

N° 2023

Ordre...../F.S.S.A/UAMOB/2023

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



Faculté des Sciences et des Sciences Appliquées  
Département de chimie

**Mémoire de fin d'étude**

Présenté par :

**DERBALI MARWA  
OUCHICHI DJOUHER**

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

Filière : CHIMIE

Option : **Chimie des matériaux**

**Thème :**

**Synthèse et étude docking moléculaire de dérivés de l'Isoindole-1,3-dione**

**Devant le jury composé de :**

Dr. SEDKAOUI Youcef	MCA	UAMOB	Président
Dr. KAOUA Rachedine	MCA	UAMOB	Encadreur
Dr. BERRICHE Lakhdar	MCB	UAMOB	Examineur
M. HADJ BEN ALI Mahfoud	MAA	UAMOB	Co-Encadrure

Année Universitaire 2022/2023

# **Remerciements**

*Tout d'abord, Nous remercions Dieu Tout-Puissant qui nous a donné le courage et le succès pour bien accomplir ce travail.*

*A l'occasion que nous s'achève ce modeste travail, nous adressons nos sincères remerciements du fond du cœur.*

*Tous ceux qui nous ont soutenus, encouragés et aidés durant cette période.*

*Nous exprimons nos remerciements notre promoteur **RACHEDINE KAOUA** professeur à l'Université de Bouira, Nous l'exprimons ici nos vifs remerciements pour son grand effort, sa présence, ses précieux conseils dans la période d'achèvement ce travail.*

*Sans oublier nos sincères remerciements au Monsieur **MAHFOUD HADJ BEN ALI** pour sa grand aide et sa contribution dans ce travail.*

*Nous remercions vont aussi aux membres de jury **SEDKAOUI YUCEF, BERRICHE LAKHDAR**, De nous avoir fait l'honneur d'accepté et évalue ce travail.*

*Nos remerciements vont aussi à tous les professeurs et les enseignants de dépècement de Chimie de l'université Akli Mohand Oulhadj de Bouira.*

*Enfin, nos remerciements s'adresse à tous les personnes qui ont contribué à réalisé ce travail*

**MARWA ET DJOUHER**

# *Dédicace*

*Je dédie cet humble travail à mon source d'inspiration, la source d'amour, à mon seul abri de tendresse... reine de ma vie **Ma mère Fatima.***

*Au meilleur homme qui j'ai rencontré dans ma vie **Mon chère père Mohammed** qui me soutient.*

*A mon Oncle Rabie et ma chère tante Aicha qui étaient comme me parents.*

*A mes chères sœurs Khawla, Hannan, Sara, Naima, et ma petite ange Hadil.*

*Chère frère Abd Elrahman et mes grands frères.*

*A mon chère marie : Mohammed et sa famille CHILLALI.*

*A mon merveilleux binôme Djouher et à sa famille.*

*A tous mes amis et mes collègues.*

**Marwa**

# ***Dédicace***

*Je dédie cet humble travail à mon cher défunt, qui a toujours souhaité me voir ici aujourd'hui, et grâce à lui et pour lui, j'ai atteint ce que je suis maintenant,*

***Mon père Rabah** que Dieu ait pitié de lui.*

*Au fruit des mes efforts et à la chérie de mon cœur, **Ma mère Farida.***

*A ma chère sœur Safia et mes petites amours Koussaila, Ines et mon seul soutien*

*Mon frère Slimane.*

*A mon amie et mon binôme Marwa et sa famille.*

*A tous ma famille, chers et amis.*

***Djouher***

# Sommaire

Liste des figures

Liste des tableaux

Abréviations

## INTRODUCTION GENERALE

### Partie organique

<b>Chapitre I : Etude Bibliographique</b>	
I.1.Introduction	<b>1</b>
I.2. Anhydride Phtalique	<b>2</b>
I.3.Propriétés physiques	<b>3</b>
I.4.Synthèse de l'anhydride phtalique	<b>3</b>
I.5.Réactivité de l'anhydride phtalique	<b>4</b>
I.6.Phtalimide	<b>7</b>
<b>Chapitre II : Synthèse et caractérisation de l'Aminophenyl Isoindole-1,3-dione</b>	
II.1.Introduction	<b>12</b>
II.2.Synthèse de l'Aminophenyl Isoindole-1,3-Dione par condensation	<b>12</b>
II.2.1.Montage de réaction	<b>13</b>
II.2.2.Description de l'appareillage de synthèse	<b>14</b>
II.2.3.Les produits utilisés	<b>14</b>
II.2.4.Mode opératoire	<b>15</b>
II.2.5. Mécanismes	<b>16</b>
II.2.5.1.Réaction de l'Imine	<b>16</b>
II.2.5.2.Réaction de l'Aminophenyl Isoindole-1,3-Dione	<b>17</b>
II.3.Résultat et discussion	<b>18</b>
II.3.1.Propriétés physiques	<b>18</b>
II.3.2.Réaction d'OPD sur le DHA	<b>19</b>
II.3.3.Réaction d'OPD sur l'AP	<b>19</b>
II.3.4.Identification des composés	<b>19</b>
II.3.4.1.Spectre IR du DHA	<b>19</b>
II.3.4.1.1.L'interprétation du spectre infrarouge de DHA	<b>20</b>

II.3.4.2.Spectre IR des réactifs et le produit	21
II.3.4.2.1.L'interprétation du spectre infrarouge de cette molécule Imine	21
II.3.4.3.Spectre IR du l'anhydride phtalique	22
II.3.4.3.1.L'interprétation du spectre infrarouge de l'Anhydride phtalique	22
II.2.4.4.Spectre IR du l'orthophénylénédiamine	22
II.3.4.4.1.L'interprétation générale du spectre infrarouge de l'orthophénylénédiamine	23
II.3.4.5.Spectre IR du l'Aminophenyl Isoindole-1,3-dione	23
II.3.4.5.1.L'interprétation du spectre infrarouge de l'Aminophenyl Isoindole-1,3-dione	24
II.3.4.6.Spectre IR des réactifs et le produit	25

## Partie docking

<b>Chapitre I : Aperçu sur les approches de la modélisation moléculaire</b>	
I.1.Les méthodes de la chimie quantique	26
I.1.2.L'approximation de Born – Oppenheimer	27
I.1.3.Méthodes ab initio	27
I.1.4.Méthodes semi-empiriques	28
I.1.5.Méthodes post-Hartree-Fock	28
I.1.6.Méthodes de la fonctionnelle de la densité (DFT)	28
I.1.7.Méthodes de calcul des états excités	29
I.2.Mécanique moléculaire	29
I.3.Dynamique moléculaire	30
I.4.Docking moléculaire	30
I.4.1.Les différents types de docking	30
I.4.1.1.Le docking protéine- protéine	30
I.4.1.2.Le docking Ligand- Protéine	31
I.4.1.2.1.Docking rigide (rigid docking)	31
I.4.1.2.2.Docking semi-flexible	31
I.4.1.2.3.Docking flexible (flexible docking)	32
I.4.2.Les outils de docking moléculaires	32
I.4.2.1.Les récepteurs	32
I.4.2.2.Le ligand	32

I.4.2.3. Programme	32
I.4.3. Les interactions dans le docking	32
I.4.3.1. Les liaisons hydrogènes	33
I.4.3.2. Les interactions électrostatiques (ioniques)	33
I.4.3.3. Les interactions de Van Der Waals	33
I.4.3.4. Les interactions dipolaires impliquant un dipôle permanent	33
I.4.3.5. Les interactions hydrophobes	34
I.4.3.6. Les interactions entre systèmes $\pi$	34
I.4.3.7. Les interactions cation- $\pi$	35
<b>Chapitre II : Résultat et discussion de docking</b>	
II.1. Introduction	36
II.2. La cyclooxygénase (COX)	36
II.3. Préparation du récepteur	37
II.4. Paramètre du grid	38
II.5. Préparation des ligands	38
II.6. Validation de logiciel Autodock	39
II.6.1. Test RMSD	39
II.6.2. Test visuelle	39
II.7. Résultats de Docking	40
II.8. Interaction ligands-protéine	42
II.8.1. Mode d'interaction de PII-H avec COX-1	42
II.8.2. Mode d'interaction de PII-OH avec COX-1	42
II.8.3. Mode d'Interaction de PII-NH <sub>2</sub> avec COX-1	45
II.8.4. Mode d'Interaction de PII-CH <sub>3</sub> avec COX-1	45
II.8.5. Interaction PII-Cl avec COX-1	48

**Annexe**

**Résumé**



# Listes des figures

## Partie organique

	Titre	Page
<b>Figure I.1</b>	Structure générale de l'anhydride phtalique.	<b>2</b>
<b>Figure I.2</b>	Synthèse de l'anhydride phtalique selon la réaction de Diels-Alder.	<b>3</b>
<b>Figure I.3</b>	Synthèse de l'anhydride phtalique.	<b>4</b>
<b>Figure I.4</b>	Synthétise l'anhydride phtalique à base d'o-xylène.	<b>4</b>
<b>Figure I.5</b>	Réaction du nucléophile.	<b>5</b>
<b>Figure I.6</b>	Réaction d'hydrolyse.	<b>5</b>
<b>Figure I.7</b>	Réaction avec les alcools.	<b>6</b>
<b>Figure I.8</b>	Synthèse des phthalimides.	<b>6</b>
<b>Figure I.9</b>	Synthèse de la 2,5- dihydro-5-imino-2-methylfuran-3,4-dicarboxylates	<b>6</b>
<b>Figure I.10</b>	synthèse des hétéroaryles phtalides.	<b>7</b>
<b>Figure I.11</b>	Synthèse de la benzothiophène.	<b>7</b>
<b>Figure I.12</b>	Structure de norcantharimide, phthalimide, et N-substituted norcantharimide.	<b>8</b>
<b>Figure I.13</b>	Synthèse des imides.	<b>8</b>
<b>Figure I.14</b>	Synthèse de l'acide 5-(N-phthalimide) isophtalique.	<b>9</b>
<b>Figure I.15</b>	Synthèse d'isoindolo benzimidazolone.	<b>9</b>
<b>Figure I.16</b>	Synthèse d'isoindolo benzimidazolone.	<b>10</b>
<b>Figure I.17</b>	Synthèse de L'isoindolobenzimidazolone.	<b>10</b>
<b>Figure I.18</b>	Synthèse de L'isoindolobenzimidazolone.	<b>11</b>
<b>Figure I.19</b>	Synthèse des composés <b>40</b> .	<b>11</b>
<b>Figure II.1</b>	Montage des réactions de l'imine et l'Aminophenyl Isoindole-1,3-Dione.	<b>13</b>
<b>Figure II.2</b>	l'appareillage utilisé pour synthétisé l'Aminophenyle Isoindol-1,3-dione.	<b>14</b>
<b>Figure II.3</b>	Filtration d'Imine.	<b>16</b>
<b>Figure II.4</b>	Filtration de l'Aminophenyleisindil-1,3-dione.	<b>16</b>

