramidates par génération *in situ* d'azotures

2.6. Synthèse assistée par micro-ondes

Une méthode de synthèse des dialkyl N-arylphosphoramidates utilisant une irradiation micro-ondes a été développée par Haggam et ses collaborateurs en 2009 [17]. Cette approche fait intervenir la réaction entre le nitrobenzène et le triéthylphosphite en toluène, à une température élevée de 200 °C, permettant d'obtenir des rendements compris entre 52 % et 79 % (voir Schéma 1.10).

Toutefois, la nécessité d'utiliser des températures et des consommations énergétiques importantes constitue une limite notable à l'application pratique de cette méthode.

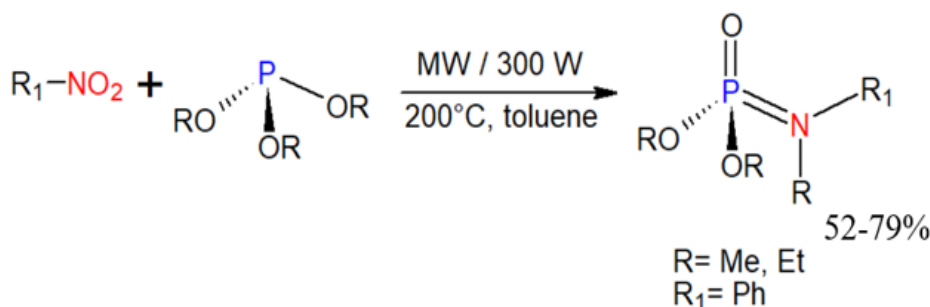


Schéma 1.10. Synthèse des dialkyl N-arylphosphoramidates

2.7. Synthèse photocatalytique

La méthode développée par Meazza et collaborateurs en 2015 décrit une synthèse en une étape des liaisons P–N, sans recours aux métaux de transition ni aux halogénures toxiques. Elle repose sur l'utilisation d'un colorant organique comme photocatalyseur et de l'air comme oxydant, activée par irradiation sous lumière verte (LED), comme illustré dans le Schéma 1.11. Cette approche, simple et

durable, permet d'obtenir les phosphoramidates avec des rendements modérés pouvant atteindre 59 % [18].

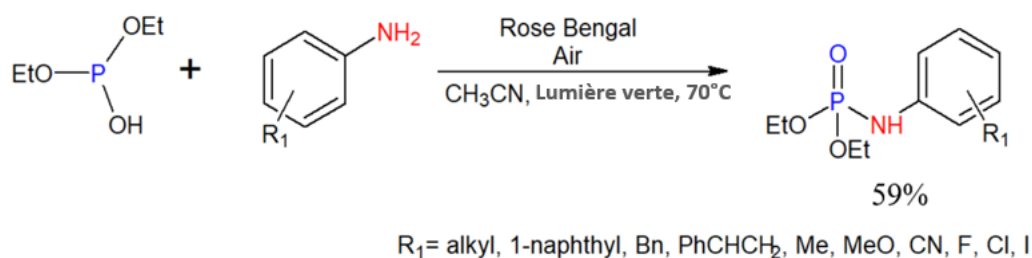


Schéma 1.11. Réaction entre des phosphites et des amines catalysées par un colorant organique

2.8. Méthodes de couplage entre dérivés aminés et sources de phosphore

La préparation des phosphoramidates diéthyliques a été rapportée par Krylov et al. en 2022 [19], via une réaction entre l'aminopyridine et le diéthyl chlorophosphate en milieu anhydre. Cette approche permet d'obtenir les produits avec des rendements élevés, allant de 73 à 95 %, comme illustré dans le Schéma 1.12.

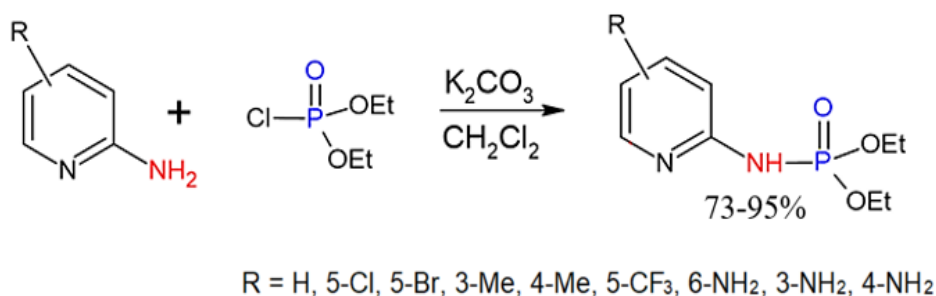


Schéma 1.12. Synthèse de phosphoramidates à partir d'aminopyridines

En 2018, Chen et collaborateurs [20] ont développé une réaction de phosphorylation utilisant des amines aliphatiques ou aromatiques et des trialkyl phosphites en présence d'iode, dans le

dichlorométhane. Cette méthode, simple et efficace, conduit aux produits phosphoramidates avec de bons à excellents rendements pouvant atteindre 95 %, comme illustré dans le Schéma 1.13.

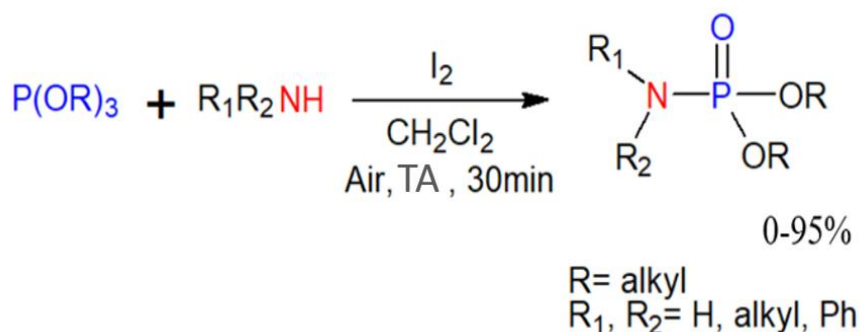


Schéma 1.13. Synthèse de phosphoramidates médiée par l'iode

En 2018, Babak et al. [21] ont développé une méthode de synthèse de phosphoramidates reposant sur une réaction de couplage entre une amine et un dialkyl phosphite en présence d'acide trichloroisocyanurique (TCCA) dans l'acétonitrile. Réalisée dans des conditions douces et sans base, cette approche conduit aux produits souhaités avec des rendements modérés à bons (22–92 %), comme illustré dans le Schéma 1.14.

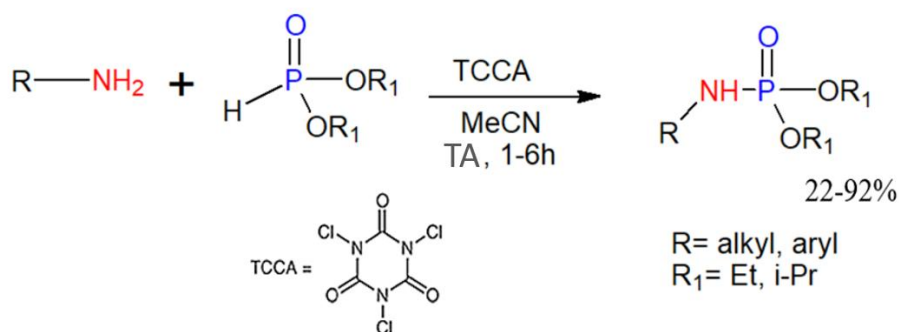


Schéma 1.14. Réaction de couplage entre une amine et un dialkyl phosphite

Selon les travaux de Bouchareb et collaborateurs publiés en 2015, deux méthodes ont été utilisées pour la synthèse de dérivés phosphonamides, comme illustré dans le Schéma 1.15 [22,23]. Ces approches reposent sur la réaction du dichlorure phénylphosphonique avec, d'une part, des amines et, d'autre part, la 2-chloroacétamide, conduisant aux produits désirés avec de bons rendements.

Dans un second temps, les phosphonamides obtenus ont été soumis à une cyclisation intramoléculaire en présence de carbonate de potassium, permettant l'accès aux 1,3,2-diazaphospholidine-2,5-diones. Ces hétérocycles phosphorés ont été isolés sous forme d'huile jaune, avec un rendement de 70 %. La caractérisation structurale des composés a été réalisée à l'aide de différentes techniques spectroscopiques : IR, RMN (¹H, ¹³C, ³¹P) et spectrométrie de masse [24].

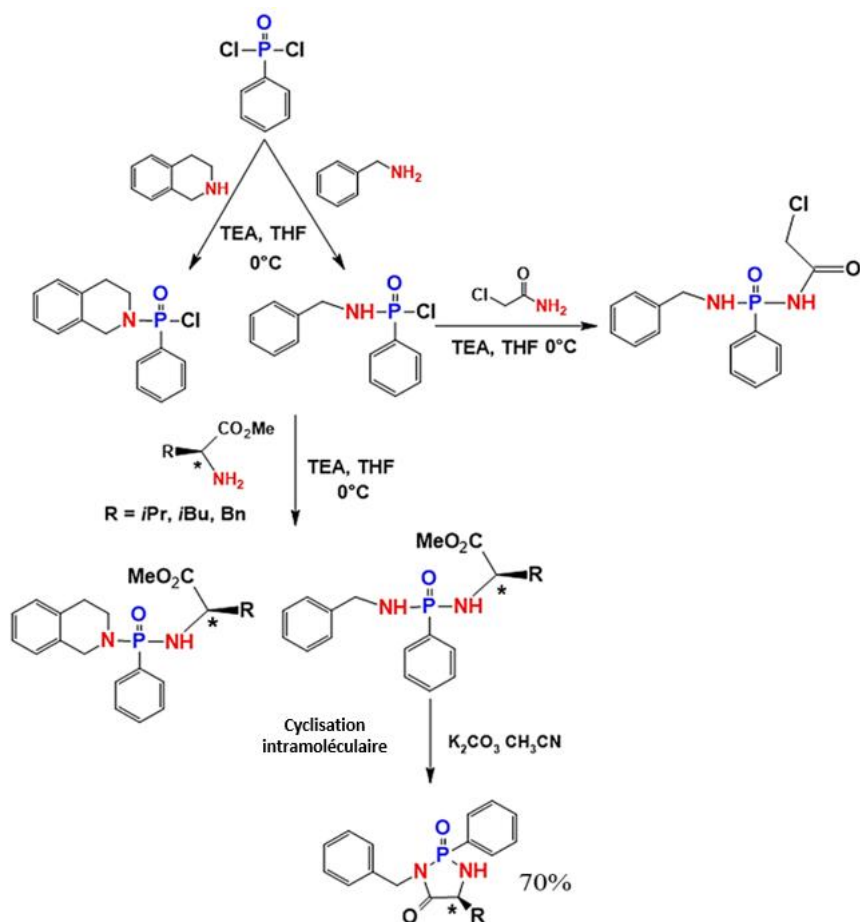


Schéma 1.15. Préparation de phosphonamides et de 1,3,2-diazaphospholidine-2,5-diones [22-23]

En 2012, Bouchareb et al. [25] ont développé une méthode one-pot pour la synthèse de dérivés phosphonamides à partir d'amines primaires et de dichlorure phénylphosphonique, réalisée avec de bons rendements (Schéma 1.16). La cyclisation ultérieure a conduit à la formation de diazaphospholidines, et

une évaluation toxicologique a révélé un potentiel cytotoxique, suggérant un intérêt pour le développement thérapeutique de ces composés.

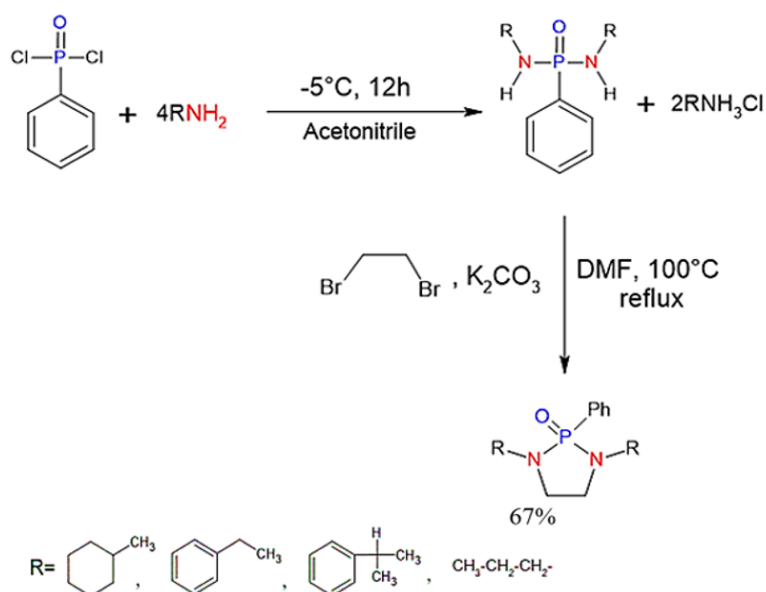


Schéma 1.16. Synthèse de phosphonamides hétérocycliques

2.9. Méthodes catalysées par des métaux de transition

En 2023, Fonseca et al. [26] ont développé une méthode efficace et durable pour la synthèse de phosphoramidates, reposant sur l'utilisation d'un catalyseur recyclable à base de cuivre et de cobalt (Cu–Co DMC), comme illustré dans le Schéma 1.17. Cette approche respectueuse de l'environnement permet d'obtenir les produits avec des rendements allant de 21 % à 99 % et offre une stratégie simple et pratique pour la préparation de composés phosphoramidés.

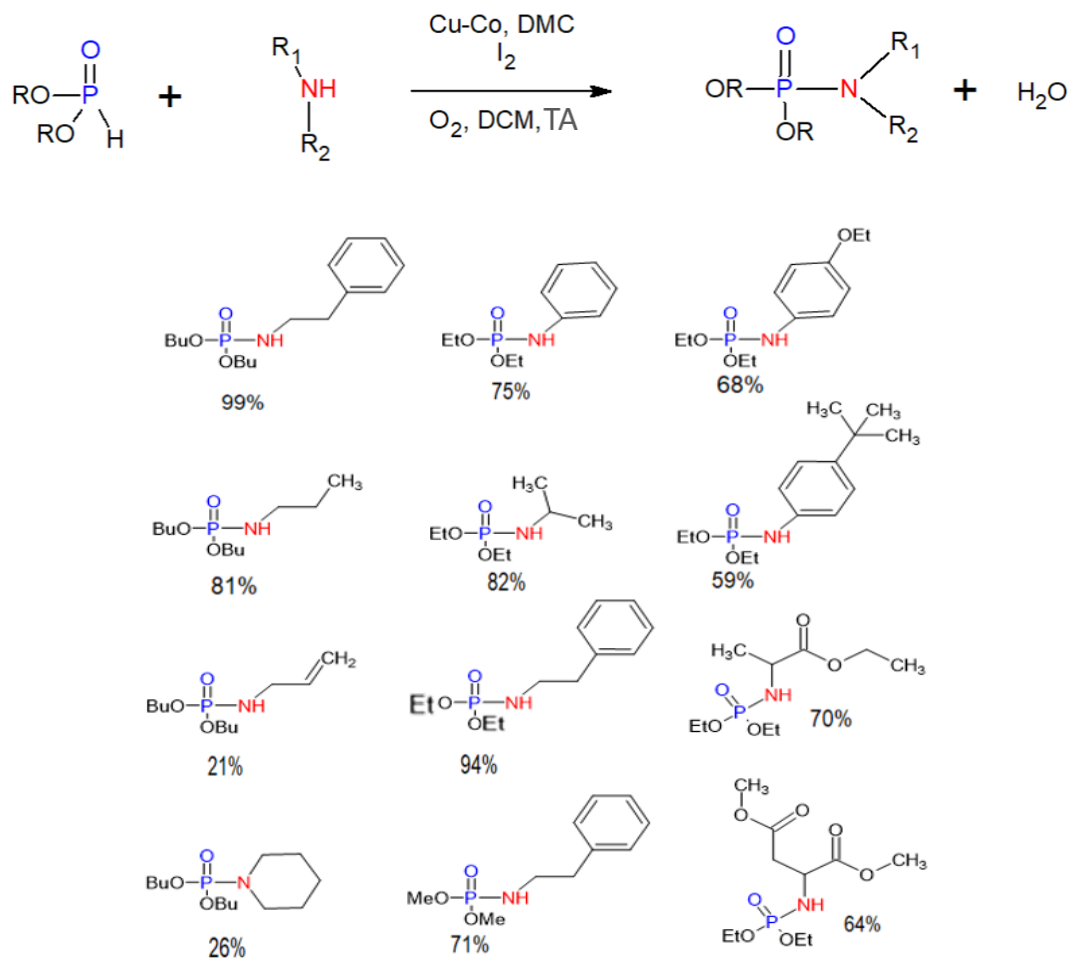


Schéma 1.17. Catalyseurs verts Cu–Co pour la synthèse de phosphoramidates

En 2014, Kim et ses collaborateurs ont développé une nouvelle méthode catalysée par un complexe d'iridium(III) pour la formation de liaisons P–N à partir d'azotures phosphorylées en présence d'amides ou de cétones. Cette méthode favorise la formation directe de liaisons C–N sur une grande variété de substrats, conduisant à différents types de phosphoramidates avec des rendements compris entre 41 % et 99 % (voir Schéma 1.18).

Un avantage majeur de cette approche réside dans sa excellente tolérance aux groupes fonctionnels, ouvrant ainsi la voie à de nombreuses stratégies synthétiques innovantes, notamment en chimie médicinale et synthétique [27].

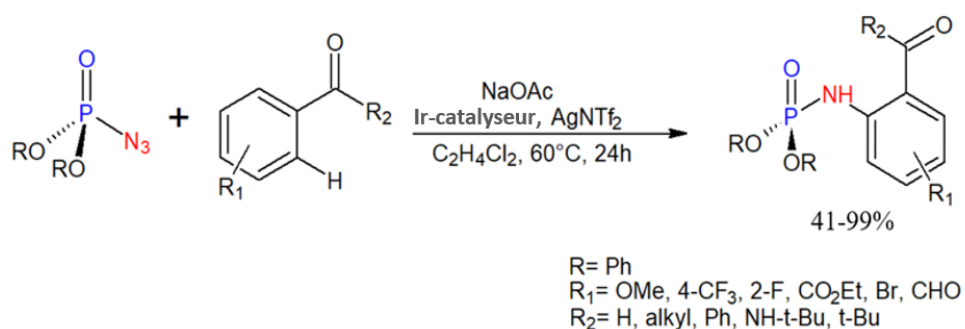


Schéma 1.18. Synthèse catalysée par l'iridium

3. Activités biologiques et applications thérapeutiques

3.1. Phosphoramidates à visée antimicrobienne

En 2022, Sarva et al. [28] ont décrit la synthèse de phosphoramidates de diphenyle par réaction de chlorure de diphenylphosphoryle avec diverses amines aromatiques ou pipérazines substituées, comme illustré dans le Schéma 1.19. Les produits ont été obtenus avec des rendements élevés (82–95 %) et ont montré une activité antimicrobienne modérée à satisfaisante.

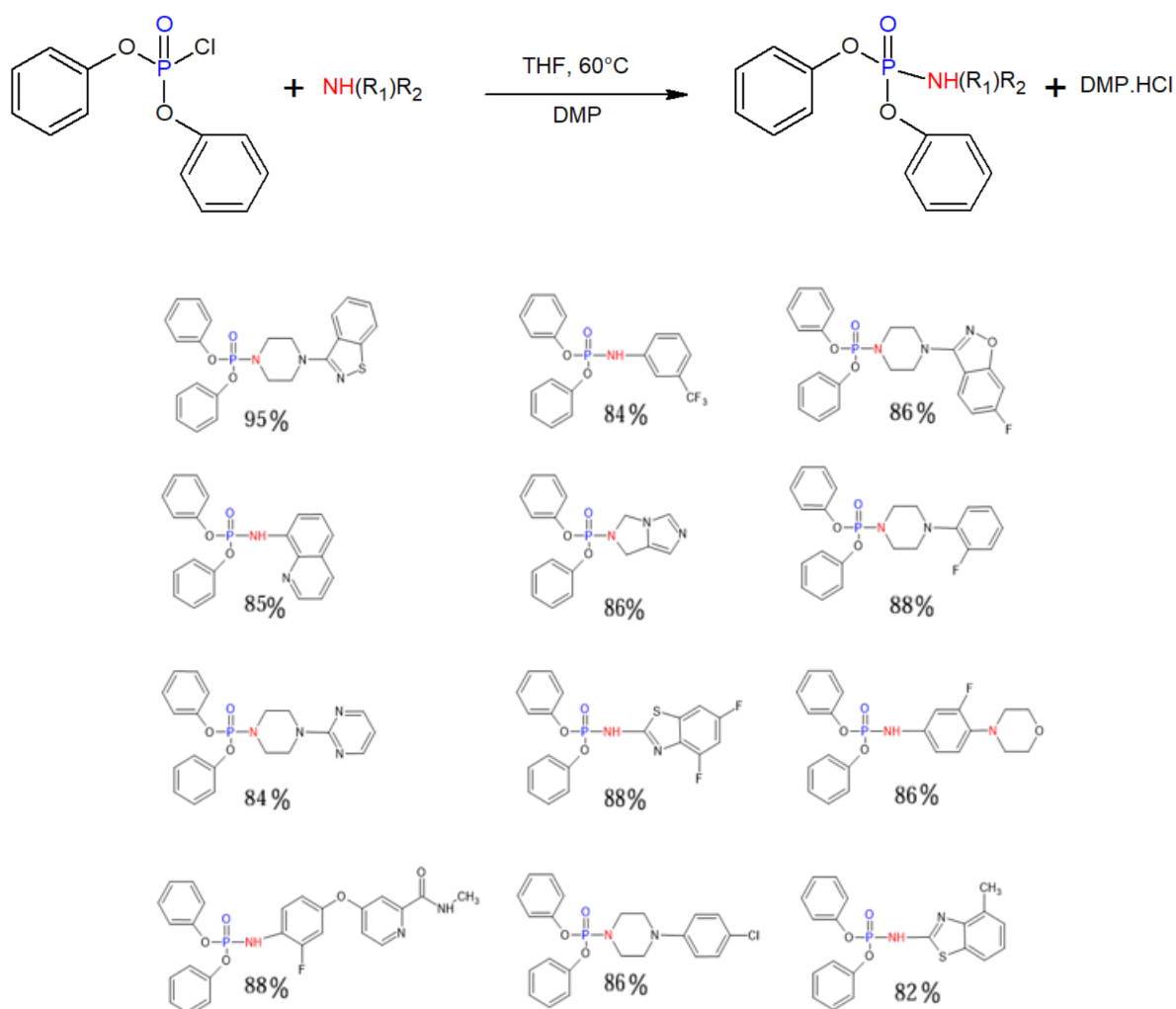


Schéma 1.19. Synthèse de phosphoramidates de diphenyle

En 2022, Palica et al. [29] ont développé une méthode en deux étapes pour la synthèse de monoesters phosphoramidates, comme illustré dans le Schéma 1.20. Les produits ont été obtenus avec des rendements compris entre 13 % et 96 % et ont montré une inhibition marquée des métallo- β -lactamases,

les positionnant comme des candidats prometteurs pour de nouveaux agents antimicrobiens contre les bactéries multirésistantes.

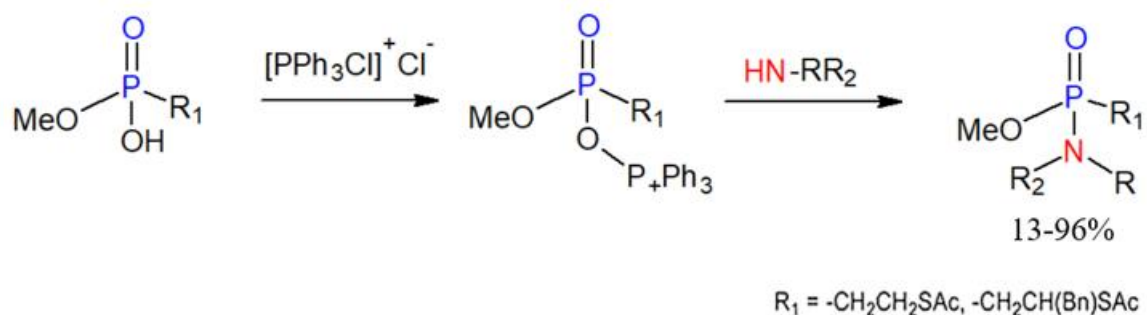


Schéma 1.20. Synthèse de monoesters phosphonamidates

3.2. Phosphoramidates à visée antidiabétique

En 2021, Shaik et al. [30] ont développé une méthode simple, rapide et respectueuse de l'environnement pour la synthèse de phosphoramidates (Schéma 1.21). Réalisée sous conditions douces, cette approche permet d'obtenir des rendements élevés (90–95 %) et est compatible avec un large éventail de substrats. Les composés synthétisés ont été évalués pour leur activité inhibitrice de l' α -amylase in vitro, montrant une efficacité supérieure au médicament de référence, l'acarbose. Les résultats de docking moléculaire confirment les interactions clés entre les phosphoramidates et l'enzyme, soulignant leur potentiel prometteur comme agents antidiabétiques.

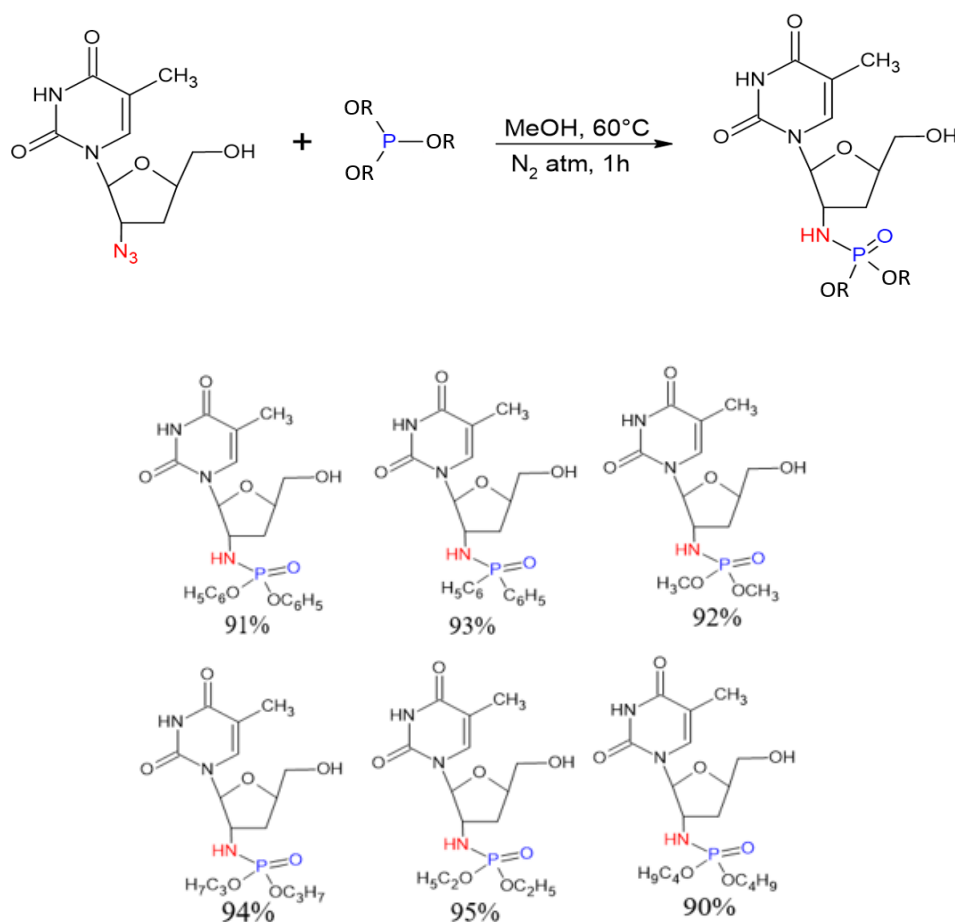
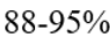


Schéma 1.21. Synthèse verte de phosphoramidates

En 2020, Alttaf et al. ont mis au point une méthode efficace pour la synthèse de phosphoramidates à motif hétérocyclique, obtenus avec de bons rendements (88–95 %) (voir Schéma 1.22) [31]. La stratégie consiste à faire réagir le (E)-5-benzylidène-3-((2-hydroxyéthoxy)méthyl)thiazolidine-2,4-dione avec du dichlorure d'éthylphosphoryle, suivi d'un couplage avec diverses amines hétérocycliques. Les analyses spectroscopiques ont permis de confirmer la structure des composés obtenus, qui ont ensuite été testés *in vitro* pour leur activité inhibitrice de l' α -amylase pancréatique.



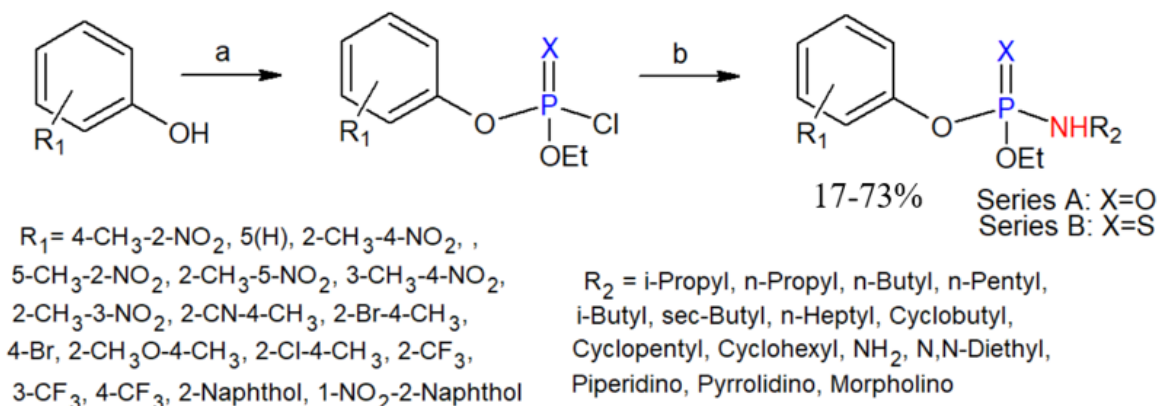
i). Benzaldehyde, AcOH, AcONa; ii). NaH, Diiodomethane, THF, 5-25 °C; iii). Ethane-1,2-diol, THF, Et₃N; iv). TMG, THF, Cl₂(PO)OC₂H₅, 5-10 °C, 3h; v). TMG, THF, R₁-H (diverses amines hétérocycliques), TA, 4h

Schéma 1.22. Synthèse de dérivés phosphoramidates hétérocycliques

3.3. Activité antipaludique

En 2011, Mara et ses collaborateurs ont développé une méthode synthétique utilisant le phosphorodichloridate d'éthyle, un réactif O-alkylé commercialement disponible. Les atomes de chlore de ce composé ont été remplacés successivement par des équivalents stœchiométriques de phénols puis d'amines, comme illustré dans le Schéma 1.23. Les phosphoramidates obtenus présentent des rendements variables allant de 17 % à 73 %.

De manière similaire, des phosphorothioamides ont été synthétisés par réactions séquentielles du phosphorodichloridate d'éthyle avec des précurseurs phénoliques et aminés. L'étude a porté sur l'évaluation de l'activité antipaludique des composés synthétisés, montrant que les phosphorothioamides possèdent une activité supérieure comparée aux phosphoramides [32].

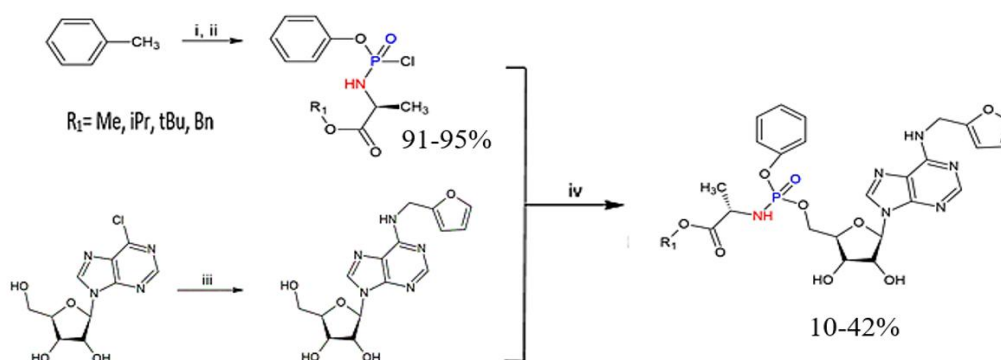


(a) $\text{C}_2\text{H}_5\text{XPCl}_2$; Et_3N ; THF (séries A) or PhCH_3 (séries B); 0 °C; N_2 ; (b) R_2NH_2 ; Et_3N ; THF (séries A) or PhCH_3 (séries B); 0 °C, N_2 .

Schéma 1.23. Synthèse de phosphoramidates et phosphorothioamidates substitués

3.4. Agents neuroprotecteurs

En 2017, Osberg et al. [33] ont synthétisé quatre ProTides dérivés de la riboside de kinétine, dans le but d'explorer leur potentiel comme agents thérapeutiques contre les maladies neurodégénératives (Schéma 1.24). Ces analogues ont montré la capacité d'activer la kinase PINK1 sans provoquer de dépolérisation mitochondriale, soulignant l'intérêt des nucléosides modifiés et de leurs promédicaments phosphorylés pour des applications en neuroprotection.

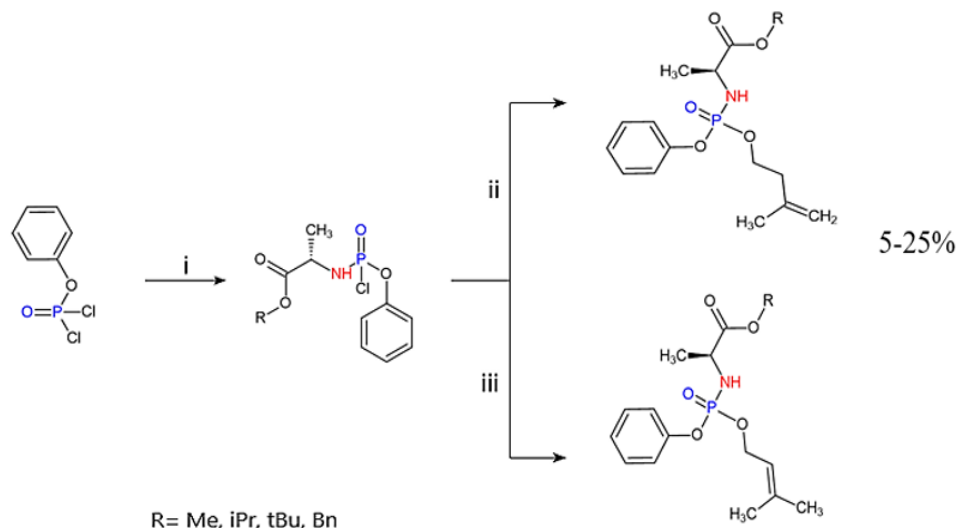


(i) POCl_3 , TEA, Et_2O , -78 °C; (ii) L-alanine ester hydrochloride, TEA, DCM, -78 °C; (iii) furfurylamine, TEA, EtOH , N_2 , 77 °C, (iv) $t\text{BuMgCl}$ or NMI, DCM, N_2 , TA

Schéma 1.24. Synthèse de la riboside de kinétine et de ses ProTides phosphoramidates

3.5. Prodrugs à visée immunomodulatrice

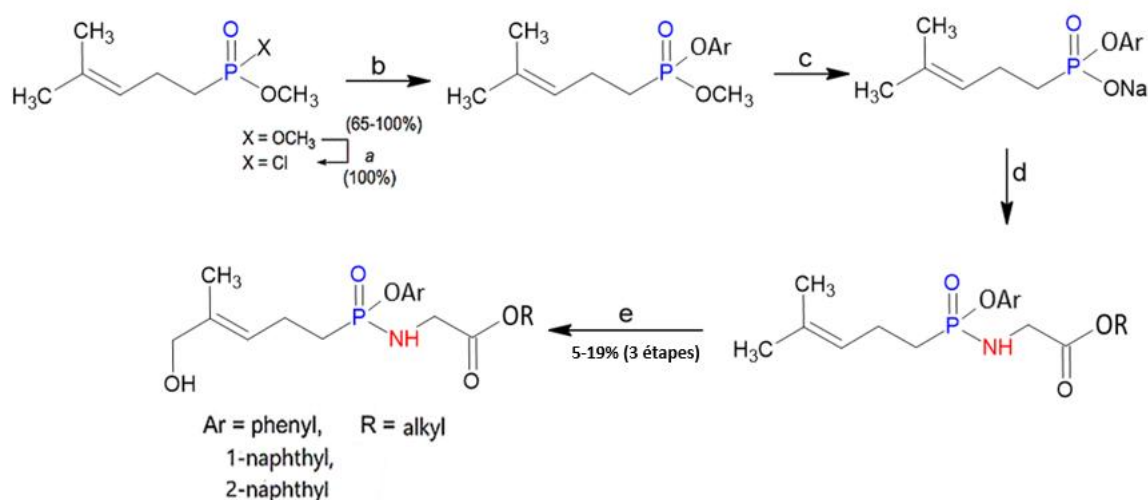
En 2021, Xu et al. [34] ont développé une stratégie en deux étapes pour la synthèse de phosphoramidates aryloxy triesters dérivés de l'isopentényl monophosphate (Schéma 1.25). Les produits, isolés avec des rendements faibles (5–25 %), ont montré la capacité d'activer les cellules T V γ 9/V δ 2, soulignant leur potentiel en immunothérapie.



- (i) TEA, DCM, -78°C. 30 min puis TA 3 h (ii) 3-méthylbut-3-en-1-ol, DCM, TEA, 16 h, 5–25% en deux étapes;
 (iii) or 3-méthylbut-2-en-1-ol, DCM, TEA, 16 h, 5–25% en deux étapes.

Schéma 1.25. Voie de synthèse des pro-médicaments phosphoramidates IPP et DMAP

En 2018, Lentini et al. ont développé une voie de synthèse vers des promédicaments phosphoramidates (voir Schéma 1.26). À partir d'un ester diméthylque, un chlorure d'acide phosphonique est généré puis transformé en esters mixtes méthyl-aryl via une réaction avec des composés phénoliques. Ces esters sont ensuite clivés sélectivement par le NaI, et les sels obtenus sont couplés à des dérivés estérifiés de la glycine pour former les phosphoramidates. Une dernière étape d'oxydation permet l'introduction d'un groupement hydroxyle allylique. Les composés obtenus présentent une bonne stabilité plasmatique et une capacité marquée à activer les cellules T V γ 9V δ 2 [35].



(a) $(\text{COCl})_2$, DMF (5 mol %), CH_2Cl_2 , 0 °C to TA, pendant la nuit; (b) ArOH , Et_3N , THF ou toluène, 0 °C to TA; (c) NaI , H_3CCN , reflux, pendant la nuit; (d) $\text{GlyOR} \cdot \text{HCl}$, PPh_3 , 2,2'-dithiodipyridine, pyridine, 60 °C, pendant la nuit; (e) SeO_2 , 70% $t\text{-BuOOH}$ aqueux, pyridine, méthanol, 0 °C to TA, pendant la nuit

Schéma 1.26. Préparation sélective de phosphonamides à partir d'esters phosphoniques

3.6. Prodrugs régulant les voies de signalisation cellulaire

Miccoli et al. [36] ont développé en 2020 une méthode de synthèse de la phosphosérine portant des groupes masquants de type phosphoramidate aryloxy triester (voir Schéma 1.27). Cette stratégie repose sur la protection des extrémités N- et C-terminales de la phosphosérine, permettant la modification sélective du groupe hydroxyle latéral par le groupement aryloxy triester phosphoramidate. La synthèse commence par la chloration du tert-butanol en présence de chlorure de cuivre(I) et de N,N'-dicyclohexylcarbodiimide (DCC). Le composé obtenu est ensuite couplé avec la N-Boc-L-sérine commerciale pour obtenir un intermédiaire protégé. Ce dernier est ensuite réagi avec un phénylalanine méthyl ester phosphorochloridate, préparé selon des méthodes décrites précédemment [37], pour donner le dérivé final de phosphosérine, isolé sous forme de solide blanc avec un rendement de 62 %.

Les composés ainsi obtenus ont été évalués pour leur activité inhibitrice de la dimérisation de la protéine 14-3-3. Les résultats ont montré une amélioration de l'activité pharmacologique des prodrugs par rapport à l'inhibiteur original contenant une phosphosérine libre.

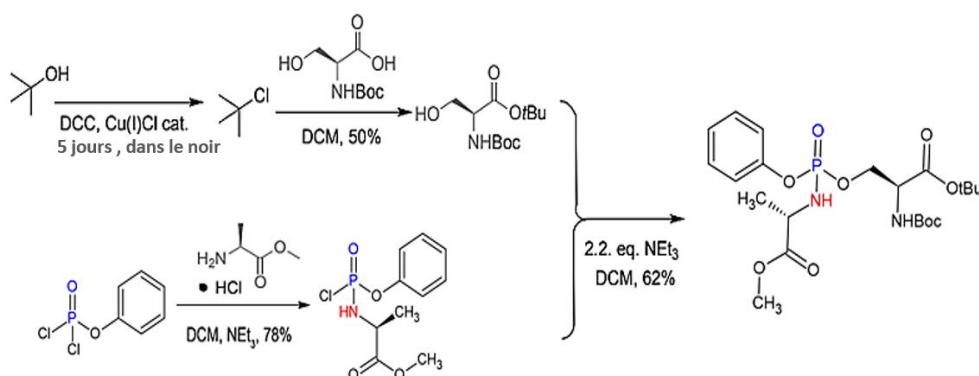


Schéma 1.27. Synthèse de phosphosérines portant un groupement phosphoramidate aryloxy triester

4. Autres applications émergentes

4.1. Agents retardateurs de flamme

En 2020, Wang et al. [38] ont synthétisé un retardateur de flamme phosphoramidate, le DMBHP, à partir de diméthylphosphite et de diéthanolaamine, comme illustré dans le Schéma 1.28. La méthode a permis d'obtenir le produit avec un rendement élevé (98 %) et d'évaluer son efficacité pour améliorer la résistance au feu des tissus en coton.

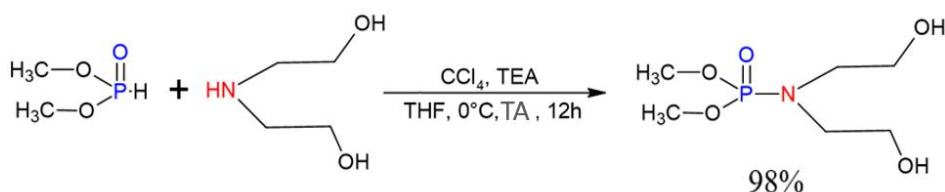


Schéma 1.28. Synthèse de DMBHP

En 2020, Zhang et al. [39] ont développé un retardateur de flamme phosphoré, nommé SPDSCD, destiné à améliorer les performances ignifuges des résines époxy par expansion chimique (Schémas 1.29 et 1.30). La synthèse a été réalisée par polycondensation directe entre le SPDPC et la diaminodiphénylsulfone (DDS), suivie d'une réaction avec du chlorure de cyanuryle, permettant d'obtenir le solide SPDSCD prêt à être utilisé pour l'évaluation de ses propriétés ignifuges.

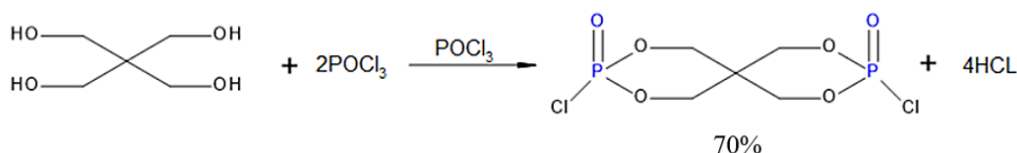


Schéma 1.29. Voie de synthèse du composé SPDPC

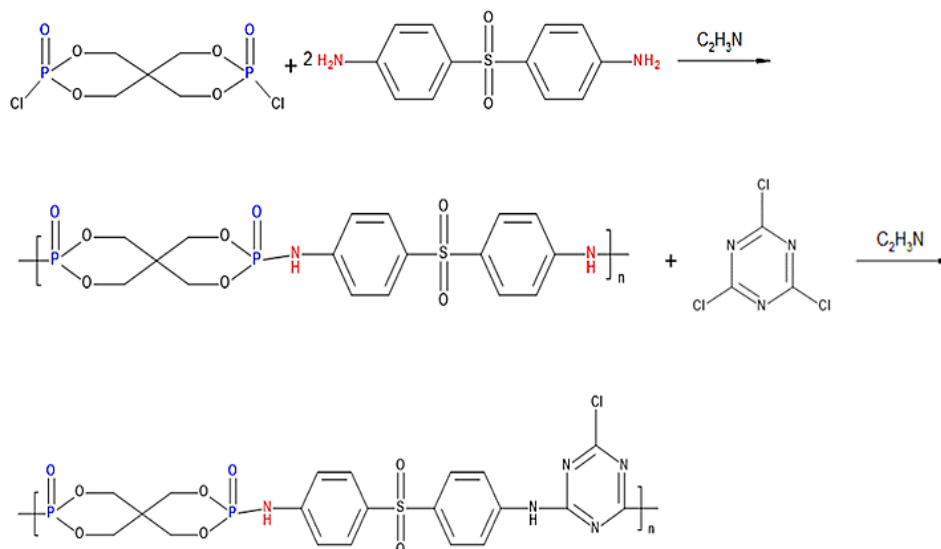


Schéma 1.30. Voie de synthèse du retardateur de flamme SPDSCD

En 2019, Jiang et al. [40] ont proposé une méthode simple et sécurisée pour la synthèse de phosphoramidates destinés à l'ignifugation de tissus celluloseux, sans recourir aux halogénures de phosphore, comme illustré dans le Schéma 1.31. Cette approche repose sur la réaction d'Atherton-Todd pour introduire une unité siloxane réactive, en utilisant le diméthylphosphite et l'APTES ((3-Aminopropyl)triéthoxysilane). Le produit final est obtenu sous forme de liquide jaune pâle avec un rendement de 95 %, sans nécessité de purification supplémentaire.

