

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE AKLI MOHAND OULHADJ-BOUIRA



Faculté des Sciences et des Sciences Appliquées
Département de : CHIMIE

Mémoire de fin d'étude

Présenté par :

RABIA Sara

En vue de l'obtention du diplôme de **Master 02** en :

Filière : CHIMIE.

Option : CHIMIE DES MATERIAUX.

Thème :

Approche théorique DFT à l'étude de système moléculaire hétérocyclique

Devant le jury composé de :

| | | | |
|----------------------------|-----------------------------|-------|--------------|
| M ^{me} Z. HALEM | maitre de conférences « B » | UAMOB | Président |
| M ^{me} Z. HADDADI | maitre de conférences « B » | UAMOB | Examinatrice |
| M ^{me} D. IKHLEF | maitre de conférences « B » | UAMOB | Encadreur |
| M ^r R. KAOUA | maitre de conférences « A » | UAMOB | Co-encadreur |

Année Universitaire 2019/2020

Remerciements

Au terme de cette étude, je tiens tout d'abord à remercier Dieu pour nous avoir donné la santé, la patience, les moyens et l'aide afin qu'on puisse accomplir ce travail.

Je tiens particulièrement à remercier ma promotrice Madame, **D. IKHLEF** Maître de Conférences à l'université AKLI Mohand Oulhadj de Bouira, qui a proposé le thème de ce travail et accepté de m'encadrer. Je la remercie pour son soutien, la qualité de son encadrement, sa disponibilité et sa générosité scientifique ainsi que ses conseils très importants durant toute la période de cette recherche.

J'aimerais gratifier les efforts de mon co-promoteur Monsieur, **R. KAOUA** Maître de Conférences à l'université AKLI Mohand Oulhadj de Bouira, pour la qualité de son encadrement, ses encouragements et ses précieux conseils qui m'ont permis de mener à bien ce travail.

Je tiens à témoigner toute ma gratitude à Madame, **Z. HALEM** Maître de Conférences à l'Université AKLI Mohand Oulhadj de Bouira, pour avoir accepté de présider le jury de ce mémoire de Master.

Je voudrais exprimer ma reconnaissance à Madame, **Z. HADDADI** Maître de Conférences à l'Université AKLI Mohand Oulhadj de Bouira, d'avoir accepté d'examiner ce travail.

Je présente mon respect et ma gratitude à mes parents pour leurs encouragements, amour et soutien. Merci d'être à mes côtés et d'avoir toujours cru à ma réussite.

Sans oublier mes amis et surtout: **Mohamed RACHDI, Mohamed, Ilham, Habiba, Lamia, Ahlem, Mouna, Bouchra, Chahra, Khaoula, Hayat et Hayet**, pour leur aide, leurs encouragements et surtout les années qu'on a passé ensemble.

Merci à tous

Dédicaces

Je dédie ce mémoire :

À ma famille, elle qui m'a doté d'une éducation digne, son amour a fait de moi ce que je suis aujourd'hui.

À mon seul et unique abri d'enfance, à celle qui n'a jamais cessé de me lancer l'appel d'amour et tendresse, de me soutenir dans les moments difficiles, la plus proche de mon cœur:

À ma très chère mère KHERFIA.

À celui qui m'a guidé vers la voie de la réussite, qui fait l'impossible pour me donner le courage:

À Mon très cher père SAID.

À ma grand-mère.

À mes chers oncles.

À ma sœur SOUMIA.

A mes frères : LAKHDER et BILALE.

À mes chers amis : MOHAMED, HABIBA, ILHAM, LAMIA, AHLEM, MOUNA, MOHAMMED.

À tous mes amies.

À tous ceux que j'aime.

SARA

| | |
|-----------------------------------|----------|
| Introduction générale..... | 1 |
|-----------------------------------|----------|

Chapitre I

Généralités sur les bisphosphonates

| | |
|---|-----------|
| I.1. Introduction..... | 3 |
| I.2. L'acide zolédronique..... | 3 |
| I.3. Le calcium..... | 4 |
| I.4. Le phosphore..... | 4 |
| I.5. Les pyrophosphonates..... | 5 |
| I.6. Les bisphosphonates..... | 5 |
| I.6.1. La structure chimique des bisphosphonates..... | 5 |
| I.6.2. Le mode d'action des bisphosphonates..... | 10 |
| I.6.3. Indications..... | 11 |
| I.7. Références..... | 15 |

Chapitre II

Synthèse des bisphosphonates

| | |
|--|-----------|
| II.1. Introduction..... | 17 |
| II.2. Formations des bisphosphonates..... | 17 |
| II.2.1. Formation des BPs à partir de l'acide carboxylique et ces dérivés..... | 17 |
| II.2.2. Formation des BPs à partir d'un aldéhyde..... | 19 |
| II.2.3. Formation des BPs via un réarrangement de Beckmann..... | 20 |
| II.2.4. Formation des BPs par voie radicalaire..... | 20 |
| II.2.5. Formation des BPs à partir d'une amine..... | 21 |
| II.3. Formation de l'acide zolédronique..... | 21 |
| II.3.1. Formation de l'AZ à partir de l'acide H-imidazol-yl-acétique..... | 22 |
| II.3.2. Formation de l'AZ avec ses dérivés à partir de l'imidazol..... | 23 |
| II.3.3. Formation de l'AZ à partir d'un ester..... | 24 |
| II.3.4. Formation de l'AZ à partir de la N-alkylation de l'imidazol..... | 25 |
| II.4. Conclusion..... | 26 |
| II.5. Références..... | 27 |

Chapitre III

Les méthodes de la chimie quantique

| | |
|--|-----------|
| III.1. Introduction | 28 |
| III.1.1. L'équation de Schrödinger..... | 28 |
| III.1.2. L'approximation de Born Oppenheimer..... | 29 |
| III.1.3. L'approximation orbitale..... | 30 |
| III.1.4. La méthode de Hartree Fock..... | 30 |
| III.1.5. Les méthodes Post Hartree Fock..... | 31 |
| III.2. La théorie de la fonctionnelle de la densité | 31 |
| III.2.1. Principe..... | 31 |
| III.2.2. Théorèmes de Hohenberg et Kohn..... | 32 |
| III.2.3. Les équations de Kohn et Sham..... | 32 |
| III.2.4. L'approximation de la densité locale (LDA)..... | 32 |
| III.2.5. L'approximation du gradient généralisé (GGA)..... | 33 |
| III.2.6. Les fonctionnelles hybrides..... | 33 |
| III.3. La modélisation moléculaire | 34 |
| III.3.1. La mécanique moléculaire..... | 34 |
| III.3.2. La dynamique moléculaire..... | 35 |
| III.3.2.1. Le champ de force..... | 35 |
| III.3.2.2. L'énergie stérique..... | 35 |
| III.4. Références | 36 |

Chapitre IV

Etude théorique du mode d'action des BPs sur le Ca²⁺

| | |
|--|-----------|
| IV.1. Introduction | 38 |
| IV.2. Géométrie de l'acide zolédronique | 38 |
| IV.2.1 Exploitation des OM frontières..... | 39 |
| IV.3. La complexation bisphosphonate /calcium | 40 |
| IV.3.1 Complexation pamidronate/calcium..... | 40 |
| IV.3.2. Complexation des MBP et le clodronate avec le Ca ²⁺ | 43 |
| IV.4. Conclusion | 47 |
| IV.5. Références | 48 |
| Conclusion générale | 49 |

LISTE DES TABLEAUX

| | | |
|---------------------|--|-----------|
| Tableau I.1 | La structure chimique et la puissance des BPs commercialisés. | 8 |
| Tableau IV.1 | Les paramètres géométriques obtenus pour la molécule pamidronate ainsi que les trois complexes formés. | 42 |
| Tableau IV.2 | Les longueurs de liaison des complexes formés. | 45 |
| Tableau IV.3 | Les longueurs des liaisons et les angles de torsion des BPs-Ca. | 45 |

Liste des figures

| | | |
|---------------------|--|-----------|
| Schéma I.1 | Structure chimique de l'acide zolédronique. | 3 |
| Schéma I.2 | La synthèse du pyrophosphate. | 5 |
| Schéma I.3 | Structure chimique d'un pyrophosphate et d'un bisphosphonate. | 6 |
| Figure I.4 | Effets des BPs sur les ostéoclastes. | 10 |
| Figure I.5 | L'ostéoporose. | 11 |
| Figure I.6 | La maladie de Paget. | 13 |
| SchémaII.1 | Synthèse des bisphosphonates à partir de l'acide carboxylique. | 18 |
| Schéma II.2 | Synthèse de BPs à partir de nitrile. | 18 |
| Schéma II.3 | Réaction de Michaelis-Arbusov pour la synthèse de la bisphosphonate. | 19 |
| Schéma II.4 | Préparation de bisphosphonate à partir d'un aldéhyde. | 19 |
| Schéma II.5 | Réarrangement de Beckmann pour la formation de bisphosphonate. | 20 |
| SchémaII.6 | Réaction radicalaire pour la synthèse de la bisphosphonate. | 20 |
| Schéma II.7 | Synthèse d'amino bisphosphonates. | 21 |
| Schéma II.8 | Synthèse de l'acide zolédronique. | 22 |
| Schéma II.9 | La synthèse de l'acide zolédronique. | 23 |
| Schéma II.10 | Synthèse des dérivés de l'acide zolédronique. | 24 |
| Schéma II.11 | Synthèse des dérivés de l'acide zolédronique à partir de l'ester. | 25 |
| Schéma II.12 | La synthèse du chlorhydrate d'acide imidazol-1-yl-acétique et sa conversion en acide zolédronique. | 26 |
| FigureIV.1 | Structure 3D de l'acide zolédronique. | 38 |
| Figure IV.2 | Les orbitales Moléculaires Frontières (FMO) de l'acide zolédronique. | 39 |
| Schéma IV.3 | Structure 2D du complexe (I). | 40 |
| Schéma IV.4 | Structure 2D du complexe (II). | 40 |
| Schéma IV.5 | Structure 2D du complexe (III). | 41 |
| Figure IV.6 | La structure optimisée du pamidronate et du complexe pamidronate-calcium (complexe I). | 41 |
| Figure IV.7 | Structures optimisées des complexes (II) et (III). | 42 |
| Figure IV.8 | La structure 3D des MBP (a) et clodronate (b). | 43 |
| Figure IV.9 | La structure 3D des complexes (a1) et (b1). | 44 |
| Figure IV.10 | La structure 3D des complexes (a2) et (b2). | 44 |
| Figure IV.11 | La structure 3D des complexes (a3) et (b3). | 45 |

Abréviation

| | |
|-------------------------------------|---|
| ASCO | American Society of Clinical Oncology. |
| AZ | Acide zolédronique. |
| BPs | Bisphosphonates. |
| Bmim BF4 | 1-butyle-3-méthylimidazolium tétrafluoroborate. |
| CaI | Iodure de Calcium. |
| CH₂Cl₂ | Chlorure de méthylène. |
| DCM | Chlorure de méthylène. |
| DFT | Density Functional Theory. |
| DZP | Double zêta polarisé. |
| EMSL | The environmental Molecular Sciences Laboratory. |
| EtOAc | Ethanoate d'éthyl. |
| GGA | Approximation du gradient généralisé. |
| HF | Hartree-Fock. |
| Hg-Ca | Amalgame de calcium. |
| H₃PO₃ | Acide phosphoreux. |
| IBDR | 1-hydroxy-4-(1H-imidazol-1-yl) butane 1,1-diylldiphosphonique. |
| IV | Intraveineuse. |
| IPeDP | 1-hydroxy-5-(1H-imidazol-1-yl) pentane-1,1- diyldiphosphonique. |
| IPrDP | 1-hydroxy-5-(1H-imidazol-1-yl) propane-1,1- diyldiphosphonique. |
| <i>i</i>-PrOH | Alcool isopropylique. |
| K₂CO₃ | Carbonate de potassium. |
| KOH | Hydroxide de potassium. |
| LDA | Local Density Local. |
| MBP | Méthylènebisphosphonate. |
| MCSCF | Multi-configuration Self- consistent Field. |
| MMP | Matrix métallos protéines. |
| MM3 | La mécanique moléculaire. |
| MP | La théorie perturbative de Moller-Plesset. |
| MsCl | Chlorure de mésyle. |
| NiO₄ | L'oxyde de nickel. |
| OM | Orbitale moléculaire. |
| PBE | Le gradient corrigé fonctionnel de Perdew, Burke, Ernzerhof. |
| PCl₃ | Trichlorure du phosphore. |

Abréviation

PhCl Chlorure de phényl.

R3B Borane.

Introduction
générale

Le calcium est un élément chimique présent dans la nature et dans le corps humain, il est essentiel à de nombreux processus biologiques. 99% du calcium total est contenu dans l'os sous la forme de cristal d'hydroxyapatite, le reste 1% se situe au niveau extracellulaire.

La calcémie totale est le taux de calcium dans le sang (se présente en 3 fractions : calcium lié à la protéine c'est l'albumine, calcium ionisé, calcium complexé à des différents sels comme les phosphates, les nitrates...), les valeurs normales de la calcémie sont comprises entre 2,2 mmol/l et 2,6 mmol/l.

L'augmentation du calcium sous sa forme ionisée dans le sang provoque l'hypercalcémie. Cette dernière est un état caractérisé par l'augmentation anormale du taux de calcium dans le plasma (calcémie totale supérieure à 2,6 mmol/l), indépendamment des autres constantes biologiques.

L'hypercalcémie résulte d'un déséquilibre entre les organes, provoquant des problèmes de santé comme les métastases osseuses. Ces derniers sont des complications fréquentes de nombreux cancers dont les cancers du sein et de la prostate, qui peuvent être responsables à des complications tel que des fractures ou parfois une hypercalcémie maligne [1].

Plusieurs recherches ont été menées afin de développer des traitements efficaces pour l'hypercalcémie. Parmi ces traitements nous citons les bisphosphonates qui forment un groupe de médicaments que nous pouvons employer pour protéger les os contre les effets de certains cancer (renforcement des os).

Nous pouvons avoir recours aux bisphosphonates pour traiter le myélome multiple et les métastases osseuses. Elles ralentissent l'action des cellules osseuses (ostéoclastes) qui désagrègent de petits fragments d'os afin d'aider à les remodeler et à les garder forts. Quand le cancer se propage aux os (métastases), ces cellules deviennent hyperactives, causant une destruction de l'os plus rapide que sa reconstruction. Les dommages ainsi causés peuvent rendre les os plus minces et plus faibles, cela provoque des douleurs osseuses dans les os affectés, un taux élevé de calcium dans le sang (hypercalcémie), une hausse du risque de fracture...etc. les médicaments à base de bisphosphonate employés dans ce type de cancer sont nombreux : l'alendronate (Fosamax), le risedronate (Actonel), l'étidronate (Didrocal, Didronel), clodronate (Bonafos), pamidronate (Aredia) et l'acide zolédronique (Zometa) .

L'objectif de notre travail est de suivre l'évolution dans la conception de nouveaux agents thérapeutiques plus efficaces par l'étude et le développement des plusieurs nouvelles méthodes de synthèse des bisphosphonates.

Dans ce cadre, nous nous sommes intéressés particulièrement à:

- Etudier et proposer un mécanisme réactionnel qui nous permettra de synthétiser des molécules potentiellement puissantes pour le traitement de l'hypercalcémie et en plus, auraient l'avantage d'être mieux tolérées par l'organisme humain.
- Chercher à mieux comprendre le mécanisme d'action des composés biphosphonates, en particulier l'acide zolédronique sur le calcium sanguin et d'étudier son pouvoir complexant en calculant les énergies de complexation des ions Ca^{2+} .

Malheureusement, la situation sanitaire due à la pandémie du COVID-19 qui traverse notre pays, ne nous a pas permis d'atteindre notre objectif. Pour cette raison, notre manuscrit est basé sur la littérature.

Ce manuscrit est constitué de quatre chapitres:

- Le premier chapitre est consacré à des généralités sur les bisphosphonates, leurs structures, leurs effets et leurs indications.
- Le deuxième chapitre, représente les différentes méthodes de synthèse des composés biphosphonates et de l'acide zolédronique.
- Le troisième chapitre donne un aperçu sur les méthodes théoriques utilisées.
- Le quatrième chapitre est consacré à l'étude théorique du mode d'action des composés biphosphonates sur les ions Ca^{2+} .
- Nous terminerons par une conclusion générale quelques perspectives ouvertes par ce travail, particulièrement quant à l'intérêt de poursuivre nos travaux d'une part en tenant compte des effets inhibiteurs des cations Ca^{2+} (calcul in situ) et d'autre part de proposer de nouvelles molécules potentiellement inhibitrices des bi-cations Ca^{2+} .

Chapitre I

Généralités sur les bisphosphonates

I.1. Introduction

Les bisphosphonates (BPs) sont des analogues des pyrophosphates, où l'oxygène de l'acide phosphorique est remplacé par un carbone. La première utilisation chez l'homme est en 1968 pour la prévention des calcifications des tissus mous et des lithiases rénales, après la découverte des effets des pyrophosphates sur l'inhibition de la formation et la destruction des cristaux d'hydroxyapatite.