<b>Figure II.5</b>	Réaction d'OPD <u>2</u> sur DHA <u>1</u> .	<b>20</b>
<b>Figure II.6</b>	Réaction d'OPD <u>2</u> sur l'AP <u>3</u> .	<b>19</b>
<b>Figure II.7</b>	Spectre infrarouge de DHA <u>1</u> .	<b>20</b>
<b>Figure II.8</b>	Spectre Infrarouge des réactifs <u>1</u> et <u>2</u> et le produit <u>4</u> .	<b>21</b>
<b>Figure II.9</b>	Spectre Infrarouge de l'Anhydride phtalique <u>3</u> .	<b>22</b>
<b>Figure II.10</b>	Spectre Infrarouge de l'Orthophénylènediamine <u>2</u> .	<b>23</b>
<b>Figure II.11</b>	Spectre Infrarouge de l'Aminophenyl Isoindole-1,3-dione <u>5</u> .	<b>24</b>
<b>Figure II.12</b>	Spectre Infrarouge des réactifs <u>3</u> et <u>2</u> et le produit <u>5</u> .	<b>25</b>

## Partie docking

<b>Figure I.1</b>	docking protéine-protéine.	<b>30</b>
<b>Figure I.2</b>	docking protéine-ligand.	<b>31</b>
<b>Figure I.3</b>	Les interactions hydrogènes.	<b>33</b>
<b>Figure I.4</b>	Les interactions électrostatiques.	<b>33</b>
<b>Figure I.5</b>	Les interactions de van der waals.	<b>33</b>
<b>Figure I.6</b>	Les interactions dipolaires.	<b>34</b>
<b>Figure I.7</b>	Les interactions hydrophobes.	<b>34</b>
<b>Figure I.8</b>	Les interactions $\pi$ - $\pi$ .	<b>35</b>
<b>Figure I.9</b>	Les interactions cation- $\pi$ .	<b>35</b>
<b>Figure II.1</b>	Le récepteur 3KK6 co-cristallisation (à gauche) et simplifiée (la chaîne A) (adroit).	<b>37</b>
<b>Figure II.2</b>	(A) représentation de la molécule mère, (B) les différentes molécules obtenues par substitution de R	<b>38</b>
<b>Figure II.3</b>	Structure géométriques des molécules optimisées aux niveaux B3LY/6-31G(d).	<b>39</b>
<b>Figure II.4</b>	Superposition de ligand de référence co-cristallisé ((coloré on vert) et dockée avec l'Autodock (coloré on bleu).	<b>40</b>
<b>Figure II.5</b>	Visualisation des interactions de complexe PII-H-COX-1 (structure 3D et 2D).	<b>43</b>
<b>Figure II.6</b>	Visualisation des interactions de complexe PII-OH-COX-1 (structure 3D et 2D).	<b>44</b>

<b>Figure II.7</b>	Visualisation des interactions de complexe PII-NH <sub>2</sub> -COX-1 (structure 3D et 2D).	<b>46</b>
<b>Figure II.8</b>	Visualisation des interactions de complexe PII-CH <sub>3</sub> -COX-1 (structure 3D et 2D).	<b>47</b>
<b>Figure II.9</b>	Visualisation des interactions de complexe PII-Cl-COX-1 (structure 3D et 2D).	<b>49</b>

## Liste des tableaux

	<b>titre</b>	<b>page</b>
<b>Tableau IV. 1</b>	Les paramètres du grid de 3KK6	<b>37</b>
<b>Tableau IV .2</b>	Résultats de docking moléculaire de la phénylisoindole-1,3-dione et ses dérivés avec COX-1, et l'angle entre les deux cycles	<b>39</b>

## **Liste des abréviations**

**APH** : Anhydride phtalique

**OPD** : Orthophénylènediamine

**DHA** : Acide déhydroacétique

**PII-OH** : HydroxyPhenylIsoindol-1,3-dione

**PII-CL** : Chlorophenyl isoindole-1,3-dione

**PII-NH<sub>2</sub>** : AminoPhenylIsoindol-1,3-dione

**PII-H** : PhenylIsoindol-1,3-dione

**PII-CH<sub>3</sub>** : Methylene PhenylIsoindol-1,3-dione

# Introduction générale

## Introduction général

---

### INTRODUCTION GENERAL

Depuis des décennies, la croissance de la demande mondiale en médicaments nécessite la synthèse et le développement de nouvelles molécules d'intérêt pharmacologiques sûres et efficaces. Ces approches ont été rendues possibles grâce au développement de nouvelles stratégies de synthèse permettant l'accès à des composés hétérocycliques potentiellement bioactifs.

Dans cette optique, nous nous sommes investis pour le développement des méthodes de synthèse des composés Isoinoline-1,3-diones, en s'appuyant sur l'élaboration de nouvelles molécules polyfonctionnelles d'intérêt pharmacologique, au départ des précurseurs commercialisés ou synthétisés. Ces composés jouent un rôle important comme base de nombreuses molécules bioactives. Le groupe isoinoline-1,3-dione a suscité l'intérêt de nombreux groupes à la recherche de composés bioactifs comme candidats pour de nouveaux médicaments. Il a été démontré que le cycle du phtalimide ne provoque pas les effets secondaires caractéristiques des dérivés du glutarimide, qui sont à la base de nombreux produits aux activités biologiques prouvées, notamment analgésiques, anti-inflammatoires et cholinestérases. Inhibiteurs de la maladie d'Alzheimer. Les analogues de phtalimide possèdent des activités biologiques importantes, notamment des effets anticonvulsivants, antibactériens, antifongiques, anti-inflammatoires et analgésiques [1].

Les travaux réalisés au cours de ce mémoire visent le développement de nouveaux composés Isoinoline-1,3-diones et la valorisation de leurs intérêts pharmacologiques.

Ce travail est divisé en deux parties :

Dans une première partie, nous avons élaborer une technique de synthèse qui nécessite l'utilisation des réactifs soigneusement choisis et l'étude de la succession de voies réactionnelles de la réaction. Cela, a permis la synthèse d'une nouvelle molécule Isoinoline-1,3-dione dont le mécanisme d'obtention et la structure ont été complètement étudié. Cette partie est répartie en deux chapitres, le premier chapitre est consacré à l'étude bibliographique sur les réactions de synthèses des Isoinolines bioactifs et le deuxième chapitre développe une nouvelle synthèse de ces derniers composés bioactifs.

Dans la deuxième partie, nous nous sommes intéressés à l'optimisation moléculaire et à la valorisation de nos molécules par l'étude Docking moléculaire.

# Partie organique



# Chapitre I

## Etude Bibliographique

## I.1.Introduction

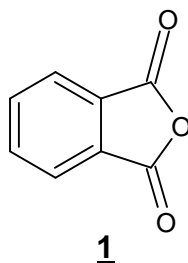
Le phtalimide ou l'isoindole-1-3-dione est un composé hétérocyclique obtenu à partir de l'anhydride phtalique. Il est très utilisé dans différents domaines, y compris dans le domaine pharmacologique.

L'anhydride phtalique est principalement utilisé comme réactif dans la synthèse chimique de certains médicaments et produits pharmaceutiques. Il peut être utilisé comme précurseur pour la préparation du phtalamide, de l'antraquinone, de la phtaléine, de la rhodamine, de la phtalocyanine, de la fluorescéine et des colorants au xanthène. Il sert d'intermédiaire important dans l'industrie du plastique, des colorants, des résines et des pigments.

L'anhydride phtalique peut être également utilisé dans des réactions de modification chimique de molécules pharmaceutiques existantes. Cela peut inclure des réactions de fonctionnalisation ou de dérivation de groupes fonctionnels sur une molécule médicamenteuse pour améliorer ses propriétés physico-chimiques ou son activité pharmacologique. Il est également utilisé dans la synthèse d'insecticides, de fongicides, d'acide benzoïque, de colorants (phtaléines notamment), de parfums de produits pharmaceutiques [2] et d'agents antibactériens potentiels [3].

## I.2.Anhydride Phtalique

L'anhydride phtalique **1** (l'anhydride de l'acide phtalique) est une molécule de formule  $C_8H_4O_3$ . C'est une matière première importante pour la fabrication de plastifiants (phtalates), de résines polyesters et alkyles, de pigments [4].



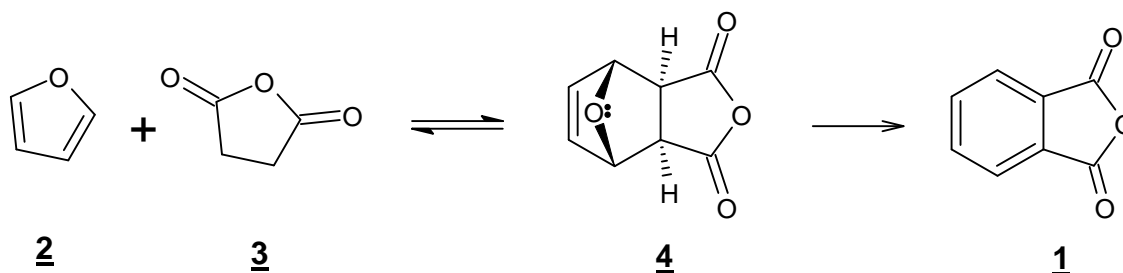
**Figure I.1** : Structure générale de l'anhydride phtalique.