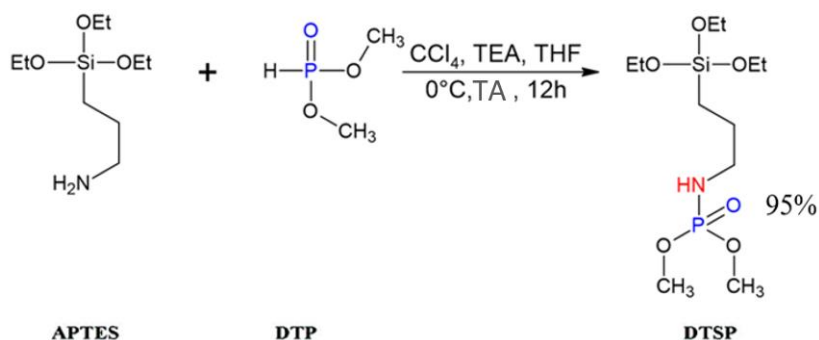


Schéma 1.31. Synthèse du diméthyl-3-triéthoxysilylpropylphosphoramidate (DTSP)

4.2. Ligands en chimie de coordination

Les phosphoramidates jouent un rôle important en tant que ligands en chimie de coordination, notamment grâce à la diversité de leurs sites donneurs (azote, oxygène, voire soufre dans certains dérivés), leur flexibilité structurale et leur capacité à stabiliser divers états d'oxydation des métaux.

Cette section se veut introductive: les aspects détaillés de leur mode de coordination, les types de métaux impliqués, ainsi que les voies d'accès aux complexes à base de phosphoramidates seront pleinement développés dans le chapitre 2.

Conclusion

Au terme de ce chapitre, nous avons exploré les principaux modes d'accès aux phosphoramidates à travers un large éventail de méthodes synthétiques, allant des approches classiques aux stratégies modernes basées sur la chimie verte, telles que la sonochimie, la photocatalyse, l'activation micro-ondes ou encore l'électrosynthèse. La diversité structurale des phosphoramidates, combinée à leur accessibilité croissante grâce à ces méthodes innovantes, ouvre la voie à de nombreuses applications, en particulier dans les domaines pharmaceutique et biomédical.

Nous avons également mis en lumière les grandes classes d'activités biologiques associées à ces composés, qu'il s'agisse d'activités antimicrobiennes, antidiabétiques, antipaludiques, ou encore de leur potentiel en tant qu'agents neuroprotecteurs ou immunomodulateurs.

Enfin, la capacité des phosphoramidates à se comporter comme ligands en chimie de coordination constitue un axe de recherche prometteur, qui fera l'objet d'une discussion approfondie dans le chapitre suivant.

Références

- [1] Atherton, F. R., Openshaw, H. T., & Todd, A. R. (1945). 174. Studies on phosphorylation. Part II. The reaction of dialkyl phosphites with polyhalogen compounds in presence of bases. A new method for the phosphorylation of amines. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 660-663.
- [2] Letsinger, R. L., & Schott, M. E. (1981). Selectivity in binding a phenanthridinium-dinucleotide derivative to homopolynucleotides. *Journal of the American Chemical Society*, 103(24), 7394-7396.
- [3] Nielsen, J., & Caruthers, M. H. (1988). Directed Arbuzov-type reactions of 2-cyano-1, 1-dimethylethyl deoxynucleoside phosphites. *Journal of the American Chemical Society*, 110(18), 6275-6276.
- [4] Wilkening, I., del Signore, G., & Hackenberger, C. P. (2008). Synthesis of N, N-disubstituted phosphoramidates via a Lewis acid-catalyzed phosphorimidate rearrangement. *Chemical Communications*, (25), 2932-2934.
- [5] Trost, B. M. (1995). Atomökonomische synthesen—eine herausforderung in der organischen chemie: Die homogenkatalyse als wegweisende methode. *Angewandte Chemie*, 107(3), 285-307.
- [6] Mechi, H., Sanhoury, M. A. K., Laribi, F., & Dhia, M. B. (2021). Synthesis and characterization of new bis (fluoroalkyl) phosphoramidates bearing sulfoximine groups. *Journal of Sulfur Chemistry*, 42(5), 547-559.
- [7] Zhong, Z., Xu, P., & Zhou, A. (2021). Electrochemical phosphorylation of arenols and anilines leading to organophosphates and phosphoramidates. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 19(24), 5342-5347.
- [8] Bouchareb, F., Berredjem, M., Bouzina, A., & Guerfi, M. (2020). Ultrasound-promoted, rapid and green synthesis of phosphonamide derivatives under catalyst and solvent-free conditions. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 196(4), 422-430.
- [9] Bouchareb, F., Berredjem, M., Dehmchi, D. A., Kadri, R., Kadri, M., Ferkous, H., ... & Bahadi, R. (2023). Synthesis, characterization, DFT/M06 studies, NBO, QTAIM and RDG analyses of new copper (II) complexes with bis-phosphonamide obtained under microwave irradiation. *Journal of Molecular Structure*, 1294, 136503.

- [10] Imrankhan, M., & Shivashankar, K. (2020). Iodine catalyzed one-pot four component synthesis of coumarinyl phosphoramidates via sequential addition of reactants. *New Journal of Chemistry*, 44(43), 18573-18578.
- [11] Currie, I., & Sleebs, B. E. (2020). Synthesis of acyl phosphoramidates employing a modified staudinger reaction. *Organic Letters*, 23(2), 464-468.
- [12] Li, Q., Sun, X., Yang, X., Wu, M., Sun, S., & Chen, X. (2019). Transition-metal-free amination phosphoryl azide for the synthesis of phosphoramidates. *RSC advances*, 9(28), 16040-16043.
- [13] Bouchareb, F., & Berredjem, M. (2022). Recent progress in the synthesis of phosphoramidate and phosphoramidate derivatives: A review. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 197(7), 711-731.
- [14] Dangroo, N. A., Ara, T., Dar, B. A., & Khuroo, M. A. (2019). Copper catalyzed tandem Chan–Lam type C—N and Staudinger-phosphite N—P coupling for the synthesis of N-arylphosphoramidates. *Catalysis Communications*, 118, 76-80.
- [15] Subratti, A., Lalgee, L. J., & Jalsa, N. K. (2018). Synthesis and characteristics of sugar-phosphoramidates: A spectroscopic study. *Tetrahedron Letters*, 59(36), 3384-3388.
- [16] Dangroo, N. A., Dar, A. A., Shankar, R., Khuroo, M. A., & Sangwan, P. L. (2016). An efficient synthesis of phosphoramidates from halides in aqueous ethanol. *Tetrahedron Letters*, 57(25), 2717-2722.
- [17] Haggam, R., Conrad, J., & Beifuss, U. (2009). Practical and reliable synthesis of dialkyl N-arylphosphoramidates with nitroarenes as substrates. *Tetrahedron Letters*, 50(48), 6627-6630.
- [18] Meazza, M., Kowalczyk, A., Shirley, L., Yang, J. W., Guo, H., & Rios, R. (2016). Organophotocatalytic synthesis of phosphoramidates. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 358(5), 719-723.
- [19] Krylov, A. S., Pitserskaya, Y. L., Gurchiy, V. V., Voronina, D. Y., & Dogadina, A. V. (2022). Synthesis of Phosphoramidates Based on Aminopyridines. *Russian Journal of General Chemistry*, 92(10), 1912-1918.
- [20] Chen, X., Xiao, Z., Chu, H., Wang, B., & Peng, A. Y. (2018). Reinvestigation of the iodine-mediated phosphoramidation reaction of amines and P (OR) 3 and its synthetic applications. *Organic & biomolecular chemistry*, 16(36), 6783-6790.
- [21] Kaboudin, B., Donyavi, A., & Kazemi, F. (2018). Trichloroisocyanuric Acid as an Efficient Reagent for the Synthesis of Phosphoramidates via Atherton–Todd Reaction under Base-Free Conditions. *Synthesis*, 50(01), 170-174.
- [22] Bouchareb, F., Berredjem, M., & Aouf, N. (2015). Synthesis and Spectroscopic Study of New Substituted Phosphoramidates and 1, 3, 2-Diazaphospholidine-2, 5-Diones. *Der PharmaChemica*, 7, 90-94.
- [23] Bouchareb, F., Hessainia, S., Berredjem, M., Benbouzid, H., Djebbar, H., & Aouf, N. E. (2012). Efficient method for the synthesis of diazaphospholidines: toxicological evaluation. *Am. J. Org. Chem*, 2(1), 14-17.
- [24] Ali, H. M., Mostafa, A. A., & El-Zohry, M. F. (1999). Synthesis and bioactivity of O-ethyl phosphorodiamidates derived from quinazolin-4-ones and either amino acid esters or fatty amines. *Heteroatom Chemistry: An International Journal of Main Group Elements*, 10(6), 455-460.
- [25] Bouchareb, F., Hessainia, S., Berredjem, M., Benbouzid, H., Djebbar, H., & Aouf, N. E. (2012). Efficient method for the synthesis of diazaphospholidines: toxicological evaluation. *Am. J. Org. Chem*, 2(1), 14-17.
- [26] Fonseca, A., Bugaev, A. L., Pnevskaya, A. Y., Janssens, K., Marquez, C., & De Vos, D. (2023). Copper–cobalt double metal cyanides as green catalysts for phosphoramidate synthesis. *Communications Chemistry*, 6(1), 141.
- [27] Kim, H., Park, J., Kim, J. G., & Chang, S. (2014). Synthesis of phosphoramidates: a facile approach based on the C–N bond formation via Ir-catalyzed direct C–H amidation. *Organic Letters*, 16(20), 5466-5469.
- [28] Sarva, S., Gundluru, M., Kolathur, V., & Cirandur, S. R. (2022). Green synthesis and antimicrobial activities of diphenyl substituted aryl phosphoramidates. *Organic Communications*, 15(2).
- [29] Palica, K., Voráčová, M., Skagseth, S., Andersson Rasmussen, A., Allander, L., Hubert, M., ... & Erdélyi, M. (2022). Metallo-β-lactamase inhibitor phosphoramidate monoesters. *ACS omega*, 7(5), 4550-4562.

- [30] Shaik, M. S., Nadiveedhi, M. R., Gundluru, M., Sarva, S., Allagadda, R., Chippada, A. R., ... & Cirandur, S. R. (2021). Green synthesis of phosphoramidates and evaluation of their α -amylase activity by in silico and in vitro studies. *Synthetic Communications*, 51(8), 1218-1231.
- [31] Altaff, S. M., Raja Rajeswari, T., & Subramanyam, C. (2020). Synthesis, α -amylase inhibitory activity evaluation and in silico molecular docking study of some new phosphoramidates containing heterocyclic ring. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 196(4), 389-397.
- [32] Mara, C., Dempsey, E., Bell, A., & Barlow, J. W. (2011). Synthesis and evaluation of phosphoramidate and phosphorothioamidate analogues of amiprophos methyl as potential antimalarial agents. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 21(20), 6180-6183.
- [33] Osgerby, L., Lai, Y. C., Thornton, P. J., Amalfitano, J., Le Duff, C. S., Jabeen, I., ... & Mehellou, Y. (2017). Kinetin riboside and its ProTides activate the Parkinson's disease associated PTEN-induced putative kinase 1 (PINK1) independent of mitochondrial depolarization. *Journal of medicinal chemistry*, 60(8), 3518-3524.
- [34] Xu, Q., Taher, T. E., Ashby, E., Sharif, M., Willcox, B. E., & Mehellou, Y. (2021). Generation of stable isopentenyl monophosphate aryloxy triester phosphoramidates as activators of V γ 9V δ 2 T cells. *ChemMedChem*, 16(15), 2375-2380.
- [35] Lentini, N. A., Foust, B. J., Hsiao, C. H. C., Wiemer, A. J., & Wiemer, D. F. (2018). Phosphoramidate prodrugs of a butyrophilin ligand display plasma stability and potent V γ 9 V δ 2 T cell stimulation. *Journal of medicinal chemistry*, 61(19), 8658-8669.
- [36] Miccoli, A., Dhiani, B. A., Thornton, P. J., Lambourne, O. A., James, E., Kadri, H., & Mehellou, Y. (2020). Aryloxy triester phosphoramidates as phosphoserine prodrugs: a proof of concept study. *ChemMedChem*, 15(8), 671-674.
- [37] a) Davey, M. S., Malde, R., Mykura, R. C., Baker, A. T., Taher, T. E., Le Duff, C. S., ... & Mehellou, Y. (2018). Synthesis and biological evaluation of (E)-4-hydroxy-3-methylbut-2-enyl phosphate (HMBP) aryloxy triester phosphoramidate prodrugs as activators of V γ 9/V δ 2 T-cell immune responses. *Journal of medicinal chemistry*, 61(5), 2111-2117. b) Osgerby, L., Lai, Y. C., Thornton, P. J., Amalfitano, J., Le Duff, C. S., Jabeen, I., ... & Mehellou, Y. (2017). Kinetin riboside and its ProTides activate the Parkinson's disease associated PTEN-induced putative kinase 1 (PINK1) independent of mitochondrial depolarization. *Journal of medicinal chemistry*, 60(8), 3518-3524.
- [38] Wang, H., Cai, Y., Jiang, Z., Guo, S., & Zhu, P. (2020). Synthesis of a phosphoramidate flame retardant and its flame retardancy on cotton fabrics. *e-Polymers*, 20(1), 550-560.
- [39] Zhang, Y., Yang, W., Zhao, W., Ruan, F., Li, S., & Liu, J. (2020). Synthesis and characterization of SPDSCD and its flame retardant application on epoxy resins. *RSC advances*, 10(48), 28654-28663.
- [40] Jiang, Z., Xu, D., Ma, X., Liu, J., & Zhu, P. (2019). Facile synthesis of novel reactive phosphoramidate siloxane and application to flame retardant cellulose fabrics. *Cellulose*, 26(9), 5783-5796.

Chapitre 2 : Étude bibliographique des complexes de coordination

Introduction

Un complexe de coordination, également appelé ion ou molécule de coordination, est une entité moléculaire constituée d'un ou plusieurs atomes centraux (généralement des ions métalliques) liés à un certain nombre de ligands ou coordonnés. Les ligands peuvent être des atomes tels que l'hydrogène (H), l'oxygène (O), le chlore (Cl), des fragments moléculaires comme les groupes alkyles (CR_3 , NR_2), ou des molécules entières telles que l'ammoniac (NH_3), les phosphines (PR_3), et certains solvants comme l'eau (H_2O) [1].

L'atome central dans un complexe de coordination agit comme un acide de Lewis, possédant plusieurs lacunes électroniques dans ses orbitales atomiques vides. En revanche, les ligands fonctionnent comme des bases de Lewis, car ils possèdent un ou plusieurs doublets d'électrons libres. Il est donc possible d'imaginer que tout ion positif, agissant en tant qu'acide de Lewis, peut se lier à une base de Lewis pour former un complexe. Les ions des éléments de transition sont particulièrement connus pour leur capacité à former un grand nombre de complexes. Le nombre de ligands associés à l'atome central est désigné sous le terme de nombre de coordination, bien que cette terminologie varie dans le cas de ligands polydentates, qui peuvent se lier à l'atome central à travers plusieurs sites [2].

Tous les complexes de coordination peuvent être représentés par une formule générale de la forme $[\text{M}_m\text{L}_l\text{X}_x]^z$, où chaque symbole a une signification spécifique. Dans cette notation, M représente l'atome central, généralement un métal, tandis que L désigne les ligands qui contribuent une ou plusieurs paires d'électrons au métal. Les ligands radicalaires, notés par X, apportent un nombre impair d'électrons. Les indices m et x indiquent respectivement le nombre d'ions métalliques et le nombre de ligands de type X coordonnés. La lettre l, indique le nombre de ligands de type L, et z représente la charge globale du complexe, qui peut être nulle ou positive/négative.

Dans la représentation d'un complexe, l'ordre des éléments est important : l'ion métallique est mentionné en premier, suivi par les ligands chargés négativement, puis les ligands neutres, et enfin ceux qui portent une charge positive. Cette convention aide à clarifier la structure et les interactions au sein du complexe.

1. Géométrie des Complexes de Coordination

La forme géométrique d'un complexe de coordination est principalement influencée par son nombre de coordination, qui correspond au nombre de ligands attachés à l'atome métallique central. Les configurations les plus courantes sont celles avec un nombre de coordination de 4 ou 6. La nature des liaisons entre le métal et les ligands est déterminée par plusieurs facteurs, y compris la taille de l'ion, sa charge et sa configuration électronique [3].

Les ions métalliques peuvent généralement adopter différents nombres de coordination, ce qui leur permet de se présenter sous diverses géométries. En effet, le nombre de coordination d'un atome peut varier de 2 à 12 selon les circonstances. Pour les métaux de transition de la série 3d, tels que le fer, le

manganèse, le zinc et le cuivre, on observe fréquemment des nombres de coordination de 4 à 6. Pour les éléments de la série 4f, notamment les terres rares ou lanthanides, le nombre de coordination est généralement plus élevé, allant de 6 à 12, en raison de leur plus grand rayon ionique et de la faible directionnalité des orbitales f [4].

Les complexes de coordination sont particulièrement significatifs en raison de leur capacité à être synthétisés facilement et de leur flexibilité structurale. Ils forment des liaisons de coordination, surtout avec les métaux de transition, grâce à leurs propriétés complexantes, ce qui les rend utiles dans de nombreux domaines, allant de la chimie inorganique à la biochimie [5].

2. Types de Ligands dans les Complexes de Coordination

Les ligands jouent un rôle crucial dans la formation et la stabilité des complexes de coordination. Ils peuvent se coordonner au métal de différentes manières, influençant ainsi les propriétés et la réactivité des complexes.

2.1. Ligand Terminal: Un ligand terminal se coordonne à un seul atome métallique. Ce type de coordination est souvent observé dans les complexes simples, où un seul ligand est lié à l'ion métallique central.

2.2. Ligand Pontant: Un ligand pontant a la capacité de se coordonner à deux atomes métalliques ou plus simultanément. Cette configuration permet d'établir des liaisons entre plusieurs ions métalliques, contribuant à la formation de structures plus complexes.

2.3. Ligand Chélatant: Les ligands polydentates, également appelés ligands chélatants, peuvent se coordonner avec deux atomes ou plus du même métal, formant ainsi une structure cyclique. Ce processus de formation de cycles par coordination est appelé chélation, et les ligands impliqués sont qualifiés de chélatants. La chélation est importante, car elle peut augmenter la stabilité des complexes en raison de l'effet de chelation.

Les complexes de coordination peuvent également être classés en fonction du nombre d'ions métalliques centraux qu'ils contiennent. Les complexes mononucléaires possèdent un seul ion métallique central, tandis que les complexes polynucléaires contiennent plusieurs ions métalliques centraux, souvent liés par des ligands formant des ponts ou par des liaisons directes métal-métal. En outre, la réactivité des complexes de coordination peut varier en fonction de la nature des ligands et de la structure du complexe. Un complexe qui réagit rapidement lors de la substitution d'un ligand par un autre est qualifié de labile, tandis qu'un complexe qui réagit lentement dans le même contexte est dit inerte. Cette distinction est essentielle pour comprendre les mécanismes de réaction des complexes de coordination dans divers environnements chimiques [1,6,7].

3. La Règle des Dix-Huit Électrons

La chimie des complexes des métaux de transition est souvent régie par la règle des dix-huit électrons (Figure 2.1), également connue sous le nom de Effective Atomic Number (EAN). Introduite par Sidgwick et ses collègues [8], cette règle vise à expliquer la stabilité de divers complexes organométalliques. Selon cette règle, pour qu'un atome dans une molécule covalente stable atteigne une configuration électronique optimale, il doit être entouré d'un certain nombre d'électrons de valence correspondant à celle d'un gaz noble de la même période.

Pour les éléments principaux, ce seuil est fixé à huit électrons, mais pour les métaux de transition, ce nombre s'élève à dix-huit. Ce total d'électrons correspond au remplissage de neuf orbitales moléculaires, incluant à la fois les doublets liants des liaisons σ métal-ligand et les doublets non-liants présents sur le métal. Ces orbitales résultent de l'interaction entre les orbitales atomiques de valence du métal (comprenant cinq orbitales $(n-1)d$, une ns et trois np) et celles des ligands. Lorsque la règle des dix-huit électrons est respectée, des orbitales moléculaires liantes se forment principalement autour des ligands, tandis que les orbitales antiliantes se développent sur le métal. Il est à noter que le nombre d'orbitales liantes est égal au nombre d'orbitales antiliantes, ce qui correspond également au nombre de liaisons métal-ligand [9].

Cependant, cette règle n'est pas toujours rigide. Par exemple, dans certains complexes où les ligands agissent comme donneurs π , le nombre d'électrons dans la sphère de coordination peut être inférieur à dix-huit. Cela peut survenir en raison de la déstabilisation du bloc d non-liant, causée par les orbitales des ligands, ce qui peut entraîner une diminution de la population d'électrons dans cette zone. À l'inverse, la présence de ligands accepteurs π a tendance à stabiliser le bloc d non-liant, renforçant ainsi la validité de la règle des dix-huit électrons. En résumé, la règle des dix-huit électrons offre une perspective précieuse pour comprendre la stabilité et la réactivité des complexes de métaux de transition. Elle permet d'évaluer non seulement les liaisons métal-ligand, mais aussi l'influence des ligands sur la géométrie et la réactivité des complexes, en tenant compte des interactions complexes entre les orbitales atomiques et les propriétés électroniques des ligands [10].

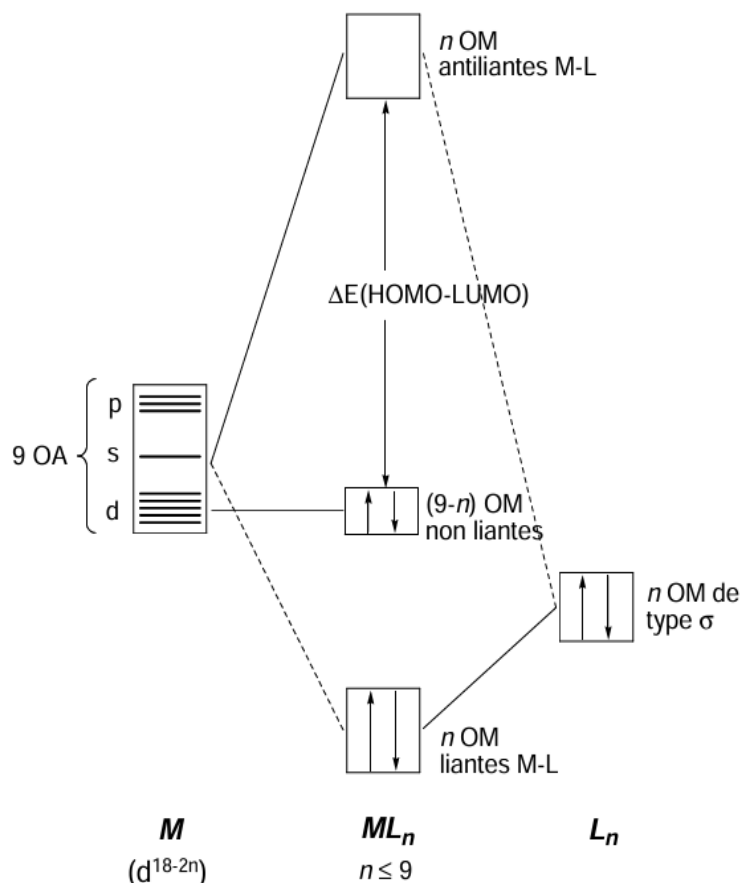


Figure 2.1. Diagramme d'interaction général pour un complexe ML_n à 18 électrons

4. Potentiel biomédical des complexes métalliques

L'innovation dans le domaine des complexes métalliques suscite un intérêt croissant, notamment pour la conception de nouveaux médicaments. L'objectif principal est d'optimiser l'efficacité thérapeutique tout en minimisant les effets indésirables. Les chercheurs explorent de nouvelles formulations et structures de complexes à base de métaux, visant à améliorer la sélectivité des traitements et à augmenter leur biodisponibilité. En intégrant des ligands spécifiques et en modulant les propriétés des ions métalliques, il devient possible de développer des agents thérapeutiques plus sûrs et plus performants, ouvrant ainsi la voie à des avancées significatives dans le traitement de diverses maladies.

Comme le montrent Mbaba et al [11], les complexes organométalliques à base de métaux du groupe platine, notamment Ir, Ru ou Rh couplés à des ligands quinoléine ou analogues, affichent une activité antipaludique prometteuse, grâce à des mécanismes tels que l'inhibition de la β -hématine ou l'activité catalytique intracellulaire contre *P. falciparum*. Cette approche illustre parfaitement comment l'incorporation d'un fragment métallique dans un squelette ligandique permet de surmonter la résistance classique, tout en ouvrant la voie à des géométries structurales innovantes.

Les métaux du groupe platine (Ir, Ru, Rh, Os, Pd, Pt) présentent des propriétés physiques et chimiques (plusieurs états d'oxydation, géométries variables) qui les rendent adaptés pour moduler les structures des ligands et interagir efficacement avec biomolécules (N, O, S). L'association d'un ligand organique attachant (quinoléine, aryl, hétérocycle) (Figure 2.2) à un fragment métallique est une stratégie efficace pour améliorer la lipophilie, la spécificité d'absorption cellulaire, et l'action sur des cibles intracellulaires.

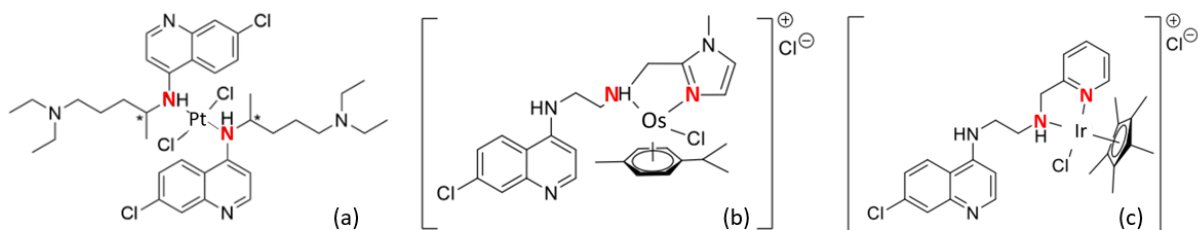


Figure 2.2. a : Complexe Pt à activité antipaludique [12,13], b : Complexe Os(II)-quinolinyle actifs contre *P. falciparum* [14], c : Structure chimique du complexe IrCp à coordination N[^]N [15]

Parmi les métaux du groupe platine, des complexes de Ru(II/III) et Ir(III) avec ligands phosphores ou phosphine développent d'intéressantes activités biologiques via des mécanismes sophistiqués. Par exemple, des complexes Ru-polypyridyl ou arène induisent la production d'espèces oxygénées hautement réactives, ciblent l'ADN ou induisent l'apoptose dans des cellules tumorales ou parasitaires (*Leishmania*) [16].

De même, certains complexes Ir(III) à base de ligands phosphine-phosphine surpassent le cisplatine, ciblant les lysosomes et déclenchant un stress oxydatif intracellulaire spécifique (Figure 2.3) . Les ligands phosphores ou phosphine remplissent un rôle clé : stabilisation du complexe, contrôle redox, ciblage spécifique, activation sous conditions particulières (lumière, pH...).

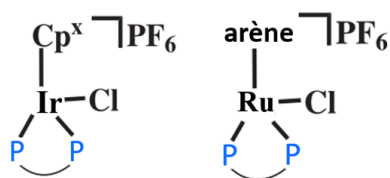


Figure 2.3. Complexes organométalliques d'Ir(III) cyclopentadiényl $[(\eta^5\text{-Cp}^x)\text{Ir}(\text{P}^2\text{P})\text{Cl}]\text{PF}_6$ et de Ru(II) arène $[(\eta^6\text{-arène})\text{Ru}(\text{P}^2\text{P})\text{Cl}]\text{PF}_6$

En complément des métaux du groupe platine, Les métaux de transition plus abondants et biocompatibles tels que le cuivre (Cu), le zinc (Zn) et le fer (Fe) suscitent un intérêt croissant pour le développement de complexes à visée biologique. Leurs complexes avec des ligands azotés et/ou phosphorés présentent une diversité structurale, une stabilité en conditions physiologiques, et des

propriétés redox ou catalytiques compatibles avec des applications thérapeutiques ou antimicrobiennes. Les complexes de cuivre, en particulier, sont parmi les plus étudiés. Grâce à la capacité du Cu(II) à basculer entre états d'oxydation (Cu(I)/Cu(II)) [17].

Des complexes de Cu(II) portant des ligands azotés (Schiff bases, phénanthrolines) ou phosphorés (tels que des phosphoramidates ou phosphinates) ont montré une cytotoxicité sélective contre plusieurs lignées cancéreuses humaines, souvent supérieure à celle du cisplatine. Par exemple, le complexe Cu(Sal-Gly)(pheamine) montre une activité cytotoxique élevée tout en conservant une faible toxicité pour les cellules normales (Figure 2.4) [18].

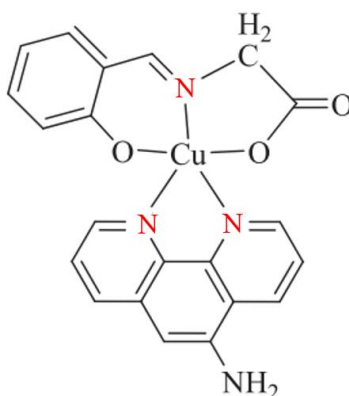


Figure 2.4. Structure moléculaire du complexe Cu(SalGly)(phéamine)

Ces exemples illustrent la synergie entre le métal et le ligand dans la conception de complexes bioactifs intelligents, activables, solubles et sélectifs, ouvrant une voie prometteuse pour l'extension de l'utilisation des phosphoramidates en tant que ligands adaptés à des applications biologiques similaires. Leur structure, caractérisée par les liaisons P–O et P–N, pourrait conférer des propriétés analogues à celles déjà observées, notamment une bonne affinité pour les biomolécules. Il est donc pertinent d'établir ce lien : les phosphoramidates peuvent jouer un rôle comparable, voire complémentaire, et méritent d'être explorés plus en profondeur.

5. Modes de coordination des ligands azotés et phosphorés

Les ligands azotés (amines, imines, hétérocycles N) et phosphorés (phosphines, phosphoramidates, phosphonates, etc.) présentent une grande diversité de sites donneurs d'électrons et de géométries de coordination, ce qui leur permet de former des complexes stables et fonctionnels avec divers métaux de transition. Leurs modes de coordination influencent directement la stabilité, la réactivité, et donc l'activité biologique de ces complexes [19].

5.1. Ligands azotés : coordination via le doublet de l'azote

Les ligands azotés se coordonnent généralement aux centres métalliques via l'atome d'azote donneur, de configuration sp^2 ou sp^3 . La nature chimique du ligand qu'il s'agisse d'une amine, d'une imine, d'un azole ou encore d'une pyridine influence à la fois la force de coordination et la directionnalité de la

liaison formée. Les amines primaires ou secondaires (de type $R-NH_2$ ou R_2-NH) conduisent fréquemment à des complexes adoptant une géométrie octaédrique ou tétraédrique. Les bases de Schiff ($R-CH=N-R'$), quant à elles, coordonnent l'azote trivalent sp^2 , et interviennent souvent comme ligands bidentés en formant des cycles avec un atome d'oxygène ou un second atome d'azote. Les ligands polypyridylés, tels que la bipyridine ou la phénanthroline, sont connus pour former des complexes particulièrement stables avec les ions $Cu(II)$, $Fe(II)$ ou $Zn(II)$. Ces complexes adoptent généralement une géométrie de type cis-chelante, propice à une forte interaction avec l'ADN, ce qui leur confère un intérêt marqué en chimie bioinorganique [20].

5.2. Ligands phosphorés : coordination via l'atome de phosphore ou l'oxygène phosphorylé

Les ligands phosphorés présentent plusieurs modes de coordination, en fonction de leur nature chimique. Les phosphines (de type R_3P) se coordonnent généralement via l'atome de phosphore, agissant comme donneurs σ , et parfois comme accepteurs π . Elles forment des complexes stables avec divers métaux tels que $Cu(I)$, $Fe(II)$ ou $Ru(II)$, adoptant le plus souvent des géométries planes ou tétraédriques [21].

Quant aux phosphoramidates, de formule générale $P(=O)(OR)(NR_2)$, ainsi qu'aux phosphinodicarboxamides [22], ils offrent des sites donneurs multiples, notamment un oxygène phosphorylé ($P=O$) et un azote amidé ($P-N$). Cette dualité permet à ces ligands d'adopter des modes de coordination mono- ou bidentate selon la nature du métal impliqué, offrant ainsi une grande flexibilité structurale dans la conception de complexes fonctionnels.

5.3. Modes de coordination mixtes (N,P ou O,N,P)

Les ligands mixtes comportant des atomes donneurs de type azote et phosphore (N, P) ou, dans certains cas, azote et oxygène (N, O) offrent une grande modularité structurale dans la coordination aux métaux. Cette diversité permet la formation de complexes bidentés ou tridentés, dont la stabilité est renforcée par l'effet chélate.

Selon la nature du métal et des groupes fonctionnels présents sur le ligand, ces complexes peuvent adopter des géométries variées, notamment octaédrique, tétraédrique, carré plan ou encore de type demi-piano-stool, fréquemment observée avec des métaux du groupe du platine ou des métaux organométalliques. En outre, la combinaison d'atomes donneurs N et P permet une modulation fine de l'environnement électronique du centre métallique, influençant des paramètres essentiels tels que la dureté, la distribution de charge, ou encore le potentiel redox. Ces propriétés électroniques ont un impact direct sur l'activité redox du complexe, sa capacité à interagir avec des cibles biologiques (ADN, protéines), et par conséquent, sur sa cytotoxicité potentielle [23].

En plus des métaux de transition, les lanthanides présentent également une forte affinité pour les ligands phosphorés et azotés, notamment en raison de leur caractère électropositif et de leur préférence pour les groupes donneurs durs comme les atomes d'oxygène ou d'azote. Les études de Boggiano et al. [23] sur

des complexes de lanthane(III) avec des ligands phosphoramidés ont montré que ceux-ci peuvent adopter des modes de coordination flexibles, allant de la coordination monodentate via l'oxygène phosphorylé jusqu'à des liaisons bidentates impliquant à la fois l'oxygène et l'azote. Cette adaptabilité dépend du degré de protonation du ligand et de la stoechiométrie métal/ligand, soulignant le potentiel modulable de ces systèmes. De leur côté, Gholivand et al. [24] ont mis en évidence que des ligands bis-phosphoramidates forment avec divers lanthanides (La^{3+} , Ce^{3+} , Sm^{3+} , Er^{3+}) des architectures variées : polymères de coordination bidimensionnels, complexes binucléaires ou mononucléaires, selon la conformation du ligand (syn-chelate ou anti-pontant). Ces résultats illustrent la polyvalence structurale des ligands phosphoramidates dans la chimie des lanthanides, et ouvrent des perspectives intéressantes pour des applications en imagerie, luminescence ou biomarqueage.

6. Modes d'accès aux complexes

Le complexe $\text{La}(\text{O}=\text{P}(\text{N},\text{N}'\text{-di-tert-butyléthylènediamide})(\text{NtBu}))_3(\text{THF})_x$ a été synthétisé par la réaction d'un équivalent de $\text{LaI}_3(\text{THF})_4$ avec trois équivalents d'un ligand de type phosphoramidate, réalisée en atmosphère inerte (boîte à gants) dans l'éther diéthylique (Schéma 2.1), sous agitation à température ambiante pendant une nuit. Après filtration et lavage à l'éther, les solvants ont été éliminés sous vide, puis une recristallisation a été effectuée par refroidissement à $-35\text{ }^\circ\text{C}$. Le complexe a été obtenu sous forme d'une poudre blanche, avec un rendement global de 80 % [23].

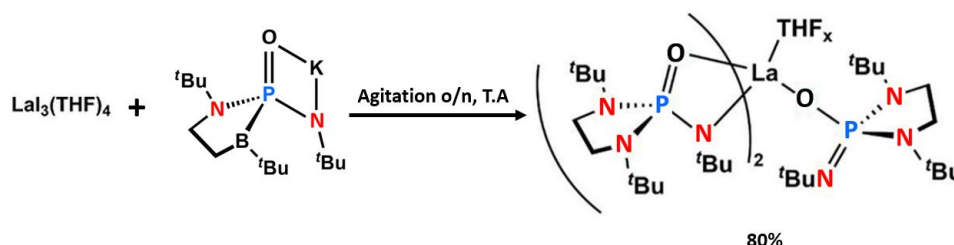


Schéma 2.1. Voie d'obtention du complexe $\text{La}(\text{O}=\text{P}(\text{N},\text{N}'\text{-di-tert-butyléthylènediamide})(\text{NtBu}))_3(\text{THF})_x$

Le complexe de samarium(III) (Schéma 2.2) a été synthétisé à partir d'une solution méthanol/chloroforme contenant un équivalent de $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ et un équivalent du ligand bisphosphoramidate. La cristallisation du complexe a été obtenue par évaporation lente de la solution à température ambiante, ce qui a permis d'isoler des cristaux adaptés à l'analyse par diffraction des rayons X. Le composé a été obtenu avec un rendement global de 48 % [24].

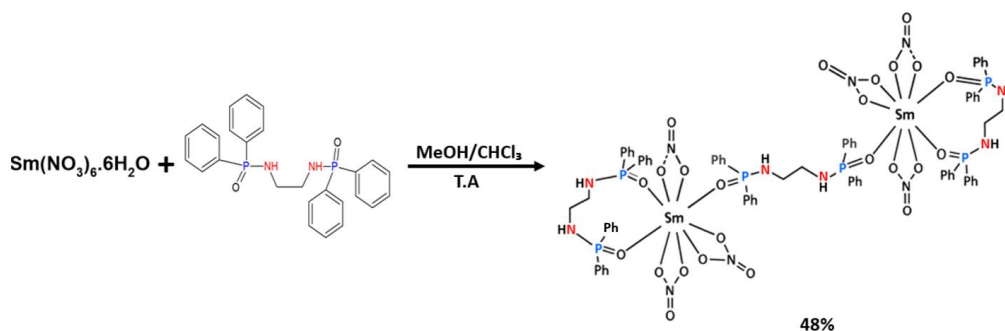


Schéma 2.2. Synthèse du complexe de samarium(III) à ligand bisphosphoramidate

Le complexe de ruthénium(II) a été obtenu selon la méthode décrite par Nolla-Saltiel et al. (Schéma 2.3). Un équivalent de la phosphine correspondante a été dissous dans du CD_2Cl_2 , puis ajouté goutte à goutte à une solution de $[\text{Ru}(\text{p-cymène})\text{Cl}_2]_2$ (0,5 équivalent) également préparée dans le même solvant, sous agitation. La réaction a conduit à la formation d'une solution orange caractéristique. Après élimination des solvants volatils sous vide, le composé cible a été isolé avec un rendement variant de 39 à 51 % [22].

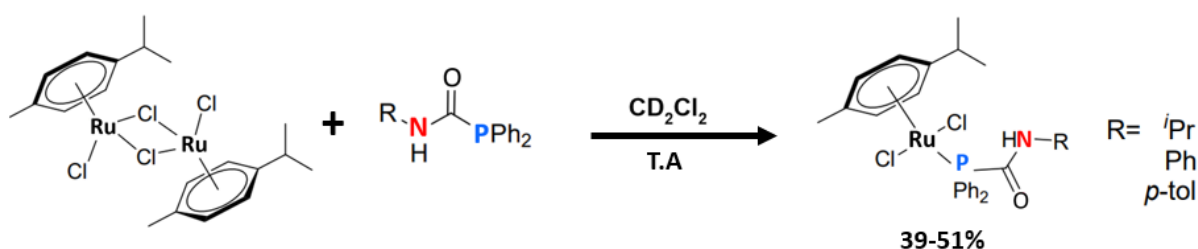


Schéma 2.3. Complexation du ligand phosphinodicarboxamide avec $[\text{Ru}(\text{p-cymène})\text{Cl}_2]_2$

Le complexe de cuivre(I) (Schéma 2.4) a été préparé selon le protocole décrit par Villarreal et al. Une solution de $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3]$ dans CH_2Cl_2 a été ajoutée au ligand polypyridyl correspondant dans un rapport molaire de 1:1. Le mélange réactionnel a été agité sous atmosphère inerte (argon) à température ambiante pendant une heure. La solution a ensuite été transférée par cannule dans du n-hexane, induisant la précipitation du complexe formé. Le solide jaune ainsi obtenu a été isolé par filtration, puis séché sous vide. Le rendement de la synthèse était de 97 % [25].

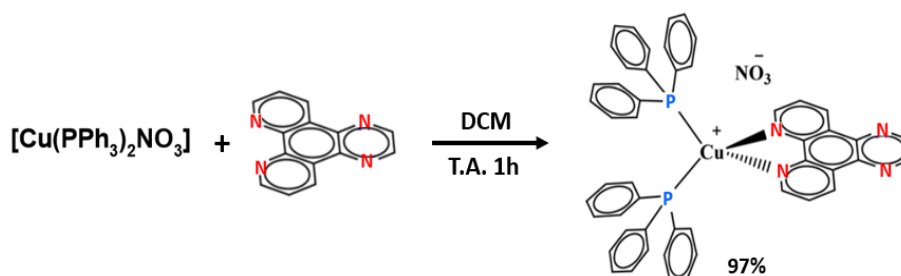


Schéma 2.4. Synthèse du complexe de Cu(I) à base de phosphine et ligand polypyridyl

Conclusion

Ce chapitre a permis de dresser un état de l'art des complexes organométalliques en lien avec leurs propriétés biologiques et leurs modes de coordination. Dans un premier temps, l'accent a été mis sur l'activité biologique des métaux de transition ainsi que des lanthanides, notamment leur potentiel anticancéreux, antiparasitaire ou antimicrobien, à travers des mécanismes variés tels que la génération d'espèces réactives de l'oxygène, l'intercalation de l'ADN ou l'inhibition enzymatique. Dans un second temps, nous avons présenté les principaux modes de coordination des ligands azotés et phosphorés, avec une attention particulière portée aux phosphoramidates. Ces derniers, grâce à la présence de fonctions P=O et P–N, offrent une diversité structurale et électronique favorable à la formation de complexes stables et potentiellement bioactifs. Leur capacité à adopter des coordinations mono-, bi- ou tridentées, ainsi que leur compatibilité avec des métaux tels que Cu(II), Zn(II), Fe(II/III), Ru(II) ou La(III), en font des candidats prometteurs dans le développement de nouveaux agents thérapeutiques. Ces éléments justifient l'approche adoptée dans ce travail, qui vise à concevoir et synthétiser une nouvelle série de complexes organométalliques à base de ligands phosphoramidates, en association avec des métaux de transition sélectionnés pour leurs propriétés biologiques. Cette démarche s'inscrit dans une stratégie de conception rationnelle de molécules bioactives à visée thérapeutique.

Références

- [1] Cotton, F. A., Wilkinson, G., & Gaus, P. L. (1995). *Basic inorganic chemistry*. John Wiley & Sons.
- [2] Huheey, J. E., Keiter, E. A., Keiter, R. L., & Medhi, O. K. (2006). *Inorganic chemistry: principles of structure and reactivity*. Pearson Education India.
- [3] Dudev, M., Wang, J., Dudev, T., & Lim, C. (2006). Factors governing the metal coordination number in metal complexes from Cambridge Structural Database analyses. *The Journal of Physical Chemistry B*, 110(4), 1889-1895.
- [4] Li, S., Jansone-Popova, S., & Jiang, D. E. (2024). Insights into coordination and ligand trends of lanthanide complexes from the Cambridge Structural Database. *Scientific Reports*, 14(1), 11301.
- [5] Aziz, K. N., Ahmed, K. M., Omer, R. A., Qader, A. F., & Abdulkareem, E. I. (2025). A review of coordination compounds: structure, stability, and biological significance. *Reviews in Inorganic Chemistry*, 45(1), 1-19.
- [6] Glusker, J. P., Katz, A. K., & Bock, C. W. (2001). Two-metal binding motifs in protein crystal structures. *Structural Chemistry*, 12(3), 323-341.
- [7] Drew, M. G. (1977). Structures of high coordination complexes. *Coordination Chemistry Reviews*, 24(2-3), 179-275.
- [8] Rasmussen, S. C. (2015). The 18-electron rule and electron counting in transition metal compounds: theory and application. *ChemTexts*, 1(1), 10.
- [9] Tolman, C. A. (1972). The 16 and 18 electron rule in organometallic chemistry and homogeneous catalysis. *Chemical Society Reviews*, 1(3), 337-353.
- [10] Guechtouli, N. (2012). *Clusters organométalliques à architecture complexe ou inattendue. approche théorique des relations structure/nombre d'électrons* (Doctoral dissertation).
- [11] Mbaba, M., Golding, T. M., & Smith, G. S. (2020). Recent advances in the biological investigation of organometallic platinum-group metal (Ir, Ru, Rh, Os, Pd, Pt) complexes as antimalarial agents. *Molecules*, 25(22), 5276.