Parmi les différents types de bisphosphonates d'intérêt médical, l'acide zolédronique appartient à la famille des médicaments des bisphosphonates, il est préconisé pour les complications osseuses chez des patients atteints de pathologies malignes, le traitement et la prévention de l'ostéoporose, le traitement du cancer de la prostate, le traitement de l'hypercalcémie maligne, le traitement de la douleur induite par des métastases osseuses, certaines fractures chez la femme ménopausée et la maladie de Paget[1,2].

I.2. L'acide zolédronique

L'acide zolédronique (AZ) est un amino-bisphosphonate hétérocyclique, sous le nom commercial de Zometa, composé d'une chaîne bisphosphonate et d'un noyau imidazolé, ce qui se traduit par une augmentation considérable de l'efficacité sur des modèles précliniques par rapport aux bisphosphonates de structure plus classique, se liant sélectivement à la matrice minérale osseuse il s'agit d'un puissant inhibiteur de l'activité de résorption osseuse des ostéoclastes.

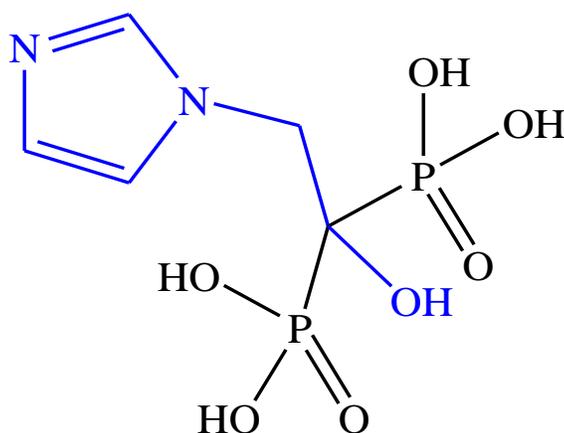
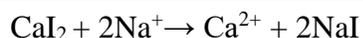


Schéma I.1: Structure chimique de l'acide zolédronique.

I.3. Le calcium

Le mot calcium provient du latin « calx », c'est-à-dire la chaux. En 1808, Jons Jacob Berzelius puis Sir Humphry Davy découvrent le métal calcium par l'électrolyse d'un mélange de chaux et de mercure, ils obtiennent un amalgame de calcium (Hg-Ca), en 1832 le métal massif est isolé réellement par Henry Moisson. Il procède à la réduction de l'iodure de calcium par le sodium [3,4].



Le calcium est un cation divalent de numéro atomique $Z=20$ dans le tableau périodique, sa masse 40,08 Daltons [3-5]. Il appartient aux alcalino-terreux [5] et il est sur la même colonne avec le béryllium, le magnésium, le strontium, le baryum et le radium.

Sa configuration électronique dans son état fondamental est : $(1s)^2(2s)^2(2p)^6(3s)^2(3p)^6(4s)^2$ [5].

Le calcium a deux électrons sur sa couche de valence. Ces derniers forme un doublet qui gravite sur l'orbital de type S. Son état d'ionisation est obtenu en arrachant ses 2 électron de valence pour obtenir le cation Ca^{2+} avec une configuration plus stable.

Ainsi que le calcium est un métal très électropositif, comme le montre sa forte réactivité chimique, son énergie d'ionisation, son potentiel redox standard et sa capacité à former des complexes.

Il constitue 99% des dents et du squelette et 1% dans le reste de l'organisme.

I.4. Le phosphore

Le phosphore représente le 15^{ème} élément chimique présent dans le tableau périodique. Il appartient à la famille des non-métaux, il a une masse atomique de 30,97 Daltons.

Sa configuration électronique est : $(1s)^2(2s)^2(2p)^6(3s)^2(3p)^3$.

Cet élément existe sous 3 formes allotropiques :

- Le phosphore blanc ou jaune possède une configuration tétraédrique simple. Il est très toxique et s'enflamme spontanément à 34°C en présence d'oxygène.
- Le phosphore rouge est un polymère de tétraèdres obtenu par chauffage prolongé du phosphore blanc.
- Le phosphore noir ou violet présente une structure similaire au graphite avec des atomes en couche hexagonale. Il est obtenu par chauffage très intense sous une pression élevée.

Contrairement au phosphore blanc, le rouge et le noir ne sont pas toxiques [6].

La répartition du phosphore est très inhomogène : 85% dans l'os et les dents, 14 % dans les tissus mous, 0,4 % dans les hématies et 0,1% sous forme extracellulaire.

I.5. Les pyrophosphates

La réaction entre deux molécules d'acide phosphorique mène à la formation d'un pyrophosphate avec l'élimination d'H₂O [2].

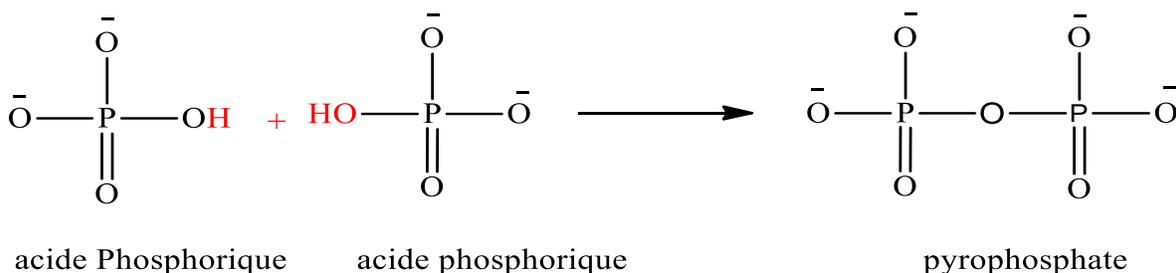


Schéma I.2: La synthèse du pyrophosphate.

I.6. Les bisphosphonates

Les bisphosphonates sont connus des chimistes depuis le milieu du 19^{ème} siècle. Ils sont des ralentisseurs du remodelage osseux, utilisés dans la plupart des maladies osseuses, leur rôle généralement est augmenter la résorption osseuse. Ils agissent principalement pour inhiber l'activité des ostéoclastes.

Ces molécules sont indiquées dans les hypercalcémies, l'ostéoporose, les métastases osseuses, les maladies osseuses de Paget.

I.6.1. La structure chimique des bisphosphonates

Les BPs sont des molécules qui ont une analogie structurale avec les pyrophosphates inorganiques, la grande différence entre les deux se trouve au niveau de l'atome qui lie les deux phosphores. Pour les pyrophosphates est l'atome d'oxygène, il est remplacé par un atome de carbone centrale dans les BPs. Cette liaison P-C-P est responsable à la résistance aux hydrolyses enzymatiques, cela confère aux BPs une grande stabilité chimique [6].

Ces deux molécules contiennent plusieurs atomes d'oxygènes, qui ont la propriété de fixer les ions divalents comme le calcium à ses états ionisés. Cette propriété confère à ces molécules une forte affinité pour l'hydroxyapatite de calcium qui se situe dans le tissu osseux. Cela permet aux BPs de se fixer dans l'os.

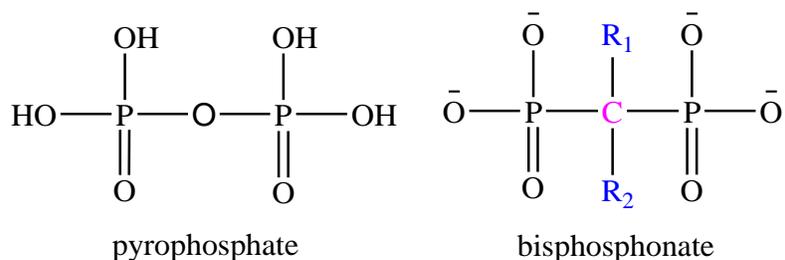


Schéma I.3: Structure chimique d'un pyrophosphate et d'un bisphosphonate [6].

Dans les BPs, l'atome de carbone est tétravalent, cela permet de griffer deux chaînes latérales R_1 et R_2 contrairement aux pyrophosphates dont l'atome d'oxygène est divalent et ne permet pas de faire d'autre liaison.

1.6.1.1. La structure P-C-P

La structure P-C-P est résistante à la chaleur, à la plupart des réactifs chimiques et hautement résistante à l'hydrolyse en milieu acides, contrairement à la structure P-O-P.

Les bisphosphonates forment des complexes avec le calcium de la fraction osseuse [7]. Tout comme le pyrophosphate inorganique, ils ont une structure tridimensionnelle qui permet de se lier à des cations divalents tels le Ca^{2+} , le Mg^{2+} et le Fe^{2+} par coordination d'un atome d'oxygène de chaque groupement phosphonate avec le cation divalent. Leur affinité au calcium augmente si la chaîne principale comporte un groupe hydroxyle (OH) ou un groupe amine (NH_2), car cela permet une conformation plus efficace pour la fixation au calcium.

La structure P-C-P semble aussi être essentielle pour le mécanisme d'action moléculaire antirésorptif.

1.6.1.2. La chaîne latérale R1

Elle augmente l'affinité pour le minéral osseux (le calcium). Si l'affinité est forte, elle peut fixer rapidement l'hydroxyapatite exposée dans les zones de résorption osseuse, il existe donc deux types de liaisons entre les BPs et le calcium de l'hydroxyapatite [2].

1. **Liaison bidentée** chacun des deux atomes de phosphore du BP est lié à des atomes d'oxygène. Un des atomes d'oxygène lié à chaque phosphore se lie avec un atome de calcium de l'hydroxyapatite.
2. **Liaison tridentée** si la chaîne latérale R1 est un groupement OH il y a une création d'un troisième site de liaison avec le calcium cela rend l'interaction plus forte.

1.6.1.3. La chaîne latérale R2

Elle est responsable à la puissance inhibitrice de la résorption osseuse du BP. Grace à cette chaîne là on peut classer les 3 générations des BPs.

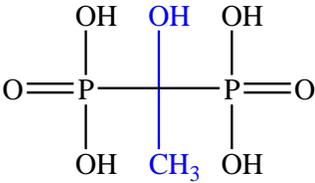
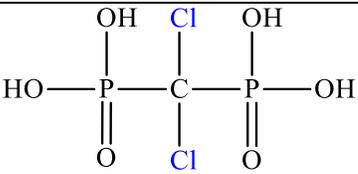
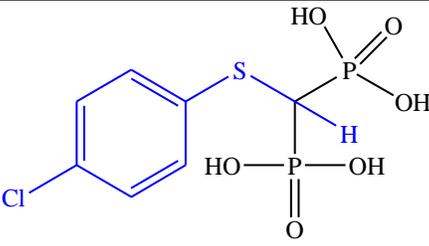
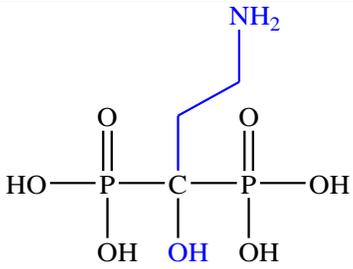
1- Les BPs de première génération sont l'etidronate, le clodronate et le tiludronate, qui sont des molécules peu volumineuses et leur puissance est faible.

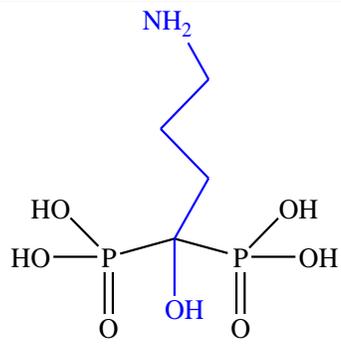
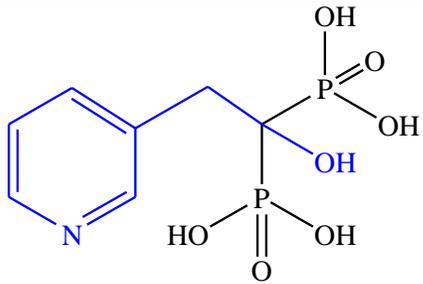
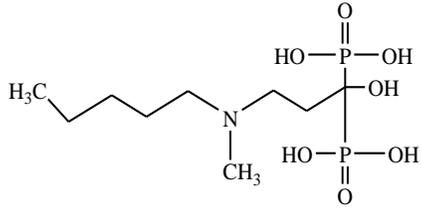
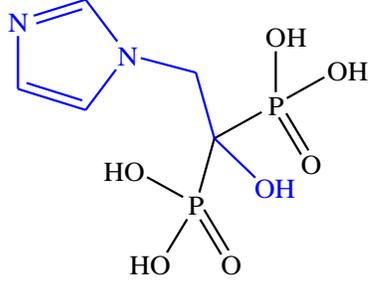
2- Les BPs de deuxième génération sont des amino-bisphosphonates avec une fonction amine (-NH₂) sur la chaîne R2. Il existe deux molécules sont l'alendronate et le pamidronate. Leur puissance est 1000 fois efficace que l'etidronate pour le premier et 100 fois pour le deuxième.

3- Les BPs de troisième génération sont le risédronate, ibandronate et zolédronate, ils sont apparentés aux amino BPs; la différence se situe au niveau de l'atome d'azote qui n'appartient plus à une fonction amine mais à un hétérocycle, la puissance de ces trois BPs sont respectivement: 5000 fois, 10000 fois et 20000 fois plus efficaces que les BPs de première génération.

Les structures chimiques des BPs des trois générations sont reportées sur le tableau 1 ci-dessous.

Tableau I.1: La structure chimique et la puissance des BP commercialisés [8].

| Les bisphosphonates | Nom commercial | La structure chimique | La puissance |
|---|-------------------|--|--------------|
| Bisphosphonates de première génération | | | |
| Etidronate | Didronel® |  | 1 |
| Clodronate | clastobon® |  | 10 |
| Tiludronate | Skelid® |  | 10 |
| Bisphosphonates de deuxième génération | | | |
| Pamidronate | Arédia® |  | 100 |

| | | | |
|--|----------------------------------|--|-------|
| Alendronate | Fosamax® |  | 1000 |
| Bisphosphonates de troisième génération | | | |
| Risédronate | Actonel® |  | 5000 |
| Ibandronate | Bondronate®/ bonviva® |  | 10000 |
| Zolédronate | zométa® |  | 20000 |

Le Zolédronate (Zométa®) est le plus puissant que les autres bisphosphonates, son effet inhibiteur sera donc le plus fort.

I.6.2. Le mode d'action des BP

I.6.2.1. Inhibition de la résorption osseuse

D'après les études in vitro et in vivo, l'effet principal des BP est l'inhibition de la résorption osseuse [2,6,9]. Les BP se fixent de façon sélective sur la structure cristalline de l'hydroxyapatite de la phase minérale du tissu osseux : ils sont absorbés par les ostéoclastes ce qui perturbe leur fonctionnement et induit leur apoptose [10]. Les BP ne sont pas métabolisés, environ la moitié de la dose se fixe sur l'os, l'autre moitié est éliminée par le rein, sans modification de leur structure. L'élimination tissulaire est très lente lors de la résorption osseuse mais de manière continue, amenant à une faible concentration de traitement actif expliquant leurs effets prolongés.

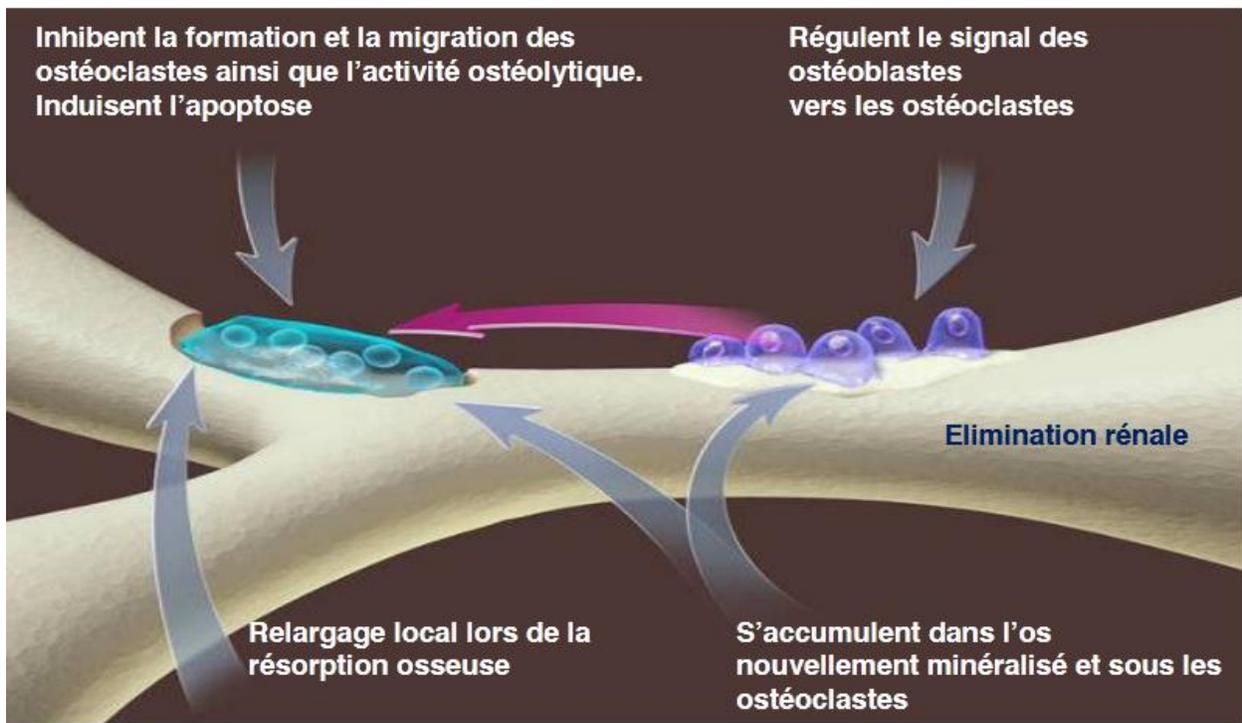


Figure I.4: Effets des BP sur les ostéoclastes [11].