### I.3. Propriétés physiques [5]

- Solide blanc cristallisé
- Insoluble dans l'eau
- Sublimable
- Pureté : 99.8 %
- Point de fusion : 130.80 °C
- Point d'ébullition : 248.5 °C
- Poids moléculaire : 148.11 g

### I.4. Synthèse de l'anhydride phtalique

L'anhydride phtalique **1**, est obtenu à partir du furane **2**, et de l'anhydride maléique **3**, suivant une réaction réversible de Diels-Alder suivait d'une réaction de déshydratation, qui ont été réalisées en série pour des rendements plus élevés [6].



**Figure I.2 :** Synthèse de l'anhydride phtalique selon la réaction de Diels-Alder.

En laboratoire, l'anhydride phtalique **1** est obtenu par chauffage et déshydratation de l'acide phtalique **5** [4].

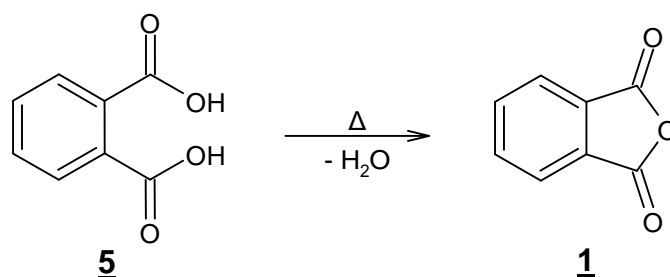


Figure I.3 : Synthèse de l'anhydride phtalique.

L'anhydride phtalique 1 peut être produit à partir d'o-xylène 6 selon l'équation chimique suivante [7].

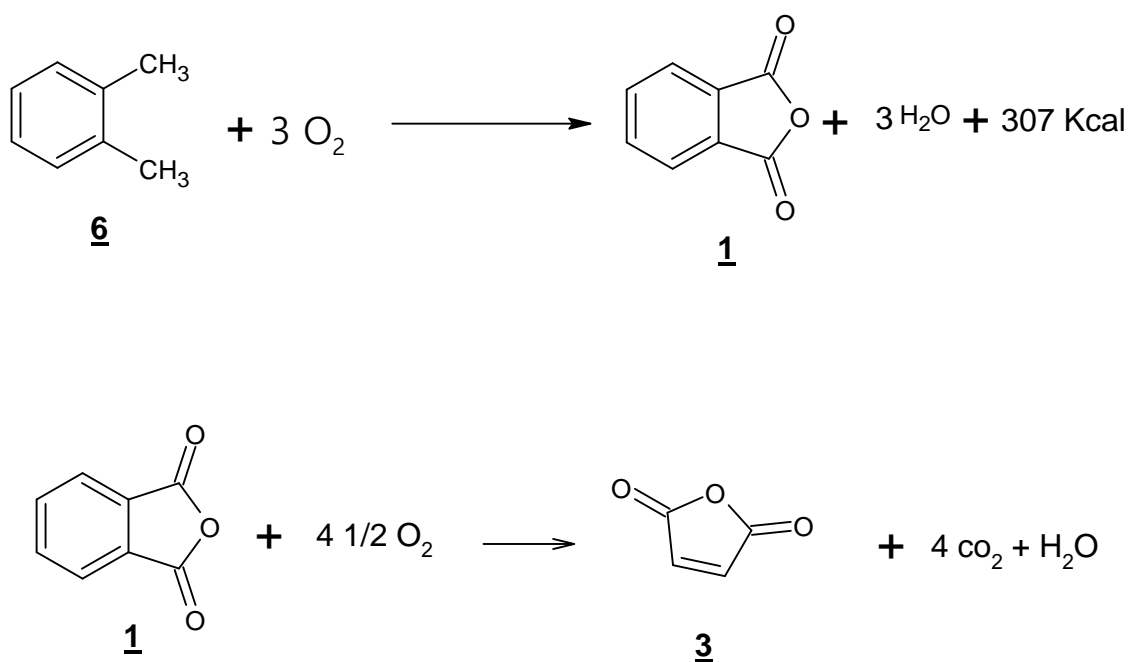


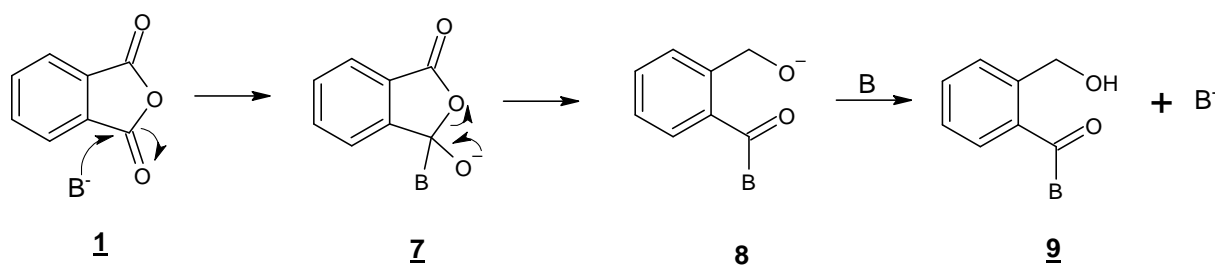
Figure I.4 : Synthétise l'anhydride phtalique à base d'o-xylène.

### I.5.Réactivité de l'anhydride phtalique

L'anhydride phtalique 1 est une molécule organique qui réagit facilement avec divers composés chimiques en raison de sa réactivité élevée.

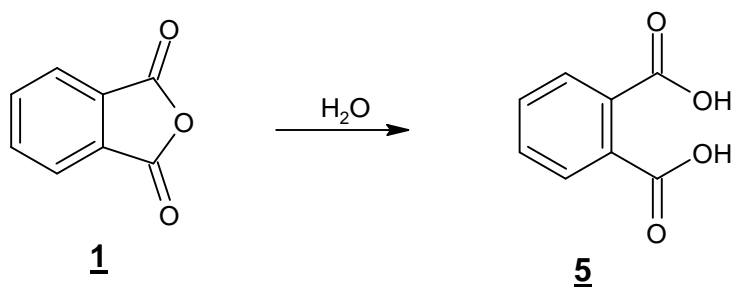
Voici ci-dessous quelques réactions courantes impliquant l'anhydride phtalique :

L'anhydride phtalique contient deux groupe carbonyles électrophile qui réagissent avec les réactif nucléophile, le premier carbonyle qui présente un site électrophile très réactif rentre en interaction avec le nucléophile, le second carbonyle se transforme en alcool [5].



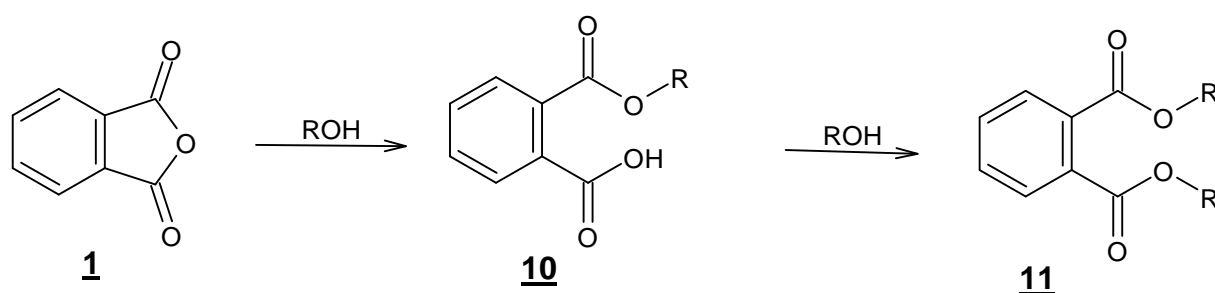
**Figure I.5 :** Réaction du nucléophile.

L'hydrolyse de l'anhydride phtalique se fait en milieu aqueux en présence d'eau et d'un catalyseur acide ou basique [5].



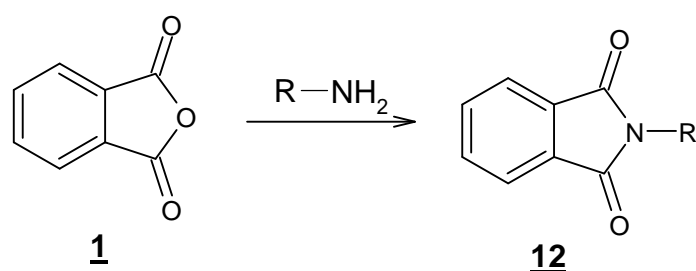
**Figure I.6 :** Réaction d'hydrolyse.

L'excès des alcools en présence de l'anhydride phtalique **1** conduit à la formation des esters appelés phtalates **11**. Cette réaction est catalysée par des acides, tels que l'acide sulfurique [6].



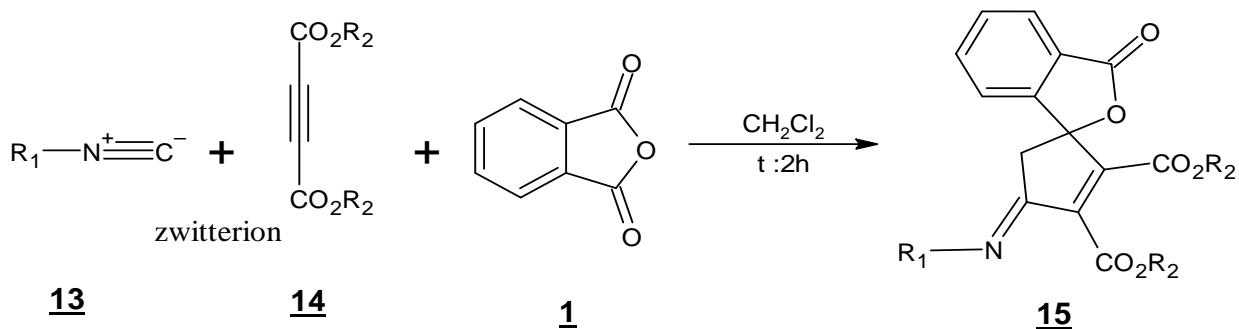
**Figure I.7:** Réaction avec les alcools.