- [12] Macedo, T. S., Villarreal, W., Couto, C. C., Moreira, D. R., Navarro, M., Machado, M., ... & Soares, M. B. (2017). Platinum (ii)-chloroquine complexes are antimalarial agents against blood and liver stages by impairing mitochondrial function. *Metallomics*, 9(11), 1548-1561.
- [13] Navarro, M., Castro, W., Madamet, M., Amalvict, R., Benoit, N., & Pradines, B. (2014). Metal-chloroquine derivatives as possible anti-malarial drugs: evaluation of anti-malarial activity and mode of action. *Malaria journal*, 13(1), 471.
- [14] Ekengard, E., Glans, L., Cassells, I., Fogeron, T., Govender, P., Stringer, T., ... & Nordlander, E. (2015). Antimalarial activity of ruthenium (II) and osmium (II) arene complexes with mono-and bidentate chloroquine analogue ligands. *Dalton Transactions*, 44(44), 19314-19329.
- [15] Stringer, T., Quintero, M. A. S., Wiesner, L., Smith, G. S., & Nordlander, E. (2019). Evaluation of PTA-derived ruthenium (II) and iridium (III) quinoline complexes against chloroquine-sensitive and resistant strains of the Plasmodium falciparum malaria parasite. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 191, 164-173.
- [16] Li, J., Tian, Z., Zhang, S., Xu, Z., Mao, X., Zhou, Y., & Liu, Z. (2019). Organometallic ruthenium and iridium phosphorus complexes: Synthesis, cellular imaging, organelle targeting and anticancer applications. *Applied Organometallic Chemistry*, 33(4), e4685.
- [17] Wang, H. S., Zhang, K., Song, Y., & Pan, Z. Q. (2021). Recent advances in 3d-4f magnetic complexes with several types of non-carboxylate organic ligands. *Inorganica Chimica Acta*, 521, 120318.
- [18] Acilan, C., Cevatemre, B., Adiguzel, Z., Karakas, D., Ulukaya, E., Ribeiro, N., ... & Pessoa, J. C. (2017). Synthesis, biological characterization and evaluation of molecular mechanisms of novel copper complexes as anticancer agents. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1861(2), 218-234.
- [19] Cotton, F. A., Wilkinson, G., Murillo, C. A., & Bochmann, M. (1999). *Advanced inorganic chemistry*. John Wiley & Sons.
- [20] Abd-El-Aziz, A., Li, Z., Zhang, X., Elnagdy, S., Mansour, M. S., ElSherif, A., ... & Abd-El-Aziz, A. S. (2025). Advances in coordination chemistry of Schiff base complexes: A journey from nanoarchitectonic design to biomedical applications. *Topics in Current Chemistry*, 383(1), 8.
- [21] Lees, A. M., & Platt, A. W. (2003). Complexes of lanthanide nitrates with bis (diphenylphosphino) methane dioxide. *Inorganic chemistry*, 42(15), 4673-4679.
- [22] Nolla-Saltiel, R., Geer, A. M., Sharpe, H. R., Huke, C. D., Taylor, L. J., Linford-Wood, T. G., ... & Kays, D. L. (2023). Organoruthenium complexes containing phosphinodicarboxamide ligands. *Inorganics*, 11(9), 372.
- [23] Boggiano, A. C., Bernbeck, M. G., Jiang, N., & La Pierre, H. S. (2024). Coordination Modes and Binding Patterns in Lanthanum Phosphoramidate Complexes. *Inorganic Chemistry*, 63(21), 9638-9647.
- [24] Gholivand, K., Hosseini, M., Maghsoud, Y., Valenta, J., Ebrahimi Valmuzzi, A. A., Owczarzak, A., ... & Kahnouji, M. (2019). Relations between structural and luminescence properties of novel lanthanide nitrate complexes with bis-phosphoramidate ligands. *Inorganic Chemistry*, 58(9), 5630-5645.
- [25] Villarreal, W., Colina-Vegas, L., Visbal, G., Corona, O., Correa, R. S., Ellena, J., ... & Navarro, M. (2017). Copper (I)-phosphine polypyridyl complexes: synthesis, characterization, DNA/HSA binding study, and antiproliferative activity. *Inorganic Chemistry*, 56(7), 3781-3793.

Chapitre 3 : Chimie verte et méthodes d'activation respectueuses de l'environnement

Introduction

Depuis les débuts de la chimie industrielle, les procédés chimiques ont généré une quantité importante de déchets, souvent rejetés sans traitement dans l'environnement. Cette approche a contribué à une détérioration de l'image de la chimie auprès du grand public, exacerbée par des catastrophes écologiques et industrielles majeures. Face à ces dérives, une prise de conscience progressive s'est imposée dans les milieux scientifiques, politiques et industriels.

C'est dans ce contexte que le gouvernement américain adopte en 1990 le Pollution Prevention Act, une directive fédérale pionnière visant à réduire les polluants à la source plutôt qu'à les traiter a posteriori. Dans la foulée, l'EPA (Environmental Protection Agency) initie plusieurs programmes de recherche, dont le "Alternative Synthetic Pathways for Pollution Prevention", pour soutenir l'innovation vers des procédés plus propres.

En 1998, Paul Anastas et John Warner [1] posent les bases théoriques de cette nouvelle approche en publiant *Green Chemistry: Theory and Practice*, un ouvrage fondateur qui définit les 12 principes de la chimie verte. Ces principes proposent un cadre conceptuel pour concevoir des réactions et procédés chimiques plus sûrs, plus efficaces, et respectueux de l'environnement.

La chimie verte ne constitue pas une discipline isolée, mais une philosophie transversale qui s'applique à l'ensemble des domaines de la chimie : organique, inorganique, analytique, matériaux, biochimie et génie chimique. Elle s'appuie sur des outils variés tels que l'intensification des procédés (micro-ondes, ultrasons), l'utilisation de solvants alternatifs (liquides ioniques, supercritiques), les biocatalyseurs, ou encore la catalyse hétérogène.

Aujourd'hui, dans un contexte de transition écologique et de pression réglementaire croissante, la chimie verte s'impose comme un levier incontournable pour répondre aux enjeux du développement durable, réduire l'empreinte environnementale des industries chimiques, et concevoir des matériaux et médicaments plus sûrs.

1. Les 12 principes de la chimie verte

Les 12 principes de la chimie verte constituent un cadre conceptuel visant à repenser la chimie afin de minimiser l'impact environnemental, réduire les déchets, et optimiser l'efficacité énergétique. Ces principes ne sont pas de simples recommandations, mais une véritable philosophie de conception, intégrant sécurité, efficacité et durabilité dès la phase de développement des procédés.

Ils concernent toutes les étapes d'un procédé chimique : choix des matières premières, conception des synthèses, utilisation de solvants et catalyseurs, efficacité énergétique, ou encore dégradabilité des produits finaux. En se basant sur ces principes, la chimie verte vise à anticiper et éviter la pollution

plutôt qu'à devoir la gérer une fois produite, traduisant ainsi une logique de prévention plutôt que remédiation [2-4].

- **Prévention des déchets** : Mieux vaut éviter la formation de déchets que de devoir les traiter ou les éliminer après coup.
- **Économie d'atomes** : Les synthèses doivent intégrer un maximum d'atomes des réactifs dans le produit final.
- **Utilisation de méthodes synthétiques moins dangereuses** : Réduire ou éliminer l'utilisation de substances toxiques pour les humains et l'environnement.
- **Conception de produits plus sûrs** : Les produits chimiques doivent être efficaces tout en étant peu toxiques.
- **Utilisation de solvants et auxiliaires sûrs** : Réduire, remplacer ou supprimer les solvants nocifs ou dangereux.
- **Amélioration de l'efficacité énergétique** : Favoriser les réactions à température et pression ambiantes.
- **Utilisation de matières premières renouvelables** : Privilégier les ressources biosourcées ou recyclées.
- **Réduction des dérivés** : Limiter le recours à la protection/déprotection, étape énergivore et génératrice de déchets.
- **Catalyse** : Utiliser des catalyseurs sélectifs plutôt que des réactifs en excès.
- **Conception pour la dégradation** : Les produits doivent pouvoir se décomposer en substances non nocives après usage.
- **Analyse en temps réel pour la prévention de la pollution** : Mettre en place des outils de suivi pour prévenir la formation de sous-produits ou de déchets.
- **Sécurité accrue pour prévenir les accidents** : Concevoir des substances et procédés réduisant le risque d'accidents (explosions, fuites, incendies).

2. Technologies d'activation alternatives en chimie verte

Dans une optique de durabilité, la recherche actuelle en chimie verte privilégie le développement de technologies d'activation alternatives aux méthodes thermiques conventionnelles, souvent énergivores et génératrices de déchets. Ces technologies, dites "propres", permettent de réduire considérablement la consommation énergétique, les quantités de solvants, ainsi que les temps de réaction, tout en augmentant

la sélectivité et les rendements. Parmi les plus prometteuses figurent : les micro-ondes, les ultrasons, l'électrochimie, la photocatalyse, la biocatalyse et la chimie en flux.

3. Activation par micro-ondes

L'irradiation micro-ondes (MW), généralement à 2,45 GHz, interagit directement avec les molécules polaires ou ioniques du système réactionnel via deux mécanismes principaux :

- **Polarisation dipolaire** : les dipôles tentent de s'aligner avec le champ électrique oscillant, créant un frottement moléculaire qui se dissipe sous forme de chaleur.
- **Conduction ionique** : les ions oscillent sous le champ électrique, générant de la chaleur lors de collisions.

Ces mécanismes permettent un échauffement volumétrique rapide et homogène, sans gradient thermique, contrairement au chauffage conductif classique où l'énergie est transférée depuis les parois du récipient. Cette technologie permet d'accélérer considérablement les réactions, souvent en l'absence de solvants, avec une sélectivité accrue [5,6].

3.1. Avantages méthodologiques

L'utilisation des micro-ondes en synthèse organique permet une réduction significative des temps de réaction, ramenant des processus pouvant durer plusieurs heures à quelques minutes seulement. Cette technologie favorise également des rendements plus élevés et une sélectivité accrue, en particulier pour les réactions impliquant des substrats hautement polaires ou en milieu ionique. Un autre avantage majeur réside dans la possibilité de réaliser ces transformations en l'absence ou en très faible quantité de solvants, contribuant ainsi à la diminution de l'empreinte environnementale du procédé, conformément aux principes de la chimie verte. Enfin, l'irradiation micro-ondes présente une réactivité instantanée : l'énergie est fournie uniquement pendant l'activation, ce qui permet un contrôle précis du chauffage, immédiatement réversible à l'arrêt de la source, évitant ainsi toute surchauffe ou dégradation thermique [7,8].

3.2 Appareillage employé pour les synthèses assistées par micro-ondes

Pour des synthèses fiables, sûres et reproductibles, les réacteurs micro-ondes dédiés (et non les fours domestiques) sont aujourd'hui la norme en laboratoire. Ces appareils intègrent des fonctionnalités avancées pour le contrôle et la sécurité des réactions.

- **Systèmes monomode vs multimode**

Les réacteurs micro-ondes peuvent être de type monomode ou multimode. Les systèmes monomodes possèdent une seule cavité optimisée qui concentre le champ micro-ondes, ce qui est idéal pour des

volumes faibles (de 0,2 à 50 mL) et permet un contrôle précis de l'intensité, de la température et de la pression. Ce type de réacteur est particulièrement adapté aux réactions nécessitant une haute homogénéité et une grande reproductibilité. En revanche, les réacteurs multimodes utilisent un champ micro-ondes plus diffus qui permet d'irradier simultanément plusieurs récipients, ce qui convient bien aux applications pédagogiques ou aux synthèses en parallèle [9,10].

- **Fonctionnalités avancées des réacteurs micro-ondes : contrôle, sécurité et automatisation**

Les réacteurs à micro-ondes modernes disposent de fonctionnalités avancées permettant un contrôle précis des conditions réactionnelles. La température du mélange est mesurée directement grâce à des sondes infrarouges ou des fibres optiques intégrées. Ces systèmes fermés sous pression peuvent atteindre des températures jusqu'à 250 °C et des pressions avoisinant 20 bars, avec des dispositifs de sécurité automatiques, tels que le système ActiVent™ (Figure 3.1) [11], permettant la libération contrôlée des gaz pour éviter tout risque. L'homogénéité du mélange est assurée par une agitation magnétique intégrée ou un agitateur électromagnétique, garantissant une répartition uniforme même dans de petits volumes. Certains appareils sont équipés de caméras permettant d'observer en temps réel l'évolution visuelle de la réaction. Par ailleurs, les réacteurs micro-ondes intègrent des logiciels embarqués qui offrent la possibilité de programmer des rampes de température, de stabiliser la puissance micro-ondes, d'effectuer des cycles de refroidissement rapides, ainsi que de mettre en pause ou d'arrêter automatiquement la réaction en cas de détection de pression critique. Ces automatisations renforcent la sécurité et la reproductibilité des synthèses [12].



Figure 3.1. Micro-ondes CEM Discover SP

3.3 Applications en chimie verte

Une méthode régiosélective assistée par micro-ondes pour la synthèse du produit naturel osthol a été développée par Pospisil et ses collaborateurs [13]. La réaction a été réalisée entre divers aldéhydes non protégés et un ylure de Wittig stabilisé, en présence de toluène, sous irradiation micro-ondes à 185 °C et 300 W pendant 60 minutes. Cette approche a permis d'obtenir un bon rendement isolé de 78 %, démontrant l'efficacité de l'activation micro-ondes dans ce type de transformation (Schéma 3.1).

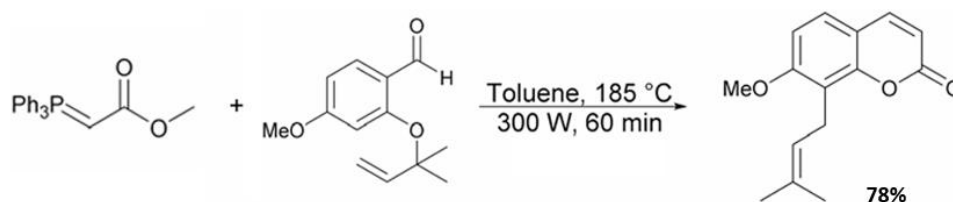


Schéma 3.1. Synthèse d'osthol par activation micro-ondes

Bettanin et collaborateurs [14], ont décrit une méthode efficace de synthèse de 1,3-diynes par activation micro-ondes à partir d'alcynes terminaux, en présence d'un catalyseur à base de cuivre (CuI) et de tétraméthylènediamine (TMEDA), avec l'air comme oxydant (voir Schéma 3.2). La réaction, réalisée à 100 °C pendant seulement 10 minutes et sans solvant, permet d'obtenir les produits de manière rapide et sélective. Ce protocole est également applicable à la synthèse de 1,3-diynes dissymétriques, démontrant sa polyvalence et son intérêt dans une optique de chimie verte.

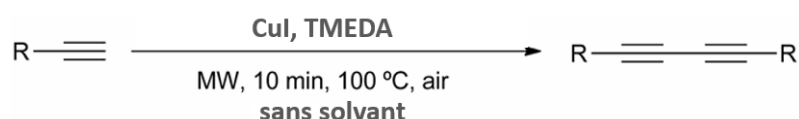


Schéma 3.2. Synthèse assistée par micro-ondes de 1,3-diynes en absence de solvant

Les benzothiazoles [15] ont été synthétisés par condensation entre un équivalent de 2-aminothiophénol et un équivalent d'aldéhyde aromatique hydroxylé, en présence d'éthanol comme solvant (Schéma 3.3). Le mélange réactionnel a été soumis à une irradiation micro-ondes par cycles discontinus, en refroidissant à température ambiante chaque minute afin de contrôler l'avancement de la réaction. L'évolution de la transformation a été suivie par chromatographie sur couche mince (CCM), jusqu'à complète conversion des réactifs. Après filtration du milieu réactionnel, les produits formés ont été purifiés par recristallisation à partir d'un mélange méthanol/dichlorométhane, permettant d'isoler les benzothiazoles sous forme de solides jaune pâle, avec un rendement pouvant atteindre 92 %.

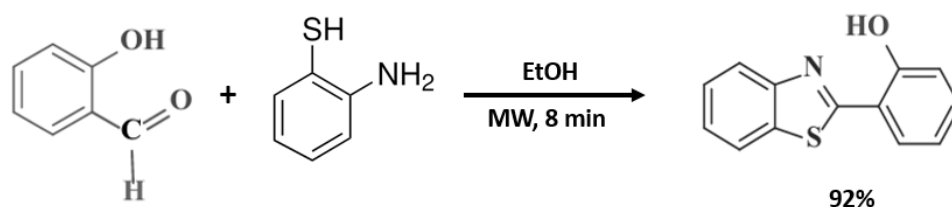


Schéma 3.3. Synthèse assistée par micro-ondes de benzothiazoles en milieu éthanolique

Selon Hiremath et al [16], une solution de KF dans le liquide ionique [BMIM][F] a été utilisée comme milieu réactionnel pour la synthèse de dérivés sulfonés (Schéma 3.4). Après addition du chlorure d'arènesulfonyle correspondant, le mélange a été soumis à une irradiation micro-ondes à 100 °C. Le

produit a été extrait, purifié par chromatographie, et isolé avec un rendement élevé (95 %). Le liquide ionique a pu être recyclé, s'inscrivant ainsi dans une démarche de chimie verte.

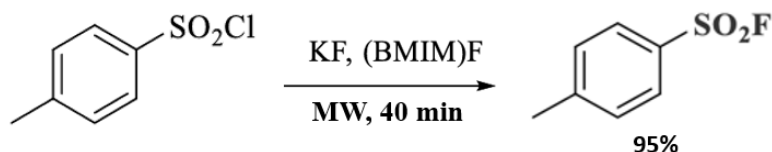


Schéma 3.4. Synthèse de dérivés sulfonés activée par micro-ondes en milieu liquide ionique

4. Activation par ultrasons (sonochimie)

L'effet sonochimique découle principalement de la cavitation acoustique : formation, croissance et implosion violente de microbulles dans le liquide, induisant des micro-jets et des gradients thermiques extrêmes localisés (jusqu'à ~ 5000 K et ~ 1000 atm), bien que la température globale du système reste modérée [17,18]. Cela permet de :

- Favoriser la rupture de liaisons chimiques ou la génération de radicaux libres,
- Réduire ou éliminer la nécessité d'un catalyseur ou de conditions énergétiques sévères,
- Accélérer la cinétique de réactions telles que condensations, cyclisations, ou réactions de substitution.

4.1. Appareillage ultrasonique et fonctionnement en sonochimie

L'activation par ultrasons repose sur l'utilisation d'un générateur d'ondes acoustiques à haute fréquence (généralement entre 20 et 100 kHz), couplé à un transducteur piézoélectrique. Ce dernier convertit l'énergie électrique en vibrations mécaniques transmises au milieu réactionnel via un sonotrode (ou corne ultrasonique) ou par bain à ultrasons [19,20].

Deux types d'appareils sont couramment utilisés :

- Le bain à ultrasons, (Figure 3.2a) qui génère un champ acoustique homogène dans un récipient contenant le réacteur (souvent un flacon fermé). Il est simple d'utilisation mais présente une efficacité limitée due à une moindre concentration de l'énergie sonore.
- Le sonotrode (ou microsonicateur) (Figure 3.2b), qui transmet directement les ondes ultrasonores dans la solution via une pointe métallique immergée. Ce système permet une intensité beaucoup plus élevée de cavitation, idéale pour les réactions nécessitant une activation énergétique localisée et intense.

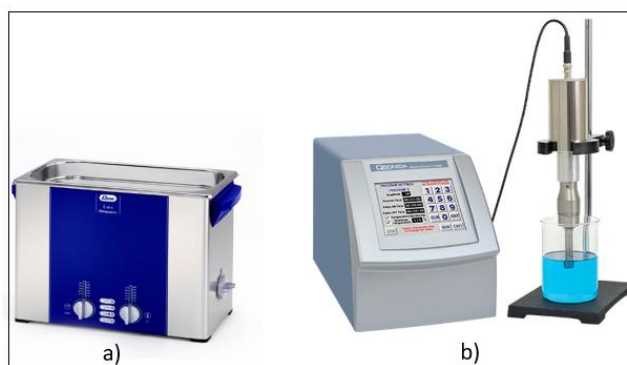


Figure 3.2. a : Elmasonic S 30H (Elma, Allemagne) – 80 W, fréquences 37 et 80 kHz. b : Qsonica Q700 – 700 W, programmable, avec refroidisseur intégré.

Les systèmes modernes permettent [21] :

- Le réglage précis de la fréquence et de la puissance d'émission
- La mesure en temps réel de la température du milieu grâce à des sondes thermométriques intégrées,
- L'intégration de systèmes de refroidissement pour maintenir la température globale stable malgré la chaleur générée localement,
- Travailler sous mode flux continu, facilitant le passage à l'échelle industrielle avec un meilleur contrôle de la cavitation

4.2. Applications en chimie verte

Dans une étude récente, Chen et collaborateurs [22] ont décrit la synthèse de quinazolinones via une cyclocondensation entre o-aminobenzamide et divers aldéhydes aromatiques ou aliphatiques, en présence de DDQ (2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone) comme oxydant dans le méthanol sous irradiation ultrasonore (60 W) à température ambiante pendant 15 minutes (Schéma 3.5). Cette méthode a permis d'obtenir les composés cibles avec des rendements allant de 75 à 92 %.

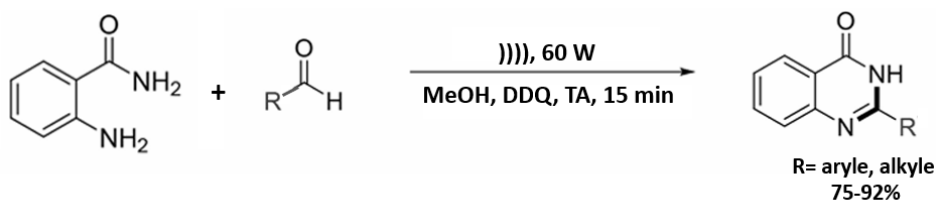


Schéma 3.5. Synthèse de quinazolinones assistée par ultrasons

Behrouz et al [23], ont développé une méthode organocatalytique en trois composants pour la synthèse d'imidazoles trisubstitués à partir de benzile, d'aldéhydes et d'urée, en conditions one-pot sous irradiation ultrasonore illustrée dans le schéma 3.6. Avec seulement 1 mol % de PPh₃ comme catalyseur,

la réaction s'effectue à température ambiante, tolère divers aldéhydes (aromatiques, hétéroaromatiques, aliphatiques) et donne de bons à excellents rendements. L'activation par ultrasons permet des gains significatifs en temps de réaction et en efficacité par rapport au chauffage classique.

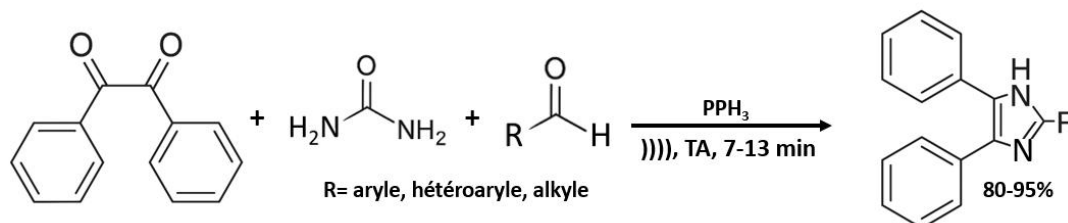


Schéma 3.6. Synthèse d'imidazoles trisubstitués par activation ultrasonore en une seule étape

Silbestri et al [24] ont décrit une synthèse assistée par ultrasons d'un sel de butylthiophénium à partir de thiophène et de bromobutane (187 W, 20 %, 60 min, bain de glace) (voir Schéma 3.7). Le composé obtenu, stable en solution aqueuse plus de 30 jours, s'est montré efficace pour l'extraction des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) dans des sédiments, avec des rendements d'extraction supérieurs à 65 %.

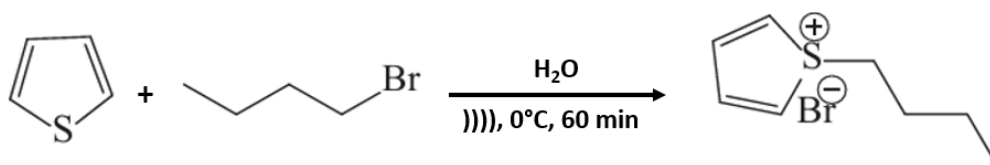


Schéma 3.7. Synthèse ultrasonique d'un sel de butylthiophénium à partir de thiophène

5. Électrochimie verte

L'électrochimie permet d'induire des transformations chimiques à l'aide d'un courant électrique, sans recourir à des réactifs oxydants ou réducteurs externes. L'anode et la cathode assurent respectivement les étapes d'oxydation et de réduction. Cette technique offre un contrôle précis des conditions redox et réduit la formation de sous-produits toxiques [25,26]. Yang [27] a développé une méthode électrochimique pour la trifluorométhylsilylation des aldéhydes dans des conditions neutres. Cette approche est compatible avec une large gamme d'aldéhydes aromatiques et aliphatiques et s'effectue dans des conditions douces.

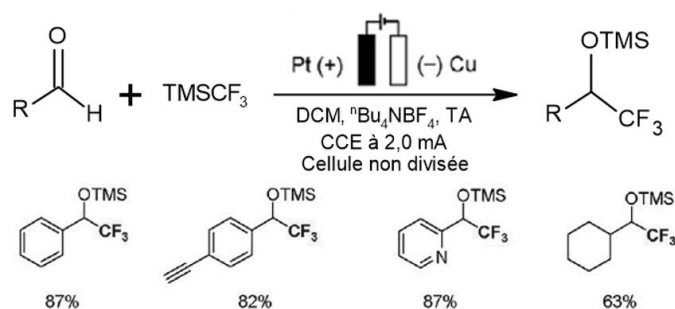


Schéma 3.8. Trifluorométhylsilylation électrochimique des aldéhydes

6. Photocatalyse (lumière visible)

La photocatalyse utilise la lumière visible pour exciter un catalyseur (organique ou métallique), générant des états excités capables d'initier des réactions redox ou radicalaires. Cette approche permet d'activer des liaisons inertes à température ambiante et dans des conditions douces [28,29]. En 2014, Xiao et al. [30] ont développé une cycloaddition [3+2] entre une 2H-azirine et un alcyne activé, déclenchée par lumière visible. L'utilisation d'un photocatalyseur acridinium (PC6), à fort potentiel d'oxydation et bonne absorption dans le visible, permet d'obtenir efficacement divers dérivés pyrroliques via ouverture de l'azirine, cyclisation et aromatisation.

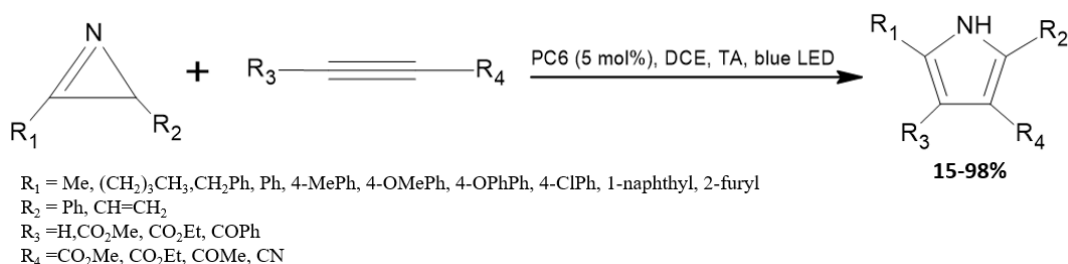


Schéma 3.9. Synthèse de dérivés pyrroliques par photocatalyse visible à partir de 2H-azirines et alcynes activés

7. Biocatalyse

La biocatalyse utilise des enzymes comme catalyseurs pour réaliser des transformations chimiques spécifiques. Ces réactions ont lieu le plus souvent en milieu aqueux, à pH neutre et à température ambiante, avec une sélectivité remarquable (énantio-, chimio- et régiosélectivité) [31,32]. Nobile et son équipe [33], ont identifié une activité de N-oxygénase chez *Streptomyces griseus* et ont utilisé cette bactérie entière pour convertir l'acide p-aminobenzoïque en acide p-nitrobenzoïque. Les composés nitro aromatiques ainsi obtenus constituent des précurseurs clés pour la synthèse de nombreux antibiotiques nitroaromatiques, tels que le pretomanid, le delamanid, le chloramphénicol, l'azomycine, le métronidazole et le benznidazole. Cet exemple illustre l'intérêt de la biocatalyse dans la préparation de produits naturels.

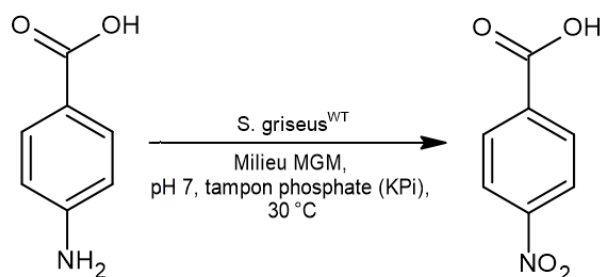


Schéma 3.10. Conversion biocatalytique de l'acide p-aminobenzoïque en acide p-nitrobenzoïque par *Streptomyces griseus*

Conclusion

Au cours de ce chapitre, nous avons présenté un aperçu bibliographique de la chimie verte, en soulignant son objectif fondamental : concevoir des produits et des procédés chimiques plus sûrs, plus efficaces et moins polluants, tout en restant économiquement viables. En accord avec les principes fondateurs de la chimie verte, cette approche vise à réduire les impacts environnementaux dès la source, en privilégiant la prévention plutôt que le traitement des déchets.

Cette étude a également été enrichie par l'analyse de technologies d'activation alternatives, telles que l'irradiation micro-ondes et l'ultrasonication, qui s'inscrivent pleinement dans cette démarche durable. À travers des exemples récents de synthèses organiques assistées par ces méthodes, nous avons illustré leur capacité à améliorer l'efficacité réactionnelle, à limiter l'usage de solvants toxiques et à réduire les consommations énergétiques. Ce chapitre met ainsi en évidence le potentiel croissant de la chimie verte comme levier de transformation des pratiques en chimie, tant sur le plan académique qu'industriel.

Références

- [1] Anastas, P. T., & Warner, J. C. (2000). Green chemistry: theory and practice. Oxford university press.
- [2] Horvath, I. T., & Anastas, P. T. (2007). Innovations and green chemistry. *Chemical reviews*, 107(6), 2169-2173.
- [3] Sheldon, R. A. (2000). Atom efficiency and catalysis in organic synthesis. *Pure and applied chemistry*, 72(7), 1233-1246.
- [4] Anastas, P. T., & Kirchhoff, M. M. (2002). Origins, current status, and future challenges of green chemistry. *Accounts of chemical research*, 35(9), 686-694.
- [5] Kappe, C. O. (2004). Controlled microwave heating in modern organic synthesis. *Angewandte Chemie International Edition*, 43(46), 6250-6284.
- [6] Menéndez, J. C. (2006). Microwave Assisted Organic Synthesis. *Synthesis*, 2006(01), 186-186.
- [7] Damera, T., Pagadala, R., Rana, S., & Jonnalagadda, S. B. (2023). A concise review of multicomponent reactions using novel heterogeneous catalysts under microwave irradiation. *Catalysts*, 13(7), 1034.
- [8] de la Hoz, A., Díaz-Ortiz, A., & Prieto, P. (2016). Microwave-assisted green organic synthesis.
- [9] Martina, K., Cravotto, G., & Varma, R. S. (2021). Impact of microwaves on organic synthesis and strategies toward flow processes and scaling up. *The Journal of Organic Chemistry*, 86(20), 13857-13872.

- [10] Priece, P., & Lopez-Sanchez, J. A. (2018). Advantages and limitations of microwave reactors: from chemical synthesis to the catalytic valorization of biobased chemicals. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 7(1), 3-21.
- [11] Goyal, H., Mehdad, A., Lobo, R. F., Stefanidis, G. D., & Vlachos, D. G. (2019). Scaleup of a single-mode microwave reactor. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 59(6), 2516-2523.
- [12] Kappe, C. O. (2006). The use of microwave irradiation in organic synthesis. From laboratory curiosity to standard practice in twenty years. *Chimia*, 60(6), 308-308.
- [13] Konrádová, D., Kozubíková, H., Doležal, K., & Pospíšil, J. (2017). Microwave-assisted synthesis of phenylpropanoids and coumarins: total synthesis of osthol. *European Journal of Organic Chemistry*, 2017(35), 5204-5213.
- [14] Bettanin, L., Botteselle, G. V., Godoi, M., & Braga, A. L. (2014). Green synthesis of 1,3-diynes from terminal acetylenes under solvent-free conditions. *Green Chemistry Letters and Reviews*, 7(2), 105-112.
- [15] Ozdincer, M., Dalmaz, A., Durmus, S., Dulger, G., & Kiliccioglu, I. (2024). Biological evaluation of benzothiazoles obtained by microwave-green synthesis. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 96(suppl 1), e20230423.
- [16] Hiremath, N. V., Anchi, A., Kalkhambkar, R. G., Rathod, M., Sindogi, K., Dalbanjan, N. P., & Kumar, S. P. (2025). Microwave-assisted, facile and green synthesis of aryl and heteroaryl sulfonyl fluorides in [BMIM][F] ionic liquid: Molecular docking and biological studies. *Journal of Molecular Liquids*, 128137.
- [17] Suslick, K. S. (1990). Sonochemistry. *science*, 247(4949), 1439-1445.
- [18] Okitsu, K., Cavalieri, F., Bhangu, S. K., Colombo, E., & Ashokkumar, M. (2018). *Sonochemical production of nanomaterials*. Springer International Publishing.
- [19] Shen, L., Pang, S., Zhong, M., Sun, Y., Qayum, A., Liu, Y., ... & Ren, X. (2023). A comprehensive review of ultrasonic assisted extraction (UAE) for bioactive components: Principles, advantages, equipment, and combined technologies. *Ultrasonics Sonochemistry*, 101, 106646.
- [20] Martínez, R. F., Cravotto, G., & Cintas, P. (2021). Organic sonochemistry: a chemist's timely perspective on mechanisms and reactivity. *The Journal of organic chemistry*, 86(20), 13833-13856.
- [21] Manickam, S., Boffito, D. C., Flores, E. M., Leveque, J. M., Pflieger, R., Pollet, B. G., & Ashokkumar, M. (2023). Ultrasonics and sonochemistry: Editors' perspective. *Ultrasonics Sonochemistry*, 99, 106540.
- [22] Chen, X., Li, S., Sun, S., & Sun, W. (2024). Ultrasound-assisted condensation cyclization reaction: fast synthesis of quinazolinones from o-aminobenzamides and aldehydes under ambient conditions. *Reaction Chemistry & Engineering*, 10(1), 22-26.
- [23] Behrouz, S., Navid Soltani Rad, M., Abdollahzadeh, M., & Amin Piltan, M. (2020). Ultrasound-Promoted Mild, and Efficient Protocol for Three-Component Synthesis of 2, 4, 5-Trisubstituted Imidazoles Using Urea and PPh₃ as the Sources of Nitrogen and Organocatalyst. *ChemistrySelect*, 5(25), 7467-7473.
- [24] Schiel, M. A., Domini, C. E., Chopra, A. B., & Silvestri, G. F. (2019). Synthesis and assessment of a novel ionic material for removing polycyclic aromatic hydrocarbons with ultrasound. *Arabian Journal of Chemistry*, 12(8), 4982-4988.
- [25] Yan, M., Kawamata, Y., & Baran, P. S. (2017). Synthetic organic electrochemical methods since 2000: on the verge of a renaissance. *Chemical Reviews*, 117(21), 13230-13319.
- [26] Moeller, K. D. (2000). Synthetic applications of anodic electrochemistry. *Tetrahedron*, 56(49), 9527-9554.
- [27] Yang, H., Shen, Y., Xiao, Z., Liu, C., Yuan, K., & Ding, Y. (2020). The direct trifluoromethylsilylation and cyanosilylation of aldehydes via an electrochemically induced intramolecular pathway. *Chemical Communications*, 56(16), 2435-2438.
- [28] Prier, C. K., Rankic, D. A., & MacMillan, D. W. (2013). Visible light photoredox catalysis with transition metal complexes: applications in organic synthesis. *Chemical reviews*, 113(7), 5322-5363.

- [29] Romero, N. A., & Nicewicz, D. A. (2016). Organic photoredox catalysis. *Chemical reviews*, 116(17), 10075-10166.
- [30] Das, A., Gouthaman, S., & Thomas, K. J. (2024). Photocatalysis as a green alternative toolkit for the construction of nitrogen-enriched heterocycles via the direct and indirect activation of alkynes/alkenes. *Green Chemistry*, 26(3), 1223-1280.
- [31] Hernández-Ruiz, R., Solas, M., Suárez-Pantiga, S., Pedrosa, M. R., & Sanz, R. (2025). γ -Terpinene: Biorenewable Reductant for the Molybdenum-Catalyzed Reduction of Sulfoxides, N-Oxides and Nitroarenes. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 367(9), e202401387.
- [32] Bornscheuer, U. T., Huisman, G. W., Kazlauskas, R. J., Lutz, S., Moore, J. C., & Robins, K. (2012). Engineering the third wave of biocatalysis. *Nature*, 485(7397), 185-194.
- [33] Fernandes, G. F., Kim, S. H., & Castagnolo, D. (2024). Harnessing biocatalysis as a green tool in antibiotic synthesis and discovery. *RSC advances*, 14(41), 30396-30410.

Chapitre 4 : Approches in silico : DFT, docking moléculaire et prédictions ADMET

I. Fondements théoriques de la DFT

La modélisation moléculaire est un outil incontournable pour étudier la structure et les propriétés des molécules (Schéma 4.1). Cependant, la complexité et la taille des systèmes étudiés, souvent composés de milliers d'atomes, rendent les calculs très exigeants en ressources informatiques. De plus, la nature des processus chimiques nécessite une grande précision dans la description des propriétés électroniques, ce qui justifie l'usage de méthodes quantiques avancées.

Parmi ces méthodes, la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) s'est imposée comme une technique de référence. Elle permet d'obtenir un bon compromis entre précision et coût de calcul, offrant une description fiable des propriétés électroniques et structurales, même pour des systèmes de taille modérée à importante. La DFT dépasse souvent les limites des méthodes *ab initio* classiques telles que Hartree-Fock, tout en restant plus accessible que d'autres approches plus coûteuses.

La mécanique moléculaire, basée sur des champs de force empiriques, permet quant à elle de simuler rapidement des systèmes très volumineux, mais avec une précision limitée pour les propriétés électroniques. C'est pourquoi les approches hybrides, combinant DFT pour la région d'intérêt avec des méthodes classiques pour le reste du système, sont devenues particulièrement populaires, offrant un équilibre entre exactitude et faisabilité numérique.

Ainsi, l'utilisation de la DFT et des méthodes hybrides constitue aujourd'hui une stratégie privilégiée pour étudier efficacement la structure et les comportements moléculaires complexes [1,2].

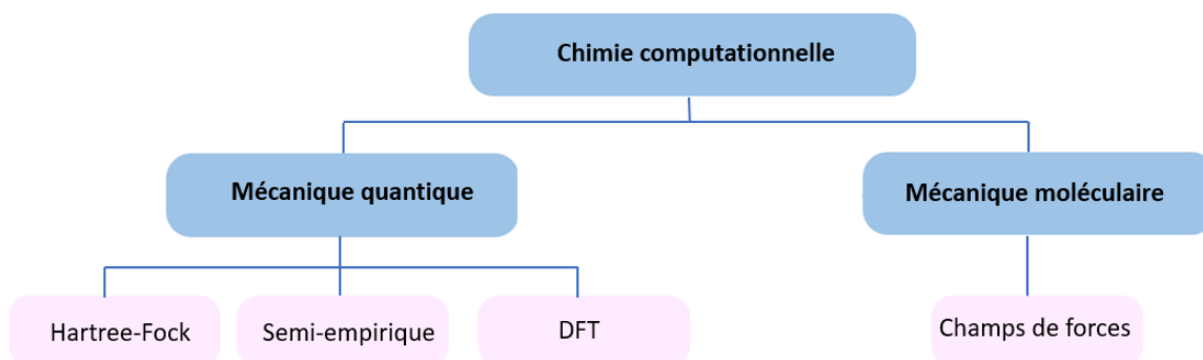


Schéma 4.1. Méthodes de chimie computationnelle

1. La mécanique moléculaire

La mécanique moléculaire est une méthode efficace pour modéliser les interactions atomiques au sein des molécules, en représentant les atomes comme des particules ponctuelles reliées par des ressorts symbolisant les liaisons chimiques. Elle s'appuie sur un champ de force, constitué d'équations et de

paramètres empiriques, permettant d'estimer l'énergie potentielle d'un système en fonction de sa géométrie et de ses charges partielles.

Moins coûteuse que les méthodes quantiques, la MM permet l'étude de systèmes de grande taille, comme les protéines ou les polymères. En revanche, elle ne peut pas décrire les phénomènes impliquant des ruptures ou formations de liaisons covalentes, les transferts d'électrons ou les états excités, qui nécessitent une approche quantique [3].

1.1. Le champ de force

En mécanique moléculaire, un champ de force est une fonction empirique qui permet d'estimer l'énergie potentielle d'un système à partir des interactions entre ses atomes. Il inclut des termes pour les déformations covalentes (élongation, angles, torsions) ainsi que pour les interactions non-liantes (van der Waals, électrostatiques, liaisons hydrogène).

Les paramètres sont ajustés à partir de données expérimentales ou théoriques, et chaque champ de force est conçu pour un type spécifique de système. Il est donc essentiel de choisir un modèle adapté et d'éviter de combiner des éléments issus de champs différents [4,5].

1.2. Champs de force utilisés en mécanique moléculaire

En mécanique moléculaire, les champs de force constituent des outils essentiels pour modéliser les interactions intra- et intermoléculaires. Ils peuvent être classés en fonction de la complexité des termes énergétiques utilisés, allant des approches harmoniques simples aux formulations plus élaborées intégrant des paramètres chimiques. Plusieurs champs de force ont été développés pour répondre à des besoins spécifiques selon les types de systèmes étudiés, qu'ils soient organiques, biologiques ou en solution. Parmi les plus couramment utilisés figurent ceux développés par Allinger (MM2, MM3, MM4) [6], Van Gunsteren (GROMOS) [7], Jorgensen (OPLS) [8], Karplus (CHARMM) [9], et Kollman (AMBER) [10], ainsi que des modèles plus spécialisés tels que SPASIBA [11] ou EMO [12]. Leur choix dépend généralement de la nature des molécules étudiées et des objectifs de la simulation, qu'il s'agisse d'optimisation de structures, d'étude de dynamique moléculaire ou de prédiction de propriétés physico-chimiques.

1.3. Minimisation de l'énergie

La mécanique moléculaire permet de réduire l'énergie d'un système pour stabiliser sa structure en éliminant les contacts défavorables. Cette minimisation aboutit généralement à un minimum local d'énergie proche de la configuration initiale. Les algorithmes utilisés s'appuient sur le calcul des gradients et procèdent par itérations successives pour trouver une configuration d'énergie plus basse [13].

2. Méthodes quantiques

Les méthodes quantiques visent à décrire les systèmes moléculaires à partir de la fonction d'onde, solution théorique de l'équation de Schrödinger non relativiste et stationnaire [14]. Cette équation met en relation l'hamiltonien du système, représentant son énergie totale, avec ses fonctions propres et valeurs propres selon l'expression : $H\Psi = E\Psi$

Cependant, une résolution exacte n'est possible que pour les systèmes les plus simples, comme l'atome d'hydrogène. Pour les molécules poly électroniques, des approximations sont nécessaires. L'approximation de Born-Oppenheimer [15] simplifie le problème en séparant le mouvement des noyaux et des électrons, ce qui facilite la résolution approchée de l'équation.

Bien que ces méthodes fournissent une description plus précise et fondamentale que la mécanique moléculaire, elles restent coûteuses en temps de calcul et sont donc généralement réservées à des systèmes de taille limitée ou à l'étude de phénomènes spécifiques nécessitant une modélisation quantique.