I.6.2.2. Effets antitumoraux

Les BP exercent un effet antitumoral, en perturbant le développement des métastases osseuses, c'est-à-dire la prolifération, l'adhésion, la migration, et la survie des cellules malignes. Ils diminuent la libération de nombreux facteurs qui stimulent la croissance de ces tumeurs [12,13]. Les BP inhibent les matrix métallo protéines (MMP) produites par les cellules cancéreuses; protéines qui facilitent l'invasion de la matrice extracellulaire, et le développement de processus

métastatique [14]. Ces mécanismes ne sont pas totalement élucidés à ce jour, mais semblent être corrélés à l'inhibition de la prénylation des protéines [13,15].

Ainsi que, la néovascularisation est un processus important dans le développement des tumeurs, aussi grâce à leurs effets anti-angiogéniques, les Bps réduisent également la capacité des cellules cancéreuses à métastaser [14].

I.6.2.3. Effet antiparasitaire

Les BP semblent inhiber la prolifération de plusieurs parasites grâce à leur action sur la voie du mévalonate.

I.6.3. Indications

Les BPs sont utilisés pour le traitement de l'hypercalcémie maligne et des métastases osseuses observées dans les différents cancers (sein, prostate...). Ils ont grandement amélioré la qualité de vie des malades atteints d'un myélome multiple ou de métastases osseuses en diminuant les douleurs les complications osseuses. Ils sont actuellement prescrits dans la maladie osseuse de Paget, l'ostéoporose, la nécrose aseptique de la hanche, l'ostéogenèse imparfaite...

I.6.3.1. L'ostéoporose

C'est une maladie féminine (7 femmes par 1 homme), définie par une diminution de la densité minérale osseuse, ainsi qu'une altération architecturale du tissu osseux, entraînant un risque accru de fracture pathologique [16].



Figure I.5: l'ostéoporose.

Les traitements utilisés dans la prise en charge de l'ostéoporose sont: les préparations de calcium, de vitamine D et les bisphosphonates [8,17].

Actuellement, les BPs dans le traitement de l'ostéoporose sont souvent administrés par voie orale, mais par fois par voie IV.

I.6.3.2. Pathologies cancéreuses

Les BPs sont utilisés pour leurs propriétés anti-résorptives. Ils vont limiter l'ostéolyse donc le risque fracturaire, diminuer l'hypercalcémie en forçant le stockage dans l'os et enfin limiter les douleurs.

Depuis quelques années, une nouvelle propriété des BPs a fait son apparition: leur activité antitumorale seul ou en association avec d'autres traitements anticancéreux.

Plusieurs études prospectives et randomisées ont été faites sur des patients atteints de cancer du sein ou de la prostate et celles-ci ont démontré que la prise de BPs retardait l'apparition du premier événement osseux et chez les patients métastatiques retardait l'apparition du deuxième événement osseux [18,19].

I.6.3.3. La maladie de Paget

La maladie de Paget est une pathologie osseuse caractérisée par une accélération du remodelage osseux entraînant des douleurs et un risque de complications osseuses. Cette maladie touche généralement les hommes de plus de 50 ans.

Les signes cliniques de cette maladie sont les déformations osseuses, surtout lorsque la maladie de Paget touche le crane ou les os des membres, ces déformations résultent plusieurs problèmes excès du calcium sanguin (l'hypercalcémie).

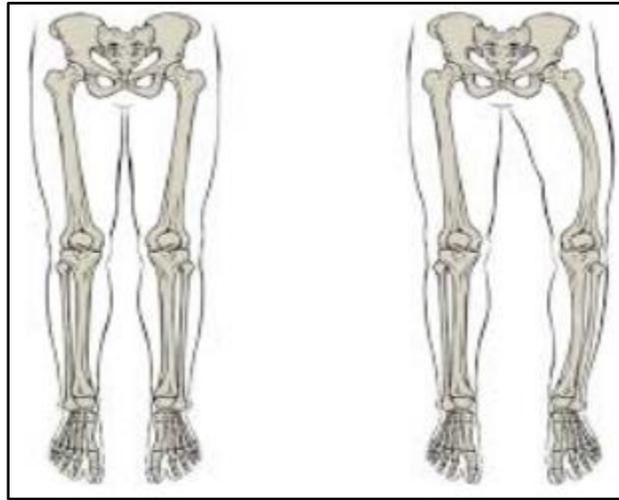


Figure I.6: la maladie de Paget.

Le traitement de la maladie de Paget par les BP permet de stopper le remodelage excessif et incontrôlé des ostéoclastes, diminuer les douleurs et diminuer le risque de fracture en comblant partiellement les foyers ostéolytiques et en épaississant les corticales osseuses [20].

I.6.3.4. Myélome multiple

Le myélome multiple (ou maladie de Kahler) est une hémopathie maligne due à la prolifération tumorale de plasmocytes monoclonaux dans la moelle osseuse. Les plasmocytes tumoraux produisent une immunoglobuline monoclonale ou un fragment d'immunoglobuline monoclonale (chaîne légère libre) qui peut être décelé dans le sang et/ou dans les urines.

Le plasmocytome solitaire osseux [21] est une tumeur plasmocytaire localisée qui peut évoluer vers un multiple, le plus souvent dans un délai de 3 à 5 ans.

Le myélome multiple est évoqué devant plusieurs signes cliniques comme : les signes neurologiques compressifs médullaires ou radiculaires ; signes d'insuffisances rénale aigue ; signes d'hypercalcémie...

Les BPs sont utilisés dans cette pathologie pour leurs effets anti-ostéoclastiques et pour baisser hypercalcémie de certains patients en forçant la fixation du calcium sur l'os.

Les recommandations thérapeutiques dans le myélome multiple de l'American Society of ClinicalOncology (ASCO) en 2007 et révisé par Brantus et al. En 2011 propose de débiter

un traitement par BP chez tous les patients présentant une compression médullaire ou une lésion osseuse lytique radiologique en rapport avec un myélome multiple [22].

Les molécules utilisées dans le traitement sont le Pamidronate, le Zolédronate et le Clodronate généralement administré par voie IV ou parfois par voie orale.

I.6.3.5. L'ostéogénèse imparfait

Anciennement appelé « maladie des os de verre », c'est la cause d'une mutation d'un des gènes codant les chaînes polypeptidiques du collagène de type I. Cela entraîne la dérégulation de la synthèse ou de l'organisation, des protéines de la matrice organique, ce qui aboutit à la fragilisation du tissu osseux. Cette maladie est à transmission héréditaire autosomique dominante.

Le traitement de cette pathologie chez l'enfant repose sur un protocole élaboré par le professeur Glorieux, qui consiste à administrer du pamidronate par voie intraveineuse pendant 3 jours à l'enfant tous les 4 mois.

Celui-ci permet de diminuer les douleurs et de réduire le risque de fracture chez ces patients.

I.7. Références

- [1] Abi Nadjm S., Lysitsa S., Carrel JP., Lesclous P., Lombardi T., Samson J.; Presse Med; **2005**; 34: 1073-7.
- [2] Fleisch H.; Bisphosphonates: mechanisms of action. Endocr Rev; **1998** ; 19: 80-100.
- [3] Perrotey J.; Le calcium. Encyclopaedia Universalis. Disponible sur <http://www.universalis-edu.com.docelec.u bordeaux.fr/encyclopedie/calcium/> (consulté le 15/12/2015).
- [4] Société Chimique de France. Calcium. Disponible sur <http://www.societechimiquedefrance.fr/calcium> (consulté le 21/07/2016).
- [5] Pereck S., Eléments chimiques, le calcium. Découverte scientifique et pédagogique sur la classification périodique des éléments chimiques. Disponible sur : <http://www.elementschimiques.fr/?fr/elements/z/20> (consulté le 21/07/2016).
- [6] Russel R.G., Rogers MJ.; Bone; **1999**; 25: 97-106.
- [7] Cranin A.; Saint Louis: Mosby; **1999**, 489.
- [8] Abi Nadjm S. L. P., Tommaso L. et al; Médecine buccale, chirurgie buccale; **2008**; 14: 5-18.
- [9] Lin J.H.; Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. Bone **1996**; 18: 75-85.
- [10] Micheletti A.M; Info Dent; **2005**; 30: 1793-6.
- [11] Fisher J., Rodan G.A., Reszka A.A.; Endocrinology; **2000**; 12: 4793-6.
- [12] Green J.R.; The Oncologist; **2004**; 9: 3-13.
- [13] Van Den Wyngaert T., Huizing M.T., Vermorken J.B; Ann Oncol **2006**; 17: 1197-1204.
- [14] Gutta R., Louis P.J.; Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod; **2007**; 104: 186-193.
- [15] Roelofs A.J., Thompson K., Gordon S., Rogers M.J.; Clin Cancer Res **2006**; 12: 6222-6230.
- [16] Meunier P.J; Rev Rhum; **2005**; 72: S1-S3.
- [17] Edwards B.J., Migliorati C.A; J Am Dent Assoc; **2008**; 139: 545-551.
- [18] Brantus J. F., Roemer-Becuwe C., Cony-Makoul P; Rev Med int; **2011**; 32: 494-505.

- [19] Saad F., Gleason D.M., Murray R., Tchekmedjian S., Venner P.; J Natl Cancer Inst; **2004**; 96: 879-82.
- [20] Audran M.; Revue du rhumatisme; **2003**; 70: 634-637.
- [21] Jacquet G., Coll ; Neurochirurgie; **1991**; 97: 67- 71.
- [22] Kyle R.A., Yee G., Somerfield M.R.; Flynn P.J., Halabi S., Jagannath S., Orłowski R.Z., Roodman D.G., Twilde P., Anderson K.; J Clin Oncol. Jun; **2007**;10: 2464-72.

Chapitre II
Synthèse des
Bisphosphonates

II.1. Introduction

Les bisphosphonates sont des dérivés de synthèse de type P-C-P (liaison phosphore-carbone-phosphore), synthétisées pour la première fois en 1865 [1] et exploitées par l'industrie (textile, chimique et agricole...) à partir des années 1950 pour leur capacité à réduire la précipitation de carbonate de calcium. Etidronate est le premier médicament de la famille bisphosphonate utilisé en thérapeutique à la fin des années 60 [2]. Grâce à leurs propriétés pharmacologique de nombreux composés, comme le clodronate, le pamidronate, l'ibandronate, l'alendronate et le tiludronate furent développés afin d'être utilisés comme inhibiteurs de l'activité des ostéoclastes [3,4].

Pour cette raison, de nombreuses recherches ont été effectuées pour élaborer de nouvelles molécules bisphosphonates d'intérêt médical.

II.2. Formation de bisphosphonate

II.2.1. Formation des BPs à partir de l'acide carboxylique ou de ses dérivées

La synthèse de la bisphosphonate à partir de l'acide acétique est la plus connue et la plus utilisée (méthode Merck), c'est la réaction entre un acide carboxylique et un mélange d'acide phosphoreux et de trichlorure de phosphore [5]. Après avoir chauffé à 100°C pendant plusieurs heures, la réaction est hydrolysée en milieu acide (Schéma 1).

Nous avons fait réagir l'acide carboxylique avec de l'acide phosphoreux (H_3PO_3) et du trichlorure de phosphore (PCl_3) à diverses températures en utilisant des micro-ondes. Les réactions effectuées à 50 ° C étaient très lentes, tandis que les réactions réalisées à 100 ° C se déroulaient mais les produits obtenus étaient contaminés par de nombreux produits secondaires. Une décomposition a été observée dans les réactions effectuées à plus de 100 ° C. Nous avons pensé que le trichlorure de phosphore s'évapore avant que la réaction n'ait lieu. Par conséquent, nous avons utilisé du gel de silice comme support solide, mélangé les réactifs de manière uniforme et étudié la réaction à différentes températures au micro-ondes. Nous avons été ravis du résultat lorsque la réaction s'est terminée en 3 min à 80 ° C. L'hydrolyse a également été terminée en 3 min à 100 C au micro-ondes. Ensuite, le BP a été obtenu avec un très bon rendement [6].

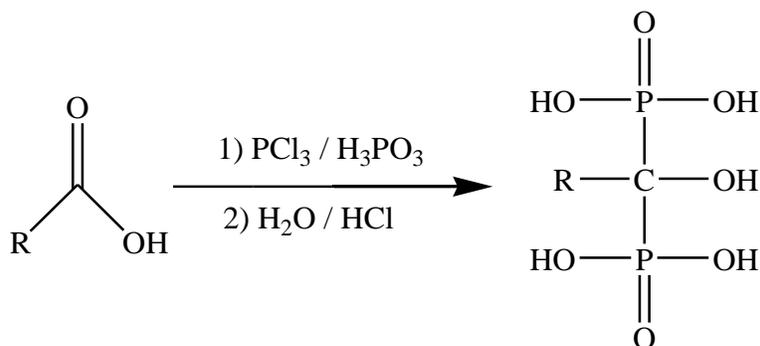


Schéma II.1 : Synthèse des bisphosphonates à partir de l'acide carboxylique.

Cette réaction peut être appliquée à des homologues de l'acide carboxylique avec les composés qui contiennent une fonction nitrile pour obtenir un composé avec une fonction amine primaire en position α des deux groupements phosphonates.

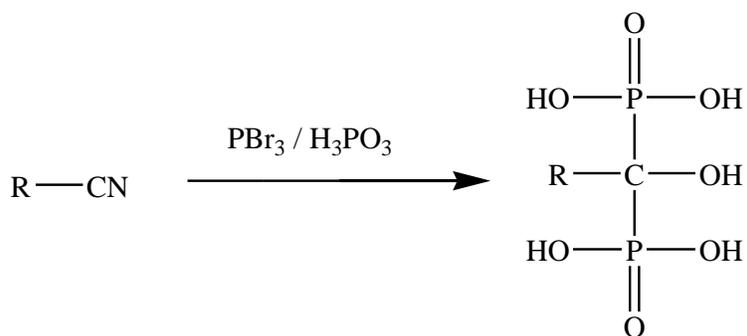


Schéma II.2: Synthèse de BPs à partir de nitrile.

La réaction de Michaelis-Arbusov est basée sur la réaction d'un substrat halogéné (Schéma 3) avec du trialkylphosphite et une sous réaction du phosphonate formé avec un dialkylphosphonate. L'étape de dé-alkylation est ensuite réalisée par une hydrolyse acide [7].

L'avantage de cette réaction est qu'elle se fait en une seule étape et dans des conditions douces pour obtenir aussi bien des bisphosphonates avec une chaîne aliphatique ou aromatique.

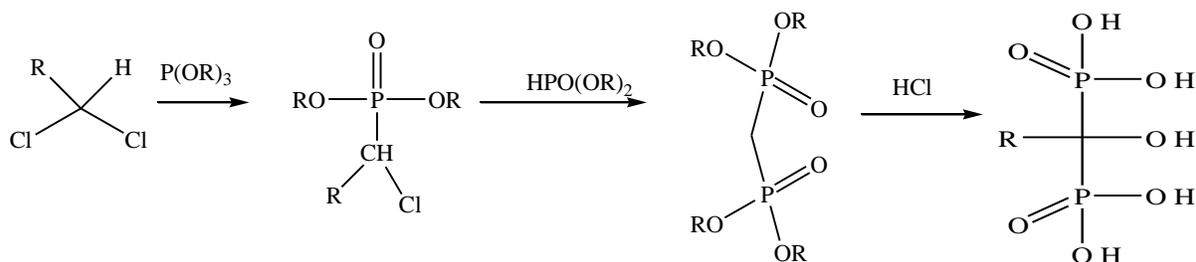


Schéma II.3: Réaction de Michaelis-Arbusov pour la synthèse de la bisphosphonate.

II.2.2. Formation des BPs à partir d'un aldéhyde

Cette réaction consiste à utiliser l'addition d'un dialkylphosphite sur un aldéhyde permettant d'obtenir le 1-hydroxyalkylphosphonate correspondant (Schéma 4). Ce dernier réagit avec le chlorure de mésyle pour former un bon groupe partant, ce dernier réagit avec un dialkylphosphite pour former le bisphosphonate. Cette méthode est applicable sur les aldéhydes aliphatiques et aromatiques.