Les amines primaires ou secondaires réagissent sur l'anhydride phtalique **1** pour formé des amides phtaliques ou phthalimides **12**. Cette réaction peut également être catalysée par des acides [8].



**Figure I.8:** Synthèse des phthalimides.

Le zwitterion est formé à partir d'un alkyl ou aryl isocyanide et d'un dialkyl acetylenedicarboxylate qui réagit avec l'anhydride phtalique **1** en présence de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et sans catalyseur pendant 2h pour former le 2,5- dihydro-5-imino-2-méthylfuran-3,4-dicarboxylates ou les benzo-fondus spirolactones **15** [8].



**Figure I.9 :** Synthèse de la 2,5- dihydro-5-imino-2-méthylfuran-3,4-dicarboxylates.

À la température ambiante, on mélange les hétérocycles **16** avec l'anhydride phtalique **1** en présence de  $\text{AlCl}_3$  pendant 4h pour donner le produit **17**.

La réduction sélective de la fonction carbonyle (cétone) de produit **17** avec la  $\text{NaBH}_4$  dans THF/EtOH au reflux durant 12h conduit à hétérocycle **18** [8].

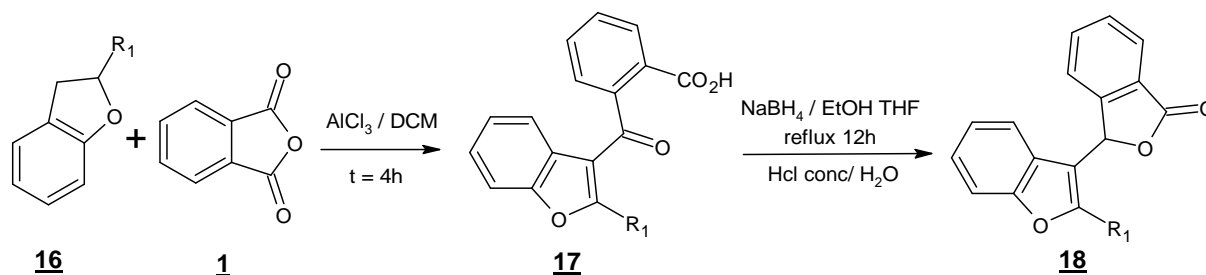


Figure I.10 : synthèse des hétéroaryles phthalides.

L'ouverture du cycle benzofuranone **18** par l'ajout des réactifs de Grignards fraîchement préparé suivi et les réactifs de Lawessons conduit à température ambiante à la thionation du cycle benzofuranone et l'obtention de la benzothiophène **19** avec 40-60% de rendements [8].

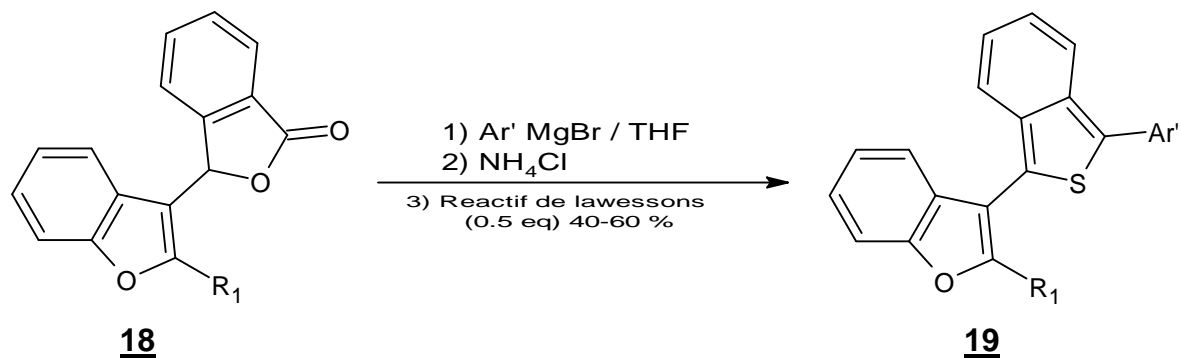
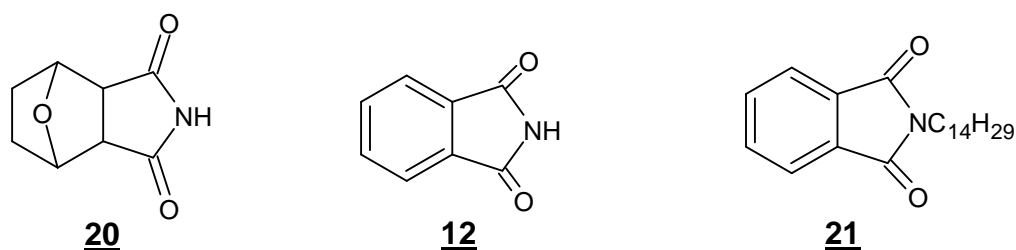


Figure I.11 : Synthèse de la benzothiophène.

## I.6.Phtalimide

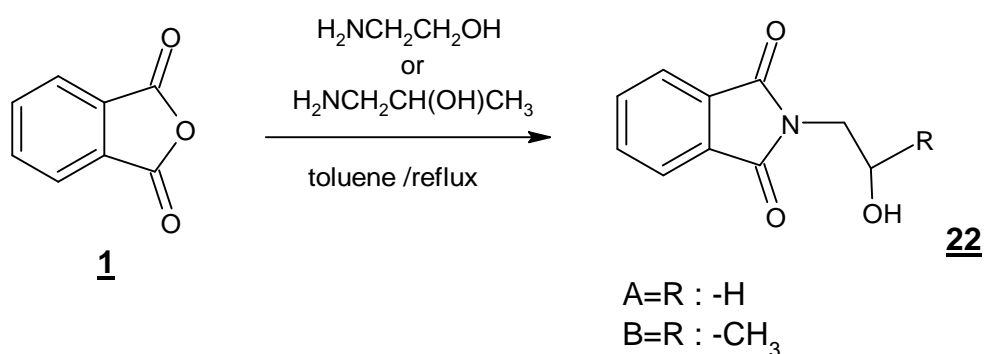
Les norcantharidines 20, les phtalimides 12, les norcantharidines azotées 21 ont attiré beaucoup d'attention en raison de leurs propriétés biologiques importantes dans les domaines de la chimie organique de synthèse et de la chimie médicinale. Pour cette raison, de nombreuses méthodes ont été développées pour réaliser une synthèse efficace et polyvalente [9].



**Figure I.12:** Structure de norcantharimide, phtalimide, et N-substituted norcantharimide.

## I.7.Synthèse des d'isoindole-1,3-dione (phtalamide)

On synthétise les composés 22 à partir de l'anhydride cis-1,2,3,6-tétrahydrophtalique 1 dans le toluène pendant 24 heures [9].

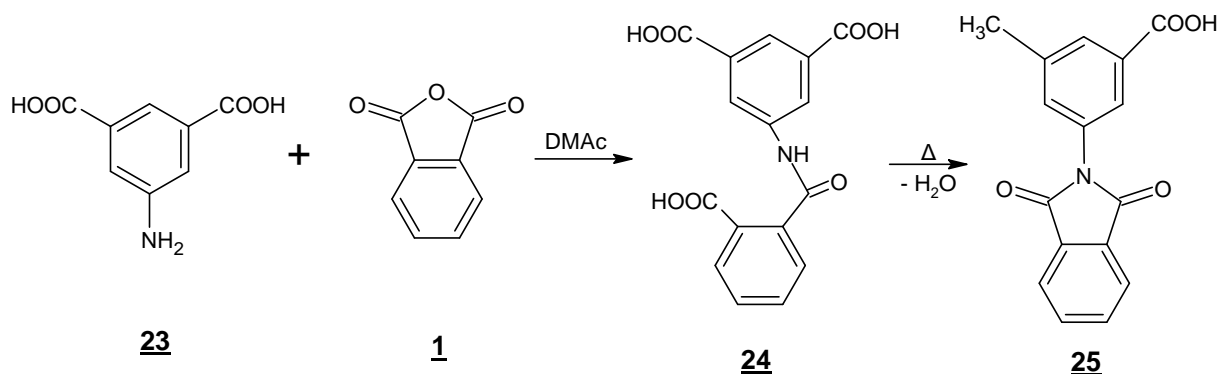


**Figure I.13 :** Synthèse des imides.

Le 5-(N - l'acide phtalimide) isophtalique 25 est préparé en deux étapes, dans laquelle l'ouverture du cycle se produit à partir d'acide 5-amino isophtalique 23 avec une quantité d'anhydride phtalique 1 dans un amide qui est considérée comme un solvant polaire pour former

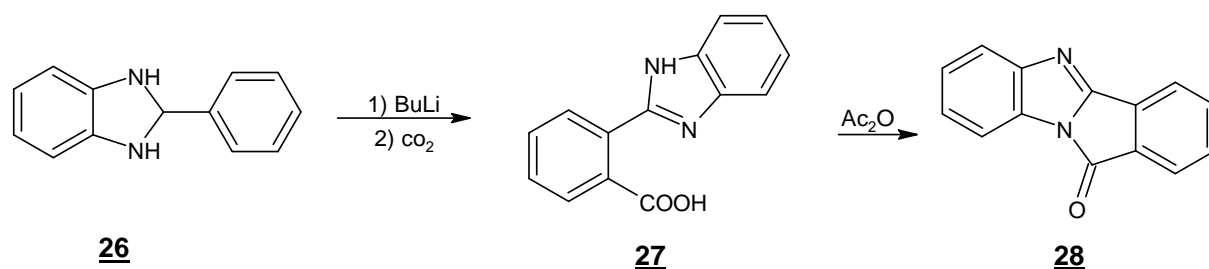


l'amide-trois-acide **24**. Dans les milieux de distillation azéotrope de toluène-eau, il arrive de cyclodehydratation au monomère d'acide imide- dicarboxylique au moyen [8].