2.1. Méthodes semi empiriques

Les méthodes semi-empiriques sont des simplifications des méthodes ab initio qui utilisent des paramètres expérimentaux pour alléger les calculs et réduire leur durée. Elles reposent sur des approximations telles que la prise en compte explicite des seuls électrons de valence, un jeu limité de fonctions de base, et la réduction des intégrales complexes. Plusieurs variantes existent, dont AM1 et PM3 [16, 17], qui diffèrent par leurs paramètres et leur champ d'application. Ces méthodes offrent un compromis entre précision et rapidité pour l'étude de systèmes moléculaires de taille moyenne.

2.2. La méthode Hartree-Fock (HF)

La méthode de Hartree-Fock (HF) est l'une des plus connues : elle considère que chaque électron évolue dans un champ moyen généré par les autres, ce qui permet de simplifier les calculs. Les méthodes ab initio reposent uniquement sur les principes de la mécanique quantique, sans recours à des données expérimentales. Les équations associées sont résolues par une procédure itérative appelée Self-Consistent Field (SCF), qui ajuste progressivement les orbitales jusqu'à atteindre la convergence [18,19].

Pour gagner en précision, notamment en tenant compte des interactions entre électrons (corrélation électronique), des méthodes plus avancées dites post-Hartree-Fock ont été développées. Parmi les plus utilisées figurent la théorie de Møller-Plesset (MP2) [20], l'interaction de configurations (CI) et le couplage de clusters (CCSD). Ces approches fournissent des résultats plus proches de la réalité, mais nécessitent davantage de ressources de calcul. En résumé, les méthodes ab initio permettent une étude précise des propriétés électroniques des molécules, à condition d'adapter la méthode choisie au niveau de précision recherché.

2.3. Théorie de la fonctionnelle de la densité ou (DFT)

Selon la théorie de la fonctionnelle de la densité électronique, les propriétés d'un système quantique peuvent être entièrement décrites par la seule fonction densité électronique $\rho(x)$, plutôt que par la fonction d'onde $\Psi(x^n)$ à plusieurs variables. [21]

En particulier, l'énergie électronique totale du système peut s'exprimer sous la forme d'une fonctionnelle de la densité électronique :

$$E = E[\rho]$$

D'où l'énergie totale d'un système peut être exprimée comme une somme de différentes fonctionnelles de la densité électronique $\rho(x)$:

$$E = E[\rho(r)] = T[\rho] + E_{Ne}[\rho] + V_{ee}[\rho]$$

Où :

- $T[\rho]$ est la fonctionnelle d'énergie cinétique,
- $E_{Ne}[\rho]$ est la fonctionnelle d'énergie d'attraction électron-noyau, définie par :

$$E_{Ne}[\rho] = \int v(r) \rho(r) dr$$

- $V_{ee}[\rho]$ est la fonctionnelle d'énergie de répulsion électron-électron, elle-même décomposée en deux fonctionnelles :

$$V_{ee}[\rho] = J[\rho] + E_{xc}[\rho]$$

Avec :

- $J[\rho]$ la fonctionnelle coulombienne des interactions classiques électron-électron, donnée par :

$$J[\rho] = \frac{1}{2} \iint \rho(r_1) \rho(r_2) \frac{1}{r_{12}} dr_1 dr_2$$

- Et $E_{xc}[\rho]$ la fonctionnelle d'échange et de corrélation qui contient toutes les interactions électron-électron non classiques.

Comme le mentionne le texte, une fonctionnelle fait correspondre un nombre à une fonction, alors qu'une fonction fait correspondre un nombre à un nombre.

La théorie de la fonctionnelle de la densité électronique, telle qu'elle est utilisée aujourd'hui, repose sur un formalisme développé à partir des travaux fondateurs de Hohenberg et Kohn en 1964 [22]. Leurs résultats établissent que l'énergie de l'état fondamental d'un système quantique ne dépend que de sa densité électronique $\rho(r)$, et que cette énergie peut être exactement déterminée à partir de la densité électronique exacte [23].

Bien que ces théorèmes offrent un cadre théorique solide, leur mise en pratique pour des calculs précis soulève des défis. En particulier, la fonctionnelle exacte reliant l'énergie à la densité électronique, notée $E_{xc}[\rho]$, n'est pas connue. Pour contourner cette limitation, Kohn et Sham ont proposé en 1965 [24] une approche astucieuse. Ils considèrent un système fictif d'électrons non-interagissants ayant la même densité électronique que le système réel. Cela leur permet de calculer l'énergie cinétique $T_s[\rho]$ à partir

des spin-orbitales ϕ_i de ce système auxiliaire. L'énergie totale est alors décomposée en deux termes principaux : l'énergie coulombienne classique $J[\rho]$ et l'énergie d'échange-corrélation $E_{xc}[\rho]$. C'est sur la base de ce formalisme que la théorie de la fonctionnelle d'énergie s'écrit alors :

$$E[\rho] = T_s[\rho] + J[\rho] + \int v(r) \rho(r) dr + E_{xc}[\rho]$$

Le potentiel externe $v(r)$ joue un rôle essentiel dans la description du système, en représentant les interactions entre les électrons et les noyaux atomiques. De plus, l'énergie cinétique du système d'électrons non-interagissants, notée T_s , constitue un autre élément clé de la théorie.

La densité électronique $\rho(r)$ du système est construite à partir des spin-orbitales ϕ_i^σ , chacune associée à un spin σ , selon la formule :

$$\rho(r) = \sum_{i,\sigma} |\phi_i^\sigma(r)|^2$$

Le modèle de Kohn-Sham se concentre alors sur la résolution d'un ensemble d'équations couplées de la forme :

$$\hat{H}^{\text{eff}} |\phi_i\rangle = \varepsilon_i |\phi_i\rangle$$

Contrairement à une approche à électrons indépendants, l'énergie électronique totale E^{KS} ne se réduit pas à la somme des énergies des spin-orbitales occupées, mais inclut des termes supplémentaires selon l'expression :

$$E^{\text{KS}}[\rho] = \sum_i \varepsilon_i - J[\rho] + E_{xc}[\rho] - \int v_{xc}(r) \rho(r) dr$$

Le défi fondamental dans l'approche de Kohn-Sham (tout comme dans la théorie de la fonctionnelle de la densité en général) réside dans la détermination d'une bonne approximation de la fonctionnelle d'échange-corrélation E_{xc} . Bien que cette fonctionnelle soit en principe universelle, sa forme exacte demeure inconnue.

Ce qui est connu, cependant, c'est que cette fonctionnelle E_{xc} dépend du "trou d'échange-corrélation" $\rho_{xc}(r_1, r_2)$. Ce trou représente la région de déplétion électronique créée autour d'un électron par la présence d'un autre électron, en raison à la fois du principe d'exclusion de Pauli (pour les électrons de même spin) et de la répulsion coulombienne qui empêche deux électrons de se trouver au même endroit simultanément.

L'expression mathématique de cette fonctionnelle $E_{xc}[\rho]$ est donnée par l'équation :

$$E_{xc}[\rho] = \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r_1) \rho_{xc}(r_1, r_2)}{r_{12}} d^3r_1 d^3r_2$$

2.3.1. Les fonctionnelles d'échange-corrélation

Les fonctionnelles d'échange-corrélation sont importantes en DFT car elles décrivent comment les électrons interagissent entre eux. Elles comprennent deux parties : l'échange, qui vient du principe d'exclusion de Pauli, et la corrélation, qui reflète les mouvements liés des électrons. Il existe trois grands types d'approximations. La première, appelée LDA [24], utilise seulement la densité locale des électrons et donne de bons résultats pour la structure des molécules, mais est moins précise pour l'énergie. La deuxième, la GGA [25], prend en compte à la fois la densité locale et sa variation dans l'espace, ce qui améliore la précision des calculs. Enfin, les fonctionnelles hybrides combinent la DFT avec une partie d'échange calculée plus précisément selon la méthode Hartree-Fock, comme c'est le cas avec la fonctionnelle B3LYP, très utilisée en chimie [26].

2.3.2. La classification des bases

La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) repose sur l'expansion de la fonction d'onde électronique en une combinaison de fonctions de base. Le choix de ces bases est essentiel pour garantir la précision des calculs tout en maîtrisant leur coût informatique. Ces fonctions doivent décrire de façon fiable la distribution électronique autour des noyaux atomiques, tout en restant raisonnables en termes de ressources de calcul. Plusieurs types de bases ont été développés, chacune adaptée à différents besoins et systèmes. On distingue principalement les bases minimales, les bases split-valence, ainsi que les bases enrichies par des fonctions de polarisation ou diffuses [27].

- Bases minimales : Ces bases utilisent un nombre restreint de fonctions pour chaque atome, suffisant pour décrire l'état fondamental. Par exemple, la base STO-3G représente les orbitales par une combinaison de trois fonctions gaussiennes. La base 3-21G est une base split-valence simple, avec deux fonctions pour la couche de valence.
- Bases split-valence : Ces bases améliorent la flexibilité en utilisant plusieurs fonctions pour la couche de valence, permettant une meilleure description des liaisons chimiques. Les bases 6-31G et 6-311G en sont des exemples, offrant respectivement deux et trois fonctions pour les électrons de valence.
- Bases avec fonctions de polarisation : Elles ajoutent des fonctions d'ordre supérieur (comme des fonctions d ou p) pour mieux modéliser les déformations du nuage électronique lors de la formation des liaisons ou en présence de champs électriques externes. Par exemple, 6-31G(d) ou 6-311G(d,p).
- Bases avec fonctions diffuses : Ces bases intègrent des fonctions qui s'étendent plus loin de l'atome, ce qui est crucial pour décrire correctement les électrons faiblement liés, notamment dans les anions ou les états excités. Les bases telles que 6-31+G(d) ou 6-311++G(d,p) en sont des illustrations.

Le choix de la base dépend de la nature du système étudié et du compromis souhaité entre précision et temps de calcul. En général, les bases split-valence enrichies, comme 6-311G(d,p) ou 6-311++G(d,p), offrent un équilibre efficace entre ces deux critères et sont largement utilisées en DFT [28].

2.3.3. Descripteurs de réactivité chimique

La DFT ne se limite pas à l'analyse électronique ; elle permet également d'évaluer la réactivité chimique en fournissant des descripteurs globaux et locaux utiles à la compréhension des comportements moléculaires.

a. Descripteurs globaux :

Les descripteurs globaux de réactivité permettent d'évaluer la tendance générale d'une molécule à réagir avec d'autres espèces chimiques. Ces paramètres, calculés à partir des énergies des orbitales frontières (HOMO et LUMO), donnent des indications précieuses sur la stabilité, la réactivité et le caractère électrophile ou nucléophile des composés [29].

Potentiel chimique électronique (μ) :

Il est défini comme la dérivée de l'énergie totale d'un système par rapport au nombre d'électrons, à potentiel externe constant. Ce paramètre reflète la tendance d'un système à céder ou à capter des électrons, constituant ainsi un indicateur clé de sa réactivité électronique.

$$\mu = \frac{\partial E}{\partial N_{v(r)}} = -\chi$$
$$\mu = \frac{I+A}{2} = \frac{\varepsilon_{lumo} + \varepsilon_{homo}}{2} = -\chi$$

Dureté (η) :

Définie comme la dérivée seconde de l'énergie totale par rapport au nombre d'électrons, la dureté quantifie la résistance d'un système à la déformation de sa densité électronique. Un système dur est peu réactif, tandis qu'un système mou est plus susceptible d'interagir chimiquement.

$$\eta = \frac{\partial^2 E}{\partial N^2} v(r) = \frac{\partial \mu}{\partial N} = \frac{1}{s} = \frac{I-A}{2} = \frac{\varepsilon_{lumo} - \varepsilon_{homo}}{2}$$

Mollesse (S) :

Considérée comme l'inverse de la dureté, la mollesse caractérise la capacité d'un système à s'adapter aux variations de densité électronique.

$$S = \frac{1}{\eta}$$

Potentiel d'ionisation (I) :

Il correspond à l'énergie nécessaire pour extraire un électron d'une molécule. Ce paramètre renseigne sur la stabilité des électrons liés et, par extension, sur la résistance du système à l'oxydation.

$$I = -E_{\text{HOMO}}$$

Affinité électronique (A) :

Correspond à l'énergie libérée lorsqu'une molécule capture un électron. Ce descripteur reflète la capacité d'un composé à accepter un électron, indiquant ainsi son potentiel réactif en tant qu'accepteur.

$$A = -E_{\text{LUMO}}$$

Électronégativité de Mulliken (χ) :

Définie comme l'opposé du potentiel chimique (μ), elle quantifie la capacité d'un atome ou d'une molécule à attirer les électrons vers lui. Ce descripteur traduit ainsi la tendance relative à capter des électrons dans un système chimique.

$$\chi = \frac{I+A}{2}$$

Indice de nucléophilie (N) :

Il s'agit d'un indice empirique relatif qui mesure la capacité d'une espèce chimique à agir comme nucléophile, c'est-à-dire à donner des électrons au cours de réactions chimiques. Cet indice est calculé en comparaison avec le tétracyanoéthane (TCE), une molécule neutre reconnue pour sa forte électrophilie, servant ainsi de référence standard. L'indice permet ainsi d'évaluer la réactivité nucléophile relative des différentes espèces étudiées.

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

Indice d'électrophilie (ω) :

Ce descripteur quantifie la capacité d'une espèce chimique à attirer les électrons. Il reflète ainsi la propension d'un composé à se comporter comme un électrophile lors des réactions chimiques.

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta}$$

b. Descripteurs locaux :

Les propriétés chimiques et réactives d'une molécule ne dépendent pas uniquement de ses caractéristiques globales, mais aussi de la réactivité relative de ses différents sites. Les descripteurs locaux permettent donc d'analyser la réactivité à l'échelle locale au sein de la molécule [30].

Les fonctions de Fukui :

Elles représentent la variation de la densité électronique en un point r en accord avec la densité globale de la molécule.

- Quand il s'agit d'attaque nucléophile on a :

$$\text{soit } f^+(r) = \rho_{N_0+1}(r) - \rho_{N_0}(r)$$

- Quand il s'agit d'attaque électrophile, on a :

$$\text{soit } f^-(r) = \rho_{N_0}(r) - \rho_{N_0-1}(r)$$

Indice d'électrophilie locale

Le site le plus électrophile peut être facilement identifié par l'indice d'électrophilie locale ω_k , défini comme le produit de l'indice d'électrophilie globale ω et l'indice de Fukui électrophilique f_k^+ .

Avec :

$$\omega_k = \omega f_k^+$$

$$\sum \omega_k = \omega$$

Ces équations permettent de déterminer le site le plus électrophile dans une molécule donnée en se basant sur les indices d'électrophilie locale calculés pour chaque site.

Nucléophilie locale

La nucléophilie locale d'un site k est définie par l'indice de Fukui nucléophilique f_k^- associé à la mollesse locale ω_k définie par la relation : $\omega_k = \omega \cdot f_k^-$

Où ω est la mollesse globale de la molécule.

Cependant, la somme des nucléophilies locales ne correspond pas à l'électrophilie globale.

L'indice de nucléophilie locale :

$$N_{uk} = N_u f_k^-$$

Avec :

$$N_u = \sum N_{uk}$$

Où N_u est l'indice de nucléophilie globale, permet d'identifier le site le plus nucléophile.

2.3.4. Logiciels utilisés pour les calculs de théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)

Gaussian:

Gaussian est un logiciel de chimie computationnelle développé par Gaussian, Inc., une entreprise fondée en 1970 par John Pople, lauréat du prix Nobel de chimie. Gaussian est l'un des logiciels les plus largement utilisés pour les calculs de structure électronique dans la communauté de la chimie computationnelle. Il propose un vaste éventail de fonctionnelles de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), allant des fonctionnelles standard comme B3LYP aux fonctionnelles plus récentes et performantes comme M06 et wB97X-D. Grâce à cette large gamme de méthodes DFT, Gaussian peut traiter une grande variété de systèmes chimiques, des molécules isolées aux solides périodiques. Le logiciel dispose également de nombreuses fonctionnalités avancées, telles que l'optimisation de géométrie, le calcul de fréquences vibrationnelles et l'analyse de la réactivité chimique. La puissance de calcul et la flexibilité de Gaussian en font un outil incontournable pour les chimistes computationnels, leur permettant d'étudier en détail les propriétés électroniques, structurales et thermodynamiques d'une grande diversité de systèmes moléculaires et matériaux. Depuis sa création, Gaussian a fait l'objet de nombreuses mises à jour et améliorations, suivant les avancées de la chimie théorique et computationnelle. Il demeure l'un des logiciels de référence pour la modélisation et la simulation des propriétés chimiques à l'échelle moléculaire [26,31,32].

VASP (Vienna Ab-initio Simulation Package) :

VASP (Vienna Ab initio Simulation Package) est un logiciel de chimie computationnelle développé en 1991 à l'Université de Vienne en Autriche. VASP se démarque comme l'un des outils les plus performants et efficaces pour les calculs de théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) appliqués aux solides et aux surfaces. Il utilise une base d'ondes planes et des pseudopotentiels pour décrire de manière précise la structure électronique des systèmes étudiés. Grâce à cette approche, VASP est particulièrement adapté à l'étude des propriétés des matériaux à l'échelle atomique, telles que les énergies de liaison, les structures cristallines et les propriétés électroniques. Le logiciel est largement utilisé et apprécié par la communauté des physiciens et des chimistes des matériaux. VASP se distingue par sa robustesse, sa fiabilité et ses performances élevées, même pour le traitement de systèmes de grande taille. Son interface utilisateur conviviale et ses nombreux outils d'analyse facilitent son utilisation par les chercheurs. Depuis son développement initial en 1991, VASP a fait l'objet de nombreuses améliorations et extensions, en phase avec les avancées de la DFT et des ressources de calcul. Il demeure l'un des logiciels de référence pour la modélisation et la simulation ab initio des propriétés des matériaux [33].

TURBOMOLE

TURBOMOLE a été développé en 1983 par le groupe de recherche du Professeur Reinhart Ahlrichs à l'Université de Karlsruhe en Allemagne. Depuis lors, ce logiciel de chimie computationnelle s'est démarqué comme l'un des plus performants et polyvalents pour les calculs basés sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT).

Grâce à son implémentation optimisée des algorithmes DFT, TURBOMOLE peut traiter efficacement des molécules et systèmes périodiques de grande taille. Le logiciel offre en outre une large gamme de modules permettant différents types de calculs DFT, de l'optimisation de géométrie aux fréquences vibrationnelles. Son interface intuitive et ses outils de visualisation intégrés facilitent l'utilisation et l'analyse des résultats. TURBOMOLE bénéficie également d'un excellent support et d'une documentation détaillée, atouts appréciés par la communauté. Dans l'ensemble, ces caractéristiques font de TURBOMOLE, développé depuis plus de 35 ans, un outil de référence pour la chimie computationnelle basée sur la DFT, conjuguant performances, polyvalence et facilité d'utilisation [34].

3. Les méthodes hybrides

Les méthodes hybrides sont conçues pour combiner différents niveaux théoriques afin de trouver un bon compromis entre précision et coût de calcul. Par exemple, la méthode QM/MM permet de modéliser une partie du système avec la mécanique quantique (zone active) et le reste avec la mécanique moléculaire, ce qui est très utile pour étudier de grandes biomolécules [35]. La DFT-D associe la théorie de la fonctionnelle de la densité à des corrections empiriques, ce qui améliore la description des interactions de dispersion, souvent négligées dans la DFT classique [36]. La méthode ONIOM, quant à elle, divise le système en plusieurs couches traitées à différents niveaux (quantique ou classique), ce qui la rend adaptée à l'étude de systèmes complexes comme les enzymes ou les catalyseurs [37]. Enfin, la

combinaison DFT/TD-DFT permet d'étudier à la fois les propriétés électroniques à l'état fondamental et les réponses du système à des excitations lumineuses, ce qui est particulièrement utile en photochimie [38]. Ces approches offrent une grande souplesse, permettant de modéliser avec efficacité des systèmes de plus en plus complexes.

II. Principes du docking moléculaire

Le docking moléculaire a été introduit pour la première fois en 1975 par C. Levinthal dans le but d'étudier les interactions entre l'hémoglobine et les fibres tubulaires impliquées dans la formation des globules rouges falciformes, caractéristiques de la drépanocytose [39]. Depuis, cette méthode s'est imposée comme un outil fondamental en chimie médicinale et en biologie structurale pour modéliser les interactions entre deux entités moléculaires, généralement un ligand et sa cible biologique. Elle permet notamment de prédire la conformation du complexe le plus stable à l'échelle moléculaire.

Le docking moléculaire est utilisé dans divers contextes, notamment pour explorer les modes de liaison entre un ligand et une cible, identifier de nouvelles cibles potentielles (docking inverse), ou encore réaliser un criblage virtuel à haut débit de candidats ligands [40]. Il repose généralement sur deux étapes essentielles : une phase de recherche conformationnelle, visant à générer différentes orientations et conformations du ligand dans le site de liaison, et une phase de scoring, destinée à évaluer et classer ces poses en fonction de leur stabilité ou affinité prédite [41]. En biologie structurale, comprendre le lien entre la structure tridimensionnelle d'une biomolécule et sa fonction biologique est un enjeu majeur, tant du point de vue fondamental (élucidation des mécanismes moléculaires) que de l'application thérapeutique (développement d'inhibiteurs spécifiques) [42]. La disponibilité croissante de structures expérimentales de protéines, notamment issues de la cristallographie aux rayons X et de la résonance magnétique nucléaire (RMN), a favorisé le développement d'outils intégrant ces données pour le docking moléculaire.

Dans ce contexte, la Protein Data Bank (PDB) constitue la base de données de référence en biologie structurale. Elle regroupe des milliers de structures macromoléculaires accessibles au public, et représente une ressource essentielle pour l'étude des complexes biomoléculaires et l'application des méthodes de docking [43].

1. Définition

Les interactions entre protéines, ainsi qu'entre protéines et ligands, jouent un rôle central dans l'organisation et le fonctionnement des systèmes biologiques. Elles interviennent dans la régulation des processus cellulaires, la transmission des signaux et la catalyse de réactions biochimiques. Comprendre ces interactions est donc essentiel pour décrypter les mécanismes moléculaires impliqués dans de nombreuses fonctions biologiques.

Le docking moléculaire, approche in silico, permet justement d'analyser et de prédire ces mécanismes d'interaction entre biomolécules, en particulier entre un ligand et sa cible, afin d'explorer leur affinité et leur mode de liaison [44].

2. Etapes typiques du Docking moléculaire

Ce processus comporte quatre étapes clés (illustrées à la figure 4.1) :

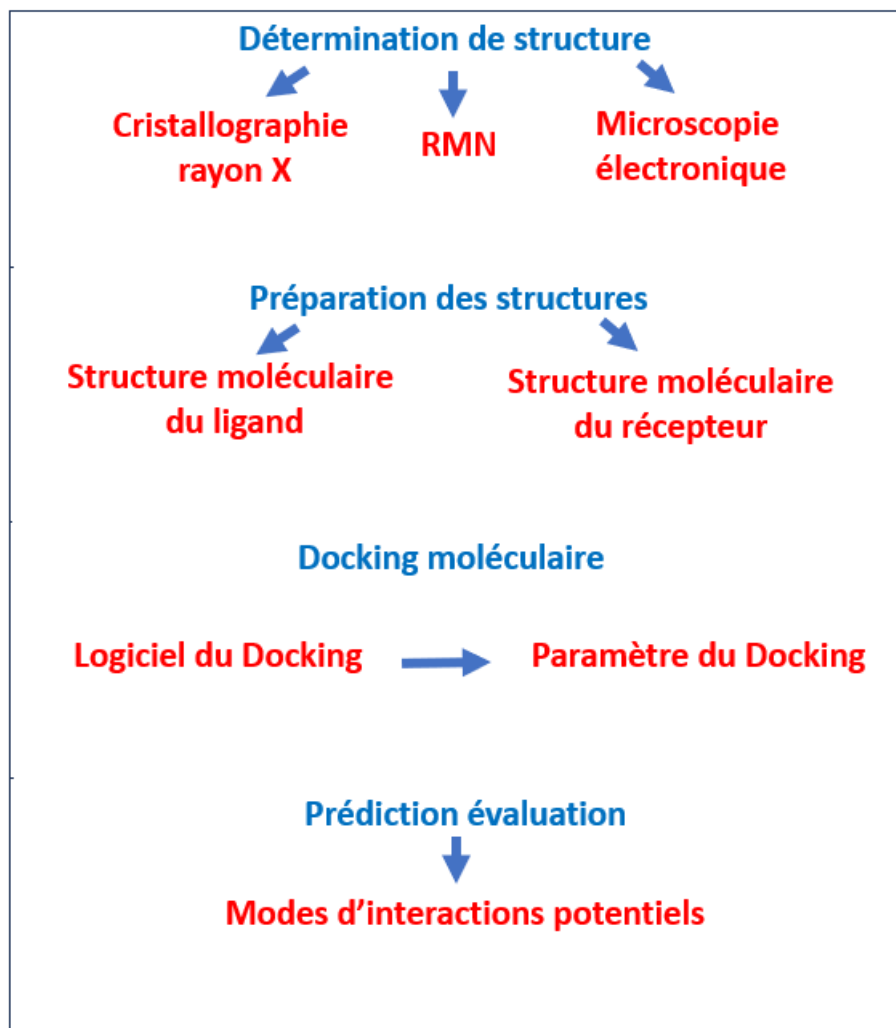


Figure 4.1. Étapes typiques d'un docking

2.1. Détermination des structures

La première étape du docking moléculaire repose sur l'obtention des structures 3D du ligand et de sa cible, généralement une protéine. Ces structures sont principalement déterminées par des méthodes expérimentales telles que la cristallographie aux rayons X, la résonance magnétique nucléaire (RMN) ou encore la cryo-microscopie électronique [45]. Ces techniques permettent de visualiser l'organisation atomique des biomolécules avec une grande précision.

La plupart des structures disponibles sont accessibles via la base de données publique Protein Data Bank (PDB), qui constitue une ressource centrale pour les études de modélisation [43]. Lorsqu'aucune

structure expérimentale n'est disponible pour la protéine d'intérêt, des approches de modélisation comparative (ou homologie) peuvent être utilisées pour prédire sa conformation 3D à partir de protéines homologues connues [46].

2.2. Préparation des structures

Avant de réaliser un docking moléculaire, il est essentiel de préparer correctement la structure du récepteur. Même si ces structures sont souvent disponibles dans des bases de données, elles nécessitent généralement un traitement préalable avant d'être utilisées en simulation.

Cette préparation inclut notamment le nettoyage de la structure : retrait des molécules d'eau si nécessaire, ajout des atomes d'hydrogène manquants, correction des chaînes latérales ou résidus incomplets, ajustement de l'état de protonation, et vérification de l'absence de conflits stériques, en particulier autour du site actif. Le site de liaison du ligand est ensuite identifié à partir de données expérimentales (RMN, cristallographie) ou par prédiction. Une structure bien préparée est indispensable pour garantir des résultats fiables, car elle conditionne la qualité des interactions prédites entre le ligand et sa cible.

2.3. Docking moléculaire

La troisième étape du docking consiste à prédire l'orientation du ligand sur le récepteur pour former un complexe stable. Cette phase implique la recherche des configurations possibles du complexe, un processus complexe qui dépend de la flexibilité des molécules.

Trois approches principales existent :

- Docking rigide, où ligand et récepteur sont fixes,
- Docking semi-flexible, avec un ligand flexible et un récepteur rigide,
- Docking flexible, où les deux molécules peuvent adopter différentes conformations.

Pour explorer cet espace conformationnel, plusieurs algorithmes sont utilisés, basés sur des méthodes combinatoires, stochastiques ou déterministes. Cette étape est cruciale pour identifier les modes de liaison les plus probables et joue un rôle majeur dans la conception rationnelle de molécules actives [46,47].

2.4. Le processus de docking

Dans l'étude des systèmes biologiques, le docking moléculaire est un outil essentiel pour modéliser les interactions entre biomolécules. Deux types principaux de docking sont couramment utilisés selon la nature des partenaires impliqués : le docking ligand-protéine et le docking protéine-protéine.

2.4.1. Le Docking Ligand- Protéine

Le docking ligand-protéine a pour objectif de prédire la manière dont une petite molécule (ligand) se fixe au sein du site actif d'une protéine cible [48]. Ce processus repose sur la complémentarité structurale et chimique entre les deux partenaires, souvent comparée à une clé s'insérant dans une serrure (Figure 4.2). Il permet d'estimer la géométrie du complexe formé, d'identifier les interactions stabilisantes, et d'évaluer l'affinité de liaison. La capacité d'un ligand à se lier de façon sélective et efficace à une protéine détermine largement son potentiel biologique et thérapeutique. Comprendre ces interactions à l'échelle atomique est donc fondamental pour le design rationnel de nouveaux composés bioactifs. En pharmacologie, cette approche constitue un outil stratégique pour orienter le développement de médicaments ciblant spécifiquement des protéines impliquées dans des processus pathologiques, tout en réduisant les effets hors cible.

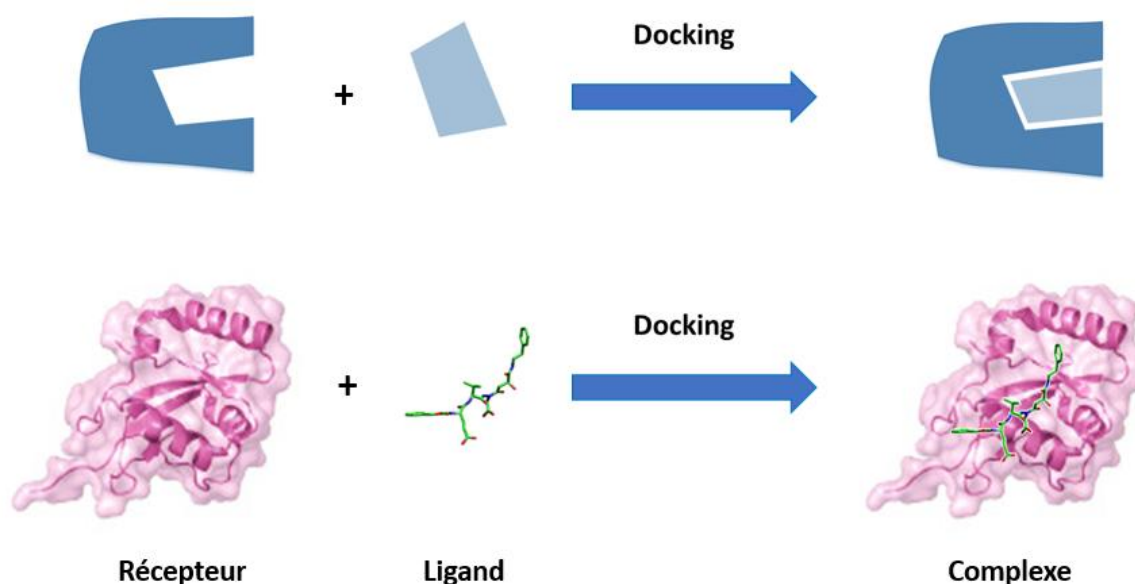


Figure 4.2. Le Docking ligand protéine

2.4.2. Le Docking protéine- protéine

Le docking protéine-protéine constitue une autre approche majeure dans l'étude des interactions moléculaires en biologie [49]. Contrairement au docking ligand-protéine, ici ce sont deux macromolécules, souvent de taille comparable, qui interagissent entre elles. Dans ce type de docking, l'interaction ne repose pas sur l'insertion d'un ligand dans une cavité, mais plutôt sur la reconnaissance entre deux surfaces complémentaires, souvent planes et étendues. Les régions d'interaction sont généralement plus larges, rendant l'analyse plus complexe (Figure 4.3).

Le docking protéine-protéine vise à prédire et analyser les interfaces d'interaction entre protéines, dans le but de mieux comprendre leur rôle biologique ou d'identifier des points d'intervention thérapeutique indirecte. Cela permet notamment de modéliser des complexes protéiques, d'étudier des voies de

signalisation ou encore de cibler des interactions critiques impliquées dans certaines pathologies. La spécificité de ces interactions impose le recours à des outils de modélisation différents de ceux utilisés pour le docking ligand-protéine, car la flexibilité, la taille des interfaces et les ajustements structuraux sont généralement plus complexes à traiter.

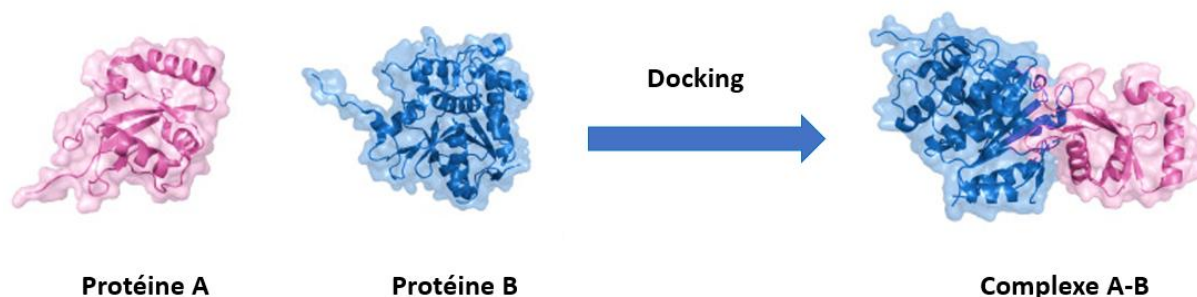


Figure 4.3. Le Docking protéine- protéine

2.5. Principe du Docking

La quatrième et dernière étape du processus de docking moléculaire consiste à simuler l'interaction entre le ligand et sa cible par une approche en deux temps : le positionnement et l'évaluation (Figure 4. 4).

Dans un premier temps, appelé phase de positionnement, le logiciel explore l'espace conformationnel pour générer différentes poses du ligand, c'est-à-dire ses orientations, positions et conformations possibles au sein du site actif de la protéine. Cette exploration repose sur des algorithmes de recherche capables d'échantillonner efficacement les arrangements géométriques compatibles avec le site de liaison.

Dans un second temps, la phase d'évaluation (ou scoring) permet d'évaluer l'affinité de chaque pose générée en estimant la stabilité du complexe formé. Pour cela, des fonctions de score sont utilisées, intégrant des critères physico-chimiques tels que les interactions hydrogène, les forces de Van der Waals, les interactions électrostatiques ou encore la désolvatation. L'objectif est de hiérarchiser les poses selon leur probabilité de représenter l'état lié le plus favorable du complexe ligand-récepteur.

Ce processus en deux temps positionnement puis évaluation est central dans le docking moléculaire et constitue une base méthodologique incontournable en conception assistée par ordinateur. Il permet d'identifier rapidement les candidats ligands les plus prometteurs pour une cible donnée, accélérant ainsi les premières étapes du développement de nouveaux agents thérapeutiques.

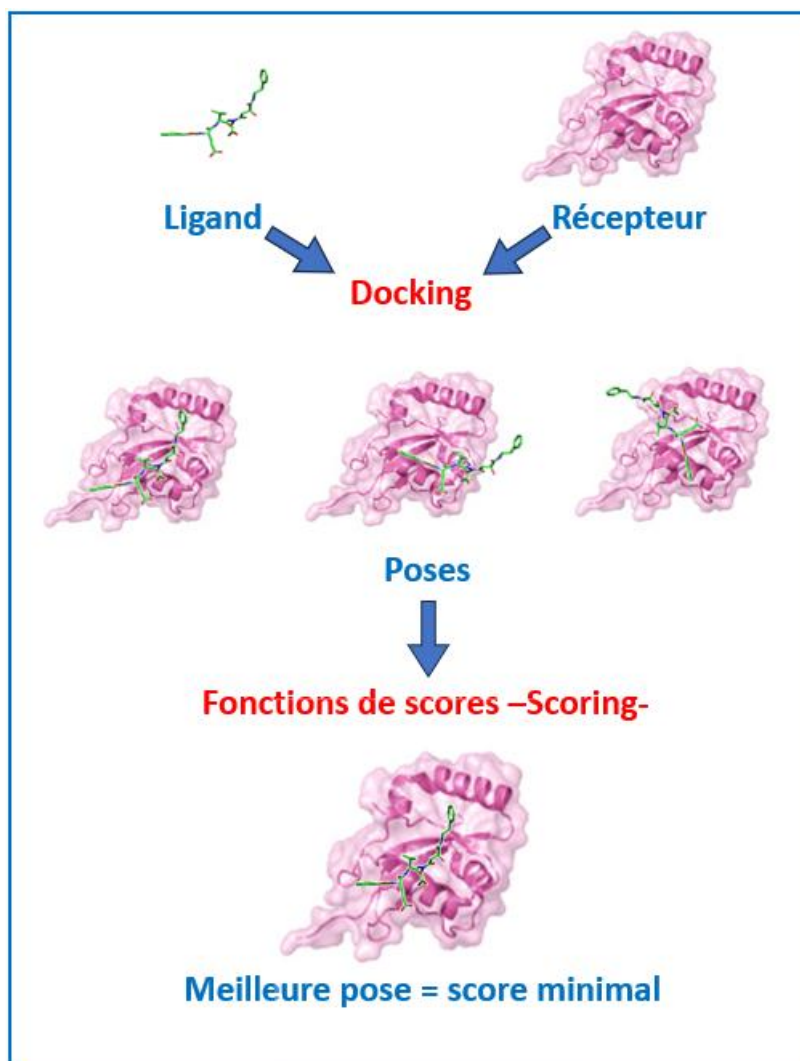


Figure 4.4. Principe général d'un programme de docking

3. Algorithmes de recherche

Les différentes approches algorithmiques utilisées pour modéliser la flexibilité du ligand dans le cadre du docking moléculaire peuvent être classées en trois grandes catégories :

3.1. Approche combinatoire

Parmi les stratégies employées pour prendre en compte la flexibilité du ligand lors du docking moléculaire, l'approche dite de "construction incrémentale" est l'une des plus répandues. Elle repose sur une décomposition du ligand en fragments : certains sont considérés comme rigides, d'autres comme flexibles. Dans un premier temps, le fragment rigide principal souvent appelé "ancree" est placé dans le site actif du récepteur, en se basant sur des critères d'interactions chimiques favorables et de complémentarité géométrique [50].

Une fois cette base rigide positionnée, les segments flexibles du ligand sont ensuite reconstruits progressivement. Pour chaque ajout, les différents angles de torsion sont systématiquement explorés, ce

qui permet d'échantillonner l'espace conformationnel de manière exhaustive mais contrôlée [51]. Ce type d'approche permet de restreindre efficacement l'espace de recherche, en optimisant d'abord l'arrangement du cœur rigide, avant d'introduire progressivement les degrés de liberté associés aux chaînes flexibles. Des logiciels comme DOCK [52] et FlexX [53] utilisent ce principe avec de bons résultats.

3.2. Approche stochastique

Les approches stochastiques représentent une stratégie alternative pour intégrer la flexibilité du ligand lors du docking moléculaire. Contrairement aux méthodes systématiques, elles reposent sur l'introduction de modifications aléatoires dans la conformation tridimensionnelle du ligand, en modifiant par exemple un angle de torsion, une orientation ou une position [54].

L'un des algorithmes les plus utilisés dans ce cadre est la méthode de Monte Carlo. Cette technique consiste à générer aléatoirement des changements structuraux du ligand (translations, rotations, torsions), suivis d'une évaluation énergétique de la nouvelle conformation. Une fois l'énergie calculée, un critère d'acceptation est appliqué : si la nouvelle conformation est jugée plus favorable ou acceptable selon une certaine probabilité, elle est retenue, sinon elle est rejetée. Ce processus est ensuite répété de manière itérative jusqu'à atteindre un nombre prédéfini de solutions [54].

L'intérêt principal de cette méthode est sa capacité à franchir des barrières énergétiques importantes sur la surface d'énergie potentielle, ce qui lui permet d'échantillonner efficacement des configurations qui seraient difficiles à atteindre par des approches plus déterministes ou continues, comme la dynamique moléculaire [55]. Cependant, un inconvénient notable réside dans l'absence de garantie de convergence vers une solution optimale. Pour pallier cette limite, il est souvent nécessaire d'effectuer plusieurs simulations indépendantes afin d'augmenter la probabilité d'échantillonner la conformation correcte.

3.3. Approche déterministe

Les méthodes déterministes explorent l'espace conformationnel du ligand de manière systématique, sans recourir au hasard. Elles sont plus simples à mettre en œuvre mais ont l'inconvénient de rester souvent bloquées dans des configurations peu optimales, appelées minima locaux [56]. La dynamique moléculaire est l'exemple le plus connu de ces méthodes. Elle simule le mouvement des atomes au cours du temps pour étudier le comportement du complexe ligand-récepteur. Cette approche fournit des informations très détaillées, mais elle demande beaucoup de temps de calcul et n'explore pas toujours efficacement toutes les conformations possibles. C'est pourquoi la dynamique moléculaire est rarement utilisée seule pour le docking. Elle est plutôt réservée à des étapes complémentaires, comme l'optimisation ou la validation de complexes déjà obtenus.

4. Fonctions de score

Dans le docking moléculaire, les fonctions de score estiment rapidement l'affinité entre un ligand et sa protéine cible (Figure 4.5).

Ces fonctions attribuent un score numérique à chaque pose, facilitant :

- L'identification de la conformation la plus stable,
- La sélection des ligands les plus susceptibles de se fixer efficacement au site actif,
- Le classement des composés d'une bibliothèque en fonction de leur affinité prévisible [57].

Le score agit comme une approximation de l'énergie libre de liaison du complexe, exprimée selon l'équation thermodynamique :

$$\Delta G = \Delta G \text{ complexe} - \Delta G \text{ ligand} - \Delta G \text{ protéine}$$

Il est important de noter que ce score ne reflète pas directement l'activité biologique du ligand, mais seulement son potentiel de fixation à la cible. Combinées au docking, ces fonctions de scoring sont largement utilisées pour l'identification de têtes de série et l'optimisation de candidats médicaments, notamment à travers l'analyse des relations structure-activité (SAR) [58,59].

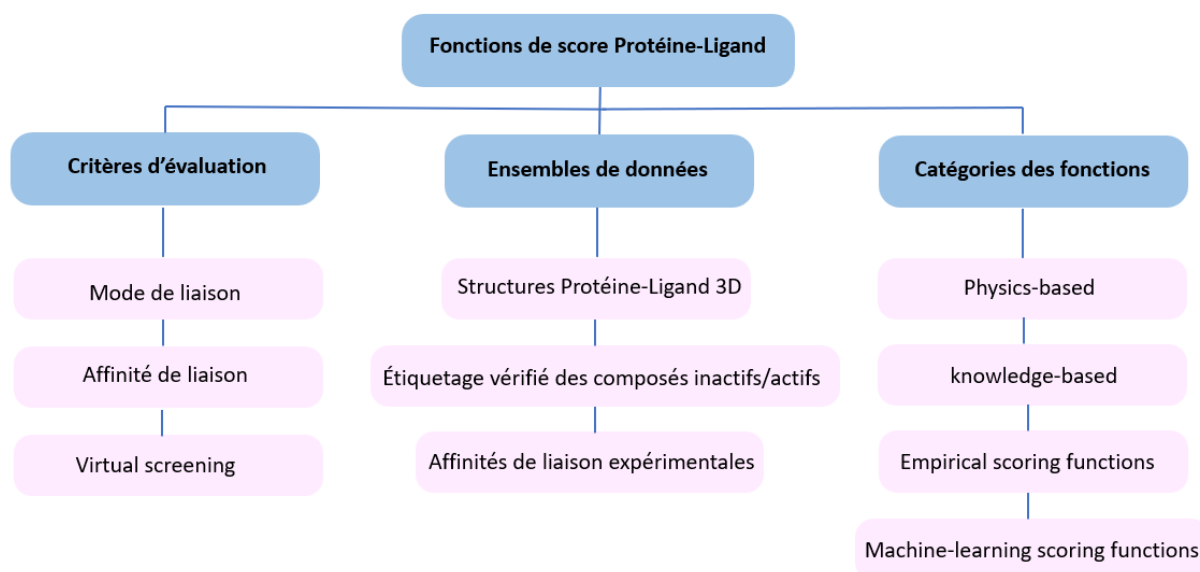


Figure 4.5. Schéma des fonctions de score protéine-ligand

4.1. Classification

Les fonctions de score développées pour estimer l'affinité ligand-protéine se répartissent en quatre grandes classes :

- Les méthodes basées sur les champs de force,
- Les potentiels statistiques fondés sur les connaissances,

- Les fonctions de score empiriques,
- Les approches issues de l'apprentissage automatique.

Chacune présente ses propres avantages et limites, et continue d'être optimisée depuis les années 1990 pour améliorer précision et fiabilité [60].

4.1.1. Physics-based methods

Les fonctions de score de type physique s'appuient sur des principes de mécanique moléculaire pour modéliser les interactions entre ligand et protéine. Elles prennent en compte des termes comme les forces de van der Waals, les interactions électrostatiques ou les effets de solvation, parfois dérivés de calculs *ab initio* ou de données expérimentales. Bien qu'elles offrent une description détaillée, leur mise en œuvre reste coûteuse en ressources, ce qui impose souvent des approximations, notamment pour les contributions entropiques ou solvatées. Ces approches sont intégrées dans des outils tels que GoldScore, DOCK ou les premières versions d'AutoDock [61–63].