Le mélange de l'aldéhyde (1,0 ml, 10 mmol) et un dialkylphosphite (2,6 ml, 20 mmol) a été chauffé à 70 ° C pendant 2 h. Le MsCl (0,78 ml, 10 mmol) a été ajouté goutte à goutte à la solution. Après l'addition, la solution a été laissée à se réchauffer à température ambiante, et agité pendant 30 min puis chauffé au reflux pendant 4 h. La solution a été filtrée et le filtrat par distillation sous vide a donné le composé souhaité pur sous forme de liquide incolore 3,39 g (93 %) [8].

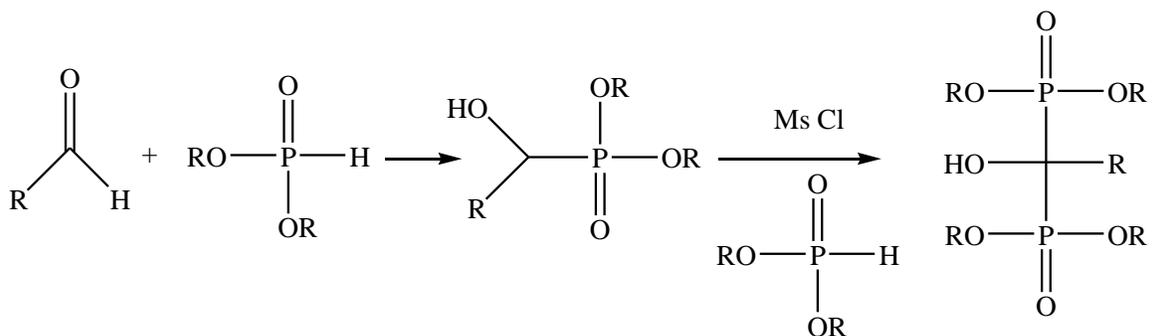


Schéma II.4: Préparation de bisphosphonate à partir d'un aldéhyde.

II.2.3. Formation des BPs via un réarrangement de Beckmann

Les amino méthylènebisphosphonates peuvent également être préparés par diphosphonylation d'oximes via un réarrangement de Beckmann (Schéma 5).

Une solution d'une oxime (10 mmol) et du nucléophile phosphoré (22 mmol) dans CH_2Cl_2 (20 ml) a été ajouté au l'oxychlorure de phosphore (3,07 g, 20 mmol) sous refroidissement à la glace. Nous avons laissé le mélange se réchauffer à température ambiante et nous l'avons agité pendant plusieurs heures. Le mélange réactionnel a été rendu alcalin avec 28% de NH_4OH et extrait avec CHCl_3 . La phase organique a été lavée avec la saumure pour donner l'huile brute. La purification de l'huile avec gel de silice a donné le bisphosphonate correspondants [9].

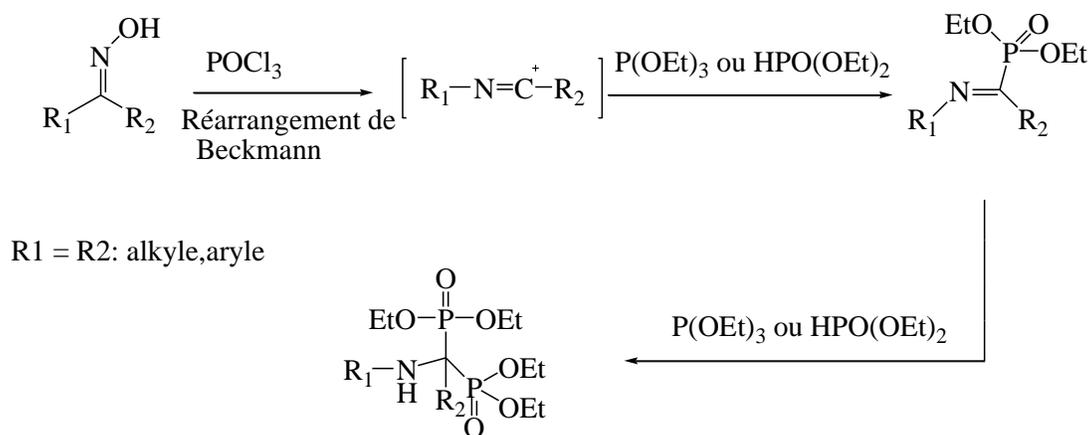


Schéma II.5: Réarrangement de Beckmann pour la formation de bisphosphonate.

II.2.4. Formation des BPs par voie radicalaire

La synthèse des bisphosphonates par voie radicalaire [10]. Addition radicalaire de l'hypophosphite de sodium sur un alcyne, initiée par un borane conduit à la synthèse de la bisphosphonate (Schéma 6).

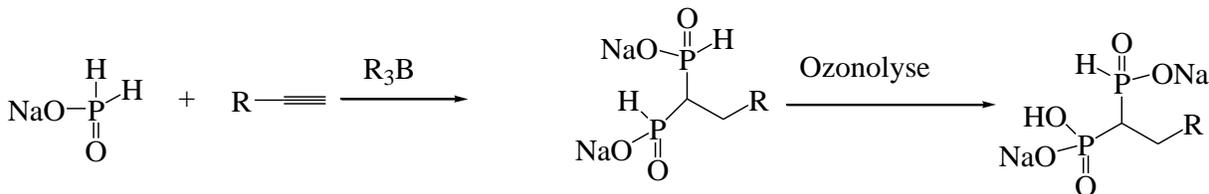


Schéma II.6: Réaction radicalaire pour la synthèse de la bisphosphonate.

II.2.5. Formation de BPs à partir d'une amine

Les aminobisphosphonates sont des composés de la famille des bisphosphonates. Ils sont préparés par la réaction d'une amine primaire avec l'orthoformate d'éthyle en présence d'un excès de dialkyl-phosphite à 150 °C pendant 1 h. Cette réaction, apparentée à la réaction de Mannich, permet d'obtenir en une étape des tétralkyl bisphosphonates qui peuvent par la suite être déprotégés en milieu acide concentré (Schéma 7).

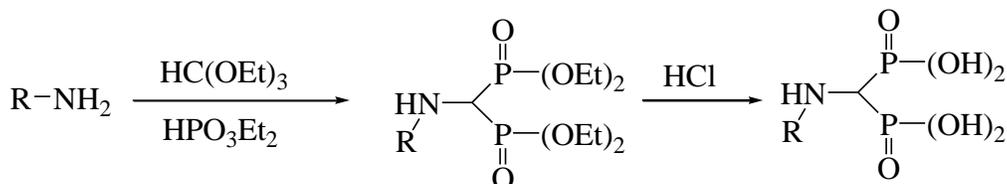


Schéma II.7: Synthèse d'aminobisphosphonates.

II.3. Synthèse de l'acide zolédronique

Introduit dans le commerce le premier septembre 1994, l'acide zolédronique est préconisé pour les complications osseuses chez des patients atteints de pathologies malignes, le traitement et la prévention de l'ostéoporose, le traitement du cancer de la prostate, le traitement de l'hypercalcémie maligne, le traitement de la douleur induite par des métastases osseuses, certaines fractures chez la femme ménopausée et la maladie de Paget.

La mise en commerce de ce principe actif a un réel impact sur la médecine d'aujourd'hui. Il a permis de réduire le risque de fracture de 35 %, et le risque de mortalité de 28 % [11].

La synthèse de l'acide zolédronique est très complexe et ne peut être réalisée que grâce à deux autres synthèses : celle de l'hydrochlorure de l'acide imidazole-1-yl-acétique et celle de l'imidazole-1-yl-acétate tertiobutylique [12].

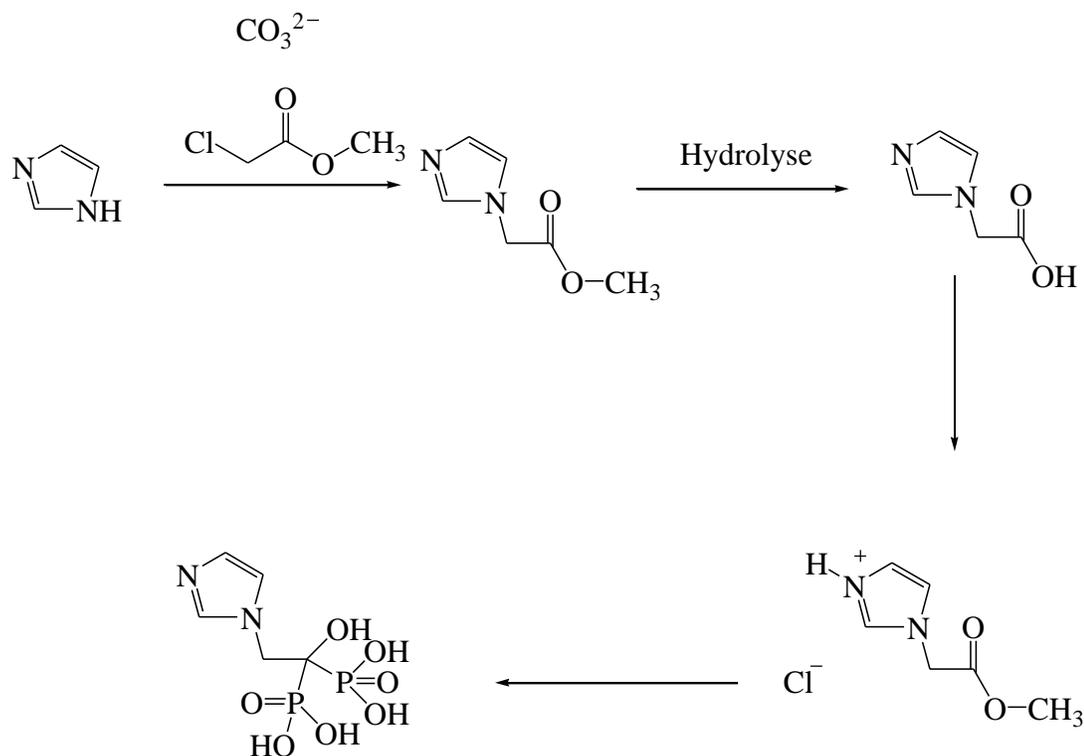


Schéma II.8: Synthèse de l'acide zolédronique.

II.3.1. Formation de l'AZ à partir de l'acide H-imidazol-yl-acétique

La réaction de l'acide H-imidazol-yl-acétique avec deux équivalents de trichlorure de phosphore / acide phosphoreux à 75 °C en présence d'une quantité catalytique de [bmim] [BF₄] conduit à l'acide zolédronique avec des rendements allant de 75% jusqu'à 93%.

Dans un mélange contenant de 1,6 g (0,013 mol) d'acide 1H-imidazol-1-ylacétique; 2,2 g (0,027 mol) d'acide phosphoreux et 1,4 ml (0,008 mol) de 1-Butyl-3-méthylimidazolium tétrafluoroborate ([bmim] [BF₄]), ou dans le mélange de 5 ml de sulfolane et 1,4 ml (0,008 mol) de [bmim] [BF₄]; 2,5 ml (0,029 mol) de trichlorure de phosphore a été ajouté goutte à goutte sous une agitation pendant 30 min, ensuite le contenu du ballon a été agité à une température de 75°C pendant 3 h. Un autre processus comprenant l'hydrolyse, l'ajustement du pH, la filtration et la recristallisation a été effectué pour donner 2,9 g (75% jusqu'à 93%) [12].

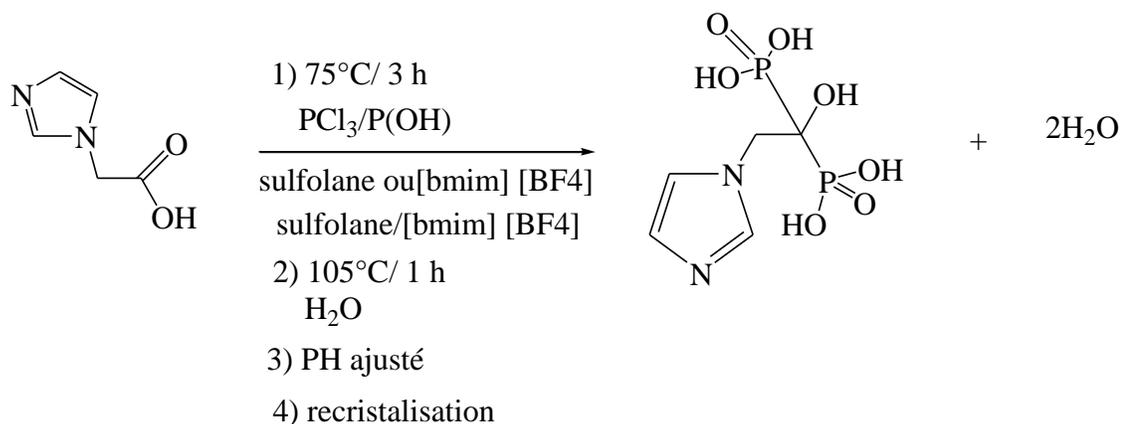


Schéma II.9: La synthèse de l'acide zolédronique.

II.3.2. Formation de l'AZ et ses dérivés à partir d'un imidazol

Deux nouveaux dérivés de l'acide zolédronique, l'acide 1-hydroxy-4-(1H-imidazol-1-yl)butane-1,1-diyldiphosphonique (IBDP), l'acide 1-hydroxy-5-(1H-imidazol-1-yl)propane-1,1-diyldiphosphonique (IPRDP) et l'acide 1-hydroxy-5-(1H-imidazol-1-yl)pentane-1,1-diyldiphosphonique (IPeDP).

Le composé **1** l'imidazol (1,82 g, 0,1 mole) a été dissous dans CH_2Cl_2 (75 ml). Ensuite, du KOH (8,4 g, 0,15 mole), du K_2CO_3 (13,8 g, 0,0835 mole) et du bromure de tétrabutylammonium (0,7 g, 0,002 mole) sous une agitation à température ambiante pendant 30 min. La solution obtenue a été traitée goutte à goutte à l'homologue de bromoacétate d'éthyle correspondant (0,1 mole) à température ambiante. Le mélange a été chauffé au reflux pendant 7 h. Le sel inorganique a été éliminé par filtration et le filtrat a été lavé avec une solution saturée de NaCl (30 ml x 4). Finalement, la phase organique a été évaporée sous vide pour donner le composé brut **2**. L'eau (90 ml) et le HCl (12 mol / L, 10 ml) ont été successivement ajoutés au composé **2**, et le mélange a été chauffé au reflux pendant 8 h, la solution a été concentrée et recristallisée dans l'isopropanol pour donner le produit cristallin blanc **3**.

Le composé **3** (20 mmol) a été dissous dans du chlorobenzène (25 ml) et chauffé à 120 °C pendant 30 min, puis de l'acide phosphorique (85%, 4,2 ml) a été ajouté. La solution a été traitée goutte à goutte avec du trichlorure de phosphore (7,6 ml), et maintenu à 120 °C pendant 4 h. Le chlorobenzène a été décanté. Ensuite, le résidu jaune a été redissous dans HCl (9 mol / L,

20 ml) et chauffé au reflux pendant 5 h. Finalement, le produit brut a été recristallisé dans l'éthanol pour donner le produit cristallin blanc **4** [13].

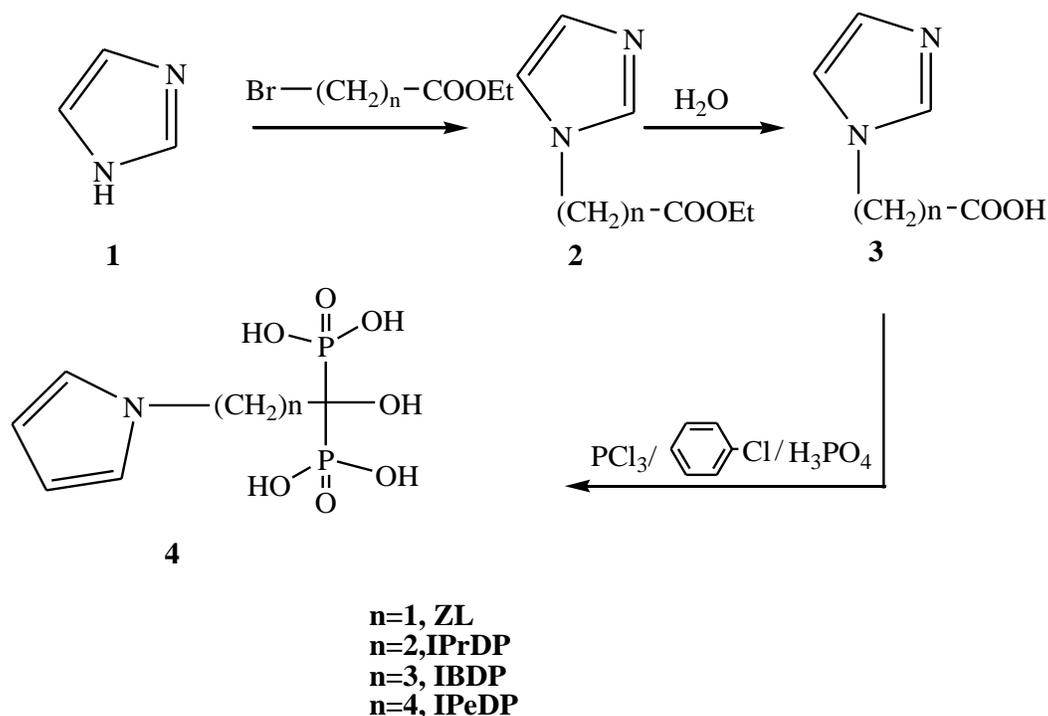


Schéma II.10: Synthèse des dérivés de l'acide zolédronique.