**Figure I.14:** Synthèse de l'acide 5-(N-phthalimide) isophtalique.

À partir de 2-phenylbenzimidazole **26** on obtient le produit **27** qui à son tour peut être introduit dans des réactions menant au isoindolo benzimidazolone **28** [8].



**Figure I.15 :** Synthèse d'isoindolo benzimidazolone.

La réaction d'aza Wittig conduit à la synthèse de l'isoindolobenzimidazolone partiellement hydrogéné **28** avec un rendement de 48% [8].

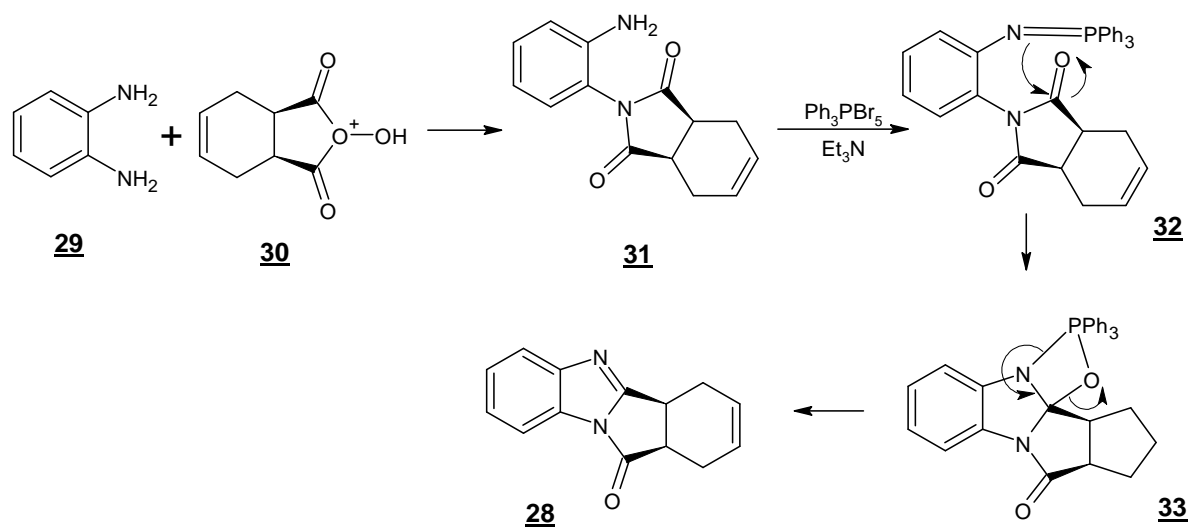


Figure I.16 : Synthèse d'isoindolo benzimidazolone.

Les deux Composés 35, 36, contenant deux fragments d'isoindolobenzimidazolone ont été également obtenus à partir de deux moles de diamine 29 et du dianhydride pyromellitique 34.

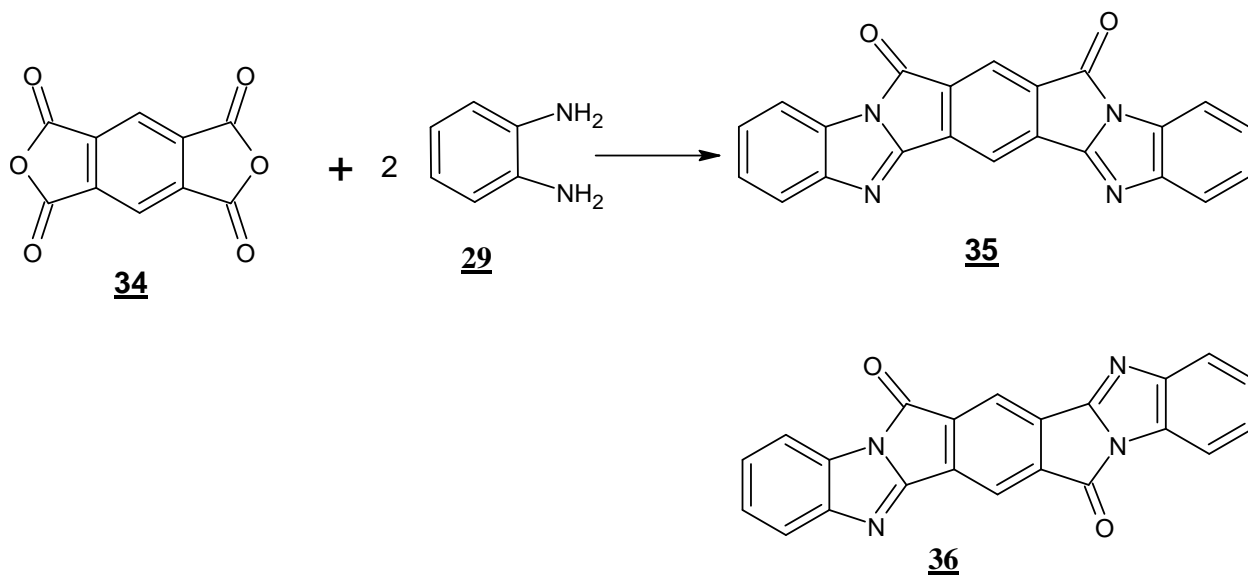


Figure I.17: Synthèse d'isoindolo benzimidazolone.

La réaction du phénylènediamine **37** avec l'anhydride phtalique conduit au produit l'isoindolo benzimidazolone **38** [8].

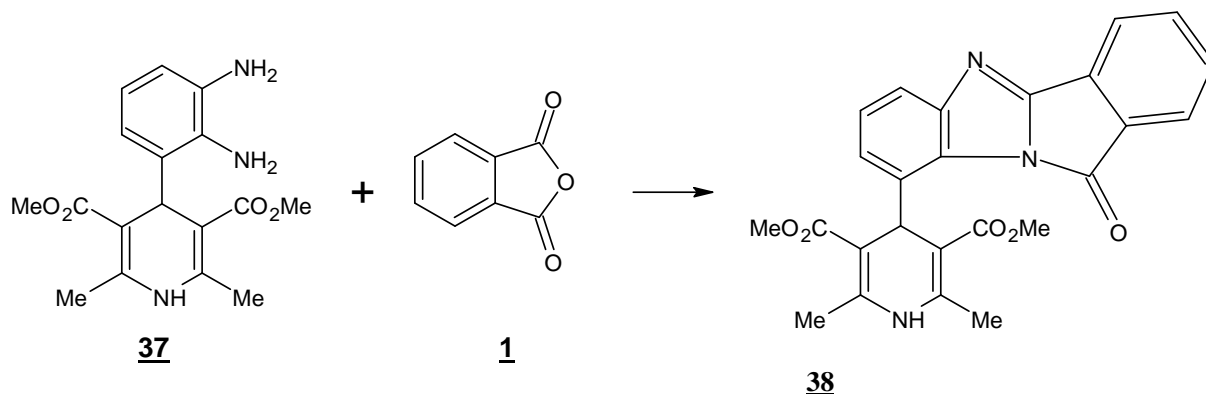


Figure I.18 : Synthèse de L'isoindolobenzimidazolone.

Le composé **39** réagit avec la d'isoindolo [2,1-a] benzimidazole **40** conduit à l'obtention du produit **41** [8].

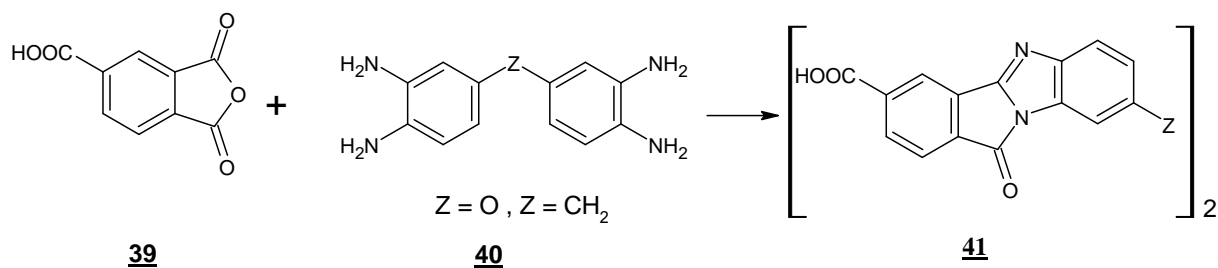


Figure I.19 : Synthèse des composés **40**.