4.1.2. knowledge-based scoring functions

Ces méthodes utilisent des données issues de structures expérimentales de complexes protéine-ligand. En analysant la fréquence des interactions observées (par exemple entre certaines paires d'atomes), on en déduit des potentiels statistiques, souvent via l'application de la loi de Boltzmann inverse. Cela permet d'estimer l'affinité de liaison sans recourir à des calculs physiques complexes. Ce type d'approche est utilisé dans des outils comme DrugScore, ITScore ou PMF [64].

4.1.3. Empirical scoring functions

Les fonctions de score empiriques estiment l'affinité de liaison entre un ligand et une protéine en combinant plusieurs termes physico-chimiques simples tels que les liaisons hydrogène, les interactions hydrophobes, les forces de van der Waals ou encore la désolvation. Chaque terme est pondéré selon son importance, déterminée par ajustement à partir de données expérimentales, souvent par régression statistique.

Ce type d'approche constitue un compromis entre les modèles purement physiques et les méthodes statistiques, combinant interprétabilité, rapidité de calcul et pertinence biologique. C'est pourquoi elles sont largement utilisées dans les logiciels de docking modernes. Par exemple, le logiciel Glide [65] (intégré à la suite Schrödinger/Maestro) repose sur une fonction empirique appelée GlideScore, qui combine plusieurs de ces termes pour évaluer la qualité des poses générées. Selon le niveau de précision requis, GlideScore peut être appliqué en mode Standard Precision (SP) pour le criblage rapide, ou Extra Precision (XP) pour une meilleure discrimination des ligands.

4.1.4. Machine-learning scoring functions

Les fonctions de score basées sur l'apprentissage automatique (ML) s'appuient sur des algorithmes qui apprennent à partir de données pour prédire l'affinité de liaison entre protéines et ligands [66]. Contrairement aux méthodes classiques, elles peuvent détecter des relations complexes sans formules fixes. Parmi les techniques courantes, on trouve les Support Vector Machines (SVM) [67], les Random Forests (RF) [68], et les Deep Neural Networks (DNN) [69]. Cette flexibilité permet souvent d'obtenir des prédictions plus précises.

4.2. Ensembles de données

L'évaluation et le développement des méthodes de docking reposent sur des ensembles de données fiables, associant structures tridimensionnelles et mesures expérimentales. Les bases de données peuvent être regroupées selon les types d'informations qu'elles fournissent.

4.2.1. Structures protéine-ligand 3D

L'ensemble PDBbind constitue la référence pour les complexes protéine-ligand avec valeurs d'affinité expérimentale. Il comprend un ensemble général, un sous-ensemble de haute qualité, et un ensemble de base (CASF) destiné à l'évaluation comparative des fonctions de score [70,71].

4.2.2. Données actives/inactives pour le criblage virtuel

Les ensembles DUD [72] et DUD-E [73] permettent l'évaluation du criblage virtuel en opposant des composés actifs à des leurres physico-chimiquement similaires. Leur principal inconvénient réside dans l'absence de validation expérimentale des leurres, qui peut introduire des faux négatifs. MUV [74], quant à lui, propose des composés inactifs expérimentalement confirmés, ce qui améliore la rigueur des évaluations, bien qu'il soit davantage adapté aux approches basées sur les ligands. Enfin, LIT-PCBA [75] constitue une base récente intégrant uniquement des données homogènes issues d'essais dose-réponse. Elle se distingue par l'élimination rigoureuse des faux positifs, bien que plus de la moitié des cibles proviennent de tests phénotypiques, limitant son usage pour le docking structure-based.

4.2.3. Données d'affinité de liaison expérimentale

Les bases BindingDB et ChEMBL [76,77] regroupent des millions de données d'affinité entre ligands et protéines cibles, souvent sans structure cristallographique associée. Elles sont donc précieuses pour les approches basées sur les ligands ou les séquences, et peuvent servir de compléments pour l'entraînement ou la validation de modèles prédictifs.

4.3. Critères d'évaluation

4.3.1. Mode de liaison

Les algorithmes de docking génèrent généralement plusieurs conformations potentielles (ou "poses"), parmi lesquelles il convient d'identifier celle qui se rapproche le plus de la réalité expérimentale. Le critère le plus couramment utilisé pour évaluer la qualité des poses prédites est l'écart quadratique

moyen (RMSD) entre la pose calculée et la conformation expérimentale. Une pose est considérée comme correctement prédite si le RMSD est inférieur ou égal à 2 Å [78]. Cette métrique, simple et robuste, s'est imposée comme un standard dans le domaine.

4.3.2. Affinité de liaison

La prédiction de l'affinité de liaison cherche à estimer la force d'interaction entre une protéine et un ligand. Certaines méthodes de scoring ne donnent pas toujours des valeurs directement comparables aux données expérimentales. Pour vérifier la qualité des prédictions, on utilise souvent le coefficient de corrélation de Pearson, qui mesure la relation linéaire entre les valeurs calculées et expérimentales [60]. Si la relation n'est pas linéaire, le coefficient de Spearman est utilisé, car il compare les classements des valeurs plutôt que les valeurs elles-mêmes [79].

4.3.3. Virtual screening

Le criblage virtuel sert à trouver les molécules actives dans une grande liste de composés. Pour savoir si ça marche bien, on utilise des mesures comme le facteur d'enrichissement (EF), l'aire sous la courbe (AUC) et la courbe ROC [80]. Le test CASF vérifie la qualité des méthodes de scoring et de classement [60]. Comme CASF a peu de composés inactifs, le test LIT-PCBA est mieux pour voir si on trouve bien les vraies molécules actives [75].

De 2015 à 2019, la compétition Grand Challenge Drug Design Data Resource (D3R) a comparé des méthodes pour prédire la position des molécules (pose) et leur force d'interaction (affinité), avec des mesures comme le RMSD et les corrélations de rang [78]. En 2022, le projet CACHE a organisé des défis pour aider à améliorer ces méthodes sur des cas réels [81].

5. Les différentes interactions

Les interactions entre ligands et récepteurs sont fondamentales dans de nombreux processus biologiques tels que la signalisation cellulaire, la catalyse enzymatique ou la régulation génétique [82]. Elles reposent principalement sur des forces non covalentes variées qui assurent la reconnaissance spécifique et la stabilisation des complexes.

Parmi ces interactions, on trouve :

- **Interactions électrostatiques** : liaisons entre groupes chargés ou polaires, incluant ions et liaisons hydrogène, qui orientent et stabilisent les complexes.
- **Liaisons hydrogène** : interactions directionnelles entre donneurs (OH, NH) et accepteurs (O, N), essentielles à la reconnaissance moléculaire.
- **Interactions de van der Waals** : forces faibles dues aux fluctuations électroniques, mais cumulatives et importantes pour la stabilité.

- **Interactions hydrophobes** : rapprochement de groupes apolaires provoquant une réorganisation de l'eau et un gain entropique favorisant la liaison.
- **Interactions π - π et cation- π** : interactions spécifiques entre systèmes aromatiques ou entre cations et aromatiques, qui contribuent à l'orientation précise du ligand.
- **Interactions de coordination** : formation de liaisons entre atomes donneurs du ligand (N, O, S) et ions métalliques du site de liaison.
- **Interactions métal-ligand** : interactions ciblées avec des ions métalliques présents dans le site actif, notamment avec des groupes carbonyle ou thiol.
- **Interactions stériques** : complémentarité géométrique entre ligand et site, qui détermine les orientations possibles et la reconnaissance.
- **Effets entropiques** : changements conformationnels et de solvation induite par la liaison qui influencent l'affinité via les variations d'enthalpie et d'entropie.
- **Interactions covalentes** : dans certains cas, des liaisons covalentes irréversibles se forment entre ligand et résidus du récepteur, comme pour certains médicaments spécifiques.

Une compréhension globale de ces interactions [83,84] est indispensable pour élucider les mécanismes biologiques sous-jacents et pour concevoir rationnellement de nouveaux agents thérapeutiques ciblés.

6. Les logiciels de docking utilisés

6.1. AutoDock/AutoDock Vina

AutoDock est une suite open-source développée par The Scripps Research Institute, destinée à prédire la structure et l'affinité de liaison entre petites molécules et macromolécules. Lancé initialement en 1998 par l'équipe de Peter Kollman (Université de Californie, San Francisco), AutoDock utilise un algorithme génétique Lamarckien combinant exploration globale et optimisation locale pour rechercher les meilleures conformations des ligands.

AutoDock Vina, sorti en 2010 sous la direction d'Oleg Trott, est une version optimisée plus rapide et précise. Il s'appuie sur une fonction de score basée sur des champs de force empiriques pour évaluer la qualité des poses. Ces deux logiciels sont largement adoptés pour le docking moléculaire, le criblage virtuel et l'analyse des interactions protéine-ligand [85,86].

6.2. Glide (Schrödinger Suite)

Glide, développé depuis 2001 par l'équipe de Richard Friesner chez Schrödinger, est un module de docking moléculaire intégré dans la suite logicielle commerciale Schrödinger. La première version est sortie en 2004. Il utilise une méthode basée sur une grille pour positionner le ligand, suivie d'une minimisation d'énergie, afin de prédire les modes d'interaction ligand-protéine. Glide propose plusieurs

niveaux de précision High-throughput Virtual Screening (HTVS), Standard Precision (SP) et Extra Precision (XP) pour équilibrer rapidité de calcul et qualité des résultats. Sa fonction de score combine des contributions des interactions de van der Waals, électrostatiques, liaisons hydrogène et effets de désolvatation pour estimer l'affinité ligand-protéine. Ce logiciel est largement utilisé dans l'industrie pharmaceutique pour le criblage virtuel et la conception rationnelle de médicaments [87].

6.3. GOLD (Genetic Optimisation for Ligand Docking)

GOLD est un logiciel de docking moléculaire flexible développé par l'université de Cambridge en 1997 sous la direction de Peter Willett. Il utilise un algorithme génétique pour explorer l'espace conformationnel du ligand. La première version de GOLD a été publiée en 1997. Ce programme peut intégrer la flexibilité partielle de la protéine, en permettant des mouvements limités des chaînes latérales des résidus au sein du site de liaison. Plusieurs fonctions de score sont proposées, notamment ChemScore, GoldScore et PlpScore, permettant d'évaluer les poses de docking selon différents critères. L'algorithme génétique assure une exploration efficace des conformations possibles du ligand tout en tenant compte des interactions ligand-protéine. GOLD est largement utilisé dans l'industrie pharmaceutique pour le criblage virtuel et la conception de médicaments, notamment grâce à sa gestion de la flexibilité du ligand et du récepteur [88].

III. Prédiction in silico des propriétés ADMET

Le développement de nouvelles entités thérapeutiques repose sur une approche multidisciplinaire intégrant la biologie, la chimie, la pharmacologie et l'informatique. Un médicament est généralement constitué d'un ou plusieurs principes actifs, responsables de l'effet pharmacologique, ainsi que d'excipients jouant un rôle dans sa formulation, sa stabilité ou sa libération [89]. Les principes actifs agissent selon des mécanismes spécifiques, tels que l'inhibition enzymatique ou la modulation de récepteurs, reposant sur des interactions de reconnaissance moléculaire avec des cibles biologiques bien définies. Le processus de développement d'un médicament est encadré par des normes rigoureuses, reflétant les enjeux majeurs en matière de sécurité et de santé publique [90].

Ce processus est long, coûteux, et fortement sélectif : seules les grandes firmes pharmaceutiques disposent généralement des ressources nécessaires pour mener l'ensemble des étapes, depuis la recherche fondamentale jusqu'à l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché. À chaque phase du développement – recherche, optimisation, validation préclinique, puis essais cliniques – de nombreuses molécules candidates sont abandonnées en raison d'une efficacité insuffisante, d'une toxicité inattendue ou de propriétés pharmacocinétiques défavorables [91,92]. En moyenne, le cycle de développement complet d'un médicament, de la phase de découverte à son approbation finale, s'étale sur une période de 10 à 15 ans [93].

1. Phase initiale

La première étape dans la conception d'un nouveau médicament consiste à identifier une cible thérapeutique pertinente, généralement une macromolécule d'intérêt biologique comme une enzyme, un récepteur ou une protéine impliquée dans la physiopathologie d'une maladie donnée [94]. Une fois cette cible validée, l'objectif est d'identifier une molécule capable de moduler son activité biologique en l'inhibant ou en l'activant de manière à induire l'effet thérapeutique recherché [95]. L'identification des premières molécules actives, appelées "têtes de série" (hits), s'effectue souvent par criblage à haut débit d'une chimiothèque, c'est-à-dire une bibliothèque de composés chimiques divers [96]. Les hits obtenus à ce stade sont ensuite soumis à une phase d'optimisation visant à améliorer leur affinité pour la cible, leur sélectivité vis-à-vis d'autres biomolécules, ainsi que leurs propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques [97].

Pour anticiper les éventuelles limitations en termes d'efficacité ou de toxicité, des filtres ADMET (Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion, Toxicité) sont appliqués très tôt dans le processus. Ces évaluations permettent de prioriser les candidats présentant un profil favorable et d'éliminer ceux susceptibles d'engendrer des effets indésirables ou une biodisponibilité insuffisante [98,99].

- **Absorption** : Ce paramètre renseigne sur la capacité d'un composé à franchir les barrières biologiques, notamment intestinales, pour atteindre la circulation systémique. Des caractéristiques physico-chimiques telles qu'une faible solubilité ou une polarité excessive peuvent nuire à cette étape.
- **Distribution** : Une fois absorbée, la molécule doit se diffuser efficacement dans l'organisme via le compartiment sanguin. Toutefois, une forte fixation aux protéines plasmatiques peut restreindre sa disponibilité dans les tissus cibles.
- **Métabolisme** : Il est essentiel d'évaluer la stabilité de la molécule dans l'organisme et d'identifier les métabolites formés. Le foie joue un rôle central dans ces transformations enzymatiques, notamment via les enzymes du cytochrome P450. Certains métabolites peuvent être inactifs, mais d'autres peuvent présenter une activité accrue ou une toxicité inattendue.
- **Excrétion** : Cette phase concerne l'élimination du composé et de ses métabolites, principalement par voie urinaire ou fécale. Une excrétion insuffisante peut entraîner une accumulation dangereuse dans l'organisme.
- **Toxicité** : Enfin, la toxicité est un paramètre déterminant pour garantir la sécurité du candidat médicament. Elle inclut l'évaluation de risques comme la mutagénicité, la cancérogénicité ou la tératogénicité. Le test d'Ames, par exemple, est utilisé pour détecter le potentiel mutagène d'une molécule [100].

2. Processus de développement pharmaceutique

Le développement d'un médicament suit un parcours rigoureux, structuré en plusieurs étapes successives. Il débute par la phase préclinique, au cours de laquelle les propriétés pharmacocinétiques et toxicologiques des molécules candidates sont évaluées. Cette étape repose à la fois sur des essais *in vitro* et *in vivo*, et sur des outils informatiques tels que les modèles QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship) et les méthodes de chémogénomique, qui permettent de prédire l'activité biologique et la sécurité des composés à partir de leur structure chimique [101,102].

Si les résultats sont concluants, la molécule entre en phase clinique, où des essais sont conduits chez l'humain pour confirmer son innocuité et son efficacité. La phase I évalue la tolérance, la pharmacocinétique et la dose maximale tolérée chez des volontaires sains. La phase II, quant à elle, explore l'efficacité thérapeutique et les effets indésirables sur un groupe restreint de patients. La phase III vise à confirmer ces résultats sur une population plus large, souvent en comparaison avec les traitements standards existants. En cas de succès, une autorisation de mise sur le marché (AMM) est demandée auprès des agences réglementaires compétentes. Enfin, une surveillance post-commercialisation ou phase IV est mise en œuvre pour suivre les effets à long terme, notamment ceux qui n'auraient pas été détectés lors des phases précédentes [103,104].

3. Principes de Lipinski sur la bioaccessibilité des médicaments

La règle de cinq de Lipinski (Rule of Five, RO5), formulée en 1997, est un outil largement utilisé pour évaluer la probabilité qu'un composé soit bioaccessible par voie orale [105]. Elle repose sur quatre critères physico-chimiques simples, fréquemment observés chez les molécules ayant atteint les phases avancées du développement clinique (phase II) :

- Un poids moléculaire inférieur à 500 g/mol,
- Une valeur de logP (coefficient de partage octanol/eau) inférieure ou égale à 5,
- Pas plus de 5 donneurs de liaisons hydrogène,
- Un maximum de 10 accepteurs de liaisons hydrogène.

Ces paramètres sont liés à une bonne solubilité dans l'eau et à une perméabilité suffisante à travers la barrière intestinale, deux conditions essentielles pour garantir une biodisponibilité orale adéquate.

À l'origine, cette règle avait pour but d'encadrer les choix des chimistes dans le contexte de la chimie combinatoire, qui produisait un grand nombre de structures peu compatibles avec une administration orale. Bien que son respect n'assure pas qu'une molécule soit nécessairement "drug-like", le non-respect de la RO5 augmente fortement le risque d'échec en développement pour cette voie d'administration. Il convient également de noter que cette règle ne tient pas compte des éléments structuraux ou pharmacophores spécifiques des médicaments.

4. Les Paramètres de la règle de cinq et leur rôle pour les cibles protéiques

Parmi les quatre critères établis par la règle de cinq (Ro5), le nombre de donneurs et d'accepteurs de liaisons hydrogène, ainsi que le poids moléculaire sont directement liés aux propriétés structurales des protéines cibles et à la forme de leurs sites de liaison. Le poids moléculaire est notamment utilisé comme indicateur simple et rapide de la taille ou du volume d'une molécule.

Le quatrième paramètre, la lipophilie (log P), représente un cas particulier. Il est défini comme le logarithme du rapport de solubilité d'un composé entre deux phases : l'eau saturée en n-octanol et le n-octanol saturé en eau. Contrairement aux autres paramètres, log P repose sur une mesure expérimentale dans un système biphasique artificiel. Par conséquent, il ne reflète pas directement les caractéristiques biophysiques des cibles biologiques, bien qu'il reste un bon prédicteur de la perméabilité membranaire et de la solubilité [106].

5. Processus de Développement Pharmacologique : Stratégies et Défis

Les avancées en génomique, protéomique et bioinformatique ont renforcé l'identification des cibles thérapeutiques. Après validation, on recherche un pharmacophore capable de moduler la cible avec une efficacité acceptable. La chimie computationnelle et le criblage à haut débit permettent d'optimiser ces leads en générant de nombreuses molécules. Ces composés sont évalués rapidement sur leur stabilité, solubilité, perméabilité et toxicité afin de sélectionner un ou deux candidats pour la phase suivante. Malgré l'augmentation des structures créées, le nombre de médicaments commercialisés reste limité, en partie à cause de mauvaises propriétés pharmacocinétiques.

Des filtres ADMET fiables sont donc essentiels, et des méthodes expérimentales et informatiques améliorent la prédiction de ces paramètres. Les défis incluent également la réduction des toxicités liées à des interactions indésirables, notamment avec le canal hERG et le cytochrome P450. L'absorption orale, voie privilégiée, dépend de la solubilité dans le tractus gastro-intestinal et de la perméabilité à travers la paroi intestinale. Ces deux facteurs, souvent opposés, influencent fortement la biodisponibilité [107,108].

5.1. Solubilité des Médicaments

La solubilité aqueuse d'un composé pharmaceutique résulte à la fois des interactions intramoléculaires qui stabilisent sa forme solide et des interactions entre la molécule et les molécules d'eau dans le milieu environnant, tel que le fluide intestinal. Lorsque les forces d'attraction entre molécules identiques prédominent, la dissolution est défavorisée, ce qui conduit à une faible solubilité. Par ailleurs, des interactions défavorables entre la molécule et l'eau peuvent également limiter cette solubilité.

Des analyses statistiques basées sur le point de fusion, indicateur de la stabilité cristalline, ont révélé que les molécules petites, rigides et polaires tendent à former des cristaux plus stables. En revanche, les composés présentant une grande taille, une flexibilité importante et une nature hydrophobe nécessitent

la formation de cavités plus larges dans le solvant aqueux pour leur dissolution, ce qui constitue un facteur limitant de leur solubilité [109].

5.2. Perméabilité Intestinale

Un composé peut traverser la paroi intestinale par la voie paracellulaire (entre les cellules) ou transcellulaire (à travers les cellules). La voie paracellulaire est limitée, car les pores aqueux couvrent moins de 1 % de la surface intestinale [110]. La plupart des médicaments, de taille modérée et d'hydrophobicité intermédiaire, passent par diffusion passive transcellulaire.

Les molécules plus grosses ou très lipophiles peuvent utiliser des mécanismes actifs impliquant des protéines de transport, mais risquent aussi d'être expulsées par des protéines d'efflux, ce qui réduit leur absorption. Solubilité et perméabilité sont des facteurs clés, souvent contradictoires, influençant l'absorption orale. Les modèles prédictifs actuels sont limités par des données insuffisantes ou trop spécifiques, ce qui rend nécessaire le développement de bases de données plus complètes et d'outils informatiques avancés pour améliorer les prédictions.

5.3. Toxicité

L'étude des relations structure-activité en toxicologie repose sur l'idée que les propriétés géométriques et électroniques des molécules peuvent être utilisées pour prédire leur toxicité à l'aide de modèles statistiques. Cependant, la toxicité peut résulter de mécanismes très variés, ce qui complique l'élaboration de modèles généraux fiables.

Dès 1969, Corwin Hansch a proposé un modèle simple reliant l'activité biologique ou toxicologique à trois paramètres principaux : l'hydrophobicité, les propriétés électroniques et la taille stérique des molécules. Ce modèle s'écrit ainsi :

$$\log(\text{activité}) = a(\pi) + b(\epsilon) + c(S) + d$$

Où π , ϵ et S représentent respectivement les caractéristiques hydrophobes, électroniques et stériques des composés étudiés. Les coefficients : a , b , c et d sont des constantes ajustées selon les données expérimentales. Depuis, cette approche a été appliquée à divers types de toxicité, notamment la toxicité générale, la mutagénicité, la cancérogénicité, la toxicité sur le développement et la sensibilisation cutanée [111].

6. Outils de prédiction in silico

6.1. SwissADME

Dans le cadre de l'évaluation précoce des propriétés ADMET des composés candidats, les outils in silico jouent un rôle essentiel pour réduire les coûts et le temps de développement. Parmi eux, SwissADME est un outil gratuit développé par le Swiss Institute of Bioinformatics, particulièrement prisé pour sa capacité à fournir des prédictions fiables à partir de la structure chimique d'une molécule [112,113].

SwissADME permet d'estimer divers paramètres clés liés à l'absorption (lipophilie, solubilité, perméabilité intestinale), au métabolisme (inhibition des cytochromes P450), et à l'élimination. Il propose également des indicateurs liés à la toxicité et au potentiel de mutagénicité. L'utilisateur peut soumettre des structures via des fichiers SMILES ou un éditeur intégré, et obtenir en retour un profil pharmacocinétique complet basé sur des modèles statistiques et des règles empiriques. Grâce à son interface intuitive et à la richesse de ses modules, SwissADME est devenu un outil de référence dans les étapes précoces de la conception rationnelle de médicaments. Il permet notamment d'évaluer rapidement la "drug-likeness" d'un composé et d'orienter les priorités de synthèse en fonction de son profil ADMET prévisionnel.

6.2. Molinspiration

Molinspiration est une plateforme en ligne largement utilisée en chimie médicinale pour l'analyse rapide des propriétés physico-chimiques et pharmacocinétiques de petites molécules. Elle permet d'évaluer, à partir de la structure chimique d'un composé, un ensemble de paramètres essentiels à la prédiction de son comportement biologique et de son profil ADMET [114,115].

Parmi les fonctionnalités proposées, Molinspiration calcule des indicateurs tels que le poids moléculaire, le logP (lipophilie), la solubilité, le nombre de liaisons rotatives, ainsi que les donneurs et accepteurs de liaisons hydrogène. Ces paramètres sont fondamentaux pour estimer la biodisponibilité orale, selon des règles empiriques comme celles de Lipinski.

Outre ces propriétés de base, l'outil permet également de générer des descripteurs moléculaires utiles pour les analyses QSAR (Quantitative Structure–Activity Relationship), et propose une estimation du potentiel d'activité biologique (par exemple, comme inhibiteur enzymatique ou ligand de récepteurs). Grâce à son interface simple et rapide d'accès, Molinspiration constitue un outil efficace pour le filtrage préliminaire des candidats médicaments, en amont des tests expérimentaux, et facilite le processus d'optimisation des leads.

6.3. Osiris

Parmi les outils en ligne dédiés à la prédiction des propriétés ADMET, Osiris Property Explorer se distingue par son orientation vers l'évaluation des risques toxicologiques. Il permet, à partir de la structure moléculaire d'un composé, d'estimer des paramètres physico-chimiques clés tels que le logP, la solubilité, ou encore le nombre de donneurs et d'accepteurs de liaisons hydrogène [116,117].

L'outil fournit également une prédiction rapide de divers types de toxicité potentielle (mutagénicité, tératogénicité, cancérogénicité, irritation), avec une visualisation claire sous forme de code couleur, facilitant ainsi l'interprétation des résultats. Enfin, Osiris évalue la drug-likeness des molécules, en identifiant la présence de fragments couramment retrouvés dans les médicaments commercialisés. Facile

à utiliser et rapide, il constitue un outil de filtrage efficace pour éliminer précocement les composés problématiques au cours des premières phases de la découverte de médicaments.

Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons présenté trois approches complémentaires en modélisation in silico : la DFT pour analyser les propriétés électroniques des molécules, le docking moléculaire pour étudier leurs interactions avec les cibles biologiques, et les prédictions ADMET pour évaluer leur profil pharmacocinétique et toxicologique.

Ces méthodes combinées permettent d'optimiser la conception de composés bioactifs en anticipant à la fois leur réactivité, leur affinité de liaison et leur comportement pharmacologique, facilitant ainsi le développement de nouveaux médicaments.

Références

- [1] Jensen, F. (2017). *Introduction to computational chemistry*. John Wiley & Sons.
- [2] Leach, A. R. (2001). *Molecular modelling: principles and applications*. Pearson Education.
- [3] Kettering, C. F., Shutts, L. W., & Andrews, D. H. (1930). A representation of the dynamic properties of molecules by mechanical models. *Physical Review*, 36(3), 531.
- [4] Lipkowitz, K. B. (2000). Atomistic modeling of enantioselective binding. *Accounts of Chemical Research*, 33(8), 555-562.
- [5] Guide, D. U. (1995). Biosym/MSI: San Diego. *Chap*, 4, 5.
- [6] Allinger, N. L., Chen, K., & Lii, J. H. (1996). An improved force field (MM4) for saturated hydrocarbons. *Journal of computational chemistry*, 17(5-6), 642-668.
- [7] Jorgensen, W. L., & Tirado-Rives, J. (1988). The OPLS [optimized potentials for liquid simulations] potential functions for proteins, energy minimizations for crystals of cyclic peptides and crambin. *Journal of the American Chemical Society*, 110(6), 1657-1666.
- [8] Van Gunsteren, W. F., & Karplus, M. (1982). Effect of constraints on the dynamics of macromolecules. *Macromolecules*, 15(6), 1528-1544.
- [9] Smith, J. C., & Karplus, M. (1992). Empirical force field study of geometries and conformational transitions of some organic molecules. *Journal of the American Chemical Society*, 114(3), 801-812. [10] Bouraoui, A., Fathallah, M., Blaive, B., Gallo, R., & Mhenni, F. (1990). Design and molecular mechanics calculations of new iron chelates. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*, (7), 1211-1214.
- [11] Tristram, F., Durier, V., & Vergoten, G. (1996). The structures and vibrational frequencies of a series of aliphatic ethers obtained using the spectroscopic potential SPASIBA. *Journal of molecular structure*, 377(1), 47-56.
- [12] Blaive, B., Legsai, G., & Lai, R. (1995). Utilization of d0, d1, d2 electron configurations to obtain parameters for transition metals in the molecular mechanics of dioxo-or diimido-tetrahedral complexes (Cr, Mo, Re, Os). *Journal of molecular structure*, 354(3), 245-250.
- [13] Baaden, M. (2003). Outils pour étudier la structure et la dynamique des peptides et des protéines. Paris: Institut de Biologie Physico-Chimique.
- [14] Schrödinger, E. (1926). Quantisierung als eigenwertproblem. *Annalen der physik*, 385(13), 437-490.
- [15] Born, M., & Heisenberg, W. (1985). Zur quantentheorie der molekeln. In *Original Scientific Papers Wissenschaftliche Originalarbeiten* (pp. 216-246). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

- [16] Dewar, M. J., Ziegler, E. G., Healy, E. F., & Stewart, J. J. (1985). Development and use of quantum mechanical molecular models. 76. AM1: a new general purpose quantum mechanical molecular model. *Journal of the American Chemical Society*, 107(13), 3902-3909.
- [17] Richard, R. M., & Ball, D. W. (2008). Enthalpies of formation of nitrobuckminsterfullerenes: extrapolation to C₆₀ (NO₂)₆₀. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 858(1-3), 85-87.
- [18] Fock, V. (1930). Näherungsmethode zur Lösung des quantenmechanischen Mehrkörperproblems. *Zeitschrift für Physik*, 61(1), 126-148.
- [19] Čížek, J. (1966). On the correlation problem in atomic and molecular systems. Calculation of wavefunction components in Ursell-type expansion using quantum-field theoretical methods. *The Journal of Chemical Physics*, 45(11), 4256-4266.
- [20] Møller, C., & Plesset, M. S. (1934). Note on an approximation treatment for many-electron systems. *Physical review*, 46(7), 618.
- [21] Parr, R. G. (1989). Density functional theory of atoms and molecules. In *Horizons of Quantum Chemistry: Proceedings of the Third International Congress of Quantum Chemistry Held at Kyoto, Japan, October 29-November 3, 1979* (pp. 5-15). Dordrecht: Springer Netherlands.
- [22] Hohenberg, P., & Kohn, W. (1964). Inhomogeneous electron gas. *Physical review*, 136(3B), B864.
- [23] Kohn, W., & Sham, L. J. (1965). Self-consistent equations including exchange and correlation effects. *Physical review*, 140(4A), A1133.
- [24] Vosko, S. H., Wilk, L., & Nusair, M. (1980). Accurate spin-dependent electron liquid correlation energies for local spin density calculations: a critical analysis. *Canadian Journal of physics*, 58(8), 1200-1211.
- [25] Perdew, J. P., Burke, K., & Ernzerhof, M. (1996). Generalized gradient approximation made simple. *Physical review letters*, 77(18), 3865.
- [26] Becke, A. D. (1993). Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *The Journal of chemical physics*, 98(7), 5648-5652.
- [27] Dunning Jr, T. H. (1989). Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. I. The atoms boron through neon and hydrogen. *The Journal of chemical physics*, 90(2), 1007-1023.
- [28] Koch, W., & Holthausen, M. C. (2015). *A chemist's guide to density functional theory*. John Wiley & Sons.
- [29] Domingo, L. R., Ríos-Gutiérrez, M., & Pérez, P. (2016). Applications of the conceptual density functional theory indices to organic chemistry reactivity. *Molecules*, 21(6), 748.
- [30] Domingo, L. R., Pérez, P., & Sáez, J. A. (2013). Understanding the local reactivity in polar organic reactions through electrophilic and nucleophilic Parr functions. *RSC advances*, 3(5), 1486-1494.
- [31] Lee, C., Yang, W., & Parr, R. G. (1988). Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Physical review B*, 37(2), 785.
- [32] Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., ... & Petersson, G. A. (2016). Gaussian 16 Revision C. 01. Gaussian Inc. Wallingford CT.
- [33] Kresse, G., & Furthmüller, J. (1996). Efficient iterative schemes for ab initio total-energy calculations using a plane-wave basis set. *Physical review B*, 54(16), 11169.
- [34] Balasubramani, S. G., Chen, G. P., Coriani, S., Diedenhofen, M., Frank, M. S., Franzke, Y. J., ... & Yu, J. M. (2020). TURBOMOLE: Modular program suite for ab initio quantum-chemical and condensed-matter simulations. *The Journal of chemical physics*, 152(18).
- [35] Senn, H. M., & Thiel, W. (2009). QM/MM methods for biomolecular systems. *Angewandte Chemie International Edition*, 48(7), 1198-1229.
- [36] Klimeš, J., & Michaelides, A. (2012). Perspective: Advances and challenges in treating van der Waals dispersion forces in density functional theory. *The Journal of chemical physics*, 137(12).
- [37] Vreven, T., Byun, K. S., Komáromi, I., Dapprich, S., Montgomery Jr, J. A., Morokuma, K., & Frisch, M. J. (2006). Combining quantum mechanics methods with molecular mechanics methods in ONIOM. *Journal of chemical theory and computation*, 2(3), 815-826.

- [38] Adamo, C., & Jacquemin, D. (2013). The calculations of excited-state properties with Time-Dependent Density Functional Theory. *Chemical Society Reviews*, 42(3), 845-856.
- [39] Levinthal, C., Wodak, S. J., Kahn, P., & Dadivanian, A. K. (1975). Hemoglobin interaction in sickle cell fibers. I: Theoretical approaches to the molecular contacts. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 72(4), 1330-1334.
- [40] Sibley, L. D. (2003). *Toxoplasma gondii*: perfecting an intracellular life style. *Traffic*, 4(9), 581-586.
- [41] Cosconati, S., Forli, S., Perryman, A. L., Harris, R., Goodsell, D. S., & Olson, A. J. (2010). Virtual screening with AutoDock: theory and practice. *Expert opinion on drug discovery*, 5(6), 597-607.
- [42] Yilmaz, E., Tandon, K. S., Scott, J. W., Baldwin, E. A., & Shewfelt, R. L. (2001). Absence of a clear relationship between lipid pathway enzymes and volatile compounds in fresh tomatoes. *Journal of plant physiology*, 158(9), 1111-1116.
- [43] Berman, H. M., Westbrook, J., Feng, Z., Gilliland, G., Bhat, T. N., Weissig, H., ... & Bourne, P. E. (2000). The protein data bank. *Nucleic acids research*, 28(1), 235-242.
- [44] Thiriot, E. (2009). *Modélisation de la reconnaissance et de la catalyse enzymatiques: Développements méthodologiques et détermination du mécanisme des Mëtionine Sulfoxyde Réductases de classe A* (Doctoral dissertation, Université Henri Poincaré-Nancy 1).
- [45] Howard, G. C., & Brown, W. E. (2001). *Modern protein chemistry: practical aspects*. CRC press.
- [46] Al-Lazikani, B., Jung, J., Xiang, Z., & Honig, B. (2001). Protein structure prediction. *Current opinion in chemical biology*, 5(1), 51-56.
- [47] Lengauer, T., & Rarey, M. (1996). Computational methods for biomolecular docking. *Current opinion in structural biology*, 6(3), 402-406.
- [48] May, A., Eisenhardt, S., Schmidt-Ehrenberg, J., & Cordes, F. (2003). *Rigid body docking for virtual screening*. Konrad-Zuse-Zentrum für Informationstechnik Berlin [ZIB].
- [49] Bastard, K. (2005). *Assemblage flexible de macromolécules: la théorie du champ moyen appliquée au remodelage des boucles protéiques* (Doctoral dissertation, Paris 7).
- [50] Rarey, M., Kramer, B., & Lengauer, T. (1997). Multiple automatic base selection: Protein-ligand docking based on incremental construction without manual intervention. *Journal of computer-aided molecular design*, 11(4), 369-384.
- [51] Merzoug, A., Chikhi, A., Bensegueni, A., Boucherit, H., Hioual, K. S., Mokrani, E. H., & Teniou, S. (2012). Conception in silico de nouveaux antipneumocoques par l'inhibition de la peptide déformylase. *Les technologies de laboratoire*, 7(27).
- [52] Kuntz, I. D. (1992). Structure-based strategies for drug design and discovery. *Science*, 257(5073), 1078-1082.
- [53] Rarey, M., Kramer, B., Lengauer, T., & Klebe, G. (1996). A fast flexible docking method using an incremental construction algorithm. *Journal of molecular biology*, 261(3), 470-489.
- [54] De Jong, K. (1975). An analysis of the behavior of a class of genetic adaptive systems. These de doctorat, University of Michigan. *Ann Arbor*, 129.
- [55] Meng, X. Y., Zhang, H. X., Mezei, M., & Cui, M. (2011). Molecular docking: a powerful approach for structure-based drug discovery. *Current computer-aided drug design*, 7(2), 146-157.
- [56] Chikhi, A. (2007). *Calculs et modélisations des interactions peptide déformylase-Substances antibactériennes a l'aide de techniques de "docking"(arrimage) moléculaire* (Doctoral dissertation, Thèse de doctorat d'université: Biochimie appliquée. Constantine: Université Mentouri de Constantine. Algérie. 2007. 90p).
- [57] Gorgulla, C., Boeszoermyeni, A., Wang, Z. F., Fischer, P. D., Coote, P. W., Padmanabha Das, K. M., ... & Arthanari, H. (2020). An open-source drug discovery platform enables ultra-large virtual screens. *Nature*, 580(7805), 663-668.
- [58] Arrault, A. (2007). *Stratégies de docking-scoring assistées par analyse de données. Application au criblage virtuel des cibles thérapeutiques COX-2 et PPAR gamma* (Doctoral dissertation, Université d'Orléans).

- [59] Stein, R. M., Kang, H. J., McCorvy, J. D., Glatfelter, G. C., Jones, A. J., Che, T., ... & Dubocovich, M. L. (2020). Virtual discovery of melatonin receptor ligands to modulate circadian rhythms. *Nature*, 579(7800), 609-614.
- [60] Su, M., Yang, Q., Du, Y., Feng, G., Liu, Z., Li, Y., & Wang, R. (2018). Comparative assessment of scoring functions: the CASF-2016 update. *Journal of chemical information and modeling*, 59(2), 895-913.
- [61] Allen, W. J., Balias, T. E., Mukherjee, S., Brozell, S. R., Moustakas, D. T., Lang, P. T., ... & Rizzo, R. C. (2015). DOCK 6: Impact of new features and current docking performance. *Journal of computational chemistry*, 36(15), 1132-1156.
- [62] Verdonk, M. L., Cole, J. C., Hartshorn, M. J., Murray, C. W., & Taylor, R. D. (2003). Improved protein–ligand docking using GOLD. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, 52(4), 609-623.
- [63] Goodsell, D. S., Morris, G. M., & Olson, A. J. (1996). Automated docking of flexible ligands: applications of AutoDock. *Journal of molecular recognition*, 9(1), 1-5.
- [64] Huang, S. Y., & Zou, X. (2006). An iterative knowledge-based scoring function to predict protein–ligand interactions: I. Derivation of interaction potentials. *Journal of computational chemistry*, 27(15), 1866-1875.
- [65] Friesner, R. A., Banks, J. L., Murphy, R. B., Halgren, T. A., Klicic, J. J., Mainz, D. T., ... & Shenkin, P. S. (2004). Glide: a new approach for rapid, accurate docking and scoring. 1. Method and assessment of docking accuracy. *Journal of medicinal chemistry*, 47(7), 1739-1749.
- [66] Li, H., Sze, K. H., Lu, G., & Ballester, P. J. (2021). Machine-learning scoring functions for structure-based virtual screening. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*, 11(1), e1478.
- [67] Cortes, C., & Vapnik, V. (1995). Support-vector networks. *Machine learning*, 20(3), 273-297.
- [68] Liaw, A., & Wiener, M. (2002). Classification and regression by randomForest. *R news*, 2(3), 18-22.
- [69] Schmidhuber, J. (2015). Deep learning in neural networks: An overview. *Neural networks*, 61, 85-117.
- [70] Berman, H. M., Westbrook, J., Feng, Z., Gilliland, G., Bhat, T. N., Weissig, H., ... & Bourne, P. E. (2000). The protein data bank. *Nucleic acids research*, 28(1), 235-242.
- [71] Berman, H. M. (2008). The protein data bank: a historical perspective. *Foundations of Crystallography*, 64(1), 88-95.
- [72] Huang, N., Shoichet, B. K., & Irwin, J. J. (2006). Benchmarking sets for molecular docking. *Journal of medicinal chemistry*, 49(23), 6789-6801.
- [73] Mysinger, M. M., Carchia, M., Irwin, J. J., & Shoichet, B. K. (2012). Directory of useful decoys, enhanced (DUD-E): better ligands and decoys for better benchmarking. *Journal of medicinal chemistry*, 55(14), 6582-6594.
- [74] Rohrer, S. G., & Baumann, K. (2009). Maximum unbiased validation (MUV) data sets for virtual screening based on PubChem bioactivity data. *Journal of chemical information and modeling*, 49(2), 169-184.
- [75] Tran-Nguyen, V. K., Jacquemard, C., & Rognan, D. (2020). LIT-PCBA: an unbiased data set for machine learning and virtual screening. *Journal of chemical information and modeling*, 60(9), 4263-4273.
- [76] Gilson, M. K., Liu, T., Baitaluk, M., Nicola, G., Hwang, L., & Chong, J. (2016). BindingDB in 2015: a public database for medicinal chemistry, computational chemistry and systems pharmacology. *Nucleic acids research*, 44(D1), D1045-D1053.
- [77] Mendez, D., Gaulton, A., Bento, A. P., Chambers, J., De Veij, M., Félix, E., ... & Leach, A. R. (2019). ChEMBL: towards direct deposition of bioassay data. *Nucleic acids research*, 47(D1), D930-D940.
- [78] Parks, C. D., Gaieb, Z., Chiu, M., Yang, H., Shao, C., Walters, W. P., ... & Gilson, M. K. (2020). D3R grand challenge 4: blind prediction of protein–ligand poses, affinity rankings, and relative binding free energies. *Journal of computer-aided molecular design*, 34(2), 99-119.
- [79] Ashtawy, H. M., & Mahapatra, N. R. (2012). A comparative assessment of ranking accuracies of conventional and machine-learning-based scoring functions for protein-ligand binding affinity prediction. *IEEE/ACM Transactions on computational biology and bioinformatics*, 9(5), 1301-1313.
- [80] Sunseri, J., & Koes, D. R. (2021). Virtual screening with Gnina 1.0. *Molecules*, 26(23), 7369.

- [81] Ackloo, S., Al-Awar, R., Amaro, R. E., Arrowsmith, C. H., Azevedo, H., Batey, R. A., ... & Willson, T. M. (2022). CACHE (Critical Assessment of Computational Hit-finding Experiments): A public-private partnership benchmarking initiative to enable the development of computational methods for hit-finding. *Nature Reviews Chemistry*, 6(4), 287-295.
- [82] Kenakin, T., & Strachan, R. T. (2018). PAM-antagonists: a better way to block pathological receptor signaling?. *Trends in pharmacological sciences*, 39(8), 748-765.
- [83] Bissantz, C., Kuhn, B., & Stahl, M. (2010). A medicinal chemist's guide to molecular interactions. *Journal of medicinal chemistry*, 53(14), 5061-5084.
- [84] Hong, Y., Ha, J., Sim, J., Lim, C. J., Oh, K. S., Chandrasekaran, R., ... & Lee, J. (2024). Accurate prediction of protein-ligand interactions by combining physical energy functions and graph-neural networks. *Journal of Cheminformatics*, 16(1), 121.
- [85] Trott, O., & Olson, A. J. (2010). AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of computational chemistry*, 31(2), 455-461.
- [86] Morris, G. M., Goodsell, D. S., Halliday, R. S., Huey, R., Hart, W. E., Belew, R. K., & Olson, A. J. (1998). Automated docking using a Lamarckian genetic algorithm and an empirical binding free energy function. *Journal of computational chemistry*, 19(14), 1639-1662.
- [87] Friesner, R. A. et al. (2004) "Glide: a new approach for rapid, accurate docking and scoring", *J. Med. Chem.*, 47(7), 1739-1749.
- [88] Jones, G. et al. (1997) "Development and validation of a genetic algorithm for flexible docking", *J. Mol. Biol.*, 267(3), 727-748.
- [89] Kaitin, K. I. (2010). Deconstructing the drug development process: the new face of innovation. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 87(3), 356-361.
- [90] DiMasi, J. A., Grabowski, H. G., & Hansen, R. W. (2016). Innovation in the pharmaceutical industry: new estimates of R&D costs. *Journal of health economics*, 47, 20-33.
- [91] Hay, M., Thomas, D. W., Craighead, J. L., Economides, C., & Rosenthal, J. (2014). Clinical development success rates for investigational drugs. *Nature biotechnology*, 32(1), 40-51.
- [92] Paul, S. M., Mytelka, D. S., Dunwiddie, C. T., Persinger, C. C., Munos, B. H., Lindborg, S. R., & Schacht, A. L. (2010). How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. *Nature reviews Drug discovery*, 9(3), 203-214.
- [93] Waring, M. J., Arrowsmith, J., Leach, A. R., Leeson, P. D., Mandrell, S., Owen, R. M., ... & Weir, A. (2015). An analysis of the attrition of drug candidates from four major pharmaceutical companies. *Nature reviews Drug discovery*, 14(7), 475-486.
- [94] Kaitin, K. I. (2010). Deconstructing the drug development process: the new face of innovation. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 87(3), 356-361.
- [95] Waring, M. J., Arrowsmith, J., Leach, A. R., Leeson, P. D., Mandrell, S., Owen, R. M., ... & Weir, A. (2015). An analysis of the attrition of drug candidates from four major pharmaceutical companies. *Nature reviews Drug discovery*, 14(7), 475-486.
- [96] Macarron, R., Banks, M. N., Bojanic, D., Burns, D. J., Cirovic, D. A., Garyantes, T., ... & Sittampalam, G. S. (2011). Impact of high-throughput screening in biomedical research. *Nature reviews Drug discovery*, 10(3), 188-195.
- [97] Leeson, P. D., & Springthorpe, B. (2007). The influence of drug-like concepts on decision-making in medicinal chemistry. *Nature reviews Drug discovery*, 6(11), 881-890.
- [98] Kola, I., & Landis, J. (2004). Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates?. *Nature reviews Drug discovery*, 3(8), 711-716.
- [99] Van De Waterbeemd, H., & Gifford, E. (2003). ADMET in silico modelling: towards prediction paradise?. *Nature reviews Drug discovery*, 2(3), 192-204.
- [100] Ames, B. N., McCann, J., & Yamasaki, E. (1975). Methods for detecting carcinogens and mutagens with the Salmonella/mammalian-microsome mutagenicity test. *Mutat. Res. (Netherlands)*, 31.