II.3.3. Formation de l'AZ à partir d'un ester

Dans une solution contenant du tert-Butyl 2-(1H-imidazol-1-yl)acétate (200,0 g; 1098 mmol) dans 2110 ml de chlorobenzène, (182,0 g; 2220 mmol) d'acide phosphorique a été ajouté sous une agitation pendant 15 minutes à 25 °C, après on a ajouté (30,1 g; 312 mmol) d'acide méthane sulfonique au mélange obtenu, et chauffé à 70 °C pendant 30 min. Ensuite, de l'oxychlorure de phosphore (345,4 g; 2250 mmol) a été ajouté et le mélange a été chauffé à 95 °C pendant 24h après refroidi à 60 °C, l'eau purifiée a été ajoutée goutte à goutte et le mélange a été chauffé jusqu'à une température de 95 °C et agité pendant 6 h. Ensuite, les phases ont été séparées suivi par un refroidissement, une filtration et un séchage du mélange sous un four à vide à 60 °C pour donner du sel monosodique de zolédronate avec un rendement global de 275 g (85%).

Dans une solution de sel monosodique de zolédronate (188,0 g, 664 mmol) dans 2700 ml d'eau purifiée, une solution d'hydroxyde de sodium (30%) a été ajoutée jusqu'à obtention d'un pH de 7 à 8, suivi d'une filtration. Ensuite, le pH du filtrat a été ajusté à 1,4 en utilisant une solution d'acide chlorhydrique concentré (37%), la solution de suspension a été filtrée, lavée avec de l'eau purifiée et le solide final a été recristallisé dans de l'eau purifiée chaude pour donner l'acide zolédronique monohydraté à un rendement global de 152 g (79%). [14].

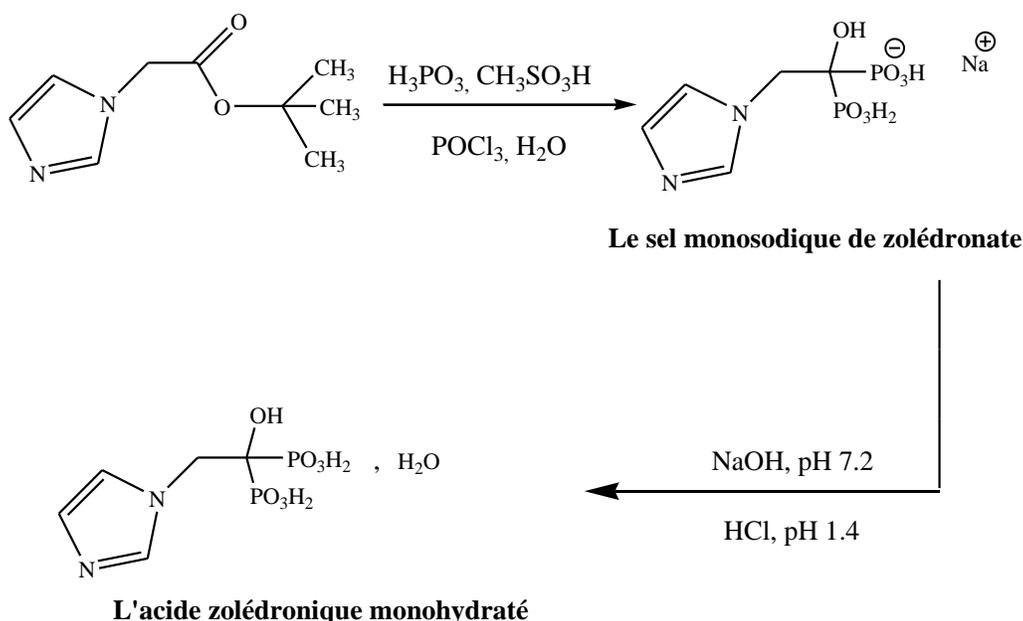


Schéma II.11: Synthèse des dérivés de l'acide zolédronique à partir de l'ester.

II.3.4. Formation de l'AZ à partir de la N-alkylation de l'imidazol

Une synthèse de l'acide imidazol-1-yl-acétique a été réalisée à partir de la N-alkylation de l'imidazole par le tert-butyle chloroacétate, le tert-butyle ester obtenu est traité par le tétrachlorure de titane pour former l'acide imidazol-1-yl-acétique. L'acide chlorhydrate d'imidazol-1-yl-acétique synthétisé a ensuite été utilisé pour préparer l'acide zolédronique en présence de chlorure de phényle.

Dans une suspension contenant de l'acide imidazol-1-yl-acétique chlorhydrate (7,0 g, 0,043 mol) et l'oxychlorure de phosphore (9,6 ml, 0,103 mol) dans 50 ml du chlorobenzène chauffé jusqu'à 85 ° C ensuite chauffé jusqu'à 95 ° C pendant 2,5 h. Le résidu obtenu a été refroidie jusqu'à

une température de 65 °C, ensuite mélangé avec 100 ml de l'eau distillé à même température. La phase aqueuse a été récupérée et portée à reflux pendant 18 h, et enfin refroidie et diluée dans 140 ml du méthanol. Le solide obtenu est l'acide zolédronique après être filtré, lavé à l'eau froide puis au méthanol et enfin séché sous vide à 60 °C pendant 12 h pour donner le composé du titre (6,6 g, rendement 57%) sous la forme d'un solide blanc; son point de fusion est 237–239 °C [15,16].

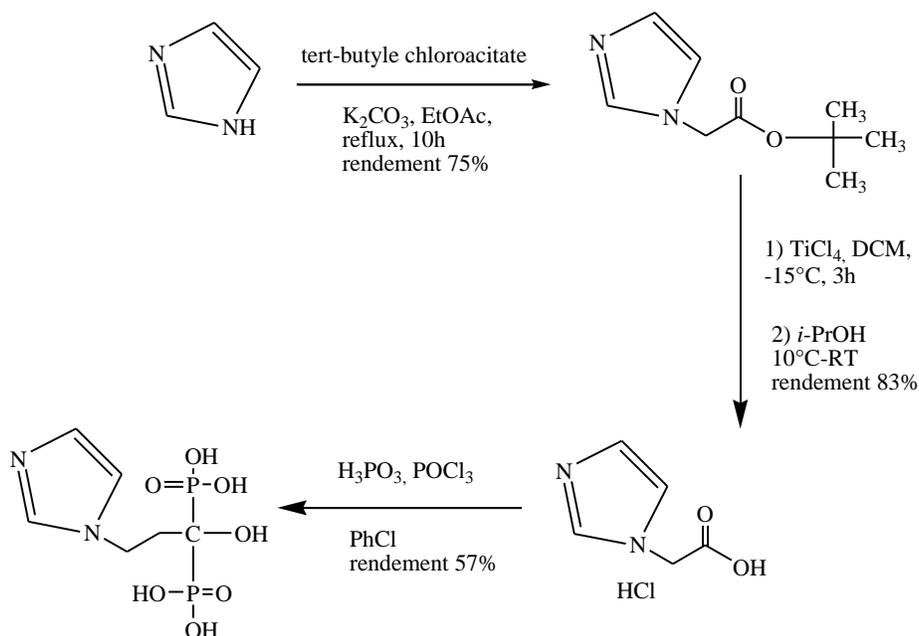


Schéma II.12: La synthèse du chlorhydrate d'acide imidazol-1-yl-acétique et sa conversion en acide zolédronique.

II.4. Conclusion

Les meilleures voies de la synthèse de l'acide zolédronique sont à partir de l'acide H-imidazol-yl-acétique et à partir d'un ester parce que le produit obtenu (AZ) a un rendement très élevé.

II.4 Références

- [1] Menschutkin N., *Ann Chem Pharm*; **1865**; 33: 317–320.
- [2] Bassett Cal.; Donath A.; Macagno F.; Preisig R.; Fleisch H.; Francis MD., **1969**; 2: 845.
- [3] Rogers MJ.; *Calcif Tissue Int*; **2004**; 75: 451-61.
- [4] Russel R.G., Croucher P.I., Rogers MJ.; *Osteoporos Int*; **1999**; 9: 66-80.
- [5] Kieczkowski G.R., Jobson R.B., Mellilo D.G., Reinhold D.F., Grenda V.J. et al; *J. Org. Chem*; **1995**; 60 : 8310-8312.
- [6] Racha Lenin, Rallabandi Madusudan Raju, Divvela V.N., Srinvasa Rao, Uttam Kumar Ray; *Med Chem Res*; **2003**; 22: 1624-1629.
- [7] McConnell R.L.; Coover H.W.; *J. Am. Chem. Soc*; **1956**; 78: 4450-4452.μ
- [8] Li C., Yuan C.; *Tetrahedron letters*; **1993**; 34: 1515-1516.
- [9] Yokomatsu T., Yoshida Y., Nakabayashi N., Shibuya S., *J. Org. Chem*; **1994**; 59 : 7562-7564.
- [10] Gouault-Bironneau S., Deprèle S., Sutor A., Montchamp J.L., *Org. Lett.* **2005**; 7: 5909-5912.
- [11] Lyles K., Colón-Emeric CS., Magaziner JS., Adachi JD., Pieper CF Mautalen C. et al; *N Engl J Med.* 01 **2007**; 357: 1799-809.
- [12] Dávid Illés Nagy, Alajos Grün, Krisztina Lévy, Sándor Garadna, István Greiner, György Keglevich; *Synthetic Communications*, **2018**; 48: 663-671.
- [13] J. Lin et al; *Applied Radiation and Isotopes*; **2012**; 70: 848–855
- [14] Samer S., Ratrout, Ala'eddine M. Al Sarabi & Kamal A; Sweidan; *Pharmaceutical Chemistry Journal*; **2015**; 48: 835–839.
- [15] De Ferra L., Turchetta S., Massardo P., Casellato P., Preparation of Biphosphonic Acids and Salts Thereof; U. S. Pat. Appl. 2005/0288509, **December 29, 2005**.
- [16] Patel V., Chitturi T. R., Thennati, R. A.; Process for Preparation of Bisphosphonic Acid Compounds; PCT Int. Pat. Appl. WO 2005/044831, **May 19, 2005**.

Chapitre III

Les méthodes de la chimie quantique

III.1. Introduction

Les méthodes de la chimie quantique consistent à résoudre l'équation de Schrödinger au moyen des programmes informatiques pour comprendre les différentes propriétés physiques et chimiques d'un ou plusieurs molécules.

Les résultats obtenus peuvent être comparés avec les résultats expérimentaux.

III.1.1. L'équation de Schrödinger

La compréhension des propriétés des matériaux consiste à étudier le système de la particule élémentaire: électrons et noyaux fortement interagissant qui le constituent. Le problème théorique fondamental est de comprendre l'organisation intime de ces particules à l'origine de leurs propriétés. Ces interactions sont décrites par l'hamiltonien \hat{H} du système.

$$\hat{H}\Psi = E\Psi$$

Où E: est l'énergie totale du système.

\hat{H} : l'opérateur hamiltonien correspondant à cette énergie.

Ψ : la fonction d'onde totale du système, fonction des coordonnées des noyaux et des électrons contient toutes les informations que nous avons obtenu sur un système. C'est une équation aux valeurs propres dont les valeurs propres de H sont les observables du système et les fonctions d'ondes correspondantes sont les fonctions propres associées.

La donnée de la fonction d'onde totale nous permet d'accéder à divers descripteurs quantiques électroniques, énergétiques et géométriques. La détermination des conformations moléculaires, de leurs stabilités relatives, des spectres de vibration, des moments dipolaires et quadripolaires ; des spectres électroniques ainsi que des indices statiques et dynamiques de la réactivité nous permettent de décrire les états stationnaires et de transition ; de proposer et de modéliser des chemins de réaction.

L'Hamiltonien \hat{H} d'un système moléculaire avec n électrons et N noyaux est de la forme :

$$\hat{H} = -\frac{\hbar^2}{2m} \sum_{i=1}^n \Delta_i - \sum_{i=1}^n \sum_{l=1}^N \frac{Z_l e^2}{r_{il}} + \sum_{i=1}^n \sum_{j \neq i}^n \frac{e^2}{r_{ij}} + \sum_k^N \sum_{l \neq k}^N \frac{Z_k Z_l e^2}{R_{kl}}$$

Δ_i est l'opérateur Laplacien relatif à l'électron i tel que $\Delta_i = \frac{\partial^2}{\partial x_i^2} + \frac{\partial^2}{\partial y_i^2} + \frac{\partial^2}{\partial z_i^2}$

$$\hat{T} = -\frac{\hbar^2}{2m} \sum_{i=1}^n \Delta_i ; \quad V_{eN} = \sum_{i=1}^n \sum_{l=1}^N \frac{Z_l e^2}{r_{il}} ; \quad V_{ee} = \sum_{i=1}^n \sum_{j \neq i}^n \frac{e^2}{r_{ij}} ; \quad V_{NN} = \sum_k^N \sum_{l \neq k}^N \frac{Z_k Z_l e^2}{R_{kl}}$$

Dont : \hat{T} est l'opérateur énergie cinétique des électrons, V_{eN} est le potentiel d'interaction de tous les électrons i par les noyaux l , V_{ee} exprime la répulsion entre les électrons i et j et V_{NN} est le potentiel d'interaction entre les noyaux l et k .

On peut définir un hamiltonien h_i^c tel que :

$$h_i^c = -\frac{\hbar^2}{2m} \Delta_i - \sum_{l=1}^N \frac{Z_l e^2}{r_{il}}$$

h_i^c Exprime l'hamiltonien mono électronique de cœur qui décrit l'interaction entre l'électron i et les N noyaux du système.

L'équation de Schrödinger est impossible de résoudre avec les systèmes polyatomiques, donc l'approximation de Born Oppenheimer est proposée pour simplifier cette équation.

III.1.2. L'approximation de Born Oppenheimer

L'approximation de Born-Oppenheimer ou l'approximation adiabatique [1]. Elle est proposée pour simplifier la résolution de l'équation de Schrödinger en séparant la partie électronique de la partie nucléaire dans la fonction d'onde Ψ . Son principe est que les électrons sont beaucoup moins lourds que les noyaux, on peut dire classiquement que leur mouvement est bien plus rapide. Par conséquent Born et Oppenheimer considèrent les noyaux comme fixes. L'Hamiltonien du système s'écrit comme suit :

$$\hat{H} = \sum_i^n [h_i^c + \sum_{j \neq i}^n \frac{e^2}{r_{ij}}] + V_{NN}$$

On peut écrire un opérateur électronique de la forme :

$$\hat{H}_e = h_i^c \sum_i^n \sum_{j \neq i}^n \frac{e^2}{r_{ij}} \quad \text{avec} \quad \hat{H} = \hat{H}_e + V_{NN}$$

\hat{H}_e est l'opérateur électronique pour lequel on veut déterminer la fonction d'onde Ψ_e , V_{NN} est le potentiel d'interaction noyau – noyau, considéré comme constante et R_{kl} la distance séparant les deux noyaux k et l de charge Z_k et Z_l .

L'équation de Schrödinger est résolue par deux étapes : on pose les noyaux fixes puis on résout l'équation nucléaire dans le potentiel créé par les électrons.

L'approximation de Born-Oppenheimer est valable sauf lorsque les couplages des mouvements électroniques et nucléaires sont négligeables, c'est-à-dire quand la fonction d'onde Ψ_e ne subit pas de variations brusques lorsque les noyaux varient. Elle atteint ses limites lorsque l'on traite par exemple des problèmes de collisions ou bien des problèmes de croisements de surfaces d'énergie potentielle.

III.1.3. L'approximation orbitalaire

Elle est proposée en 1927 par Hartree, ce dernier propose que chaque électron soit indépendant et se trouve seul dans un atome hydrogénoïde.

La fonction d'onde totale est obtenue en supposant que chaque e est seul dans sa propre orbitale : $\Psi(1.2.3...n) = \varphi_1(1) \varphi_2(2) \varphi_3(3) \dots \varphi_n(n)$.

L'approximation orbitalaire permet de résoudre l'équation de Schrödinger de manière exacte, mais pour qu'une fonction d'onde poly-électronique soit physiquement acceptable, il faut qu'elle possède la propriété d'antisymétrie par rapport à l'échange de deux e . Elle doit obligatoirement changer de signe lors de la permutation de la position de 2 e quelconques dans l'espace.