# Chapitre II

## Synthèse et Caractérisation de l'isoindole-1,3-dione

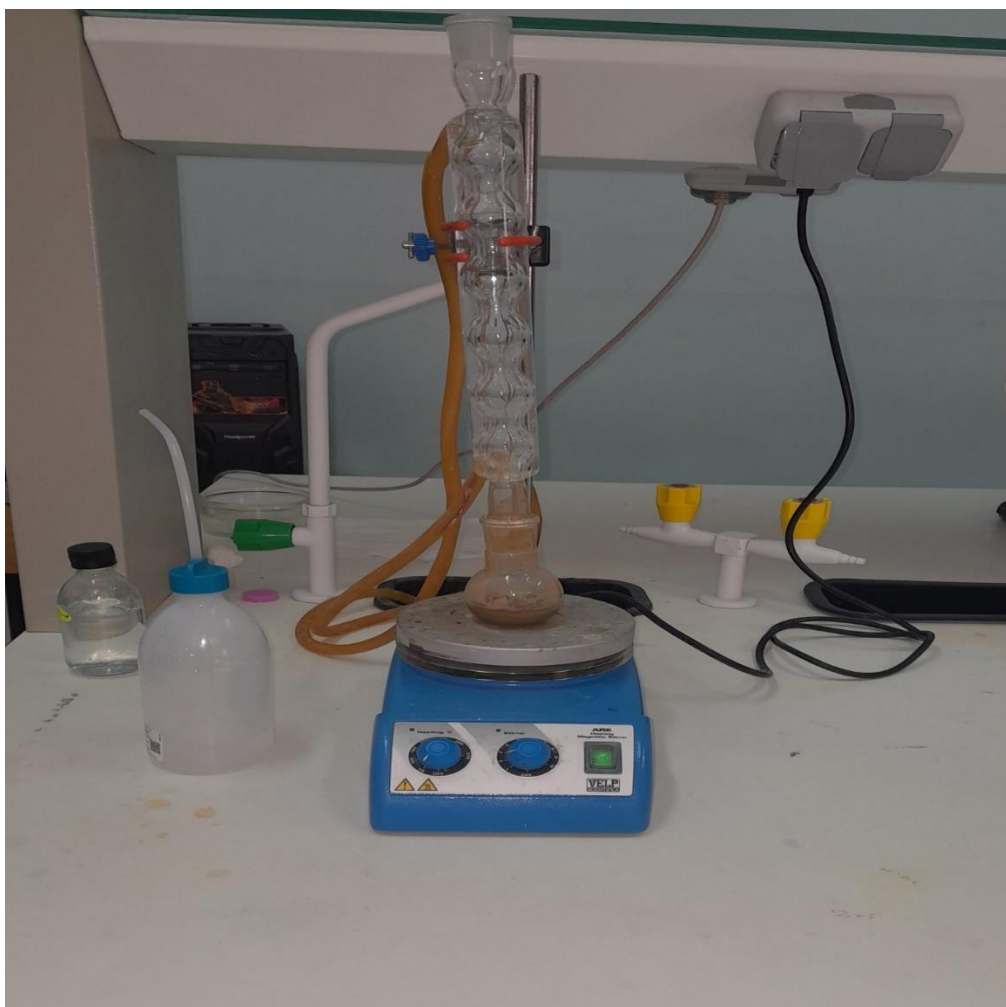
## II.1. Introduction

La réaction de l'anhydride phtalique **3** avec l'orthophénylènediamine **2** est une réaction chimique (figure II.6) largement utilisée dans la synthèse de nouveaux matériaux organiques. Lorsque ces deux réactifs sont combinés en présence d'un catalyseur approprié, ils réagissent pour former le phtalimide **5**, dans laquelle les groupes fonctionnels de l'anhydride phtalique **3** (CO) réagissent avec un groupe amine de la phénylènediamine **2** (NH<sub>2</sub>) pour former des liaisons d'amide cyclique (CO-NH).

En outre, La réaction entre l'acide déhydroacétique (DHA) **1** avec l'orthophénylènediamine (OPD) **2** (figure II.5) peut donner lieu à une réaction de condensation, conduisant à la formation des imines, la fonction cétone (C=O) de l'acétyle de l'acide déhydroacétique **1** peut réagir avec l'amine (NH<sub>2</sub>) de l'orthophénylènediamine **2**, formant ainsi une liaison imine ou base de Schiff.

## II.2. Synthèse de l'Aminophenyl Isoindole-1,3-Dione par condensation **5**

Le montage de la réaction contenant un ballon de 50 ml est un réfrigérant fixe par support métallique, une plaque chauffant et agitant.



**Figure II.1 :** Montage des réactions de l'imine et l'Aminophenyl Isoindole-1,3-Dione.

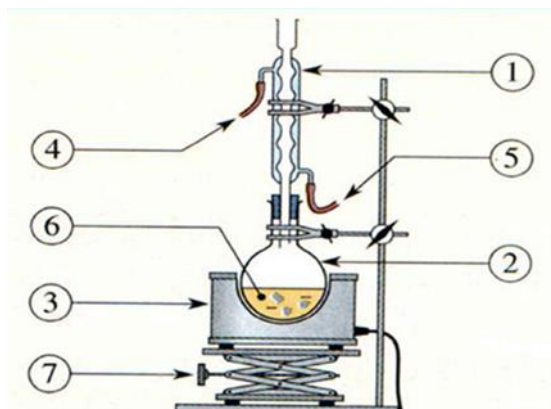
### II.2.1.Montage de réaction

On installe le montage du chauffage à reflux, on ajoute les réactifs avec le solvant dans un ballon, ajouté d'un barreau aimanté pour faire l'agitation. Placé le réfrigérant bien vertical sur le ballon, placer un agitateur magnétique chauffant sur le support élévateur et le monter de façon à ce que le ballon soit un contact du système de chauffage .Alimenter le réfrigérant en aux froide avec un faible débit d'eau.

Le reflux démarre est port é a l'ébullition du mélange réactionnel, ne jamais boucher le réfrigérant pour éviter les surpressions dans le montage.

### II.2.2. Description de l'appareillage de synthèse

Le chauffage à reflux est un montage expérimental utilisée pour accélérer la réaction de chauffer jusqu'à l'ébullition sans perte de matière (Figure II.2).



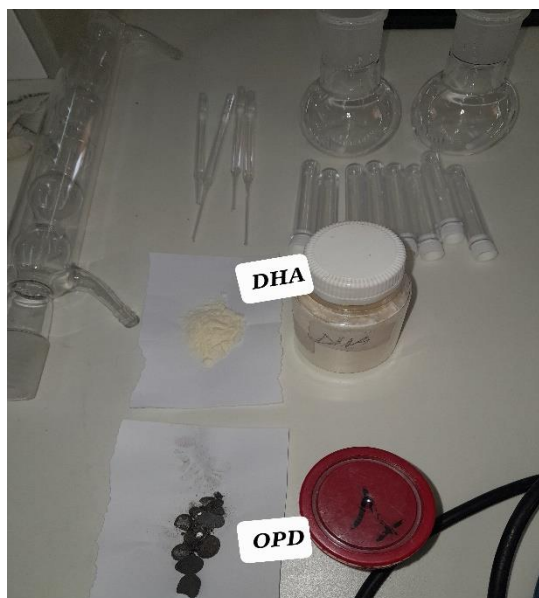
**Figure II.2 :** l'appareillage utilisé pour synthétisé l'Aminophenyle Isoindol-1,3-dione

- (1) réfrigérant.
- (2) Ballon.
- (3) Chauffe-ballon.
- (4) Sortie de l'eau.
- (5) Arrivée de l'eau.
- (6) Mélange de l'eau.
- (7) Vallet ou Support

### II.2.3. Les produits utilisés

Pour la synthèse l'Aminophenyl Isoindole-1,3- dione 5 nous avons utilisé tout au long de notre étude les produits suivants :

- Anhydride phtalique
- Orthophénylènediamine 2 (OPd)
- Acide déhydroacétique 1 (DHA)
- Le solvant : Acétonitrile



Aspect II.1 : Représenté DHA et OPD



Aspect II.2: Représente APH

#### II.2.4.Mode opératoire

##### Solution 1 :

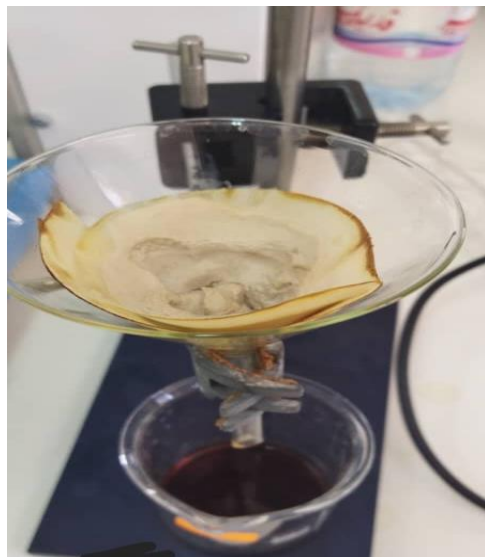
Dans un ballon on va ajout (1,08g)  
d'orthophénylènediamine (OPd),  
(1,68g) d'acide déhydroacétique (DHA).

##### Solution 2 :

Dans un ballon on va ajout (1,08g)  
d'orthophénylènediamine (OPd),  
(1,48g) d'anhydride phtalique.

On utilisé l'acétonitrile comme solvant avec chauffage et agitation pendant 6h (chauffage a reflux) dans les 2 réactions, après nous filtrons le précipite avec papier filtre.