- [101] Sliwoski, G., Kothiwale, S., Meiler, J., & Lowe Jr, E. W. (2014). Computational methods in drug discovery. *Pharmacological reviews*, 66(1), 334-395.
- [102] Chaudhari, R., Tan, Z., Huang, B., & Zhang, S. (2017). Computational polypharmacology: a new paradigm for drug discovery. *Expert opinion on drug discovery*, 12(3), 279-291.
- [103] DiMasi, J. A., Grabowski, H. G., & Hansen, R. W. (2016). Innovation in the pharmaceutical industry: new estimates of R&D costs. *Journal of health economics*, 47, 20-33.
- [104] Tufts, C. S. D. D. (2014). Cost to developing and win marketing approval for a new drug in \$2.6 billion. *Center for the Study of Drug Development*. Published.
- [105] Lipinski, C. A. (2004). Lead-and drug-like compounds: the rule-of-five revolution. *Drug discovery today: Technologies*, 1(4), 337-341.
- [106] Lipinski, C. A. (2016). Rule of five in 2015 and beyond: Target and ligand structural limitations, ligand chemistry structure and drug discovery project decisions. *Advanced drug delivery reviews*, 101, 34-41.
- [107] Clark, D. E., & Grootenhuys, P. D. (2002). Progress in computational methods for the prediction of ADMET properties. *Current opinion in drug discovery & development*, 5(3), 382-390.
- [108] Lipinski, C. A. (2000). Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability. *Journal of pharmacological and toxicological methods*, 44(1), 235-249.
- [109] Bergström, C. A., Norinder, U., Luthman, K., & Artursson, P. (2003). Molecular descriptors influencing melting point and their role in classification of solid drugs. *Journal of chemical information and computer sciences*, 43(4), 1177-1185.
- [110] Pappenheimer, J. R., & Reiss, K. (1987). Contribution of solvent drag through intercellular junctions to absorption of nutrients by the small intestine of the rat. *The Journal of membrane biology*, 100(1), 123-136.
- [111] Schultz, T. W., Cronin, M. T., Walker, J. D., & Aptula, A. O. (2003). Quantitative structure–activity relationships (QSARs) in toxicology: a historical perspective. *Journal of Molecular structure: THEOCHEM*, 622(1-2), 1-22.
- [112] Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific reports*, 7(1), 42717.
- [113] Azzam, K. A. (2023). SwissADME and pkCSM webserver predictors: An integrated online platform for accurate and comprehensive predictions for in silico ADME/T properties of artemisinin and its derivatives. *Kompleksnoe Ispolzovanie Mineralnogo Syra= Complex use of mineral resources*, 325(2), 14-21.
- [114] Hadda, T. B., Rastija, V., AlMalki, F., Titi, A., Touzani, R., Mabkhot, Y. N., ... & Siddiqui, B. S. (2021). Petra/Osiris/Molinspiration and molecular docking analyses of 3-hydroxy-indolin-2-one derivatives as potential antiviral agents. *Current Computer-Aided Drug Design*, 17(1), 123-133.
- [115] Joshi, B. C., Juyal, V., Sah, A. N., & Saha, S. (2023). Computational investigation of geniposidic acid as an anticancer agent using molecular docking, molecular dynamic simulation, DFT calculation, and OSIRIS-Molinspiration profiling. *Phys. Chem. Res*, 11(4), 801-823.
- [116] Mkhayar, K., Elkhatabi, K., Elkhatabi, R., Haloui, R., Daoui, O., Edache, E. I., ... & Elkhatabi, S. (2023). Evaluation of dimerone-derived compounds as inhibitors against human colon cancer: Insights from 2D-QSAR, ADMET prediction, Osiris, Molinspiration, and molecular modeling. *Chinese Journal of Analytical Chemistry*, 51(11), 100330.
- [117] Zriouel, W., Bentis, A., Majid, S., Hammouti, B., Gmouh, S., Umoren, P. S., & Umoren, S. A. (2023). The blue tansy essential oil–Petra/Osiris/Molinspiration (POM) analyses and prediction of its corrosion inhibition performance based on chemical composition. *Sustainability*, 15(19), 14274.

Chapitre 5 : Résultats et discussion

1. Mode d'accès au phosphonamides

Tous les composés organiques mentionnés ont été synthétisés au Laboratoire de Chimie Organique Appliquée (LCOA), sauf indication contraire. Les réactifs disponibles commercialement ont été utilisés tels quels, sans nécessiter de purification supplémentaire.

Les phosphonamides ont été élaborés dans le cadre d'une méthode de synthèse en une seule étape, décrite par Bouchareb et al [1]. Cette méthode implique la réaction de l'amine correspondante avec du dichlorure phénylphosphonique, sans recourir à un solvant ou à un catalyseur. Après une durée de réaction de 5 à 15 minutes, le processus était achevé avec un rendement excellent (Schéma 5.1).

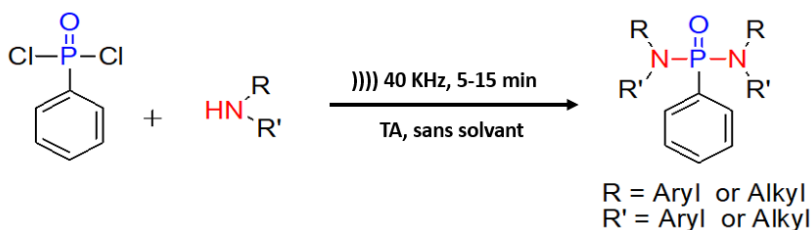
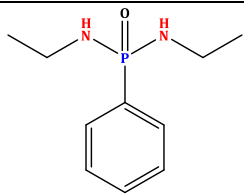
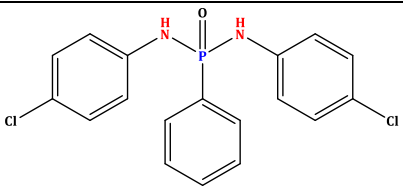
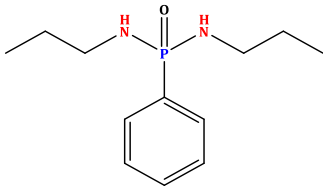
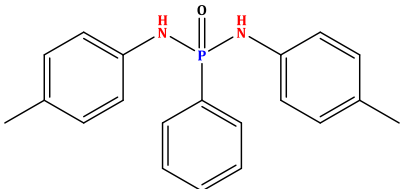
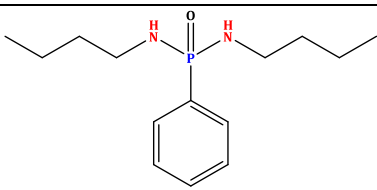
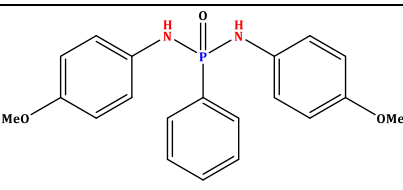
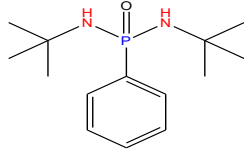
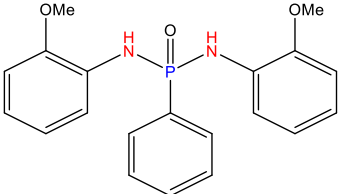
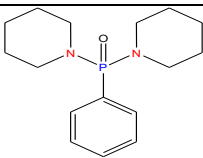
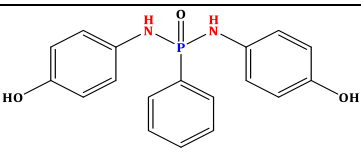
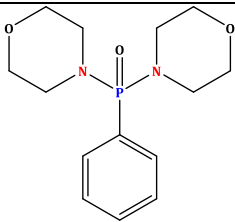
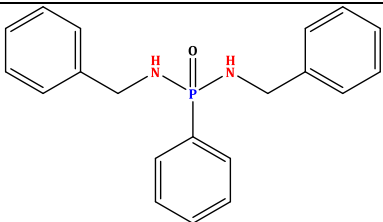
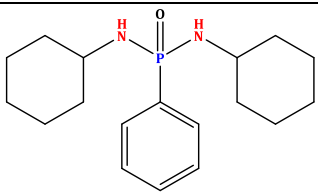
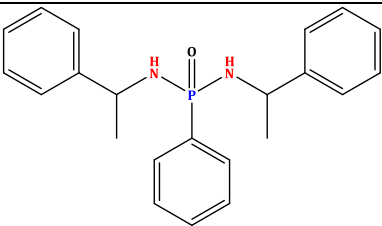
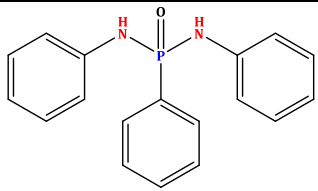
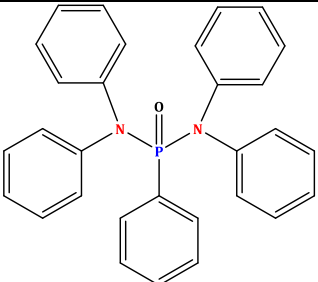
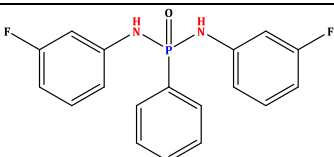
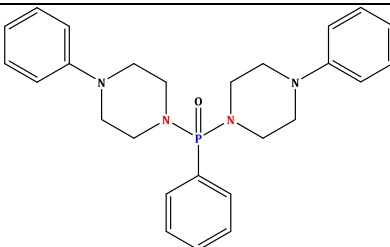
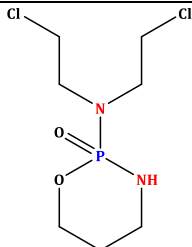


Schéma 5.1. Synthèse des bis-phosphonamides

Nous utiliserons le cyclophosphamide [2] comme molécule de référence pour évaluer les propriétés de type médicamenteux, la similarité structurale et la toxicité potentielle des composés synthétisés (Tableau 5.1). Le cyclophosphamide est un agent anticancéreux et immunosuppresseur largement utilisé, ce qui en fait un candidat pertinent pour servir de point de comparaison. Cette analyse comparative permettra de confronter les nouvelles molécules aux caractéristiques physico-chimiques, pharmacocinétiques et toxicologiques de cette molécule bien établie. Elle fournira ainsi des éléments essentiels pour juger de leur efficacité potentielle et de leur profil de sécurité, contribuant à déterminer leur aptitude à faire l'objet de développements thérapeutiques ultérieurs.

Tableau 5.1. Bis-phosphonamides synthétisés M1-M18

Entrée	Produit	Entrée	Produit
M1		M10	
M2		M11	
M3		M12	
M4		M13	
M5		M14	
M6		M15	

M7		M16	
M8		M17	
M9		M18	
Drug	 Cyclophosphamide^[2]		

2. Prédications ADME-Toxicité

Les propriétés pharmacocinétiques, la similarité des médicaments et les caractéristiques physico-chimiques des molécules étudiées ont été évaluées in silico à l'aide de Swiss ADME (absorption, distribution, métabolisme et excrétion). Les composés M1 à M18 ont démontré des profils ADME favorables et ont été conformes à la règle de Lipinski pour la similitude des médicaments, respectant les critères de logP (<5), H-donneur (<5), H-accepteur (<10), nroth (<10) et TPSA (<140 °A2) (Lipinski et al., 1997). Les résultats de ces évaluations sont présentés dans les Tableaux 5.2 et 5.3.

Tableau 5.2. Affinité de liaison et paramètres pharmacocinétiques des bis-phosphonamides synthétisés M1-M18

Comp	MM (g/mol)	Rotatable bonds	H-bond donor	H-bond acceptor	Violation	Log Po/W ^[a] iLogP	Log S ^[b] ESOL	GI ^[c]	BBB	Log Kp cm/s	Bioavailability Score
M1	212.23	5	2	3	0	1.89	-1.90	High	Yes	-6.74	0.55
M2	240.28	7	2	3	0	2.75	-2.56	High	Yes	-6.17	0.55
M3	268.33	9	2	3	0	3.12	-3.03	High	Yes	-5.83	0.55
M4	268.33	5	2	3	0	2.72	-2.96	High	Yes	-6.20	0.55
M5	292.36	3	0	3	0	3.21	-3.62	High	Yes	-5.89	0.55
M6	296.30	3	0	5	0	2.72	-2.11	High	No	-7.65	0.55
M7	320.41	5	2	3	0	3.29	-4.28	High	Yes	-5.35	0.55
M8	308.31	5	2	1	0	2.44	-4.98	High	Yes	-4.85	0.55
M9	344.30	5	2	3	1	2.77	-5.28	High	Yes	-4.93	0.55
M10	377.20	5	2	1	1	3.05	-6.15	High	Yes	-4.38	0.55
M11	336.37	5	2	1	1	2.97	-5.56	High	Yes	-4.51	0.55
M12	368.37	7	2	3	0	3.11	-5.09	High	Yes	-5.26	0.55
M13	368.37	7	2	3	0	3.27	-5.09	High	Yes	-5.26	0.55
M14	340.31	5	4	3	0	1.58	-4.68	High	No	-5.55	0.55
M15	336.37	7	2	3	0	2.58	-4.19	High	Yes	-5.90	0.55
M16	364.42	7	2	3	1	3.33	-4.83	High	Yes	-5.50	0.55
M17	460.51	7	0	1	1	3.95	-7.98	Low	No	-3.37	0.55
M18	446.52	5	0	3	0	3.71	-5.59	High	Yes	-5.76	0.55
Drug	261.09	5	1	4	0	1.92	-1.53	High	Yes	-7.45	0.55

[c] Absorption gastro-intestinale (GI), [b] capacité de dissolution dans l'eau (Log S), [a] lipophilicité (LogPo/W), inhibition de CYP1A2 et barrière hémato-encéphalique (BBB).

L'évaluation réalisée à l'aide de l'outil SwissADME a montré que la majorité des composés étudiés respectent les critères de la « règle des cinq » de Lipinski. Ce respect des paramètres physico-chimiques suggère que ces molécules présentent des propriétés compatibles avec un bon profil pharmacocinétique, notamment en termes de biodisponibilité orale. Ainsi, leur conformité à cette règle renforce leur potentiel en tant que candidats pour un développement thérapeutique futur.

En ce qui concerne la solubilité dans l'eau, les classifications suivantes sont utilisées : insoluble < -10 < peu soluble < -6 < modérément soluble < -4 < soluble < -2 < très soluble < 0. Selon ces critères, les composés M1 et la référence médicamenteuse sont classés comme étant très solubles, tandis que les composés M10 et M17 sont considérés comme peu solubles, comme indiqué dans le Tableau 5.2.

Une étude computationnelle a été réalisée afin de prédire les propriétés de drug-likeness ainsi que le profil toxicologique de l'ensemble des molécules étudiées [3,4]. Les résultats obtenus sont présentés dans le Tableau 5.3.

Tableau 5.3. Calculs Molinspiration et Osiris pour la série de composés bis-phosphonamides M1-M18

Comp	MM	Toxicity Risks ^[a]				Osiris calculations ^[b]				Molinspiration Drug-Likeness Calculations ^[c]					
		M	T	I	R	cLogP	cLogS	DL	DS	GPCR Ligand	ICM	KI	NRL	PI	EI
M1	212.23	Med	+	+	+	1.43	-2.51	-20.1	0.37	-0.49	0.01	-0.43	-0.56	-0.26	0.15
M2	240.28	Med	+	+	+	2.34	-3.05	-19.76	0.36	-0.25	0.10	-0.27	-0.31	-0.05	0.24
M3	268.33	Med	+	+	+	3.25	-3.59	-21.52	0.32	-0.09	0.12	-0.12	-0.12	0.10	0.31
M4	268.33	Med	+	+	+	2.91	-3.48	-20.91	0.33	-0.14	0.07	-0.12	-0.10	0.09	0.24
M5	292.36	-	-	+	Med	2.78	-2.99	-19.93	0.12	-0.10	0.09	-0.03	-0.07	0.23	0.34
M6	296.30	-	-	+	Med	0.46	-1.22	-19.11	0.14	-0.17	0.01	0.01	-0.13	0.12	0.30
M7	320.41	Med	+	+	+	3.73	-5.06	-24.63	0.25	0.07	0.12	0.08	0.04	0.30	0.35
M8	308.31	Med	+	+	+	2.97	-5.47	-20.44	0.25	-0.16	-0.02	0.00	-0.08	-0.03	0.05
M9	344.30	Med	+	+	+	3.17	-6.1	-22.78	0.22	-0.14	-0.03	0.07	-0.04	-0.02	0.02
M10	377.20	Med	+	+	+	4.18	-6.94	-18.99	0.17	-0.13	-0.02	-0.00	-0.08	-0.03	0.01
M11	336.37	Med	+	+	+	3.66	-6.16	-21.83	0.21	-0.17	-0.10	-0.03	-0.08	-0.04	-0.02
M12	368.37	Med	+	+	+	2.83	-5.51	-21.29	0.24	-0.16	-0.09	-0.02	-0.06	-0.03	-0.01
M13	368.37	Med	+	+	+	2.83	-5.51	-19.45	0.24	-0.12	-0.07	0.03	-0.05	-0.01	0.02
M14	340.31	Med	+	+	+	2.28	-4.88	-20.23	0.28	-0.08	0.03	0.06	0.09	0.03	0.10
M15	336.37	Med	+	+	+	3.46	-4.56	-19.55	0.28	0.01	0.05	0.07	0.02	0.22	0.26
M16	364.42	Med	+	+	+	4.03	-4.7	-19.03	0.25	-0.02	0.01	0.00	-0.04	0.19	0.13
M17	460.51	-	-	+	Med	6.17	-7.81	-22.62	0.04	0.01	0.09	0.11	0.07	0.12	0.13
M18	446.52	-	-	+	Med	3.67	-3.91	-13.43	0.09	-0.00	0.04	0.07	-0.01	0.18	0.12
Drug	261.09	-	-	+	-	0.73	-1.89	-10.32	0.1	-0.65	-0.38	-0.59	-0.95	-0.33	0.53

[a] Toxicité élevée : (-), Non toxique : (+), Moyenne : Med.

M : Mutagénicité ; T : Tumorigénicité ; I : Effets irritants ; R : Effets sur la reproduction.

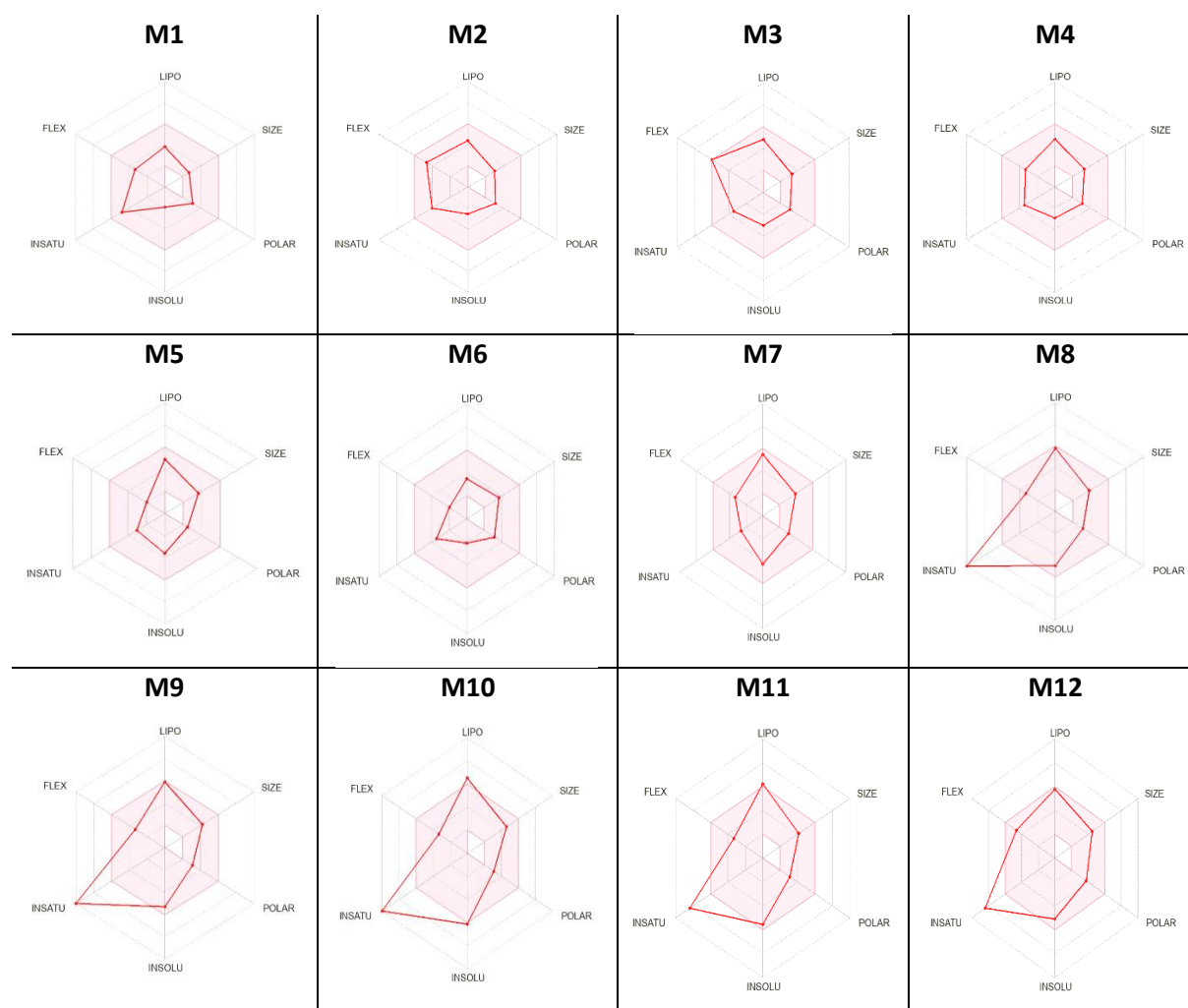
[b] cLogP : Coefficient de partage octanol/eau, DL : Similarité avec les médicaments, DS : Score des médicaments.

[c] ICM : Inhibiteur des canaux ioniques ; KI : Inhibiteur de kinase ; NRL : Ligand des récepteurs nucléaires ; PI : Inhibiteur de protéase ; EI : Inhibiteur d'enzyme.

Le Tableau 5.3 montre que les composés M2, M3, M4, M6 ainsi que la molécule de référence présentent une activité inhibitrice enzymatique. En revanche, les composés M5, M7 et M15 ont montré une double activité inhibitrice, ciblant à la fois les enzymes et les protéases. L'évaluation du profil de drug-likeness à l'aide de l'outil en ligne Molinspiration a révélé que l'ensemble des composés testés affichent des résultats de prédiction modérés. Par ailleurs, ces composés présentent des caractéristiques globalement favorables en matière de similarité médicamenteuse, sans signaler de risque toxique notable par rapport à la molécule de référence. Toutefois, les composés M5, M6, M17 et M18 ont révélé un potentiel mutagène et tumorigène, comme l'indiquent les résultats obtenus via l'outil Osiris.

Le diagramme radar de biodisponibilité (Figure 5.1) constitue un outil pertinent pour évaluer les propriétés physicochimiques et la similarité médicamenteuse d'une molécule. Il repose sur l'analyse de six descripteurs physicochimiques : la lipophilie (LIPO), la taille moléculaire, la polarité, la surface polaire topologique (TPSA), l'insolubilité (INSOL), l'insaturation (UNSAT) et la flexibilité moléculaire (FLEX). Chaque paramètre possède une plage optimale représentée par une zone rose sur le graphique. Par exemple, la lipophilie doit être comprise entre -0,7 et +5,0 (log Po/w), tandis que la masse molaire idéale se situe entre 150 et 500 Da. Les autres critères incluent une TPSA entre 20 et 130 Å², une solubilité aqueuse log S inférieure à 6, une fraction d'insaturation (carbones en hybridation sp³) supérieure ou égale à 0,25, et un nombre de liaisons rotatives inférieur ou égal à 9.

Pour qu'une molécule soit considérée comme médicamenteuse (drug-like), son profil radar doit être entièrement contenu dans la zone rose correspondant aux valeurs optimales sur chacun des axes [5,6]. Cette évaluation permet d'identifier les candidats potentiels en tenant compte de leurs propriétés physicochimiques et de leur compatibilité avec les exigences de la pharmacocinétique orale.



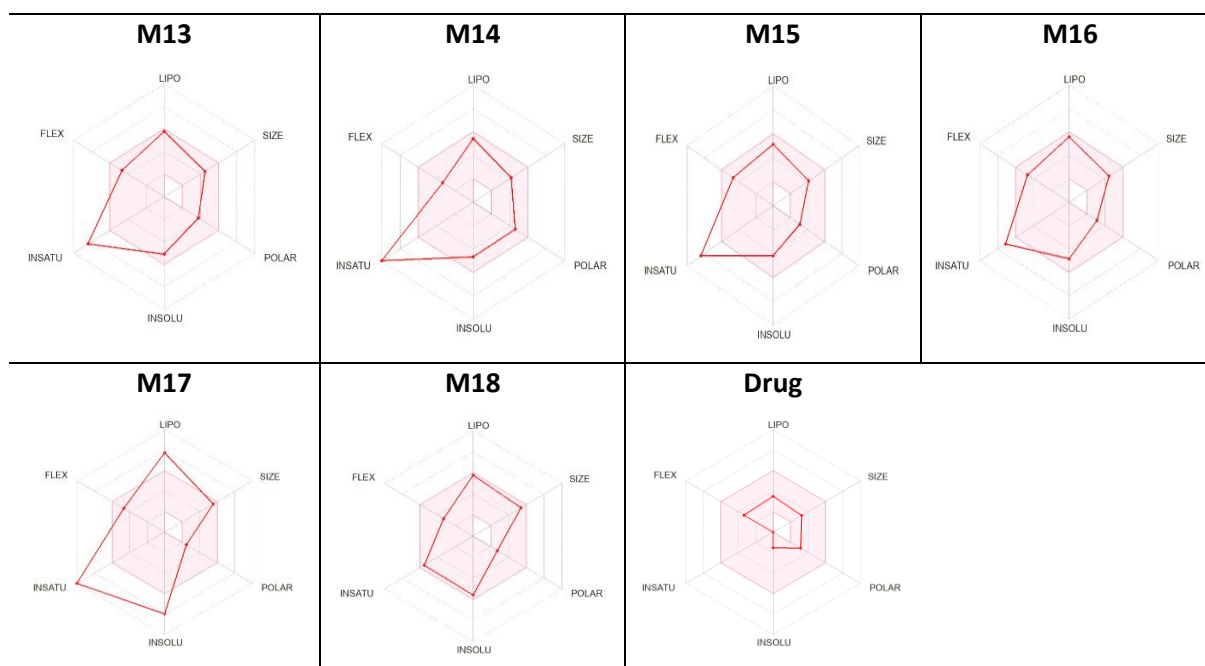


Figure 5.1. Radar graphique des propriétés physico-chimiques des molécules bis-phosphonamides M1-M18

Comme indiqué dans le graphique radar de biodisponibilité (Figure 5.1), les composés M8, M9, M10, M11, M12, M13, M14, M15 et M16 ont enfreint le paramètre d'insaturation en raison d'un faible pourcentage de carbones sp^3 . Le composé M17 a enfreint les paramètres d'insaturation, d'insolubilité et de lipophilicité, tandis que les autres composés n'ont enfreint aucun des paramètres étudiés.

La Figure 5.2, communément appelée diagramme « boiled-egg » [7], offre une représentation visuelle de la capacité d'absorption gastro-intestinale passive (HIA) et de la pénétration à travers la barrière hémato-encéphalique (BBB), en se basant sur la distribution des molécules dans l'espace de référence défini par les valeurs du WLOGP (log P calculé) et de la TPSA (surface polaire topologique). Ce graphique se compose d'une zone blanche, correspondant à une forte probabilité d'absorption intestinale passive, et d'une zone jaune (le « jaune d'œuf »), indiquant une probabilité élevée de pénétration cérébrale. Il est important de souligner que ces deux zones ne sont pas exclusives : une molécule peut se situer à l'intersection des deux, indiquant une double potentialité.

Les points représentant les différentes molécules sont codés par couleur : les points bleus désignent les composés susceptibles d'être activement expulsés par la glycoprotéine P (P-gp), une pompe membranaire pouvant limiter l'absorption et la distribution des médicaments. Les points rouges, quant à eux, indiquent les composés prédits comme non substrats de cette protéine. L'analyse conjointe de la position et de la couleur des points permet donc d'estimer la capacité des molécules à être absorbées par le tractus gastro-intestinal, à traverser la barrière hémato-encéphalique, et leur interaction possible avec

la P-gp [8,9]. Ces informations s'avèrent particulièrement utiles dans le cadre de la sélection rationnelle de candidats médicaments présentant des propriétés pharmacocinétiques optimales.

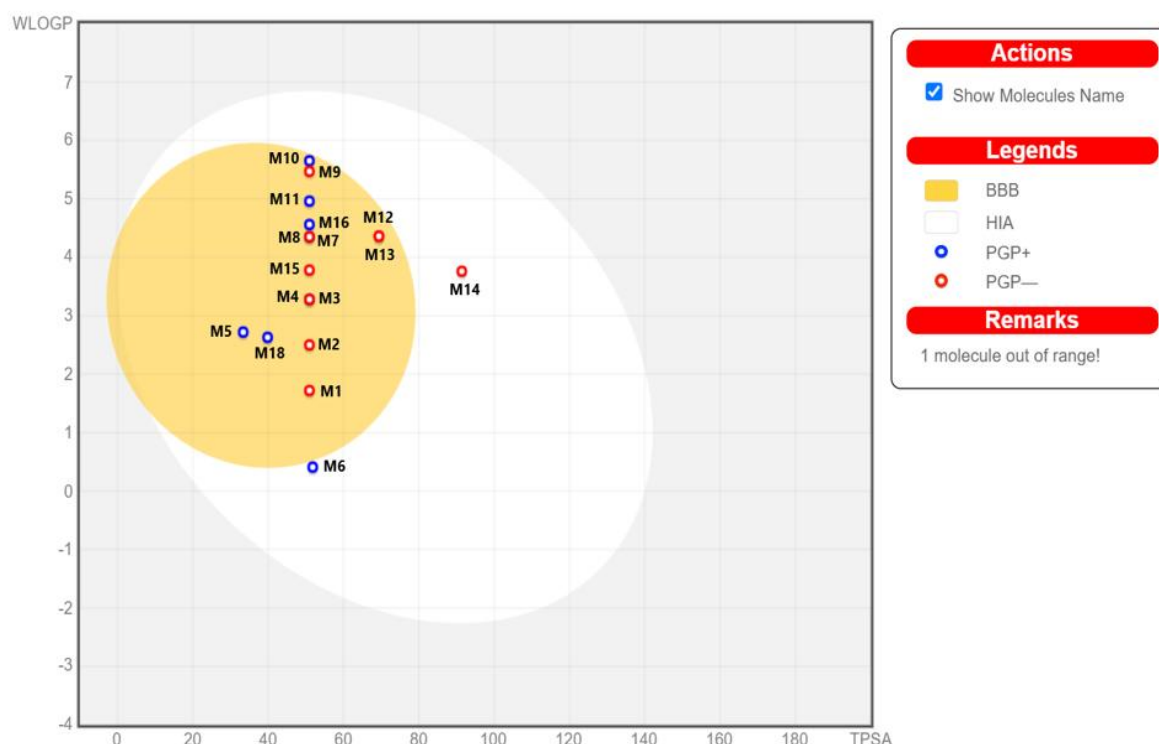


Figure 5.2. The BOILED-Egg

Dans le diagramme « boiled-egg » (Figure 5.2), le composé M14 est prédit comme bien absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal, se situant dans la zone blanche du graphique, mais ne montre pas une capacité significative à franchir la barrière hémato-encéphalique (BBB), car il ne se trouve pas dans la zone jaune (le jaune d'œuf). De plus, il est identifié comme un non-substrat de la glycoprotéine P (P-gp), comme l'indique son point rouge (PGP-).

De manière similaire, le composé M6 est également prédit comme bien absorbé au niveau intestinal (zone blanche), sans toutefois atteindre le cerveau (absence dans la zone jaune). Cependant, il est considéré comme un substrat de la P-gp, ce qui signifie qu'il est susceptible d'être expulsé activement du cerveau, ce que reflète le point bleu (PGP+).

En revanche, les composés M4, M5, M7, M10, M11, M16 et M18 sont prédits comme capables de traverser passivement la barrière hémato-encéphalique, étant situés dans la zone jaune du graphique. Toutefois, ils sont également sujets à un efflux actif par la P-gp (points bleus), limitant ainsi leur rétention dans le cerveau.

Les composés M1, M2, M3, M8, M9, M12, M13 et M15 présentent une bonne pénétration cérébrale (présence dans la zone jaune) et ne sont pas reconnus comme substrats de la P-gp (points rouges), ce qui indique un potentiel de biodistribution cérébrale favorable.

Le composé M17, quant à lui, ne se situe ni dans la zone blanche ni dans la zone jaune, ce qui suggère une faible absorption gastro-intestinale ainsi qu'une incapacité à franchir la barrière hémato-encéphalique. Cette prédiction est probablement liée à sa surface polaire topologique (TPSA) élevée ($>130 \text{ \AA}^2$) et à une valeur de WLOGP supérieure à +5,0, deux paramètres reconnus comme défavorables à la diffusion passive. Enfin, il est à noter que certains composés présentent des positions superposées sur le graphique, témoignant de prédictions similaires. C'est le cas des paires suivantes : M4/M3, M7/M8, et M12/M13, qui partagent des comportements proches en matière d'absorption intestinale, de pénétration cérébrale et d'interaction avec la glycoprotéine P.

3. Etude DFT

Dans le but de mieux comprendre l'influence des différents substituants sur l'activité biologique d'une série de 18 dérivés phosphonamides, une étude théorique a été menée en utilisant la méthode de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT). L'optimisation géométrique des composés a été réalisée à l'aide du logiciel Gaussian 09 [10], en appliquant le niveau de calcul B3LYP/6-31G(d,p) [11,12].

Cette approche a permis d'extraire plusieurs descripteurs électroniques et géométriques essentiels, tels que l'énergie totale (E_{TOT}), le moment dipolaire (MOD), l'énergie de la HOMO (plus haute orbitale moléculaire occupée), de la LUMO (plus basse orbitale moléculaire vacante), ainsi que le gap énergétique (E_{gap}) entre ces orbitales frontières (Tableau 5.4). Le E_{gap} , défini comme la différence entre les énergies de la LUMO et de la HOMO ($E_{\text{gap}} = E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}$), constitue un paramètre fondamental pour évaluer la réactivité chimique des molécules étudiées.

Tableau 5.4. Descripteurs calculés des composés étudiés obtenus par la méthode B3LYP/6-31G (d,p)

Comp	E_{TOT} (eV)		MOD (Debye)		HOMO (eV)		LUMO (eV)		E_{gap}	
	Vide	DMSO	Vide	DMSO	Vide	DMSO	Vide	DMSO	Vide	DMSO
M1	- 24965.41	- 24965.73	3.48	5.22	- 6,520	- 6,620	- 0,587	- 0,697	5.932	5.922
M2	- 27105.12	- 27105.43	3.32	5.11	- 6.497	- 6.597	- 0.58	- 0.698	5.916	5.898
M3	- 29244.83	- 29245.13	3.35	5.47	- 6.493	- 6.576	- 0.579	- 0.702	5.914	5.874
M4	- 29244.92	- 29245.14	2.98	4.92	- 6.267	- 6.477	-0.553	- 0.648	5.714	5.828
M5	- 31318.42	- 31318.69	3.58	5.29	- 5.982	- 6.104	- 0.539	- 0.659	5.442	5.444
M6	- 33271.41	- 33271.78	3.25	4.71	- 6.074	- 6.12	- 0.761	- 0.745	5.312	5.374
M7	- 33458.61	- 33458.93	3.37	4.91	- 6.395	- 6.448	- 0.559	- 0.664	5.836	5.784
M8	- 33260.86	- 33261.25	3.23	4.64	- 5.928	- 6.025	- 0.807	- 0.923	5.12	5.102
M9	- 38661.34	- 38661.73	2.58	3.82	- 6.144	- 6.16	- 0.969	- 0.993	5.174	5.166
M10	- 58273.24	- 58273.67	2.12	3.12	- 6.097	- 6.1	- 1.064	- 1.000	5.032	5.100
M11	- 35400.78	- 35401.17	3.45	5.07	- 5.729	- 5.848	- 0.743	- 0.894	4.986	4.954
M12	- 39493.55	- 39494.02	2.57	4.12	- 5.400	- 5.558	-0.678	- 0.872	4.722	4.686
M13	- 39493.61	- 3949.07	6.17	8.63	- 5.287	- 5.532	- 0.57	- 0.761	4.716	4.770

M14	- 37354.45	- 37355.04	3.85	5.64	- 5.485	- 5.596	- 0.706	- 0.873	4.778	4.722
M15	- 35400.37	- 35400.76	3.56	5.43	- 6.411	- 6.479	- 0.701	- 0.761	5.71	5.718
M16	- 37540.13	- 37540.54	3.35	4.8	- 6.377	- 6.582	- 0.577	- 0.746	5.8	5.836
M17	- 45834.81	- 45835.19	2.8	5.02	- 5.639	- 6.062	- 0.756	- 0.961	4.882	5.101
M18	- 44761.15	- 44765.27	4.37	5.27	- 5.165	- 5.14	- 1.328	- 0.745	3.836	4.394

Les résultats présentés dans le Tableau 5.4 indiquent que le composé M18 présente la plus faible valeur d'Egap à la fois en vide et en DMSO, ce qui suggère qu'il est moins stable et plus réactif par rapport aux autres composés étudiés. En revanche, le composé M13 se distingue par la plus forte valeur du moment dipolaire (MOD). Le moment dipolaire est un indicateur de la polarité globale d'une molécule. Une valeur élevée de ce paramètre reflète une polarité moléculaire importante, ce qui implique que M13 est plus sensible aux attaques nucléophiles et électrophiles [13], et pourrait donc présenter un comportement réactif différent vis-à-vis de certaines cibles biologiques.

4. Réactivité chimique

L'énergie de l'orbitale moléculaire occupée de plus haute énergie (HOMO) est liée au potentiel d'ionisation, c'est-à-dire à la facilité avec laquelle une molécule peut perdre un électron. En revanche, l'énergie de l'orbitale moléculaire vacante de plus basse énergie (LUMO) est associée à l'affinité électronique, traduisant la capacité de la molécule à accepter un électron supplémentaire.

Les niveaux d'énergie HOMO et LUMO calculés permettent d'évaluer plusieurs descripteurs moléculaires globaux qui donnent des indications sur la stabilité et la réactivité chimique des composés. Ces paramètres comprennent notamment : l'électronégativité (χ), le potentiel chimique (μ), la dureté chimique (η), la mollesse (S) et l'indice d'électrophilie (ω).

Les équations utilisées pour le calcul de ces descripteurs, ainsi que les valeurs obtenues, sont présentées respectivement dans le Tableau 5.5 et le Tableau 5.6.