III.1.4. La méthode de Hartree Fock

Fock et Slater ont proposé d'écrire la fonction d'onde comme un déterminant construit sur la base en n spin-orbital, c'est le déterminant de Slater. La prise en compte de la fonction de spin (α ou β) implique que chaque orbital moléculaire doit être fonction des coordonnées d'espace et de spin.

Le déterminant de Slater donne toutes les possibilités de saturer les orbitales par deux électrons permettant à chacun d'eux d'occuper n'importe quelle orbitale pour former la fonction d'onde totale.

$$\Psi_{(1,2,\dots,N)} = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \varphi_1(1)\alpha(1) & \varphi_1(1)\beta(1)\dots & \varphi_m(1)\alpha(1) & \varphi_m(1)\beta(1) \\ \varphi_1(2)\alpha(2) & \varphi_1(2)\beta(2)\dots & \varphi_m(2)\alpha(2) & \varphi_m(1)\beta(1) \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ \varphi_1(N)\alpha(N) & \varphi_1(N)\beta(N)\dots & \varphi_m(N)\alpha(N) & \dots \varphi_m(N)\beta(N) \end{vmatrix}$$

III.1.5. Les méthodes Post Hartree Fock

Il existe un grand nombre de solutions nommées solution post Hartree Fock permettant de remédier au problème de non prise en compte de l'énergie de corrélation dans le cadre de l'approximation Hartree-Fock.

Elle se partage essentiellement en deux catégories :

- Les méthodes perturbatives : la théorie perturbative de Moller-Plesset au second ordre (MP₂), celle d'ordre supérieur (MP₃, MP₄) sont tous utilisées mais elles nécessitent beaucoup plus de ressource informatique.
- Les méthodes multi-configurationnelles: il existe les méthodes d'interaction de configuration et les méthodes MCSCF (multi-configuration Self-consistent Field).

III.2. La théorie de la fonctionnelle de la densité/ Bases

La théorie de la fonctionnelle de la densité (en anglais Density Functional Theory, DFT), est devenue dernièrement l'une des méthodes les plus puissantes pour le traitement des systèmes chimiques ; [2-11] elle est devenue un des principaux outils des quanto-chimistes et des théoriciens en général [12,13].

Quand on compare les méthodes ab-initio traditionnelles de type Hartree-Fock [2] et post- Hartree-Fock, la DFT est devenue assez rapidement très compétitive, les méthodes post-HF, malgré une précision quantitative meilleure, sont très coûteuses en temps de calcul et en mémoire. Ainsi qu'on peut les appliquer que sur des petits systèmes. Contrairement aux méthodes HF, les méthodes DFT permettent de traiter des systèmes de taille importante (plusieurs dizaines voire centaines d'atomes).

III.2.1. Principe

Le principe de la DFT est d'exprimer toutes les propriétés d'un système quantique en fonction de la densité électronique $\rho(r)$, contrairement aux méthodes *HF et post-HF* qui se basent sur la fonction d'onde.

III.2.2. Théorèmes de Hohenberg et Kohn

Pierre Hohenberg et Walter Kohn ont publié leur article intitulé « Inhomogenous Electron Gas » en 1964 [14] cet article qui est devenu l'un des articles les plus populaires dans le domaine de la physique. Cet article contient le formalisme et les bases principales de la DFT, à savoir les deux théorèmes de Hohenberg et Kohn :

- En premier partie ils ont démontré que seule la densité électronique est nécessaire pour définir l'énergie de l'état fondamental d'un système électronique non-dégénérée et ses propriétés électroniques.
- En deuxième partie ils ont développé un principe variationnel pour déterminer l'énergie de l'état fondamental et la densité dans un potentiel externe.

III.2.3. Les équations de Kohn et Sham

A l'origine les travaux de P. Hohenberg et W. Kohn s'appliquaient à des systèmes d'électrons homogènes ce qui n'est pas le cas pour les systèmes réels (atomes, molécules, solides ...) ou la plupart sont inhomogènes, c'est-à-dire que la distribution des électrons n'est pas uniforme dans les systèmes considérés. Walter Kohn et Lu-Jeu Sham qui ont élaboré en 1965 [15] une méthode pratique pour trouver l'énergie de l'état fondamental à partir de la densité électronique de cet état [16], parce que les théorèmes de Hohenberg et Kohn ne donnent pas une méthode pour trouver cette énergie.

Kohn et Sham ont utilisé un système fictif de n électrons non interagissant avec une même densité électronique que le système réel en interaction.

III.2.4. L'approximation de la densité locale (LDA)

L'approximation de la densité locale LDA (en anglais Local Density Approximation) est la plus simple parmi ces approximations, elle est basée sur le modèle du gaz uniforme (homogène) des électrons.

La fonctionnelle d'échange-corrélation est définie de la manière suivante :

$$E_{xc}^{LDA}[\rho] = \int_{xc} \rho(r) \varepsilon_{xc}(\rho) dr$$

Où : $\varepsilon_{xc}(\rho)$ c'est la densité d'énergie, sa formule :

$$\varepsilon_{xc} = \varepsilon_x + \varepsilon_c$$

ε_x est l'énergie d'échange et ε_c l'énergie de corrélation.

En 1930 P.A.M Dirac a proposé la première approximation d'énergie d'échange [16,17] et a été utilisé en combinaison avec le modèle de Thomas Fermi.

$$E_{xc}^{LDA}[\rho] = -C_x r dr \quad \text{avec} \quad C_x = -\frac{3}{4} \left(\frac{3}{\pi}\right)^{1/3}$$

VWN c'est la fonctionnelle de corrélation la plus utilisée et qui est développée par S. Vosko, L. Wilk et M. Nusair [18].

III.2.5. L'approximation du gradient généralisé (GGA)

Elle est utilisée pour compléter la méthode LDA c'est-à-dire résoudre certains problèmes dans la LDA, elle permet d'exprimer l'énergie d'échange et de corrélation non seulement en fonction de la densité mais également en fonction de son gradient $\nabla\rho(r)$.

$$E_{xc}^{GGA}[\rho, \nabla\rho] = \int \varepsilon_{xc}^{GGA}(\rho, \nabla\rho) dr$$

$$\text{Avec : } \varepsilon_{xc}^{GGA}[\rho, \nabla\rho] = E_x^{GGA}[\rho, \nabla\rho] + E_c^{GGA}[\rho, \nabla\rho]$$

L'énergie d'échange et de corrélation est donc de la forme :

$$\varepsilon_x^{GGA} = \varepsilon_x^{LDA} - \int F(s)\rho^{4/3}(r) dr$$

Où F est le gradient de la densité réduite :

$$S(r) = \frac{|\nabla\rho(r)|}{\rho^{3/4}(r)}$$

Les résultats de l'approximation GGA sont meilleurs que la LDA. Elle a ses preuves, notamment pour les systèmes magnétiques où les fortes variations de densité électronique sont décrites plus correctement.

III.2.6. Les fonctionnelles hybrides

C'est la troisième génération fonctionnelle d'échange-corrélation. Elles combinent une partie des méthodes GGA et une partie *Hartree-Fock*, dans le cas d'un gaz d'électrons sans interactions, l'échange est évalué exactement par la théorie Hartree-Fock et la corrélation est nulle.

En 1993, Becke [19] a montré que la fonctionnelle d'échange corrélation peut être corrigée par une combinaison linéaire un système réel totalement interagissant avec un système de référence

Kohn-Sham non interagissant. La détermination du pourcentage d'échange Hartree-Fock à inclure est fait de manière empirique.

L'expression de l'énergie d'échange corrélation s'écrit :

$$E_{XC}^{hybride} = C_{HF}E_X^{HF} + C_{DFT}E_{XC}^{DFT}$$

Parmi les fonctionnelles hybrides les plus connues, on cite celles de Becke : B3LYP [20-22] B3P86 [20,21, 23], B3PW91 [20, 21, 24], O3LYP [21, 25].

La première fonctionnelle de ce type a été proposée par *Becke*, et contient 20 % d'échange HF. Depuis les années 90 et jusqu'à maintenant la fonctionnelle connue sous le nom B3LYP (en 1994) [20-21] reste la plus utilisée [16].

III.3. La modélisation moléculaire

La modélisation moléculaire donne un outil supplémentaire pour comprendre le comportement des matériaux, elle décrit les matériaux à l'échelle atomique en appliquant les équations Newtonienne pour prédire le comportement macroscopique des matériaux à partir des interactions interatomiques. La modélisation moléculaire peut prédire les phases cristallines, la stabilité thermique et l'enthalpie de changement de phase ainsi que leur rhéologie (élasticité, déformation plastique) ...

Il existe plusieurs types de modélisations moléculaires qui permettent de prédire des comportements de plus en plus complexes : la mécanique moléculaire et la dynamique moléculaire.

III.3.1. La mécanique moléculaire

Le calcul de la mécanique moléculaire peut déterminer la géométrie des molécules, en utilisant les équations de la physique classique de Newton au lieu d'utiliser l'équation de Schrödinger [26,27]. Cette méthode décrit les forces agissant sur les atomes dans les molécules.

Les champs de force de la mécanique moléculaire incluent des termes peuvent décrire l'étirement, l'angle de la liaison, les inter-torsion comme les forces de van der Waal, les liaisons d'hydrogène et les interactions entre les liaisons, tous ces termes-là constituent l'énergie stérique de la molécule.

Aujourd'hui, il y a des logiciels pour le calcul de la mécanique moléculaire, parmi ces logiciels on a Logiciel Quantum CAChe (Version 5.0, Fujitsu Ltd., Tokyo, Japon), l'application

de la mécanique moléculaire en CAChe met en œuvre un champ de force MM3 standard [28,29].

III.3.2. La dynamique moléculaire

La dynamique moléculaire est une technique de simulation numérique dans laquelle les équations du mouvement sont résolues pour un ensemble d'atomes ou de molécules [30-32]. Les trajectoires de toutes les molécules dans un système peuvent être prédites avec précision en utilisant les potentiels d'interactions inter et intra moléculaires [33]

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

Les forces exercées sont considérées comme constantes.

La molécule est donc perçue comme une entité dynamique dont les atomes modifient leurs positions spatiales au cours du temps.

III.3.2.1. Le champ de force

Il est l'ensemble de potentiels et de paramètres permettant de décrire la structure de l'énergie potentielle d'un système de particules.

Le champ de force dépend de la nature du matériau simulé, car il contient toutes les données physiques caractérisant les atomes et éventuellement leur chimie. Les atomes constituant les molécules organiques sont soumis à des liaisons moléculaires covalentes et des interactions intermoléculaires.

La mécanique moléculaire (MM) est basée sur l'approximation de Born Oppenheimer, c'est une méthode empirique dont les atomes (les noyaux) sont représentés par des masses ou des sphères et les liaisons par des ressorts.

III.3.2.1 L'énergie stérique

L'énergie stérique est évaluée suivant la somme de contribution de plusieurs énergies qui est divisée en deux groupes qui sont :

1. Interaction entre les atomes liés par deux ou trois liaisons chimiques (énergie d'élongation, l'énergie de flexion, termes croisés...).
2. Interaction entre les atomes non liés ou séparés de plus de trois liaisons chimiques (énergie électrostatique, de liaisons hydrogènes, de Vander Waals).

III.4. Références

- [1] Born M., Oppenheimer J. R.; *Ann. Phys*; **1927**; 87: 457.
- [2] Corminboeuf, Tran F., Weber J., *J. Mol. Str: Theochem*; **2006**; 762: 1-7.
- [3] Adamo C., Cossi M., Barone V., *J. Mol. Str: Theochem*; **1999**; 493: 145-157.
- [4] The ABC of DFT, Kieron Burke and friends, **2007**, du site web
<http://chem.ps.uci.edu/kieron/dft/book/>.
- [5] Koch W., Holthausen M.C., *A Chemist's Guide to Density Functional Theory*, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**.
- [6] Baerends E.J., Branchadell V., Sodupe M., *Chem. Phys. Lett*; **1997**; 265: 481-489.
- [7] I., Adamo C., Chermette C.; *Chem. Phys*; **2005**; 309: 67-76.
- [8] Ziesche P., Kurth S., Perdew J.P., *Computational Materials Science*; **1998**; 11: 122-127.
- [9] Ludena E.V., *Mol J.; Str: Theochem*; **2004**; 709: 25-29.
- [10] Nagy A., *Chem. Phys. Lett*; **2005**; 411: 492-495.
- [11] Argaman N., Makov G., *Am. J. Phys*; **2000**; 68: 69-79.
- [12] Chermette H., *Coord. Chem. Rev*; **1998**; 178-180: 699-721.
- [13] Barckholtz T.A., Bursten B.E.; *J. Org. Chem*; **2000**; 596: 212-220.
- [14] Hohenberg P., Kohn W., *Phys. Rev*; **1964**; 136: 864-871.
- [15] Kohn W., Sham L.J., *Phys. Rev* ; **1965**; 140: 1133-1138.
- [16] Sousa S.F., Fernandes P.A., Ramos M.J., *J. Phys. Chem*; **2007**; 111: 10439-10452.
- [17] Dirac P.A. M.; *Proc. Cambridge Philos. Soc.*; **1930**; 26: 376-385.
- [18] (a) Vosko S.H., Wilk L., Nusair M.; *Can. J. Phys*; **1980**; 58: 1200-1211.
(b) Ceperley B., Alder D. M., *J. Phys Rev Lett*; **1980**; 4: 566-569.
- [19] (a) Harris J., Jones R.O.; *J. Phys. F: Metal Phys*; **1974**; 4: 1170-1186.
(b) Beck A.D.; *J. Chem. Phys*; **1993**; 98: 5648- 5652.
- [20] Becke A. D.; *Phys. Rev. A: Atomic, Molecular, and Optical Physics*; **1988**; 38: 3098-3100.
- [21] Becke A.D.; *J. Chem. Phys.*; **1996**; 104: 1040-1046.
- [22] Lee C., Yang W., Parr R.G.; *Phys. Rev*; **1988**; 37: 785-789.
- [23] Perdew J.P.; P. Ziesche, H.Eschig, Eds.Berlin,Germany; **1991**; 11-20.
- [24] Schultz N. E., Zhao Y., Truhlar D. G.; *J. Phys. Chem*; **2005**; 109: 11127-11143.
- [25] Perdew J.P., Ernzerhof M., Burke K.; *J. Chem. Phys*; **1996**; 105: 9982-9985.
- [26] Osawa E., Musso H.; *Angew Chem*; **1983**; 9: 1-12.
- [27] Osawa E : *Molecular modeling by computers. Kaga-Ku*; **1984**; 39: 510-516.

- [28] Allinger NL., Yuh YH.; J Am Chem Soc; **1989**; 11: 8551-8566.
- [29] Lii JH., Allinger NL.; J Am Chem Soc; **1989**; 111: 8566-8575,
- [30] Allen M. P.; Clarendon D. J, Press.Oxford; **1987**.
- [31] Frenkel D., Smit B.; Academic Press. New York; **1996**.
- [32] Rapaport D. C.; Cambridge University Press; **1998**.
- [33] Hassan Berro A., Ryckaert J.P., Ciccotti G., et Berendsen H. J. C.; J. Comp. Phys.; **1977**;
23 : 327-341.

Chapitre IV

*Etude théorique du
mode d'action des
bisphosphonates sur le
 Ca^{2+}*

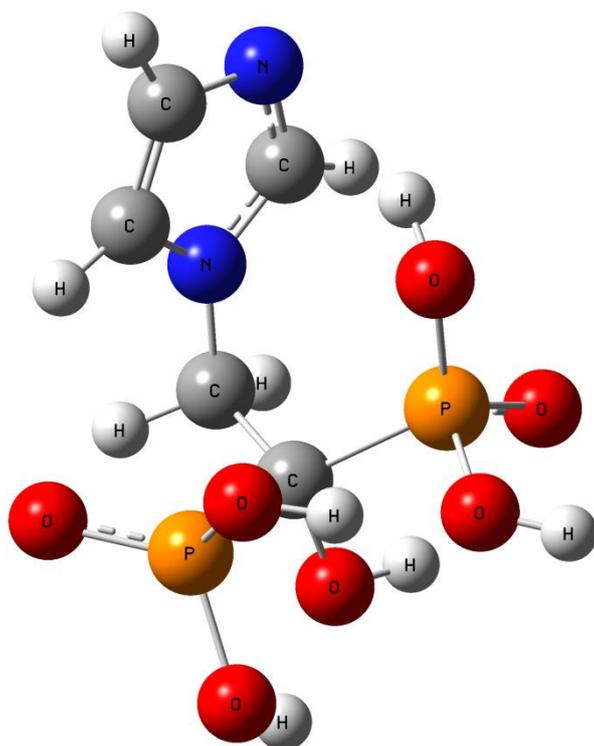
IV.1. Introduction

Dans cette partie, nous nous sommes intéressés à l'étude théorique du mode d'action l'acide zolédronique et de son pouvoir d'inhiber les ions Ca^{2+} .