**Figure II.3:** Filtration d'Imine**Figure II.4:** Filtration de l'Aminophenyle isiondil-1,3-dione

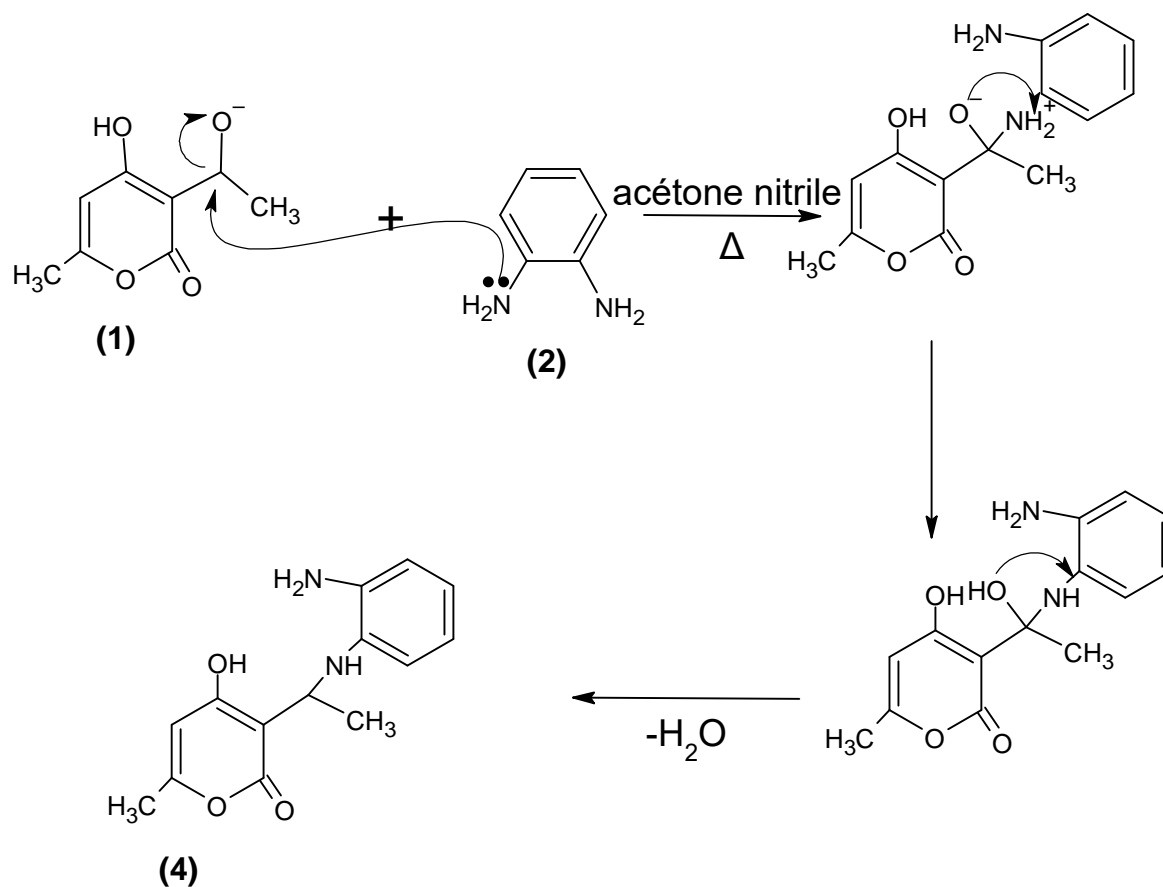
- Mesure la masse des précipités.
- Calculer le rendement.
- Enfin, caractérisation IR et points de fusion.

## II.2.5.Mécanismes

### II.2.5.1.Réaction de l'Imine

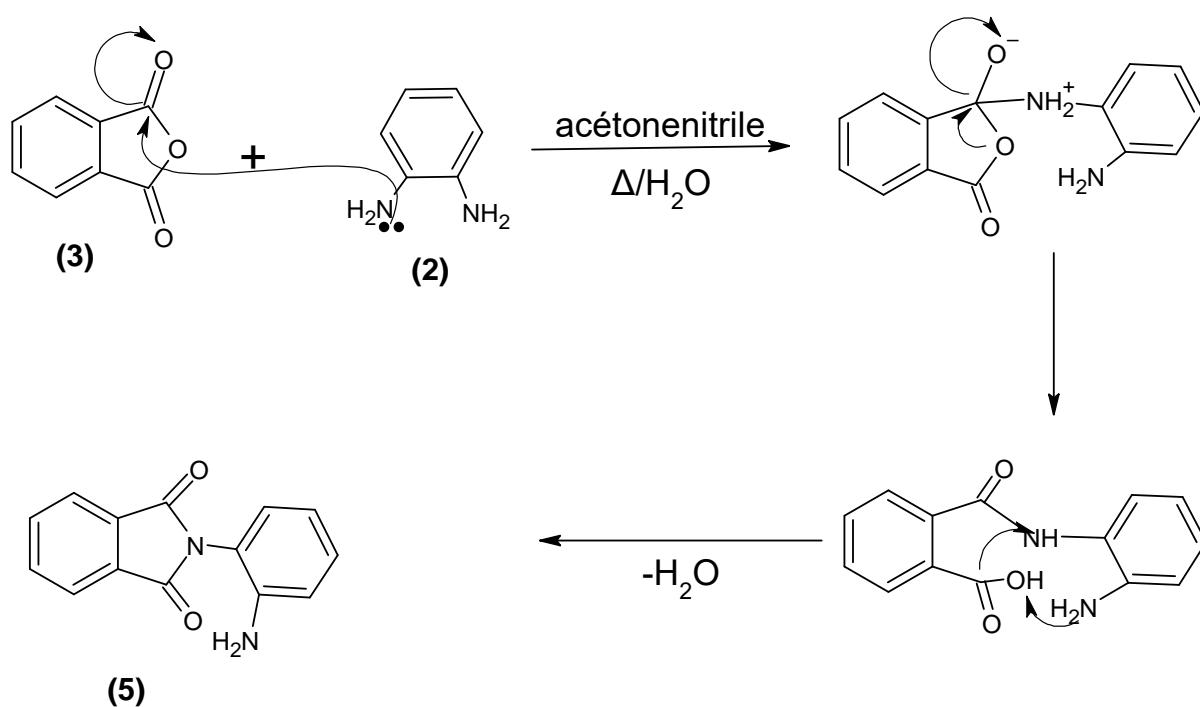
Étape 1 : Formation de la liaison imine

L'action de l'amine de l'orthophénylènediamine sur la fonction cétone ( $C=O$ ) de l'acétyle de l'acide déhydroacétique pour former une liaison imine ( $C=N$ ) appelée base de Schiff. Cette étape peut être catalysée par un acide ou chauffage du milieu réactionnel. La formation de la liaison imine est une réaction de condensation, entraînant la libération d'une molécule d'eau.



#### II.2.5.2. Réaction de l'Aminophenyl Isoindole-1,3-Dione 5

L'orthophénylènediamine (OPD) est un nucléophile qui réagit sur le carbonyle de l'anhydride phtalique, provoquant ainsi l'ouverture du cycle anhydride. Le chauffage de la réaction par favorise la cyclisation qui conduit au composé 5.



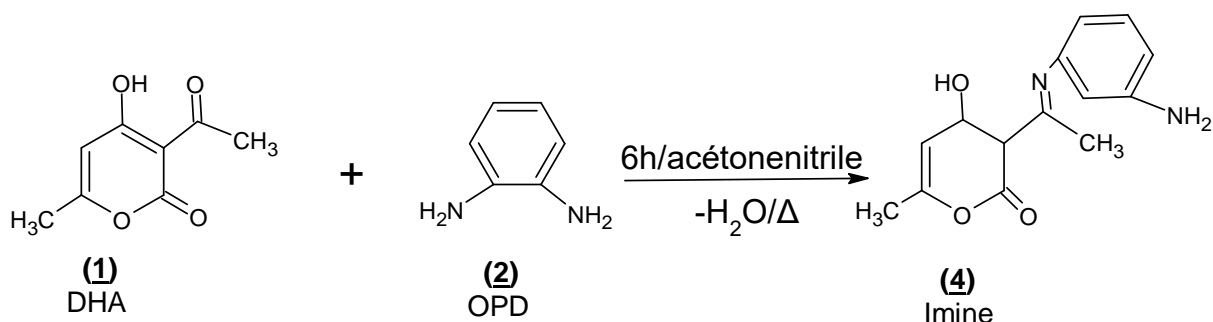
### II.3.Résultat et discussion

La réaction utilisée dans ce travail consiste à faire réagir l'OPD **2** avec les composés carbonylés DHA **1** et/ou AP **3** dans l'acétonitrile à reflux, nous permettant d'isoler par filtration les produits **4** et **5**.

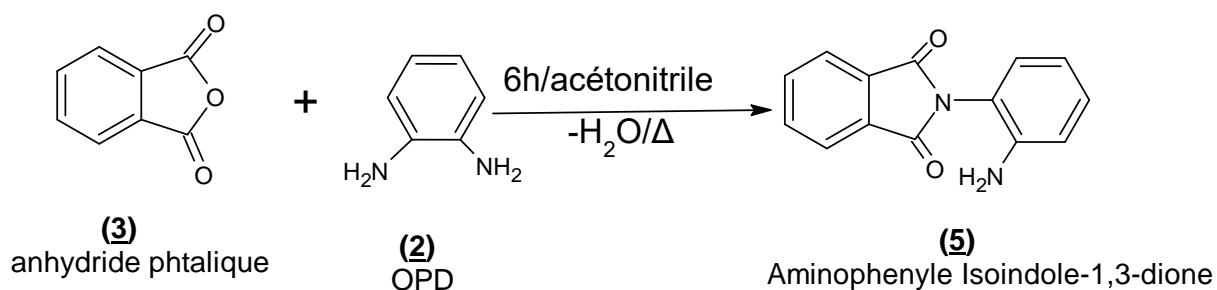
#### II.3.1.Propriétés physiques

Composés	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
Point de fusion	113°C	106°C	138°C	188°C	173°C
Rendement %				68%	71%

## II.3.2. Réaction d'OPD 2 sur le DHA 1

Figure II.5 : Réaction d'OPD 2 sur DHA 1.

## II.3.3. Réaction d'OPD 2 sur l'AP 3

Figure II.6 : Réaction d'OPD 2 sur l'AP 3.