Tableau 5.5. Équations des paramètres de réactivité globaux

Paramètres	Equations
Energie d'ionisation	$I = -E_{\text{HOMO}}$
Affinité électronique	$A = -E_{\text{LUMO}}$
Électronégativité	$\chi = -(E_{\text{HOMO}} + E_{\text{LUMO}}) / 2$
Potentiel chimique électronique	$\mu = -\chi = (E_{\text{HOMO}} + E_{\text{LUMO}}) / 2$
Dureté chimique	$\eta = (E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}) / 2$
Indice d'électrophilie	$\omega = \mu^2 / 2\eta$
Mollesse chimique	$S = 1 / \eta$

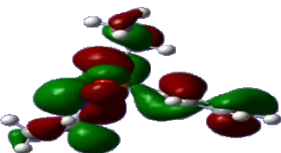
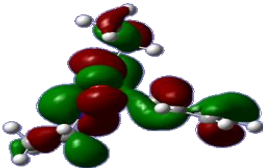
Tableau 5.6. Valeurs calculées des descripteurs de réactivité des composés étudiés par la méthode B3LYP/6-31G (d,p)

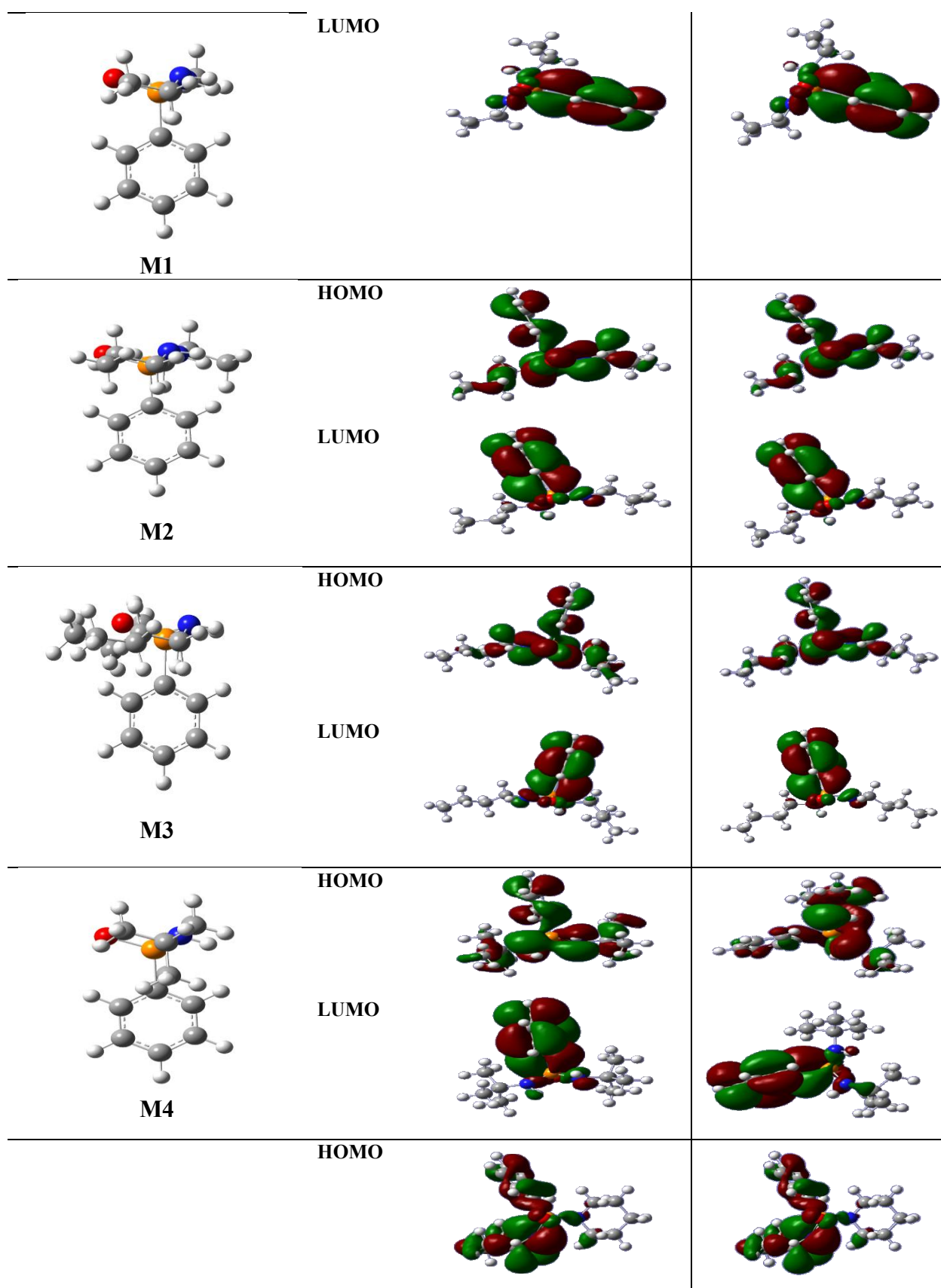
Comp	η		s		μ		χ		ω	
	Vide	DMSO	Vide	DMSO	Vide	DMSO	Vide	DMSO	Vide	DMSO
M1	2.966	2.961	0.3371	0.3377	- 3.553	- 3.658	3.553	3.658	2.127	2.259
M2	2.958	2.949	0.3380	0.3390	- 3.538	- 3.647	3.538	3.647	2.115	2.255
M3	2.957	2.937	0.3381	0.3404	- 3.536	- 3.639	3.536	3.639	2.116	2.254
M4	2.857	2.914	0.3500	0.3431	- 3.410	- 3.562	3.410	3.562	2.035	2.176
M5	2.721	2.722	0.3675	0.3673	- 3.260	- 3.381	3.260	3.381	1.952	2.099
M6	2.656	2.687	0.3765	0.3721	- 3.417	- 3.432	3.417	3.432	2.197	3.191
M7	2.918	2.892	0.3427	0.3457	- 3.477	- 3.556	3.477	3.556	2.071	2.186
M8	2.560	2.551	0.3906	0.3920	- 3.367	- 3.474	3.367	3.474	2.214	2.368
M9	2.587	2.583	0.3865	0.3871	- 3.556	- 3.576	3.556	3.576	2.443	2.475
M10	2.516	2.550	0.3974	0.3921	- 3.580	- 3.550	3.580	3.550	2.546	2.470
M11	2.493	2.477	0.4011	0.4037	- 3.236	- 3.371	3.236	3.371	2.100	2.293
M12	2.361	2.343	0.4235	0.4268	- 3.039	- 3.215	3.039	3.215	1.955	2.205
M13	2.358	2.385	0.4240	0.4192	- 2.928	- 3.146	2.928	3.146	1.817	2.074
M14	2.389	2.361	0.4185	0.4235	- 3.095	- 3.234	3.095	3.234	2.004	2.214
M15	2.855	2.859	0.3502	0.3497	- 3.556	- 3.620	3.556	3.620	2.214	2.291
M16	2.900	2.918	0.3448	0.3427	- 3.477	- 3.664	3.477	3.664	2.084	2.300
M17	2.441	2.550	0.4096	0.3921	- 3.197	- 3.511	3.197	3.511	2.093	2.416
M18	1.918	2.197	0.5213	0.4551	- 3.246	- 2.942	3.246	2.942	2.746	1.969

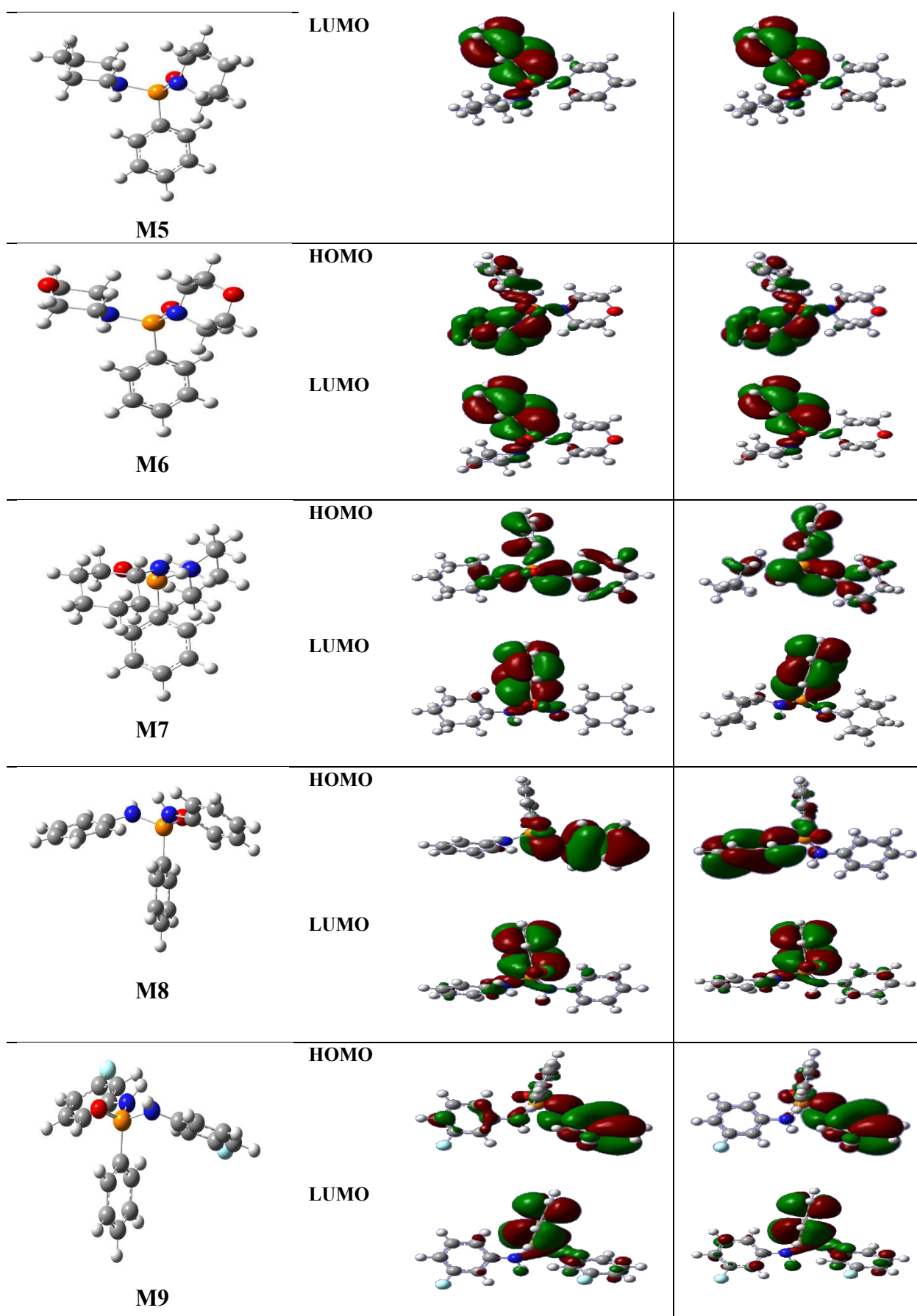
Selon le Tableau 5.6, le composé M18 affiche la plus faible dureté chimique à la fois en vide et en DMSO, ce qui indique qu'il est moins stable et plus réactif. De plus, il présente la valeur la plus élevée de l'indice d'électrophilicité en vide, ce qui suggère qu'il est particulièrement susceptible aux attaques nucléophiles.

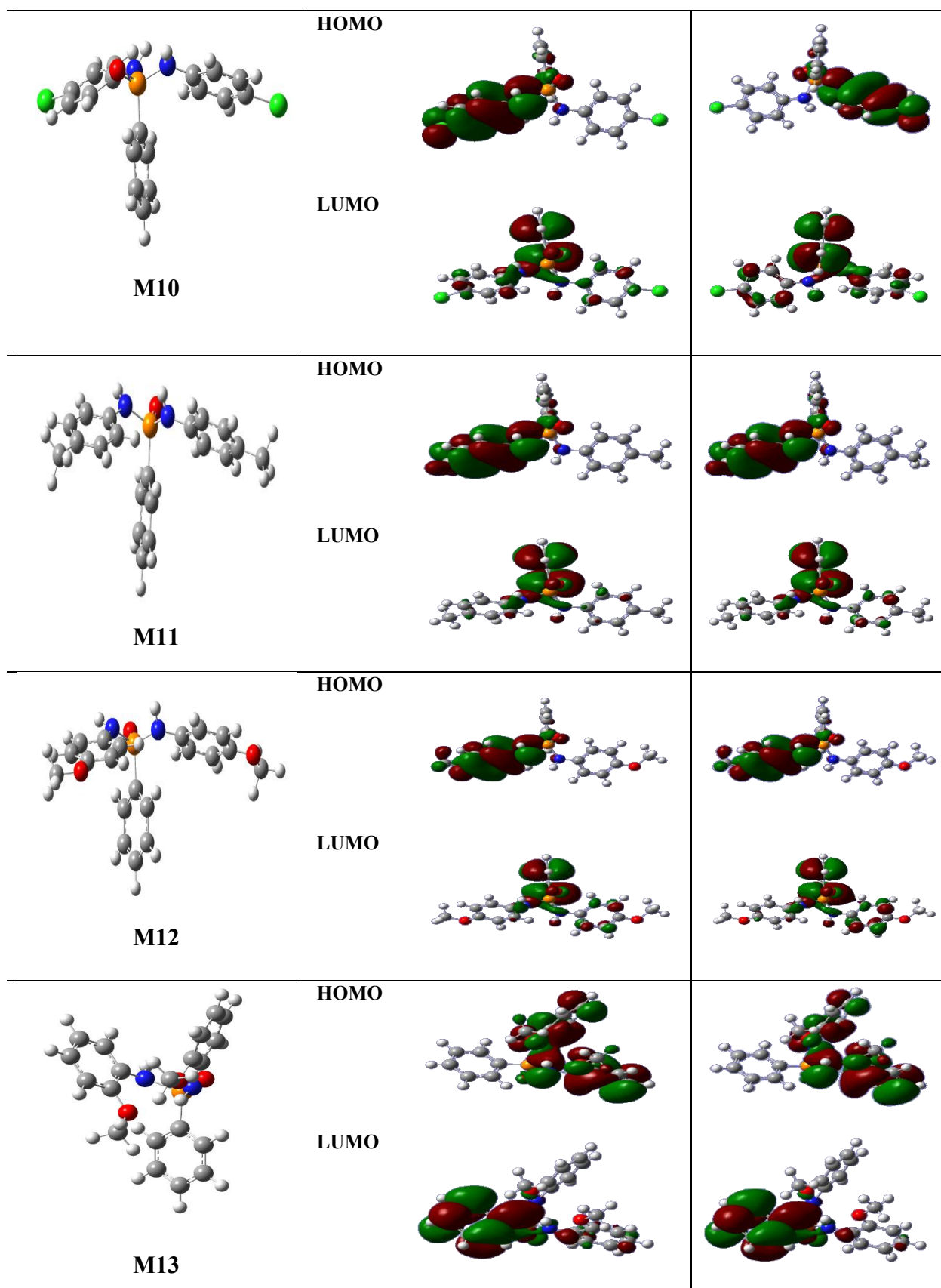
5. Analyse des orbitales moléculaires frontières (FMO)

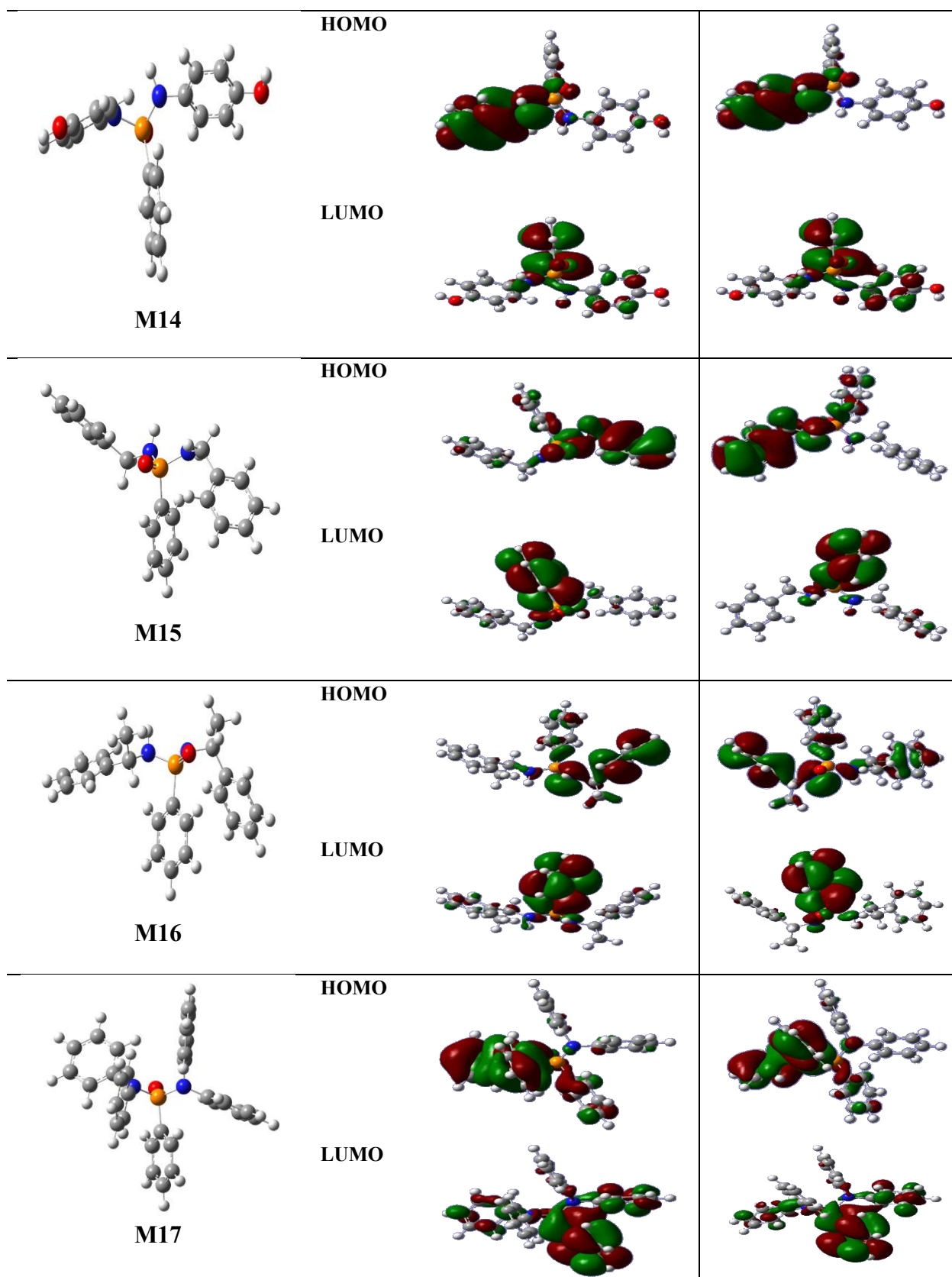
Les orbitales moléculaires frontières (OMF), en particulier l'orbitale moléculaire occupée la plus haute (HOMO) et l'orbitale moléculaire vacante la plus basse (LUMO), jouent un rôle fondamental dans l'analyse des propriétés électroniques des composés. Elles permettent d'évaluer respectivement la capacité d'un composé à donner ou à accepter des électrons. Ces informations sont essentielles pour anticiper les interactions possibles avec des cibles biologiques, et donc pour prédire son potentiel bioactif (Figure 5.3).

Molecule	Vide	DMSO
HOMO		









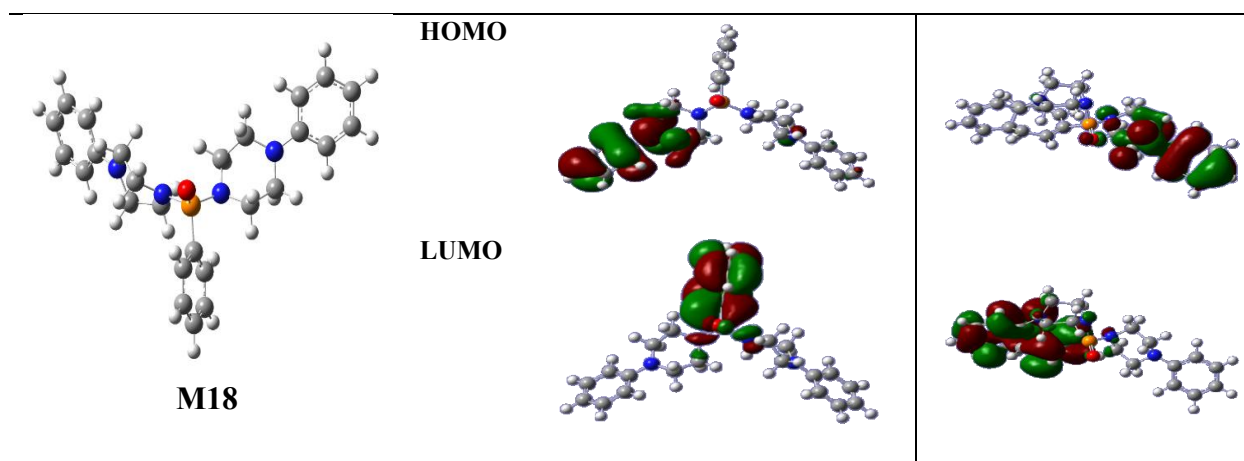


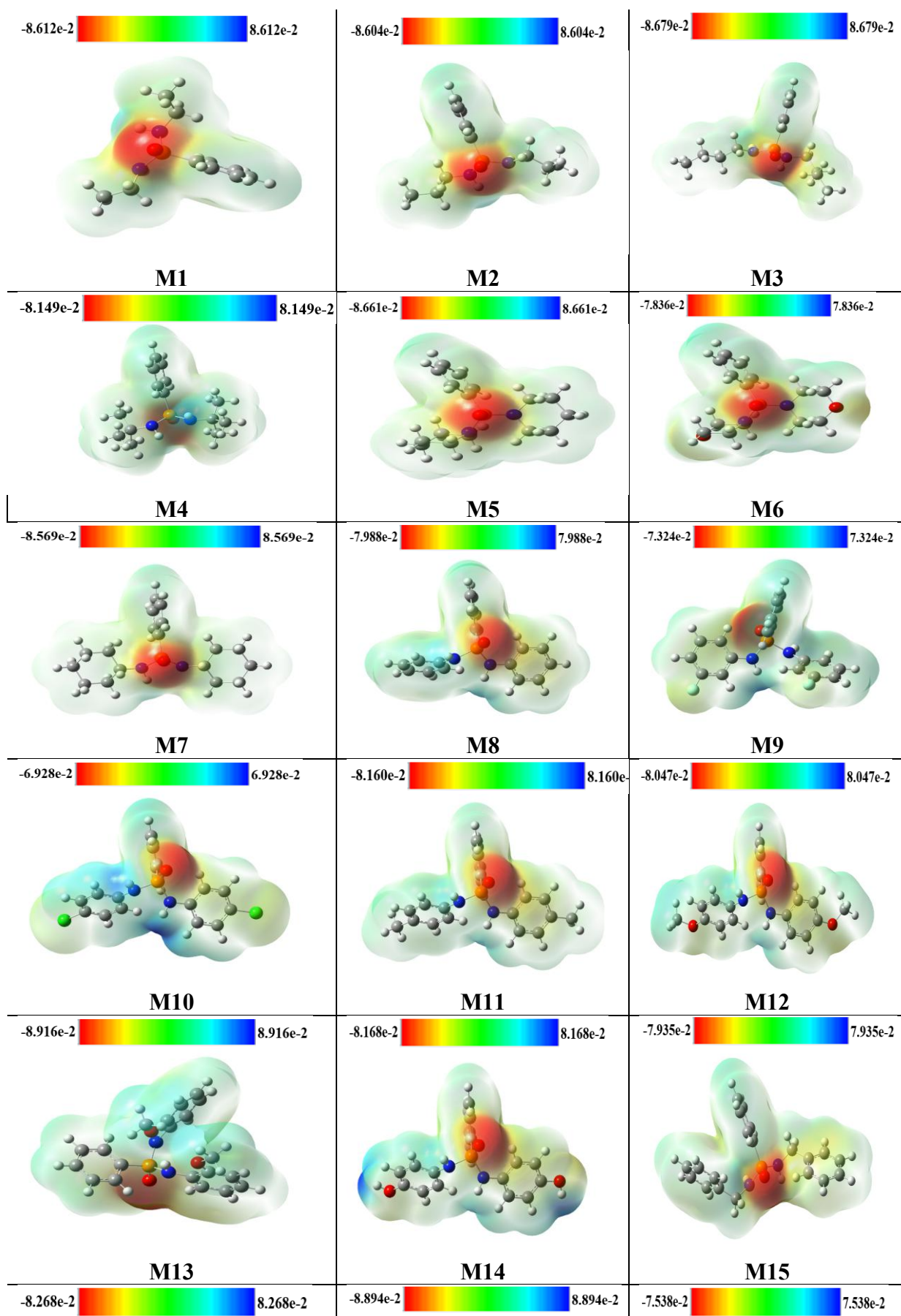
Figure 5.3. Répartitions des orbitales moléculaires HOMO et LUMO des composés étudiés en vide et en DMSO

Tel qu'illustré dans la figure 5.3, l'orbitale moléculaire HOMO s'étend sur l'ensemble de la molécule à la fois en vide et en DMSO.

6. Surface moléculaire électrostatique potentiel (MESP)

Le Potentiel Électrostatique Moléculaire (MESP) permet une visualisation tridimensionnelle de la polarité d'une molécule, en identifiant les zones riches en électrons (nucléophiles) et pauvres en électrons (électrophiles). Ces informations sont essentielles pour comprendre la réactivité chimique d'un composé, ses interactions potentielles avec d'autres entités, notamment des cibles biologiques, ainsi que son comportement global.

La Figure 5.4 illustre les cartes de MESP des molécules étudiées, mettant en évidence, par des variations de couleur, les régions polaires et non polaires. Les zones rouges signalent une densité électronique élevée (charge négative), tandis que les zones bleues indiquent une densité électronique faible (charge positive). Les régions vertes, jaunes et bleu clair correspondent à des potentiels électrostatiques intermédiaires ou neutres. L'analyse de la Figure 5.4 révèle que les 18 composés présentent des distributions de potentiel électrostatique similaires. Les zones rouges, majoritairement localisées autour des groupes phosphoryle et des atomes d'oxygène, indiquent une accumulation de charges négatives. À l'inverse, les zones bleues, situées autour des hydrogènes portés par les fonctions amines, traduisent une concentration de charge positive.



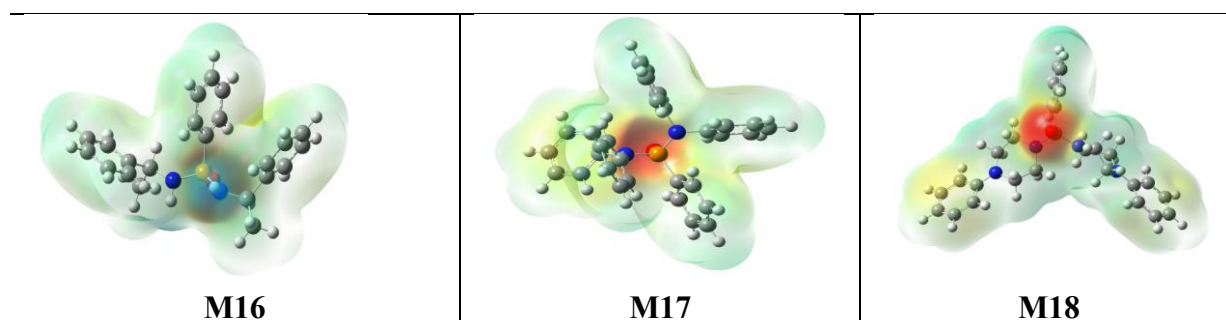


Figure 5.4. Carte du potentiel électrostatique moléculaire basée sur la densité totale pour les composés étudiés

7. Docking moléculaire

La DHPS (dihydroptéroate synthase) est une enzyme clé de la voie de biosynthèse des folates chez les bactéries. Elle comporte deux principaux sites de liaison : l'un pour le DHPP (dihydroptérine pyrophosphate) et l'autre pour le pABA (acide para-aminobenzoïque) [13]. Le site de liaison du DHPP est entouré de résidus tels que Asp/Asn, Arg et Lys, capables d'établir des liaisons hydrogène avec le noyau ptéridine. Quant au site du pABA, il interagit via des contacts hydrophobes impliquant des résidus comme Phe, Leu et Tyr [13,14]. Les antibiotiques sulfonamides, en mimant le pABA, inhibent compétitivement la DHPS, empêchant sa fixation et bloquant ainsi la synthèse des folates [14,15].

Concernant les antifongiques azolés, leur cible est la lanostérol 14 α -déméthylase (LDM), une enzyme membranaire de la famille des cytochromes P450. Cette protéine possède un site actif rigide contenant un hème, situé dans une poche hydrophobe profonde avec des canaux d'entrée du substrat et de sortie du produit [16,17].

Afin de prédire de manière fiable les modes de liaison des composés aux poches actives de la DHPS et de la LDM, une étape de validation a été réalisée par redocking des ligands co-cristallisés (sulfaméthoxazole pour la DHPS et VT-1161 pour la LDM). Les faibles valeurs de RMSD (< 1 Å) obtenues confirment la fiabilité de la méthodologie utilisée.

Les simulations de docking ont ensuite été réalisées à l'aide du protocole Glide Grid Generation dans le logiciel MAESTRO, permettant de déterminer les scores d'interaction des différents composés avec les structures cristallines des cibles. Ces scores ont servi à évaluer l'affinité de liaison relative des molécules et à explorer les interactions possibles au niveau du site actif, fournissant ainsi des indications sur leur mode d'action potentiel.

7.1. Réponse antibactérienne

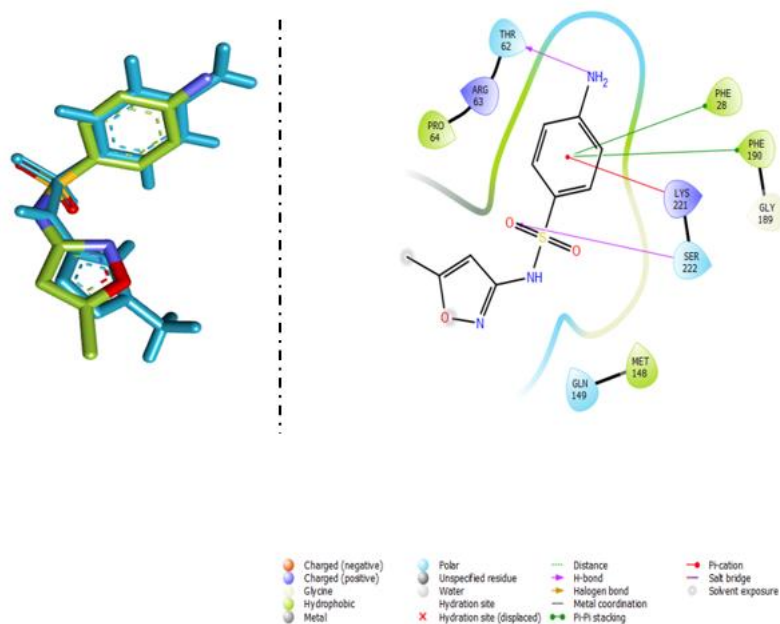


Figure 5.5. Re-docking du ligand co-cristallisé (PDB ID 3TZF)

Tableau 5.7. Classement des composés étudiés après l'étude de docking

Composé	Docking score
M1	-6,095
M2	-6,882
M3	-2,244
M4	-3,348
M5	-3,841
M6	-3,977
M7	-3,942
M8	-6,435
M9	-6,829
M10	-4,767
M11	-5,009
M12	-6,522
M13	-5,189
M14	-5,241
M15	-6,048
M16	-5,694

M17	-3,112
M18	-4,874
Ligand co-cristallisé	-6,849

Les résultats les plus prometteurs issus des simulations de docking parmi les 18 molécules étudiées ont été sélectionnés pour une visualisation détaillée. Plus précisément, quatre molécules ont été choisies afin d'illustrer leurs modes de liaison au niveau du site actif de la cible.

Les poses de docking du composé M1 révèlent deux interactions clés : une liaison hydrogène entre l'oxygène phosphoryle de M1 et l'acide aminé ARG235, ainsi qu'une interaction π -cation entre le noyau phényle de M1 et LYS221, comme illustré sur les représentations 2D et 3D de la Figure 5.6.

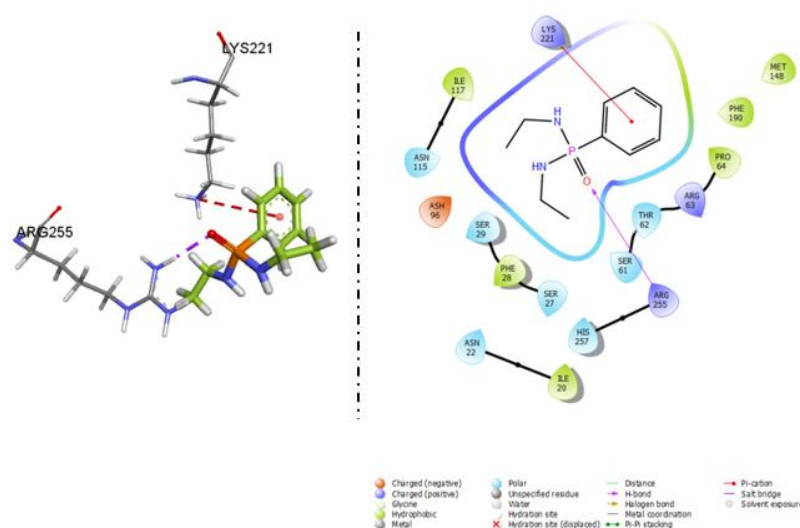


Figure 5.6. Poses 2D et 3D du docking de M1 dans la cavité de DHPS (PDB : 3TZF)

Le composé M2 présente, dans ses poses de docking, quatre interactions principales avec la protéine cible. On observe notamment une liaison hydrogène entre l'atome d'oxygène du groupe phosphoryle de M2 et le résidu SER222, ainsi qu'une interaction π -cation entre le noyau phényle de M2 et LYS221. Deux interactions π - π stacking sont également établies entre le noyau aromatique de M2 et les résidus PHE190 et PHE28, comme illustré dans les représentations 3D et 2D (Figure 5.7). Les résultats de docking des composés M9 et M8 montrent le même type d'interactions.

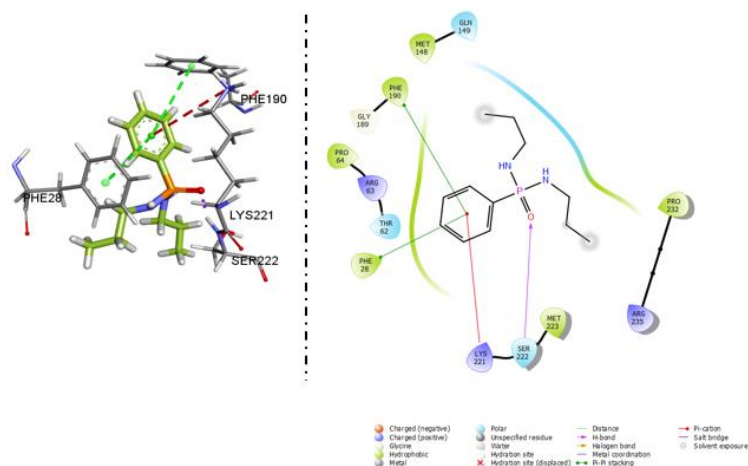


Figure 5.7. Poses 2D et 3D du docking de M2 dans la cavité de DHPS (PDB : 3TZF)

L'analyse des poses de docking du composé M12 révèle un total de cinq interactions avec la région active de l'enzyme. Ces interactions comprennent deux liaisons hydrogène, deux interactions π - π stacking et une interaction π -cation, comme illustré dans la représentation 3D. Plus précisément, deux liaisons hydrogène sont établies entre deux atomes d'oxygène du M12 et les résidus SER222 et ARG235 respectivement (voir Figure 5.8). Les interactions π - π stacking impliquent les résidus PHE190 et PHE28 avec le noyau aromatique de M12, tandis qu'une interaction π -cation est observée entre ce même noyau et le résidu LYS221.

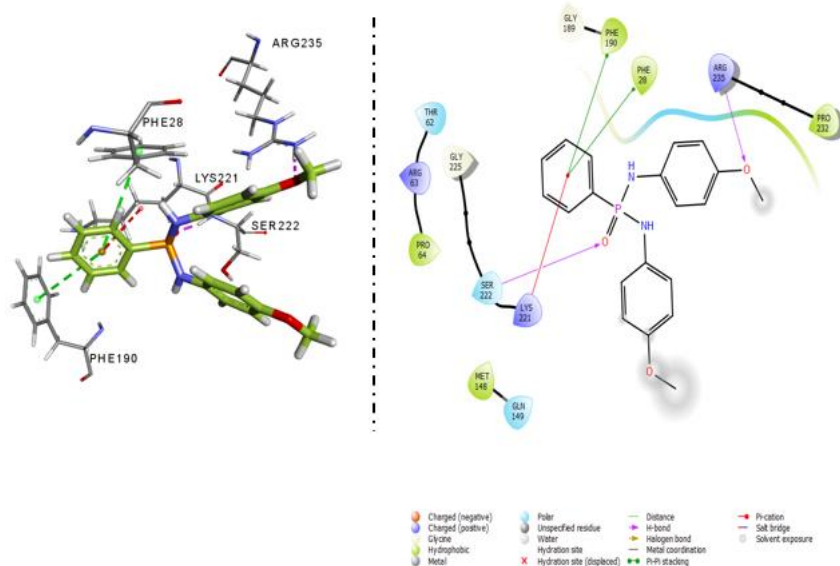


Figure 5.8. Poses 2D et 3D du docking de M12 dans la cavité de DHPS (PDB : 3TZF)

D'après les poses de docking du composé M15, la molécule établit quatre interactions clés avec l'enzyme. Une liaison hydrogène est observée entre l'atome d'oxygène du groupe phosphoryle de M15

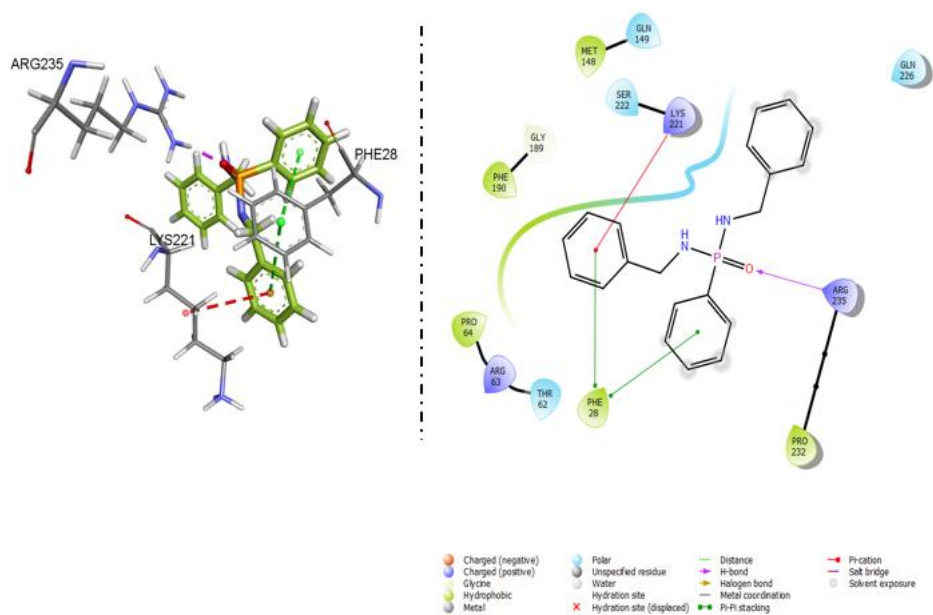


Figure 5.9. Poses 2D et 3D du docking de M15 dans la cavité de DHPS (PDB : 3TZF)

7.2. Réponse antifongique

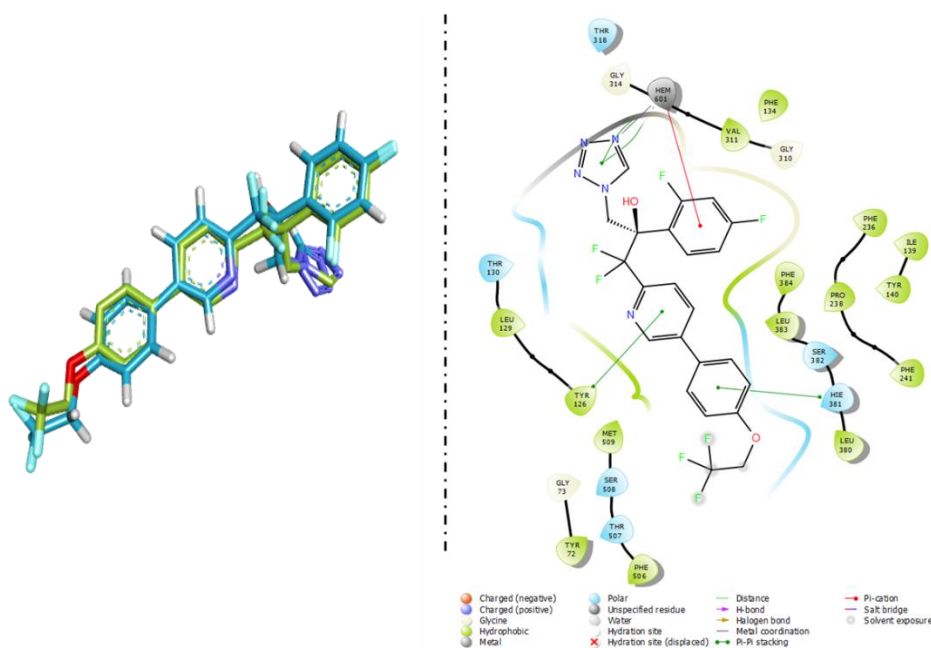


Figure 5.10. Re-docking du ligand co-cristallisé (PDB id 5UL0)

Tableau 5.8. Classement des composés étudiés après l'étude de docking

Composé	Docking score
M1	-5,505
M2	-5,896
M3	-4,547
M4	-6,238
M5	-6,899
M6	-5,982
M7	-8,084
M8	-8,282
M9	-8,324
M10	-9,014
M11	-9,004
M12	-8,142
M13	-5,916
M14	-8,604
M15	-8,045
M16	-8,809
M17	-4,238
M18	-4,168
Ligand co-cristallisé	-8,942

Pour faciliter la visualisation, nous avons retenu les résultats les plus intéressants des simulations de docking parmi les 18 molécules analysées.

L'analyse des poses de docking du composé M8 a révélé la formation d'une double interaction π - π entre le cycle phényle de M8 et le groupe hème. Par ailleurs, une autre interaction π - π a été mise en évidence entre un autre cycle phényle de M8 et la chaîne latérale du résidu PHE134, comme illustré dans la représentation tridimensionnelle (Figure 5.11).

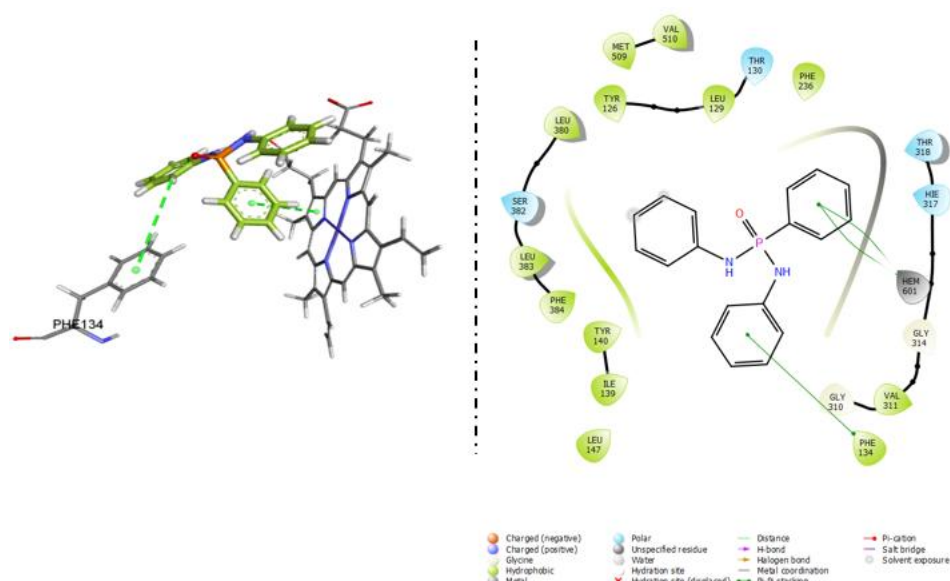


Figure 5.11. Poses 2D et 3D du docking de M8 dans la cavité de LDM (PDB id 5UL0)

D'après les poses de docking du composé M10, une interaction π - π unique a été observée entre le cycle phényle de M10 et le groupe hème, comme le montre la représentation tridimensionnelle (Figure 5.12).

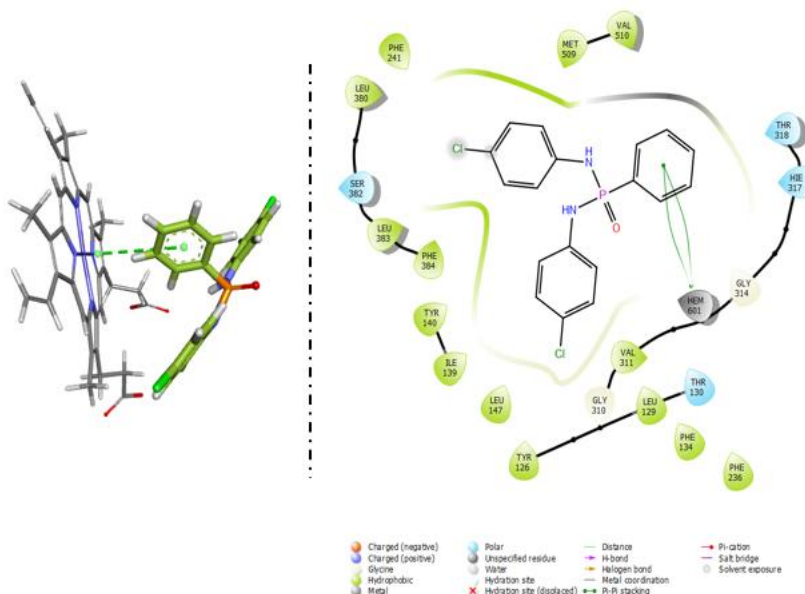


Figure 5.12. Poses 2D et 3D du docking de M10 dans la cavité de LDM (PDB id 5UL0)

L'analyse de docking du composé M14 a mis en évidence la présence d'une liaison hydrogène entre le groupe hydroxyle de M14 et le résidu SER382. De plus, une double interaction π - π a été observée entre le cycle phényle de M14 et le groupe hème, comme illustré dans la Figure 5.13.

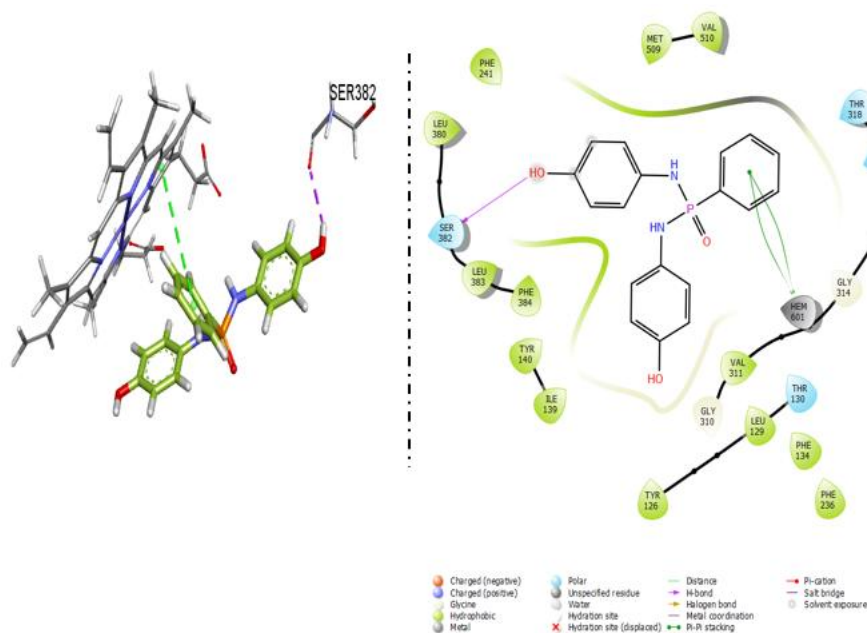


Figure 5.13. Poses 2D et 3D du docking de M14 dans la cavité de LDM (PDB id 5UL0)

L'analyse de docking du composé M16 a révélé la présence de deux interactions clés impliquant le cycle phényle de M16. Premièrement, une interaction π -cation a été observée entre ce cycle et le groupe hème. En outre, une interaction π - π a été détectée entre le cycle phényle de M16 et la chaîne latérale du résidu PHE134, comme illustré dans la Figure 5.14.