Nous avons, pour cela, utilisé la méthode DFT implantée dans le programme Gaussien 09 [1] et la fonctionnelle hybride PBE1PBE [2-4] associée à la base triple zêta 6-311G [5] augmentée par les fonctions de polarisations issue de la bibliothèque EMSL Basis Set Exchange Library [6].

IV.2. Géométrie de l'acide zolédronique

La structure optimisée de l'acide zolédronique est représentée sur la figure (IV.1) ci-dessous.



FigureIV.1: Structure 3D de l'acide zolédronique

IV.2.1 Exploitation des OM frontières

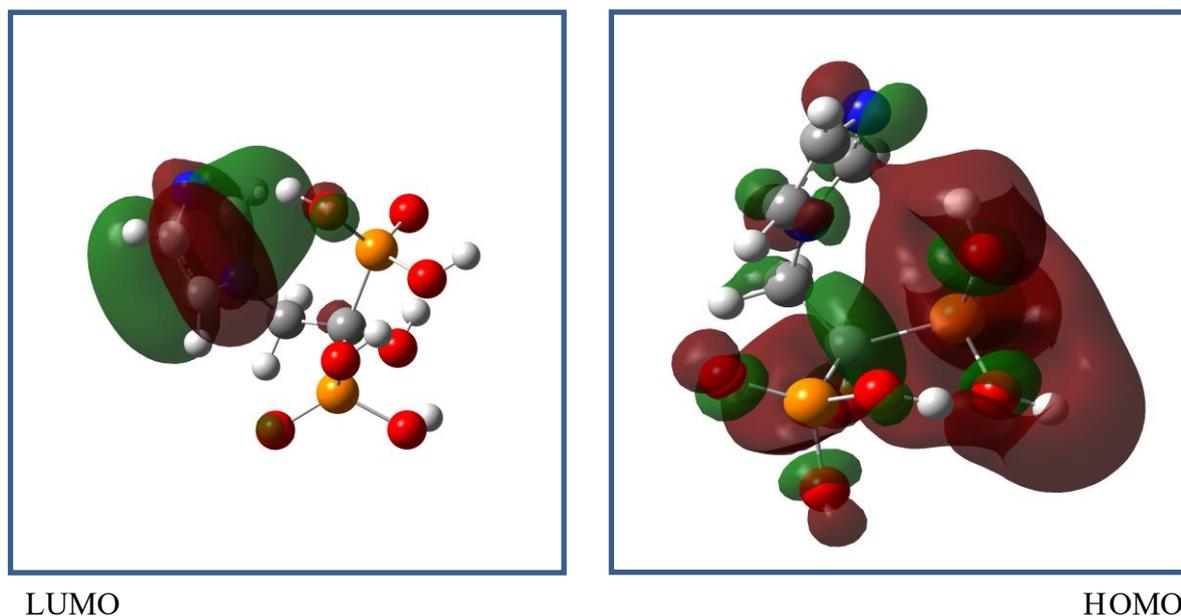


Figure IV.2: Orbitales Moléculaires Frontières (FMO) de l'acide zolédronique.

L'orbitale 6s du phosphore qui est l'accepteur des électrons.

L'HOMO (l'orbitale moléculaire la plus haute occupée) est réparti sur les phosphores et les fonctions C=O et OH.

La LUMO (l'orbitale moléculaire la plus basse vacante) est réparti sur l'imidazol.

- **L'affinité électronique**

L'affinité électronique du système A c'est-à-dire l'énergie reçue par le système pour capter un électron.

- **Le potentiel d'ionisation**

Le potentiel d'ionisation du système I est l'énergie fournie au système pour lui retirer un électron.

$$E_{\text{LUMO}} = -0,044 \text{ eV.}$$

$$A = -E_{\text{LUMO}} = 0,044 \text{ eV.}$$

$$E_{\text{HOMO}} = -0,281 \text{ eV.}$$

$$I = -E_{\text{HOMO}} = 0,281 \text{ eV.}$$

IV.3. La complexation bisphosphonate /calcium

Comme nous l'avons déjà démontré au paravent, le rôle des BPs est d'inhiber les cations Ca^{2+} dans le sang, les résultats suivants, basés sur la littérature, expliquent la manière dont les bisphosphonates agissent sur les cations Ca^{2+} .

IV.3.1. Complexation pamidronate-calcium

Une étude théorique au moyen des méthodes de la mécanique moléculaire, effectuée sur le composé du pamidronate [7], en utilisant un champ de force MM3 standard [8,9] révèle la formation de trois complexes pamidronate-Calcium.

- Dans le complexe (I), l'atome de calcium lié à deux atomes d'oxygène de liaisons P-O différentes.

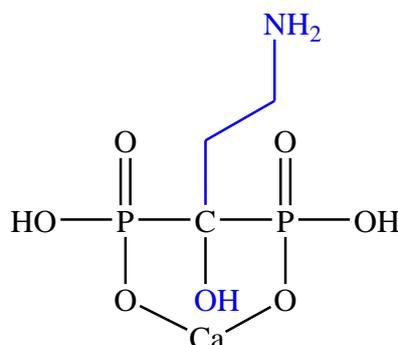


Schéma IV.3: Structure 2D du complexe (I).

- Dans le complexe (II), l'atome de calcium lié à deux atomes d'oxygène de la même liaison P-O à une extrémité de la molécule.

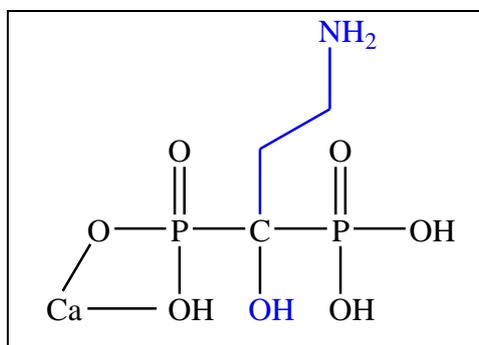


Schéma IV.4: Structure 2D du complexe (II).

- Et enfin, dans le complexe (III) l'atome de calcium lié à deux atomes d'oxygène de la même liaison P-O aux deux extrémités de la molécule.

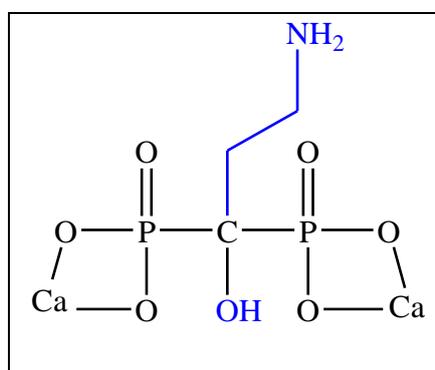


Schéma IV.5: Structure 2D du complexe (III).

Les structures optimisées du pamidronate-OH et des complexes formés sont représentées sur la figure (IV.6).

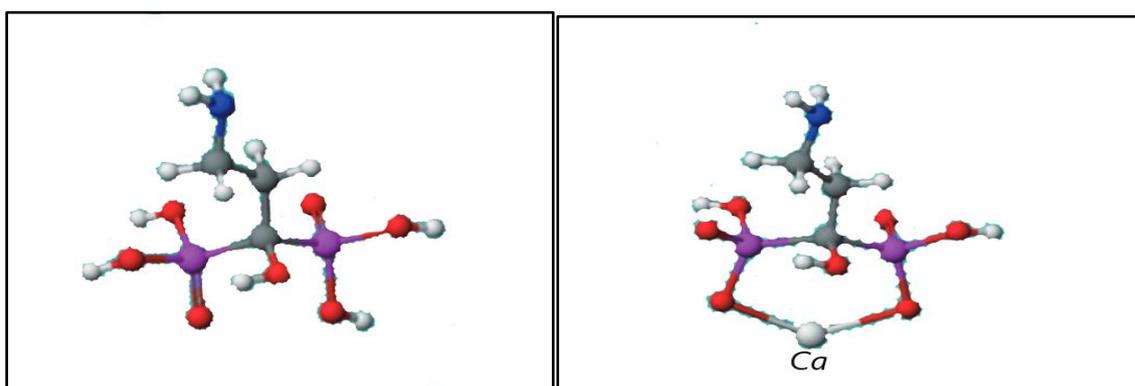


Figure IV.6: La structure optimisée du pamidronate et du complexe pamidronate-calcium (complexe I).

De couleur gris foncé (le carbone); le rouge (l'oxygène); le bleu (l'azote); le violet (phosphore); le blanc (l'hydrogène).

La figure (IV.7) ci-dessus, représente les structures optimisées des complexes (II) et (III).

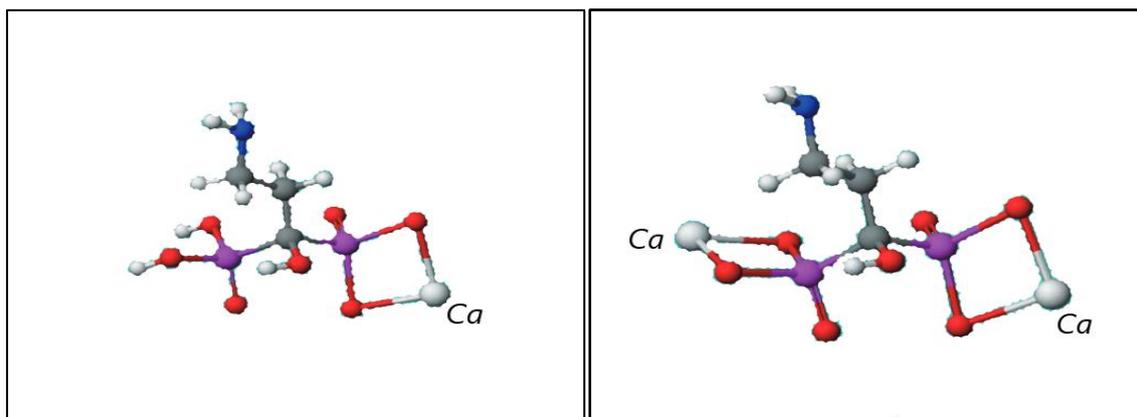


Figure IV.7: Structures optimisées des complexes (II) et (III).

Les paramètres géométriques obtenus pour la molécule pamidronate et les trois complexes formés sont reportés sur le tableau 1 ci-dessous.

Tableau IV.1: représente les paramètres géométriques obtenus pour la molécule pamidronate ainsi que les trois complexes formés.

| Les molécules | L'énergie stérique (Kcal/mol). 10^{22} | L'énergie de complexation (Kcal/mol). 10^{22} | Les longueurs des liaisons (Å) | | Les angles de valence |
|--------------------------|---|--|--------------------------------|-------|-----------------------|
| | | | Ca-O | P-O | O-Ca-O |
| Pamidronate-OH | 7.397 | | – | 1.789 | – |
| Le complexe (I) | 94.936 | 83 | 2.418 | 1.817 | 130.05 |
| Le complexe (II) | 347.84 | 335,904 | 2.359 | 2.124 | 96.09 |
| Le complexe (III) | 692.03 | 680,094 | 2.359 | 2.124 | 96.08 |

Où $E_{\text{complexation}} = E_{\text{complexe}} - (E_{\text{pamidronate}} + E_{\text{Ca}^{2+}})$ Avec $E_{\text{Ca}^{2+}} = 4,539.10^{22}$ Kcal/mol.

Ce tableau représente les énergies stériques, les longueurs de liaison Ca-O, P-O et les angles de valences O-Ca-O du pamidronate-OH et des complexes pamidronate-Ca formés.

La Comparaison des énergies stériques et des énergies de complexation montre une grande différence entre les trois complexes pamidronate-Ca.

- Le Complexe (I) possède l'énergie stérique et l'énergie de complexation les plus faibles.

- Le complexe (III) a l'énergie stérique la plus élevée parmi ces trois complexes.

Nous concluons que le complexe (I) est le plus stable et il a la plus grande possibilité de se former lorsque le pamidronate réagit avec l'atome du calcium et le complexe (III) a la moins possibilité de former.

Les distances Ca-O sont en bon accord avec la valeur expérimentale d'une liaison Ca-O (2.407 Å) [10], ce qui confirme la formation des trois complexes (I), (II) et (III). La longueur de liaison P-O du complexe (I) est similaire à celle de pamidronate-OH, alors que celles des complexes (II) et (III) sont plus longues. Ceci est dû à la distorsion des molécules.

Les angles de valence O-Ca-O des complexes Ca (II) et (III) sont étroits d'environ 30% par rapport à celle du complexe (I), ils indiquent une déformation de la structure des molécules.

D'après les résultats obtenus, le complexe (I) possède moins de distorsion et il a la structure la plus stable que les deux autres complexes.

IV.3.2. Complexation des Méthylènebisphosphonate et clodronate avec le calcium

La complexation entre le Méthylènebisphosphonate (MBP), le clodronate (Cl_2MBP) avec l'ion du calcium Ca^{2+} est étudiée par des méthodes ab initio implantée dans le programme Gaussian 90 et 92 associée à la base 3-21G*, où le cation Ca^{2+} est guidé par les valeurs des différents paramètres: les valeurs des longueurs des liaisons Ca-O, P-O et les valeurs des angles du torsion P-C-P [11].

Les structure 3D de MBP et du clodronate sont les suivantes:

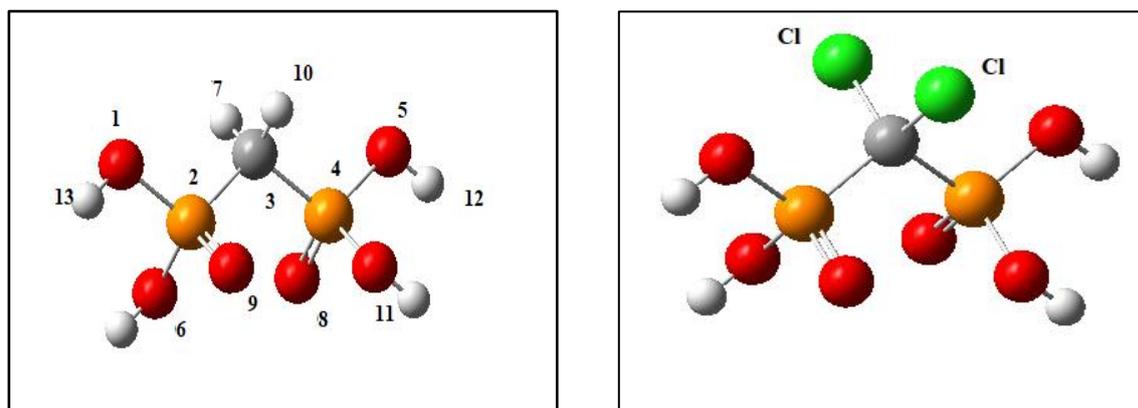


Figure IV.8: La structure 3D des MBP (a) et clodronate (b).

De couleur gris foncé (le carbone); le rouge (l'oxygène); l'orange (phosphore); le blanc

(l'hydrogène).

Divers sites de liaison au calcium ont été obtenus par des calculs en un seul point, ces conformations liées au calcium ont été utilisées comme estimation initiale pour d'autres études théoriques où tous les paramètres géométriques sont maintenus.

Les deux composés MBP et le clodronate ont la possibilité de complexer un atome du calcium (les figures 9 et 10), comme ils peuvent complexer deux atomes du calcium (la figure 11).

Les structures (a1) et (a2) obtenues pour le complexe MBP-Ca et les structures (b1) et (b2) obtenues pour le complexe clodronate-Ca sont respectivement représentées sur les figures (IV.9) et (IV.10).

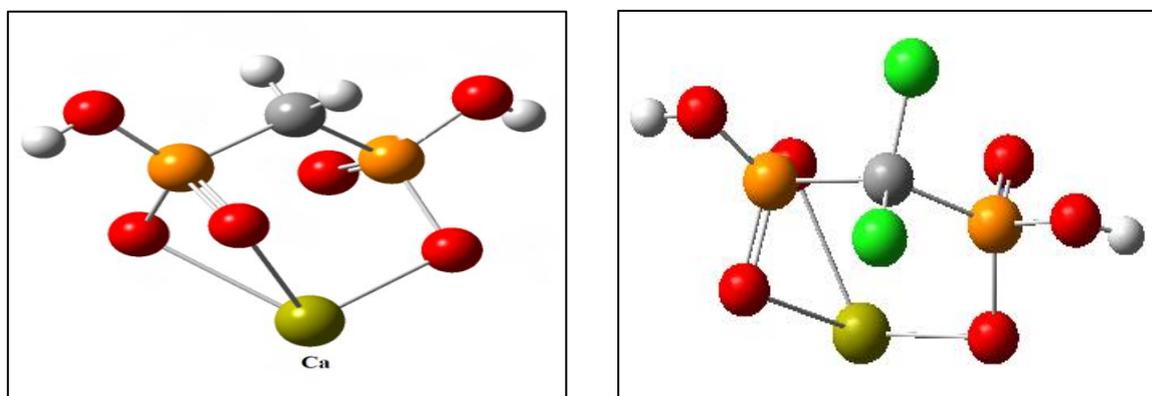


Figure IV.9: La structure 3D des complexes (a1) et (b1).