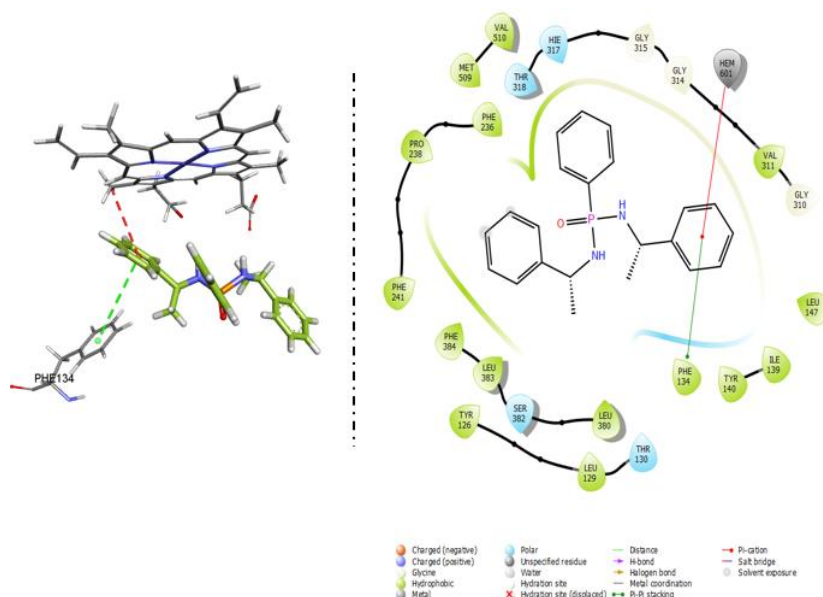


Figure 5.14. Poses 2D et 3D du docking de M16 dans la cavité de LDM (PDB id 5UL0)

8. Activités biologiques

Les bisphosphonates, initialement connus pour leur capacité à inhiber la résorption osseuse induite par les ostéoclastes, ont également révélé des propriétés antimicrobiennes prometteuses vis-à-vis de divers agents pathogènes [18]. Plusieurs études ont mis en évidence leur aptitude à freiner la prolifération de *Toxoplasma gondii* en ciblant la farnésyl pyrophosphate synthase (FPPS), une enzyme clé de la voie de biosynthèse des isoprénoïdes. Cette inhibition permet notamment aux bisphosphonates alkylés d'offrir une protection significative in vivo [19,20]. Par ailleurs, l'efficacité de certains dérivés bisphosphonates a été démontrée contre des maladies tropicales négligées telles que la maladie de Chagas et la leishmaniose, en perturbant la biosynthèse de l'ergostérol, un composant stérol essentiel à la viabilité des parasites [21]. L'activité antimicrobienne des bisphosphonates s'étend également aux bactéries pathogènes. En effet, une nouvelle classe de composés, appelés bisphosphocines, dérivés des bisphosphonates, a montré une activité bactéricide marquée. Ces molécules agissent en dépolarisant la membrane cellulaire bactérienne, ce qui les rend particulièrement efficaces contre les souches résistantes aux antibiotiques ainsi que contre les bactéries formant des biofilms [20].

Compte tenu de ce contexte mettant en évidence le potentiel antimicrobien des composés dérivés des bisphosphonates, nous avons évalué nos molécules de type phosphoramidate afin d'estimer leur aptitude en tant que candidats thérapeutiques. Les résultats des tests d'activité antimicrobienne et antifongique des molécules étudiées sont présentés dans les Tableaux 5.9 et 5.10 ci-après.

Tableau 5.9. *Activité antibactérienne des molécules*

Souches	<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella Pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Serratia marcescens</i>	<i>Serratia odorifera</i>
Molécules	Diamètres des zones d'inhibition (DZI) en mm				
M1	R	R	R	R	R
M3	R	R	R	R	R
M6	R	R	R	14	R
M7	R	R	R	15	R
M8	R	R	10	16	R
M10	R	R	R	R	R
M11	R	R	R	R	R
M12	R	R	R	R	R
M13	R	R	R	R	R
M14	R	11	11.5	R	13
AMC30	R	R	R	R	R
AK10	R	R	19	R	R
DMSO	R	R	R	R	R
	Concentrations minimales inhibitrices (MIC) en µg/ml				
M1	R	R	R	R	R
M3	R	R	R	R	R
M6	R	R	R	125	R
M7	R	R	R	125	R
M8	R	R	10	500	R
M10	R	R	R	R	R

M11	R	R	R	R	R
M12	R	R	R	R	R
M13	R	R	R	R	R
M14	R	250	500	R	500
AK10	R	R	250	R	R

Tableau 5.10. Activité antifongique des molécules

Souches	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida kefyr</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida tropicalis</i>
Molécules	Diamètres des zones d'inhibition (DZI) en mm			
M1	R	R	R	R
M3	17	R	10	R
M6	15.5	R	17	R
M7	R	R	20	R
M8	17.5	R	9	10
M10	15	R	R	R
M11	R	R	10	R
M12	R	R	R	R
M13	R	R	R	R
M14	R	R	R	R
AM-B	R	R	16.5	22
DMSO	R	R	R	R
	Concentrations minimales inhibitrices (MIC) en µg/ml			
M1	R	R	R	R
M3	125	R	125	R
M6	125	R	250	R
M7	R	R	31.25	R
M8	62.5	R	500	500
M10	500	R	R	R
M11	R	R	10	R
M12	R	R	R	R
M13	R	R	R	R
M14	R	R	R	R
AM-B	R	R	125	R

Les Tableaux 5.9 et 5.10 mettent en évidence que les bactéries à Gram négatif présentent des niveaux de sensibilité variables vis-à-vis des composés testés. Une exception notable est *Escherichia coli*, qui s'est révélée résistante à l'ensemble des molécules examinées. Les diamètres des zones d'inhibition observés varient entre 10 et 16 mm, tandis que les concentrations minimales inhibitrices (CMI) se situent entre 125 et 500 µg/ml. Parmi les composés testés, M6, M7 et M8 ont montré des résultats prometteurs, contribuant significativement à l'activité observée contre plusieurs espèces. La souche *Serratia marcescens* s'est révélée la plus sensible, avec des diamètres de zones d'inhibition allant de 14 à 16 mm et des CMI de 125 µg/ml à 500 µg/ml selon les composés.

L'évaluation des réponses des souches bactériennes aux antibiotiques de référence a montré une tendance générale à la résistance, à l'exception de *Pseudomonas aeruginosa*, qui a démontré une

sensibilité au traitement par la kanamycine, avec une zone d'inhibition de 19 mm et une CMI de 500 µg/ml.

Concernant les souches fongiques, trois des quatre testées ont présenté une sensibilité aux composés étudiés, avec des diamètres de zones d'inhibition compris entre 9 et 20 mm et des CMI allant de 31,25 µg/ml à 500 µg/ml. Les composés M3, M6, M7, M8 et M10 se sont distingués par leur bonne activité antifongique. En revanche, *Candida kefyr* s'est montrée résistante à l'ensemble des molécules testées, ne présentant aucune zone d'inhibition. Une résistance généralisée des levures aux traitements antifongiques a également été observée, à l'exception de *Candida krusei*, qui a démontré une sensibilité notable.

L'exploration continue et les avancées dans le développement de substances antimicrobiennes dérivées des bisphosphonates soulignent leur potentiel considérable face au défi mondial de la résistance aux antibiotiques, et renforcent la nécessité de concevoir de nouveaux agents thérapeutiques aux mécanismes d'action innovants [22]. De manière générale, la diversité des applications et les résultats encourageants rapportés dans plusieurs études suggèrent que les bisphosphonates pourraient occuper une place centrale dans le développement futur de traitements antimicrobiens, en apportant des solutions efficaces contre une large gamme de pathogènes et de maladies. Par ailleurs, la mise au point de formulations antimicrobiennes à base de bisphosphonates, notamment celles ciblant *Streptococcus* et *Shigella*, vient renforcer l'idée d'une efficacité à large spectre de cette classe de composés [23].

9. Synthèse de complexes de cuivre (II)

Les bis-phosphonamides (M1–M18) obtenus présentent deux sites donneurs susceptibles de participer efficacement à la coordination métallique. Parmi eux, les dérivés M11 et M12 [24] ont été sélectionnés comme ligands organophosphorés pour la formation de complexes avec des ions métalliques. L'approche synthétique adoptée repose sur une activation par micro-ondes, technique qui permet d'accélérer les réactions tout en réduisant la consommation de solvants [25].

Les complexes correspondants (illustrés dans le Schéma 5.2) ont ainsi été obtenus en une seule étape, en présence d'éthanol utilisé en faible quantité comme solvant. Le protocole consiste à mélanger deux équivalents de bis-phosphonamides avec un équivalent de $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, avant de soumettre le mélange réactionnel à une irradiation micro-ondes durant 2 à 4 minutes. Dès la première minute, une coloration verte a été observée, traduisant une conversion avancée du système. Le produit formé a précipité sous forme d'une poudre verte, isolée par simple filtration, avec des rendements satisfaisants (Tableau 5.11).

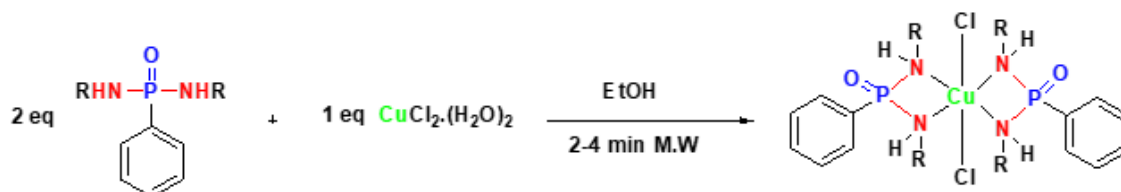


Schéma 5.2. Synthèse des complexes de cuivre sous irradiation des micro-ondes

Tableau 5.11. Caractéristiques physico-chimiques des complexes

Entrée	Composé	Temps (min)	Rendement %	Formule et masse M (g/mol)
M19		2	70	$C_{40}H_{38}Cl_2CuN_4O_2P_2$ 801
M20		4	60	$C_{40}H_{38}Cl_2CuN_4O_6P_2$ 865

9.1. Étude spectrale UV-VIS

Les Figures 5.15 et 5.16 présentent respectivement les spectres UV-Vis des complexes synthétisés (M19, M20) comparés à ceux des ligands de départ (M11, M12). Des différences notables entre les profils spectraux des complexes et ceux des composés initiaux permettent de mettre en évidence la formation effective des complexes.

L'analyse des données issues de la Figure 5.15 montre que le spectre UV-Vis du phosphoramidate M11 révèle six bandes d'absorption situées à $\lambda_{\max} = 230, 247, 260, 272, 287$ et 297 nm. En revanche, le complexe M19 présente uniquement cinq bandes, observées à $\lambda_{\max} = 230, 247, 260, 272$ et 287 nm, indiquant la disparition de la bande à 297 nm. Cette modification suggère une perturbation de l'environnement électronique du ligand suite à la complexation, confirmant ainsi la formation du complexe.

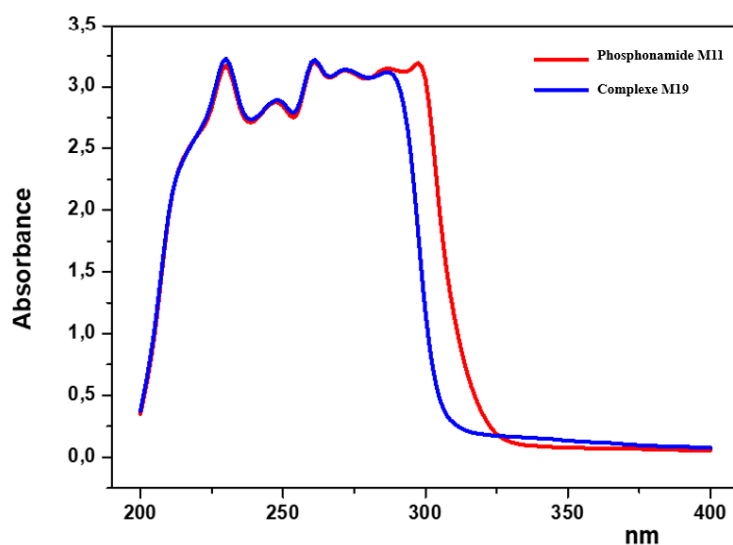


Figure 5.15. Spectres UV-Visible du ligand phosphonamide M11 et de son complexe M19

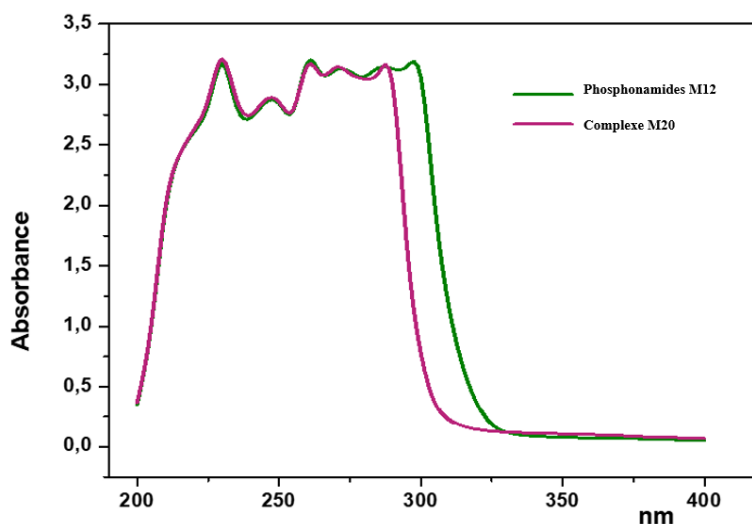


Figure 5.16. Spectres UV-Visible du ligand phosphonamide M12 et de son complexe M20

De manière similaire, les spectres UV-Vis représentés dans la Figure 5.16 concernent le phosphonamide M12 et le complexe correspondant M20. Le spectre de M12 comporte six bandes d'absorption à λ_{max} = 230, 247, 261, 270, 287 et 297 nm, tandis que celui de M20 montre cinq bandes uniquement, à λ_{max} = 230, 247, 261, 270 et 287 nm. L'absence de la bande à 297 nm dans le spectre du complexe M20 renforce, comme dans le cas précédent, l'hypothèse d'une complexation effective.

9.2. Étude spectrale FT-IR

Les Figures 5.17 et 5.18 présentent les spectres infrarouges (IR) des complexes synthétisés M19 et M20, ainsi que ceux des ligands libres M11 et M12. Ces spectres permettent d'identifier plusieurs bandes caractéristiques attribuées aux fonctions C=C aromatiques, liaisons C-H aliphatiques et aromatiques, groupes C-N, ainsi qu'aux vibrations d'élongation P=O (cf. partie expérimentale).

Dans le cas du ligand M11, une bande d'élongation nette du groupe N–H est observée à 3339 cm^{-1} , tandis que pour M12, cette bande est localisée à 3218 cm^{-1} . Après formation des complexes, une atténuation significative de cette bande est constatée, accompagnée de l'apparition de nouvelles bandes à 3251 cm^{-1} dans le spectre du complexe M19, et à 3218 cm^{-1} pour M20. Ces changements traduisent l'implication du groupe amine (N–H) dans la coordination au métal, probablement via l'atome d'azote. En revanche, les fréquences des vibrations P=O restent quasiment constantes entre les ligands libres et leurs complexes correspondants, ce qui indique que le groupe phosphoryle n'intervient pas directement dans le processus de coordination. Cette stabilité suggère que ni le phosphore ni l'oxygène du groupe phosphoryle ne participent au lien avec l'ion métallique. Ainsi, les modifications observées dans les Figures 5.17 et 5.18 corroborent une coordination préférentielle via l'azote des phosphonamides, sans implication notable du groupement phosphoryle.

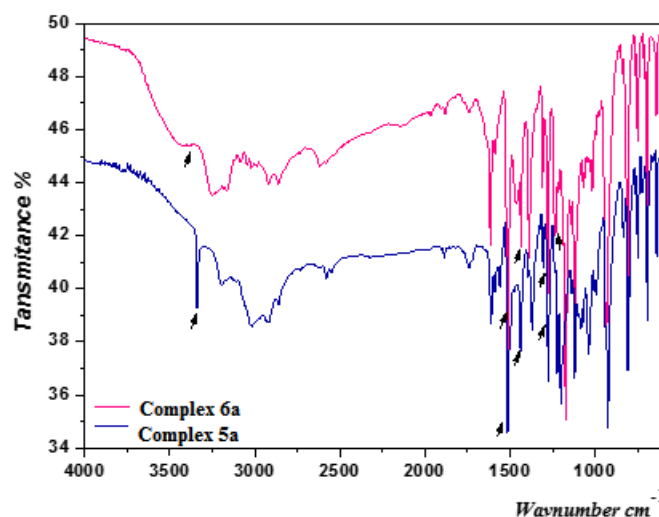


Figure 5.17. Spectre FT-IR du phosphonamide M11 et du complexe M19

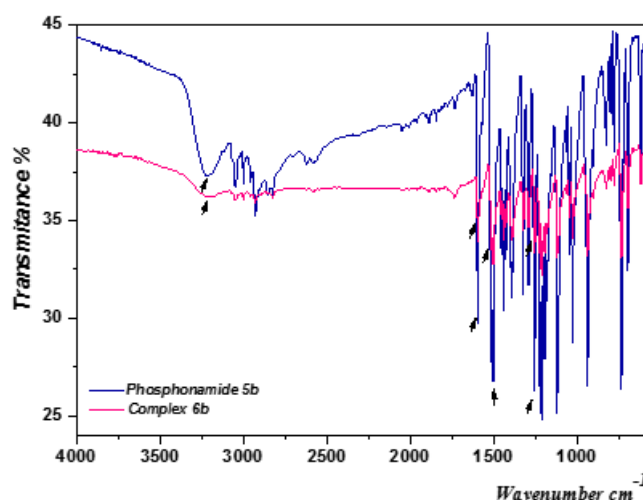


Figure 5.18. Spectre FT-IR du phosphonamide M12 et du complexe M20

Conclusion

L'approche combinée théorique et expérimentale adoptée dans cette étude a permis de mieux comprendre les bisphosphoamides étudiés. Leur synthèse et leur complexation avec le cuivre ont montré une bonne stabilité des complexes, ainsi qu'un potentiel d'application en catalyse, chimie de coordination et chimie médicinale. Les calculs DFT, les prédictions ADMET et les études de docking ont mis en évidence un profil pharmacologique intéressant. Les tests biologiques, notamment l'évaluation de l'activité antibactérienne et antifongique, ont révélé une efficacité notable contre plusieurs souches. Ces résultats confirment le potentiel des bisphosphoamides comme agents thérapeutiques prometteurs et ouvrent la voie à de futures recherches.

Références

- [1] Bouchareb, F., Berredjem, M., Bouzina, A., & Guerfi, M. (2020). Ultrasound-promoted, rapid and green synthesis of phosphoramidate derivatives under catalyst and solvent-free conditions. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 196(4), 422-430.
- [2] Moore, M. J. (1991). Clinical pharmacokinetics of cyclophosphamide. *Clinical pharmacokinetics*, 20(3), 194-208.
- [3] Wager, T. T., Hou, X., Verhoest, P. R., & Villalobos, A. (2010). Moving beyond rules: the development of a central nervous system multiparameter optimization (CNS MPO) approach to enable alignment of druglike properties. *ACS chemical neuroscience*, 1(6), 435-449.
- [4] Ertl, P., Rohde, B., & Selzer, P. (2000). Fast calculation of molecular polar surface area as a sum of fragment-based contributions and its application to the prediction of drug transport properties. *Journal of medicinal chemistry*, 43(20), 3714-3717.
- [5] Dekir, A., Berredjem, M., Benzaid, C., Djouad, S. E., Iqbal, N., Laichi, Y., ... & Bouchareb, F. (2023). Novel N-acetylsulfonamides: Synthesis, in silico prediction, molecular docking dynamic simulation, antimicrobial and anti-inflammatory activities. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 41(19), 9232-9244.
- [6] Hassan, S. S. U., Zhang, W. D., Jin, H. Z., Basha, S. H., & Priya, S. S. (2022). In-silico anti-inflammatory potential of guaiane dimers from *Xylopia vielana* targeting COX-2. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 40(1), 484-498.
- [7] Olasupo, S. B., Uzairu, A., Shallangwa, G. A., & Uba, S. (2021). Unveiling novel inhibitors of dopamine transporter via in silico drug design, molecular docking, and bioavailability predictions as potential antischizophrenic agents. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 7(1), 63.
- [8] Daina, A., & Zoete, V. (2016). A boiled-egg to predict gastrointestinal absorption and brain penetration of small molecules. *ChemMedChem*, 11(11), 1117-1121.
- [9] Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific reports*, 7(1), 42717.
- [10] Şahin, S., & Dege, N. (2021). Synthesis, characterization, X-ray, HOMO-LUMO, MEP, FT-IR, NLO, Hirshfeld surface, ADMET, boiled-egg model properties and molecular docking studies with human cyclophilin D (CypD) of a Schiff base compound: (E)-1-(5-nitro-2-(piperidin-1-yl) phenyl)-N-(3-nitrophenyl) methanimine. *Polyhedron*, 205, 115320.
- [11] Frisch, M. J. E. A. (2009). gaussian 09, Revision d. 01, Gaussian. Inc, Wallingford CT, 201.
- [12] Becke, A. D. (1992). Density-functional thermochemistry. I. The effect of the exchange-only gradient correction. *The Journal of chemical physics*, 96(3), 2155-2160.
- [13] Mert, B. D., Mert, M. E., Kardaş, G., & Yazıcı, B. (2011). Experimental and theoretical investigation of 3-amino-1, 2, 4-triazole-5-thiol as a corrosion inhibitor for carbon steel in HCl medium. *Corrosion science*, 53(12), 4265-4272.
- [14] Yun, M. K., Wu, Y., Li, Z., Zhao, Y., Waddell, M. B., Ferreira, A. M., ... & White, S. W. (2012). Catalysis and sulfa drug resistance in dihydropteroate synthase. *Science*, 335(6072), 1110-1114.

- [15] Hampele, I. C., D'Arcy, A., Dale, G. E., Kostrewa, D., Nielsen, J., Oefner, C., ... & Then, R. L. (1997). Structure and function of the dihydropteroate synthase from *Staphylococcus aureus*. *Journal of molecular biology*, 268(1), 21-30.
- [16] Achari, A., Somers, D. O., Champness, J. N., Bryant, P. K., Rosemond, J., & Stammers, D. K. (1997). Crystal structure of the anti-bacterial sulfonamide drug target dihydropteroate synthase. *Nature structural biology*, 4(6), 490-497.
- [17] Hargrove, T. Y., Friggeri, L., Wawrzak, Z., Qi, A., Hoekstra, W. J., Schotzinger, R. J., ... & Lepesheva, G. I. (2017). Structural analyses of *Candida albicans* sterol 14 α -demethylase complexed with azole drugs address the molecular basis of azole-mediated inhibition of fungal sterol biosynthesis. *Journal of Biological Chemistry*, 292(16), 6728-6743.
- [18] Monk, B. C., Sagatova, A. A., Hosseini, P., Ruma, Y. N., Wilson, R. K., & Keniya, M. V. (2020). Fungal Lanosterol 14 α -demethylase: A target for next-generation antifungal design. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Proteins and Proteomics*, 1868(3), 140206.
- [19] Park, J., Pandya, V. R., Ezekiel, S. J., & Berghuis, A. M. (2021). Phosphonate and bisphosphonate inhibitors of farnesyl pyrophosphate synthases: A structure-guided perspective. *Frontiers in Chemistry*, 8, 612728.
- [20] Branco Santos, J. C., De Melo, J. A., Maheshwari, S., De Medeiros, W. M. T. Q., de Freitas Oliveira, J. W., Moreno, C. J., ... & Sousa Silva, M. (2020). Bisphosphonate-based molecules as potential new antiparasitic drugs. *Molecules*, 25(11), 2602.
- [21] Ling, Y., Sahota, G., Odeh, S., Chan, J. M., Araujo, F. G., Moreno, S. N., & Oldfield, E. (2005). Bisphosphonate Inhibitors of *Toxoplasma gondii* Growth: in vitro, QSAR, and in vivo investigations. *Journal of medicinal chemistry*, 48(9), 3130-3140.
- [22] 강사옥, 꺽민규, 유예, & 권준오. (2014).
- [23] Wong, J. P., DiTullio, P., & Parkinson, S. (2015). Bisphosphocins: novel antimicrobials for enhanced killing of drug-resistant and biofilm-forming bacteria. *Future Microbiology*, 10(11), 1751-1758.
- [24] Bouchareb, F., Berredjem, M., Dehmchi, D. A., Kadri, R., Kadri, M., Ferkous, H., ... & Bahadi, R. (2023). Synthesis, characterization, DFT/M06 studies, NBO, QTAIM and RDG analyses of new copper (II) complexes with bis-phosphonamide obtained under microwave irradiation. *Journal of Molecular Structure*, 1294, 136503.
- [25] Titi, A., Warad, I., Almutairi, S. M., Fettouhi, M., Messali, M., Aljuhani, A., ... & Zarrouk, A. (2020). One-pot liquid microwave-assisted green synthesis of neutral trans-Cl₂Cu (NNOH) 2: XRD/HSA-interactions, antifungal and antibacterial evaluations. *Inorganic Chemistry Communications*, 122, 108292.

Chapitre 6 : Partie expérimentale

Conditions générales

Matériaux

Les produits chimiques utilisés dans ce travail ont été obtenus auprès des sociétés Fluka et Merck, et ont été utilisés sans purification préalable.

Appareillage

Le suivi des réactions a été effectué par chromatographie sur couche mince (CCM) sur plaques d'aluminium imprégnées de gel de silice Merck H60 F254 (Art. 5554). Les plaques ont été révélées par pulvérisation d'une solution de ninhydrine.

Les spectres infrarouges (IR) ont été enregistrés sur un spectromètre Perkin-Elmer FT-600, en pastilles de KBr. La position des bandes caractéristiques est donnée en cm^{-1} .

Les valeurs de l'analyse élémentaire ont été enregistrées sur un appareil EURO 3700.

Procédure expérimentale type pour la synthèse des complexes

Le complexe à l'état solide a été obtenu en introduisant dans un tube de réaction une petite quantité d'éthanol comme solvant, deux équivalents de bis-phosphonamides et un équivalent de $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Le mélange réactionnel a ensuite été soumis à un chauffage par micro-ondes pendant 2 à 4 minutes.

Le suivi de la réaction a été réalisé par chromatographie sur couche mince (CCM), révélant l'apparition d'un nouveau produit moins polaire que les bis-phosphonamides de départ, soluble dans des solvants polaires. Ce produit a été mis en évidence par pulvérisation d'une solution de molybdène (tache bleue), ainsi que par révélation à la ninhydrine.

Le complexe souhaité a précipité sous forme d'une poudre verte. Le mélange réactionnel a ensuite été filtré, et le produit a été isolé avec un rendement de 65 %.

Complexe M19 : oxyde de bis(4-méthylphénylamino)phénylphosphine

Rdt: 70 %. $R_f = 0.30$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$). $M = 801 \text{ g/mol}$ [$\text{C}_{40}\text{H}_{38}\text{Cl}_2\text{CuN}_4\text{O}_2\text{P}_2$] m/e: 803 (100.0%), 801 (83.6%), 804 (43.8%), 805 (42.6%), 802 (39.0%), 806 (16.7%), 807 (7.6%), 808 (2.4%). Anal. Calc. For $\text{C}_{40}\text{H}_{38}\text{Cl}_2\text{CuN}_4\text{O}_2\text{P}_2$: C 59.82, H 4.77, N 6.98 found: C 59.6, H 4.61, N 6.77. IR (KBr, cm^{-1}): 3251, 1514, 1436, 1280. UV-Visible λ_{max} (nm): 230(3.227), 247(2.871), 260(3.201), 272(3.127), 287(3.110)

Complexe M20 : oxyde de bis(4-méthoxyphénylamino)phénylphosphine

Rdt: 60 %. $R_f = 0.30$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$). $M = 865 \text{ g/mol}$ [$\text{C}_{40}\text{H}_{38}\text{Cl}_2\text{CuN}_4\text{O}_6\text{P}_2$] m/e: 867 (100.0%), 865 (83.0%), 868 (44.0%), 869 (43.1%), 866 (38.9%), 870 (17.0%), 871 (7.9%), 872 (2.5%). Anal. Calc. For $\text{C}_{40}\text{H}_{38}\text{Cl}_2\text{CuN}_4\text{O}_6\text{P}_2$: C 55.40, H 4.42, N 6.46 found: C 54.99, H 4.21, N 6.12. IR (KBr, cm^{-1}): 3218,

1597, 1504, 1292. UV-Visible λ_{max} (nm): 230(3.211), 247(2.870), 261(3.156), 270(3.143), 287(3.095).

Méthodes DFT et de docking moléculaire

Les calculs de modélisation moléculaire ont été réalisés en utilisant la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT). L'optimisation géométrique des composés a été effectuée à l'aide du logiciel Gaussian 09 [1], en appliquant la méthode B3LYP/6-31G(d,p) [2,3]. Les structures moléculaires optimisées ont été visualisées à l'aide du programme GaussView [4]. Les structures protéiques de la dihydroptéroate synthase de *Yersinia pestis* (DHPS, PDB ID : 3TZF) et de la lanostérol 14 α -déméthylase (LDM, PDB ID : 5UL0) ont été obtenues à partir de la banque de données RCSB Protein Data Bank (<http://www.pdb.org>), avec des résolutions respectives de 2,10 Å et 2,20 Å. Ces deux protéines ont été sélectionnées en tant que récepteurs pour l'étude de docking moléculaire.

Avant les simulations de docking, les structures protéiques ont été préparées et optimisées sur le plan énergétique à l'aide du protocole Protein Preparation Wizard intégré à la suite logicielle Schrödinger. Cette étape a permis de corriger les éventuelles anomalies structurelles et de garantir une géométrie adaptée aux calculs de docking. Les ligands ont ensuite été préparés à l'aide de LigPrep, version 3.8. Ce traitement a inclus l'ajustement des états de protonation, l'attribution correcte des types d'atomes, la définition des ordres de liaison ainsi que l'ajout des atomes d'hydrogène nécessaires. Ces ajustements sont essentiels pour assurer la fiabilité et la précision des simulations. La génération des grilles nécessaires au docking a été réalisée via le module Glide Grid Generation de MAESTRO, version 16.8 [5]. Les ligands co-cristallisés ont servi de point central pour définir la zone de recherche dans l'espace tridimensionnel. Les paramètres par défaut du logiciel ont été utilisés pour cette étape. Enfin, les simulations de docking ont été effectuées en mode single precision (SP) avec une flexibilité autorisée pour les ligands. Ce mode de calcul permet une exploration efficace des interactions ligand-récepteur tout en maintenant un bon compromis entre précision et temps de calcul.

Activité biologique

L'efficacité antimicrobienne des composés chimiques a été évaluée vis-à-vis d'un ensemble de micro-organismes pathogènes comprenant cinq bactéries à Gram négatif : *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens* et *Serratia odorifera*, ainsi que quatre levures du genre *Candida* : *Candida albicans*, *Candida kefyr*, *Candida krusei* et *Candida tropicalis*. L'évaluation a été réalisée selon la méthode de diffusion sur gélose en puits, technique couramment utilisée pour mesurer l'activité antimicrobienne des substances d'intérêt [6].

Les milieux utilisés étaient la gélose Muller-Hinton (MH) pour les bactéries et la gélose Sabouraud (S) pour les levures, préparés avec des billes de verre stériles afin d'assurer une distribution homogène de

l'inoculum. Des puits ont été creusés à la surface des milieux et remplis de 100 µL de solution test, chaque composé étant dissous dans le diméthylsulfoxyde (DMSO) à une concentration de 5 mg/mL [7]. Les suspensions microbiennes ont été préparées à partir de cultures pures âgées de 18 à 24 heures, ajustées à une densité optique de 0,08 à 0,1 à 600 nm, correspondant à une concentration d'environ 1×10^8 UFC/mL, selon les standards de l'échelle de McFarland [8].

Le DMSO a été utilisé comme témoin négatif, tandis que les témoins positifs comprenaient des antibiotiques (acide clavulanique–amoxicilline (AMC) et amikacine (AK)) pour les bactéries, et un agent antifongique (amphotéricine B, AM-B) pour les levures. Après une incubation de 24 heures à 37 °C, l'activité antimicrobienne a été évaluée en mesurant le diamètre des zones d'inhibition (DZI), matérialisées par un halo clair autour des puits. L'interprétation des résultats s'est basée sur les critères suivants [8] :

- Interaction résistante : $DZI \leq 6$ mm
- Interaction intermédiaire : $6 \text{ mm} < DZI < 13$ mm
- Interaction sensible : $DZI \geq 13$ mm

Détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI)

La détermination des concentrations minimales inhibitrices (CMI) des différents composés a été réalisée par la méthode de microdilution dans des plaques microtitrées à fond arrondi de 96 puits. Cette technique a été choisie pour établir précisément la concentration minimale capable d'inhiber la croissance microbienne [9].

Une série de dilutions décimales des composés chimiques, préparés en DMSO, a été effectuée. Dans chaque puits, 100 µL d'un inoculum microbien, préparé dans un milieu liquide Muller-Hinton pour les bactéries et Sabouraud liquide pour les souches fongiques, et ajusté à une concentration de 10^8 UFC/mL selon l'échelle de McFarland, ont été ajoutés. À cela s'ajoutaient 100 µL des solutions des composés testés à différentes concentrations.

La suspension microbienne sans ajout de substance constitue le témoin positif de croissance. Les antibiotiques et antifongiques auxquels les souches se sont révélées sensibles ont été utilisés comme contrôles de référence pour l'activité antimicrobienne. Après une incubation de 24 heures à 37 °C, la CMI a été définie comme la plus faible concentration du composé, dans le puits initial, pour laquelle aucun signe visible de croissance microbienne n'a été détecté [10].

Références

- [1] Şahin, S., & Dege, N. (2021). Synthesis, characterization, X-ray, HOMO-LUMO, MEP, FT-IR, NLO, Hirshfeld surface, ADMET, boiled-egg model properties and molecular docking studies with human cyclophilin D (CypD) of a Schiff base compound:(E)-1-(5-nitro-2-(piperidin-1-yl) phenyl)-N-(3-nitrophenyl) methanimine. *Polyhedron*, 205, 115320.
- [2] Frisch, M. J. E. A. (2009). gaussian 09, Revision d. 01, Gaussian. Inc, Wallingford CT, 201.
- [3] Becke, A. D. (1992). Density-functional thermochemistry. I. The effect of the exchange-only gradient correction. *The Journal of chemical physics*, 96(3), 2155-2160.
- [4] Dennington, R., Keith, T., Millam, J., & GaussView, V. (2009). Semichem Inc. Shawnee Mission KS, GaussView, Version, 5(8).
- [5] Schrödinger Release 2023-1: Maestro User Manual. Schrödinger, LLC, New York, NY, 2023.
- [6] 감사옥, 광민규, 유예, & 권준오. (2014).
- [7] Benzaid, C., Tichati, L., Djeribi, R., & Rouabhia, M. (2019). Evaluation of the chemical composition, the antioxidant and antimicrobial activities of *Mentha*× *piperita* essential oil against Microbial Growth and Biofilm Formation. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 22(2), 335-346.
- [8] Bahadi R, Berredjem M, Benzaid C, Bouchareb F, Dekir A, Djendi ML, Redjemia R (2023) Synthèse efficace, étude de cristallographie, activités antibactériennes/antifongiques, études DFT/ADMET et amarrage moléculaire de nouveaux α -aminophosphonates. *J Struct Mol*. 135849.
- [9] Boughendjioua, H. (2017). Composition chimique et activité antibactérienne de l'huile essentielle de *Lavandula officinalis* cultivées dans la région de Skikda-Algérie. Chemical composition and antibacterial activity of essential oil of *Lavandula officinalis* grown in the region of Skikda-Algeria. *Bulletin de la société royale des sciences de liège*.
- [10] Rahmoun, M. N., Benabdallah, M., Villemin, D., Boucherit, K., Mostefa-Kara, B., Ziani-Cherif, C., & Choukchou-Braham, N. (2010). Antimicrobial screening of the Algerian *Lawsonia inermis* (henna). *Der Pharma Chemica*, 2(6), 320-326.

Conclusion générale

Ce travail de thèse s'inscrit dans une démarche de recherche pluridisciplinaire consacrée à la conception, à la synthèse, à la caractérisation, à l'évaluation théorique et à l'étude des propriétés biologiques de nouveaux composés organophosphorés, considérés à la fois comme plateformes moléculaires bioactives et comme ligands potentiels en chimie de coordination. Dans un contexte marqué par la nécessité de développer des méthodologies plus efficaces et plus respectueuses de l'environnement, les travaux menés ont permis de mettre en évidence l'intérêt des approches de chimie verte, notamment l'assistance par micro-ondes et par ultrasons, qui se sont révélées particulièrement avantageuses en termes de durée de réaction, de rendement et de limitation de l'impact environnemental.

Au cours de cette thèse, une série de 18 phosphonamides a été synthétisée avec succès selon des protocoles simples, rapides et écoresponsables. Les rendements obtenus, compris entre 89 et 99%, témoignent de l'efficacité de la stratégie adoptée ainsi que de la bonne tolérance de cette voie de synthèse vis-à-vis des différents substrats étudiés. Ces résultats confirment que les conditions de chimie verte constituent une alternative pertinente aux méthodes conventionnelles de chauffage, en permettant non seulement d'améliorer les performances de synthèse, mais aussi de réduire sensiblement le temps de réaction et la charge environnementale associée.

L'étude théorique approfondie menée par DFT a apporté des éléments essentiels pour comprendre la réactivité et la stabilité électronique des composés obtenus. Les résultats ont montré que le composé M18 présente la plus faible valeur d'E_{gap}, aussi bien en phase gazeuse qu'en milieu DMSO, ce qui suggère une moindre stabilité électronique et une réactivité accrue par rapport aux autres analogues. Cette observation a été corroborée par l'analyse des descripteurs globaux, où M18 affiche également la plus faible dureté chimique et la plus forte valeur de l'indice d'électrophilie en phase gazeuse, indiquant qu'il est particulièrement susceptible aux attaques nucléophiles. À l'inverse, le composé M13 se distingue par la valeur la plus élevée du moment dipolaire, traduisant une polarité moléculaire marquée. Cette polarité plus importante pourrait influencer son comportement vis-à-vis des interactions intermoléculaires et des cibles biologiques, et expliquer une réactivité différentielle par rapport aux autres membres de la série.

L'évaluation des propriétés pharmacocinétiques et des paramètres de drug-likeness a également joué un rôle central dans cette étude. Les analyses réalisées à l'aide des outils Molinspiration et Osiris ont montré que plusieurs composés présentent des profils intéressants d'activité enzymatique. Les composés M2, M3, M4 et M6, ainsi que la molécule de référence, ont montré une activité inhibitrice enzymatique, tandis que M5, M7 et M15 ont révélé une double activité inhibitrice, agissant à la fois sur les enzymes et sur les protéases. Les résultats de Molinspiration indiquent par ailleurs que l'ensemble des composés étudiés présente des valeurs globalement modérées et compatibles avec une similarité médicamenteuse acceptable. Toutefois, les analyses Osiris ont mis en évidence un risque potentiel mutagène et tumorigène pour les composés M5, M6, M17 et M18, ce qui souligne l'importance d'un affinement ultérieur de la structure de ces molécules avant toute éventuelle exploitation biologique.

L'analyse de la biodisponibilité, à travers le radar de bio-disponibilité, a montré que plusieurs composés, notamment M8 à M16, enfreignent le paramètre d'insaturation en raison d'une faible proportion de carbones sp^3 . Le composé M17 se distingue quant à lui par une violation simultanée des paramètres d'insaturation, d'insolubilité et de lipophilicité. En revanche, la majorité des autres composés ne présente aucune violation majeure, ce qui confirme leur compatibilité globale avec un profil pharmacocinétique favorable. Ces observations ont été complétées par les études réalisées à l'aide de SwissADME, lesquelles ont montré que la plupart des composés respectent les critères de la règle de Lipinski, suggérant une biodisponibilité orale potentiellement satisfaisante. En ce qui concerne la solubilité aqueuse, le composé M1 et la molécule de référence apparaissent comme très solubles, alors que M10 et M17 sont classés comme peu solubles. Ces résultats apportent des indications précieuses pour la sélection des candidats les plus prometteurs en vue de développements thérapeutiques futurs.

Les études de docking moléculaire ont permis de renforcer cette analyse en évaluant l'affinité des composés synthétisés vis-à-vis de deux cibles biologiques majeures. Dans le cas de la cible antibactérienne DHPS, les composés M1, M2, M8, M9, M12 et M15 ont présenté les meilleures affinités de liaison, ce qui témoigne de leur potentiel comme agents antibactériens. Concernant la cible antifongique LDM, les composés M7, M8, M9, M10, M11, M12, M14, M15 et M16 ont affiché des résultats particulièrement encourageants. Ces observations ont été globalement confirmées par les études d'activité biologique, où les composés M6, M7 et M8 se sont révélés les plus prometteurs dans le domaine antibactérien, tandis que M3, M6, M7, M8 et M10 ont montré les profils les plus intéressants pour l'activité antifongique. L'ensemble de ces résultats montre une bonne concordance entre les approches théoriques, de docking et expérimentales, renforçant ainsi la crédibilité du travail effectué.

Dans une démarche d'extension de cette étude, deux complexes métalliques, M19 et M20, ont également été synthétisés avec succès en une seule étape par irradiation micro-ondes à partir des ligands bisphosphonamides M11 et M12. Ces ligands, dotés de deux sites nucléophiles, ont été exploités comme ligands organophosphorés pour la complexation avec le cuivre(II). Les complexes obtenus ont ensuite été caractérisés par spectroscopie UV et infrarouge, confirmant la formation effective des espèces de coordination. Cette partie du travail met en évidence l'intérêt des ligands phosphorés comme précurseurs de complexes métalliques à visée potentiellement biologique ou fonctionnelle, tout en illustrant l'apport des méthodes d'activation douce telles que les micro-ondes.

Enfin, l'ensemble de ce travail confirme que l'utilisation des techniques de chimie verte, en particulier les ultrasons et les micro-ondes, constitue une stratégie de choix pour la synthèse de composés organophosphorés et de leurs complexes métalliques. Ces approches permettent de réduire les temps de réaction, d'améliorer significativement les rendements et de limiter les impacts environnementaux par rapport au chauffage classique. Elles s'inscrivent ainsi pleinement dans les exigences actuelles d'une chimie plus durable, plus efficiente et mieux adaptée aux enjeux du développement de molécules bioactives. Les résultats obtenus ouvrent des perspectives intéressantes pour la poursuite des

investigations, notamment l'exploration de nouvelles séries de dérivés phosphorés, élargir l'étude biologique aux complexes métalliques obtenus, afin d'évaluer l'impact de la coordination sur l'activité pharmacologique, l'extension de la complexation à d'autres métaux d'intérêt biologique, ainsi que l'évaluation plus approfondie des propriétés pharmacologiques des composés les plus prometteurs.

Publication

1. Synthesis, characterization, DFT/M06 studies, NBO, QTAIM and RDG analysis of new copper (II) complexes with bis-phosphonamide under microwave irradiation

Bouchareb, F., Berredjem, M., Dehmchi, D. A., Kadri, R., Kadri, M., Ferkous, H., ... & Bahadi, R. (2023). Synthesis, characterization, DFT/M06 studies, NBO, QTAIM and RDG analyses of new copper (II) complexes with bis-phosphonamide obtained under microwave irradiation. *Journal of Molecular Structure*, 1294, 136503.

2. Recent advances in the synthesis of phosphoramidate derivatives: A comprehensive review and analysis

Dehmchi, D. A., Bouchareb, F., & Berredjem, M. (2024). Recent advances in the synthesis of phosphoramidate derivatives: A comprehensive review and analysis. *Synthetic Communications*, 54(22), 1909-1939.

3. In Vitro Antimicrobial Activity and In Silico Study of Phosphonamide Derivatives: Interaction with Dihydropteroate Synthase

Dehmchi, D. A., Bouchareb, F., Berredjem, M., Otmane-Rachedi, K., Djendi, L. M., Benzaid, C., & Dekir, A. (2025). In Vitro Antimicrobial Activity and In Silico Study of Phosphonamide Derivatives: Interaction with Dihydropteroate Synthase. *ChemistrySelect*, 10(18), e202501729.

Communications

- **Septembre 2022**

Djenet Amel Dehmchi, Fouzia Bouchareb, Malika Berredjem. Synthèse de nouveaux phosphonamides, 1^{re} Journée Nationale de Chimie d'El Tarf (JNCET-2022), Algérie.

- **Décembre 2022**

Djenet Amel Dehmchi, Khadidja Otmane Rachedi, Fouzia Bouchareb, Malika Berredjem. Étude théorique DFT de nouveaux phosphonamides, 1^{re} Conférence Internationale sur les Matériaux Innovants pour le Développement Durable (Inno-MSD), Annaba, Algérie.

- **Décembre 2022**

Djenet Amel Dehmchi, Fouzia Bouchareb, Malika Berredjem. Synthèse verte de nouveaux complexes du cuivre(II) à base de ligands organophosphorés de type phosphonamide, 5^e Journées Internationales de Chimie Organique d'Annaba (JICOA'2022), Algérie.

- **Octobre 2023**

Djenet Amel Dehmchi, Fouzia Bouchareb, Khadidja Otmane Rachedi, Malika Berredjem.

Études computationnelles de nouveaux phosphonamides multifonctionnels par la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), 2^e Conférence Nationale sur les Sciences Appliquées et les Matériaux Avancés (NCASAM), Skikda, Algérie.

- ***Mai 2025***

Djenet Amel Dehmchi, Fouzia Bouchareb, Malika Berredjem. Perspectives computationnelles sur les composés organophosphorés antibactériens : une approche multifacette de la découverte de médicaments, 2^e Séminaire National sur les Sciences Exactes, Tlemcen, Algérie.