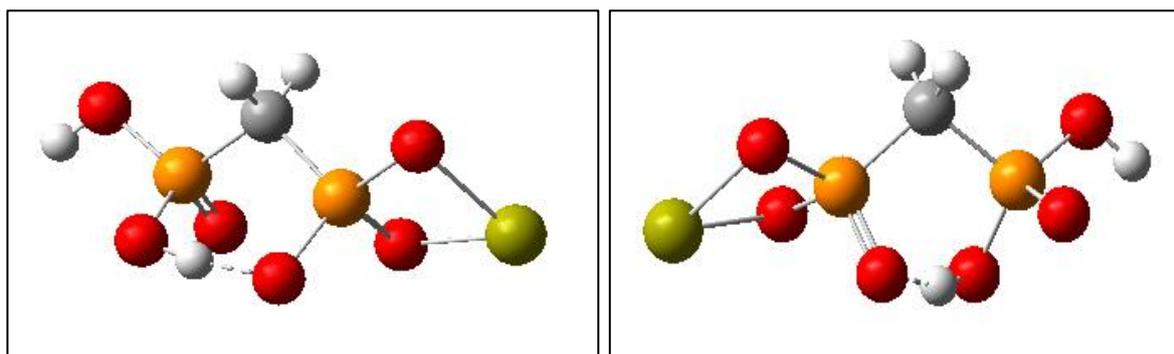


Figure IV.10: La structure 3D des complexes (a2) et (b2).

Les structure (a3) obtenue pour le complexe Ca-MBP-Ca et la structure (b3) obtenue pour le complexe Ca-clodronate-Ca est portée sur la figures (IV.11).

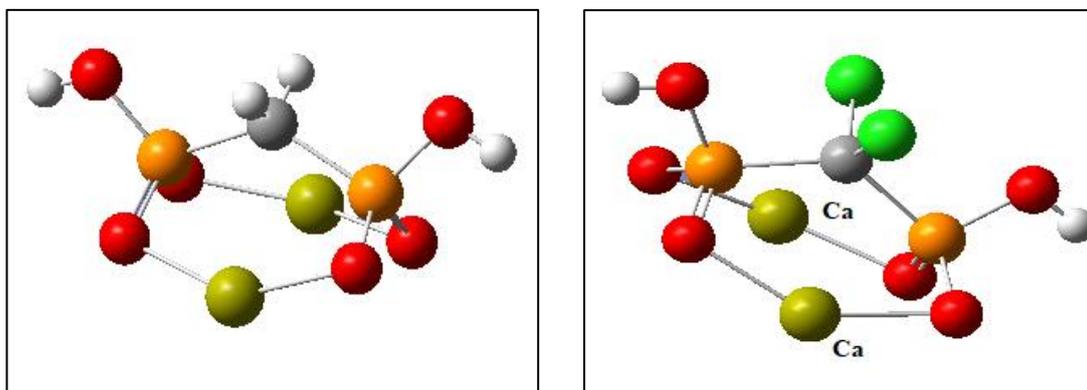


Figure IV.11: Structure 3D des complexes (a3) et (b3).

Les molécules de bisphosphonate agissent comme des ligands tridentés ou bidentés lorsqu'elles sont liées à un seul cation Ca^{2+} (les complexes a1, a2 et b1 b2) et comme des ligands bidentés lorsqu'elles sont liées à deux cations Ca^{2+} .

Les tableaux suivants expriment les différentes valeurs des longueurs de liaison de la structure bisphosphonate-calcium ($\times 10^2 \text{Å}$) et les angles de torsion ($^\circ$).

Tableau IV.2: Les longueurs de liaison des complexes formés ($\times 10^2 \text{Å}$).

| | P—O ¹ H | P—O ⁵ H | P—O ⁶ H | P—O ⁸ H | P—O ⁹ H | P—O ¹¹ H | P—C |
|----|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|---------------------|-------|
| a1 | 158.2 | 160.5 | 152.2 | 146.7 | 152.1 | 153.2 | 181.4 |
| a2 | 156.0 | 156.0 | 151.9 | 151.9 | 151.9 | 151.9 | 180.6 |
| b1 | 156.8 | 158.9 | 151.0 | 145.6 | 150.6 | 151.8 | 187.0 |
| b2 | 155.0 | 155.0 | 150.6 | 150.6 | 150.6 | 150.6 | 185.4 |

Tableau IV.3: Les longueurs des liaisons ($\times 10^2 \text{Å}$) et les angles de torsion ($^\circ$) des BPs-Ca.

| | Ca-O6 | Ca-O8 | Ca-O9 | Ca-O11 | P-C-P |
|-----------|-------|-------|-------|--------|-------|
| a1 | 231.0 | 231.4 | 213.9 | | 116.3 |
| a2 | 218.3 | 218.3 | 218.3 | 218.3 | 218.3 |
| b1 | 233.8 | | 242.8 | | 115.1 |
| b2 | 219.5 | 219.6 | 219.7 | 219.5 | 111.5 |

Dans le complexe (a1), le bisphosphonate agit comme un ligand tridenté, le calcium est étroitement lié en position de pontage à des distances d'interaction O-Ca de $213,9 \cdot 10^{-2} \text{ \AA}$ et $231 \cdot 10^{-2} \text{ \AA}$ et les angles du squelette P-C-P de $116,3^\circ$.

Les distances Ca-O dans les complexes (a2) et (b2) sont de $218,3 \cdot 10^{-2} \text{ \AA}$ et $219,6 \cdot 10^{-2} \text{ \AA}$ respectivement. Le calcul de la méthode ab initio avec l'ensemble de base DZP réalisé pour plusieurs complexes pyrophosphates neutres et ioniques avec les cations K^+ , Na^+ et Li^+ ont donné des valeurs des angles de valence P-O-P de $117,7^\circ$ à $130,2^\circ$ [12]. Valeurs déterminées expérimentalement pour les angles P-C-P, comprises entre $113,6^\circ$ et $117,2^\circ$ [13-15]. Les angles P-C-P des complexes (a1) et (b1) se situent dans cet intervalle, tandis que l'angle P-C-P du complexe (a1) diminué à $111,7^\circ$ par une liaison hydrogène interne. Les longueurs moyennes des liaisons et des autres angles de valence sont les mêmes dans les structures (a1) et (b1), indiquant que le substituant chlore a un effet négligeable sur les paramètres de liaison optimisés du bisphosphonate.

Dans Le complexe (a2), la partie O-P-O du groupe acide monophosphonique fourni la liaison bidentée pour le calcium. La distance O-Ca est de $218 \cdot 10^{-2} \text{ \AA}$ et la liaison bidentée reste inchangé malgré une relaxation complète de la géométrie moléculaire. Sur le plan énergétique, la structure (a2) est de 236 kJ mol^{-1} plus élevée en énergie que la structure minimale globale (a1) en raison du contact étroit entre deux charges négatives dans le même groupe acide monophosphonique dans le complexe (a2).

Les effets de transfert de protons sont également observés dans les complexes (b2) avec les substituants du chlore. Comme dans le complexe (a2), une extrémité d'acide monophosphonique du MBP relie de manière bidentée Ca^{2+} et deux charges négatives sont concentrées sur le groupe du phosphore ainsi lié. L'énergie relative pour le complexe (b2) est plus élevée de 182 et 198 kJ mol^{-1} que pour le complexe (b1). Comme en (a2), il y a la liaison hydrogène interne dans le complexe (b2) avec une longueur de $154,4 \cdot 10^{-2} \text{ \AA}$. La moyenne des distances Ca-O calculée a augmenté de 4pm dans le complexe (b2) par rapport au complexe (a2). Les structures de sel de pyrophosphate avec les ions Li^+ , Na^+ et K^+ ont des liaisons hydrogène internes de $201 \cdot 10^{-2} \text{ \AA}$, $190 \cdot 10^{-2} \text{ \AA}$ et $185 \cdot 10^{-2} \text{ \AA}$ respectivement. Dans le NaH_2PO_4 et KH_2PO_4 complexes, chélation bidentaire avec des distances de liaison de $225 \cdot 10^{-2} \text{ \AA}$ et $260 \cdot 10^{-2} \text{ \AA}$ a été calculée [12].

Les distances Ca-O dans les complexes (a3) et (b3) sont de $218,3 \cdot 10^{-2} \text{ \AA}$ et $219,6 \cdot 10^{-2} \text{ \AA}$ respectivement. Ces distances sont environ $17 \cdot 10^{-2} \text{ \AA}$ plus courts que ceux du $\text{CaCl}_2\text{MBP}, 5\text{H}_2\text{O}$ structure cristalline [13].

Les complexes (a3) et (b3) suggèrent que les changements structurels dus aux atomes de chlore sont mineurs.

IV.4. Conclusion

D'après ces résultats, les molécules BPs peuvent inhiber de nombreux ions calcium en même temps.

Les paramètres géométriques calculés fournissent des informations de base utiles sur les réactions de précipitation des bisphosphonates et les diverses possibilités de liaison des molécules de bisphosphonate à la matrice osseuse. En outre, les géométries moléculaires obtenues sont en bon accord avec les résultats expérimentaux [11].

Les calculs théoriques des bisphosphonates peuvent être considérés comme une source fiable d'informations à l'échelle moléculaire.

IV.5. Références

- [1] Frisch M. J., Trucks G. W., Schlegel H. B., Scuseria G. E., Robb, M. A., Cheeseman J., Scalmani G., Barone V., Mennucci B., Petersson G. A., Nakatsuji H., Caricato M., Li X., Hratchian H. P., Izmaylov A. F., Bloino J., Zheng G., Sonnenberg J. L., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kita O., Nakai H., Vreven T., Montgomery J. A. J., Peralta J. E., Ogliaro F., Bearpark M., Heyd J. J., Brothers E., Kudin K. N., Staroverov V. N., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A., Burant J. C., Iyengar S. S., Tomasi, J., Cossi M., Rega N., Millam J. M., Klene M., Knox J. E., Cross J. B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R. E., Yazyev O., Austin A. J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J. W., Martin R. L., Morokuma K., Zakrzewski V. G., Voth G. A., Dannenberg J. J., Dapprich S., Daniels A. D., Farkas O., Foresman J. B., Ortiz J. V., Cioslowski J., Fox D. J., in GAUSSIAN 09, revision A. 02; Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.
- [2] Perdew, J. P.; Ernzerhof; Burke, K.M. J. Chem. Phys; **1996**; 105: 9982.
- [3] Perdew, J. P.; Burke, K.; Ernzerhof, M. Phys. Rev. Lett; **1996**; 77: 3865.
- [4] Perdew, J. P.; Burke, K.; Ernzerhof, M. Phys. Rev. Lett; **1997**; 78: 1396
- [5] J.C. Slater; Phys. Rev; **1930**; 36; 57-64.
- [6] Weigend F, Ahlrichs.; R. Phys. Chem. Chem. Phys; **2005**; 7: 3297.
- [7] Sen-ichi Suzuki, Tohru Hayakawa, Naoto Kamasaki, Hiroyuki Okada, Hirotsugu Yamamoto; Int J Oral-Med Sci; **2008**; 7: 45-49.
- [8] Allinger NL., Yuh YH.; J Am Chem Soc; **1989**; 11: 8551-8566.
- [9] Lii JH., Allinger NL.; J Am Chem Soc; **1989**; 111: 8566-8575.
- [10] Hayakawa T., Kikutake K., Nemoto K.; Dent Mater J; **2001**; 2: 1-15.
- [11] Jari P. Rasanen, Esko Pohjala, Hannu Nikander, Tapani A. Pakkanen; J. Phys. Chem; **1996**; 100: 8230-8239.
- [12] Ma B.; Meredith C., Schaefer H. F.; III. J. Phys. Chem; **1994**; 98: 8216.
- [13] Nardelli M., Pelizzi G., Staibano G., Zucchi Z. ; Inorg. Chim. Acta ; **1983**; 80: 259.

Conclusion générale

Dans ce travail, nous nous sommes intéressés à l'étude des composés bisphosphonates et la mise en évidence de leurs efficacités qui recouvrent un large domaine d'applications dans les différents secteurs industriels. Ils sont particulièrement utilisés contre les pathologies osseuses, qui sont généralement caractérisées par une augmentation de la résorption osseuse.

La nécessité de l'organisme humain à ces composés et leur faible existence naturelle, nécessite un autre moyen d'obtention. Pour cela plusieurs recherches ont été effectuées dans le but de développer de nouvelles molécules bisphosphonates qui pourrait permettre d'améliorer leur incorporation et d'élargir leur champ d'action.

Dans ce contexte, nous avons effectué une étude bibliographique complète sur les composés bisphosphonates et leur intérêt médical.

La deuxième partie présente un aperçu sur les différentes méthodes de synthèse des bisphosphonates et leur dérivé, l'acide zolédronique, en se basant sur les synthèses précédemment développées. Par la suite nous avons envisagé la synthèse d'un analogue structural de l'acide zolédronique.

La troisième partie, consacrée à l'étude théorique, au moyen des méthodes de la chimie quantique, de l'effet inhibiteur et du mode d'action des composés BPs sur le calcium sanguin. Les résultats obtenus montrent que ces composés ont un pouvoir inhibiteur très important en complexant un ou deux ions Ca^{2+} pour former différents complexes BPs-Ca, ainsi que ces résultats peuvent être considérés comme une source des information

Les paramètres géométriques calculés fournissent des informations de base utiles sur les réactions de précipitation des bisphosphonates et les diverses possibilités de liaison des molécules de bisphosphonate à la matrice osseuse. En outre, les géométries moléculaires obtenues sont en bon accord avec les résultats expérimentaux.

Les calculs théoriques des bisphosphonates peuvent être considérés comme une source fiable d'informations à l'échelle moléculaire.

Nous comptons également reprendre nos calculs sur l'acide zolédronique au moyen de méthodes DFT et d'élargir nos calculs sur d'autres dérivés afin de choisir le composé le plus efficace.

Résumé

L'hypercalcémie est une complication fréquente de nombreux cancers comme les cancers du sein et de la prostate qui provoquent une résorption osseuse. Cette maladie résulte des grands problèmes sur la santé. Parmi les traitements les plus utilisés sont les bisphosphonates.

Dans ce mémoire, nous avons effectué une étude bibliographique sur les bisphosphonates et leur intérêt contre les pathologies osseuses. Ensuite nous avons situé les différents modes de préparation des bisphosphonates en basant sur leur dérivé qui est l'acide zolédronique, ainsi que nous avons proposé une synthèse de son analogue structurel pour améliorer les propriétés anti-résorptives et anti-cancéreuses et élargir leur mode d'action.

A la fin, nous avons étudié le mode d'action des bisphosphonates sur le calcium sanguin au moyen des méthodes de la chimie quantique pour montrer l'effet inhibiteur de ces composés et leur pouvoir d'éliminer l'excès du calcium sanguin en complexant un ou deux cations Ca^{2+} .

Mots clés : Les bisphosphonates, l'acide zolédronique, le calcium sanguin, DFT, l'hypercalcémie.

Abstract

Hypercalcemia is a common complication of many cancers such as breast and prostate cancers that cause bone resorption. This disease results from major health problems. Among the most used treatments are bisphosphonate.

In this work, we have done a bibliographic study on bisphosphonates and their interest in bone pathologies. Then we located the different modes of preparation of bisphosphonates based on their derivative which is zoledronic acid, as well as we proposed a synthesis his structural analogue to improve the anti -résorptives and anti-cancer and expand their mode of action.

In the end, we studied the mode of action of bisphosphonates on blood calcium using quantum chemistry methods to increase the inhibitory effect of these compounds and their power to eliminate excess blood calcium by complexing one or two cations Ca^{2+} .

Key words: bisphosphonates, zoledronic acid, blood calcium, DFT, hypercalcemia.

Annexe

L'hydroxyapatite

Composé retrouvé sur la surface des os qui leur donne leur rigidité.

Les ostéoclastes

Les ostéoclastes sont les cellules responsables de la résorption osseuse. Ils sont localisés au fond des lacunes de résorption au contact de la matrice osseuse calcifiée. A ce niveau, l'ostéoclaste est capable d'acidifier le milieu extracellulaire par la sécrétion de protons, ce qui permet la solubilisation de la fraction minérale.

Les ostéoblastes

Ce sont des cellules ostéoformatrices cubiques ou cylindriques, formant une couche unique recouvrant tous les sites de formation active de l'os. Ce sont des cellules fortement polarisées, reliées entre elles et avec les ostéocytes par des jonctions communicantes. Leur membrane plasmique renferme en abondance de la *phosphatase* alcaline, marqueur biologique du remodelage osseux.

Les Ostéocytes

Ce sont les anciens ostéoblastes qui se trouvent emprisonnés dans la matrice osseuse.

Le remodelage osseux

C'est le renouvellement du tissu osseux en remplaçant de l'os altéré par de l'os jeune. Pendant l'enfance, le modelage et le remodelage osseux coexistent, alors que chez l'adulte seul le remodelage persiste.