## II.3.4. Identification des composés

## II.3.4.1. Spectre IR du DHA 1

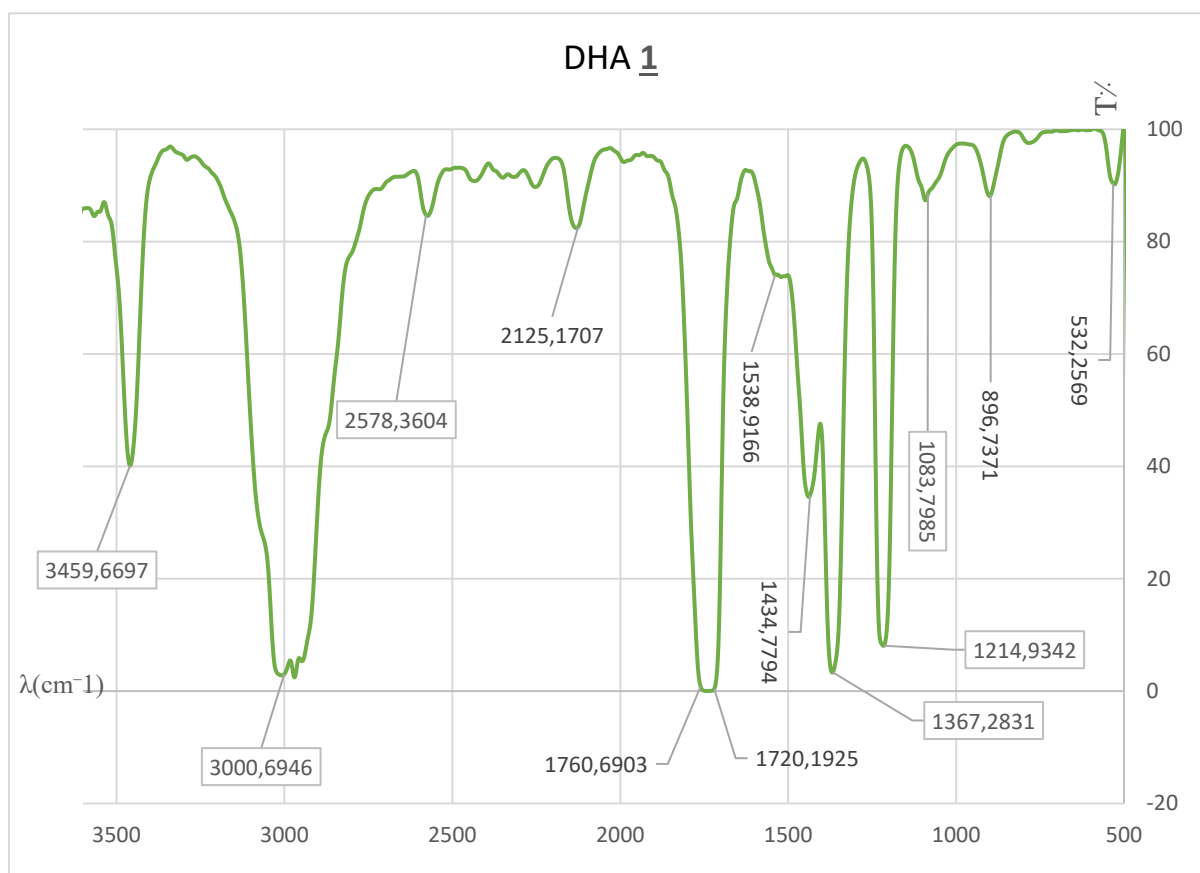


Figure II.7 : Spectre infrarouge de DHA 1.

#### II.3.4.1.1.L'interprétation du spectre infrarouge de DHA

La molécule du DHA 1 contient plusieurs groupes fonctionnels, tels qu'un groupe carbonyle (C=O) et un groupe hydroxy (OH), ainsi qu'un noyau pyrone.

On observe certaines bandes d'absorption caractéristiques dans le spectre infrarouge de cette molécule :

La bande d'absorption large et intense à 3460  $\text{cm}^{-1}$  indique la présence de la bande de vibrations du groupe O-H.

Une bande d'absorption autour de 1757  $\text{cm}^{-1}$  correspondant à la vibration du groupe carbonyle(C=O) de l'acétyl du DHA.

La bande d'absorption à 1539 est associée aux vibrations C=C des doubles liaisons conjuguées.

La présence de bandes d'absorption dans la plage de 1000-1367  $\text{cm}^{-1}$  est généralement due aux vibrations C-O-C et C-C des liaisons dans les cycles aromatiques ou aux groupes fonctionnels alcool.

La bande d'absorption autour de 2500-3200  $\text{cm}^{-1}$  est souvent associée à la vibration C-H.

### II.3.4.2. Spectre IR des réactif 1 et 2 et le produit 4

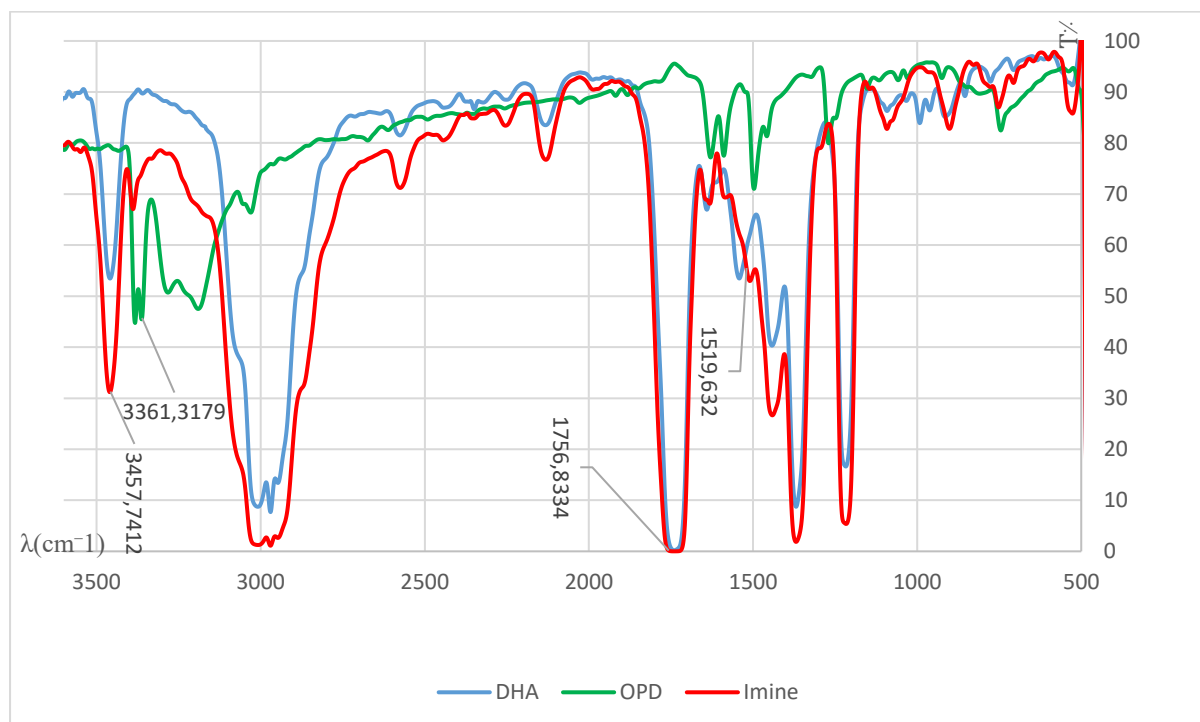


Figure II.8 : Spectre Infrarouge des réactifs 1 et 2 et le produit 4.

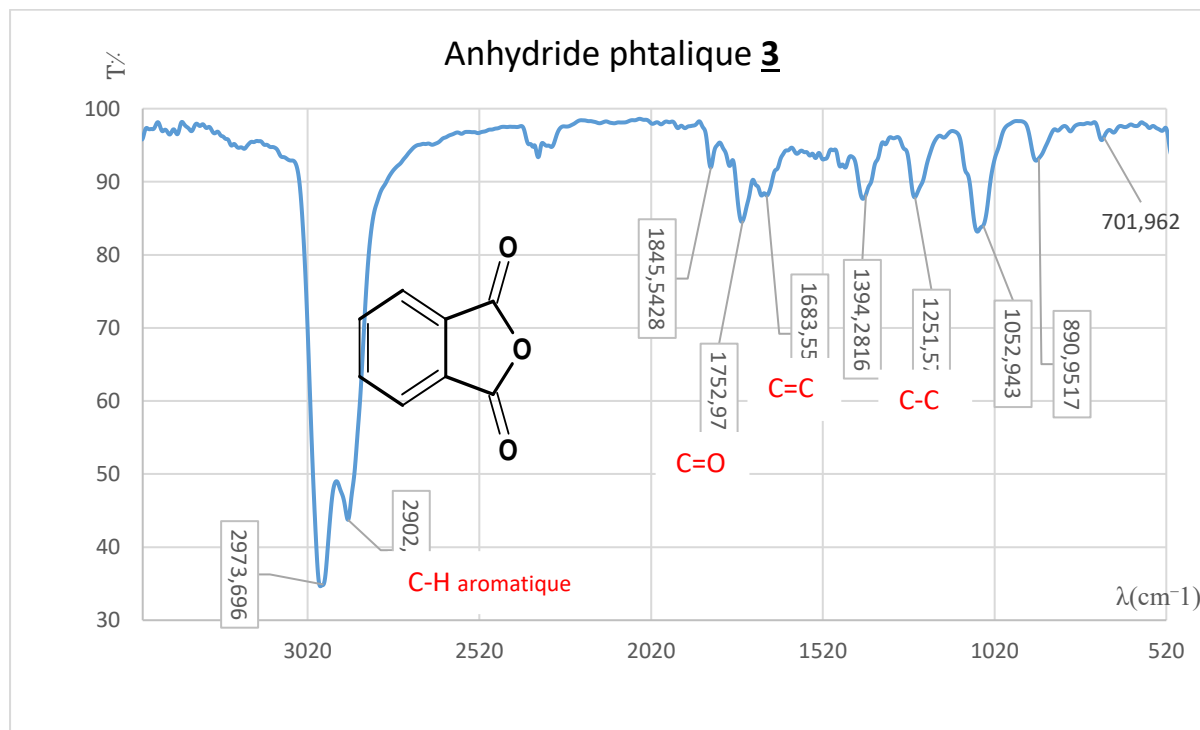
#### II.3.4.2.1. L'interprétation du spectre infrarouge de cette molécule Imine 4 :

Une bande d'absorption large et intense autour de 3361  $\text{cm}^{-1}$  pourrait correspondre à la vibration de l'hydroxyle (OH) lié au groupe hydroxyle.

Une bande d'absorption intense à 1757  $\text{cm}^{-1}$  qui est attribuée aux vibrations C=O de la fonction cétone de l'acétyle du DHA.

Des bandes d'absorption dans la plage de 3458  $\text{cm}^{-1}$  pourraient correspondre à la vibration de l'amine (NH<sub>2</sub>).

### II.3.4.3. Spectre IR de l'anhydride phtalique 3

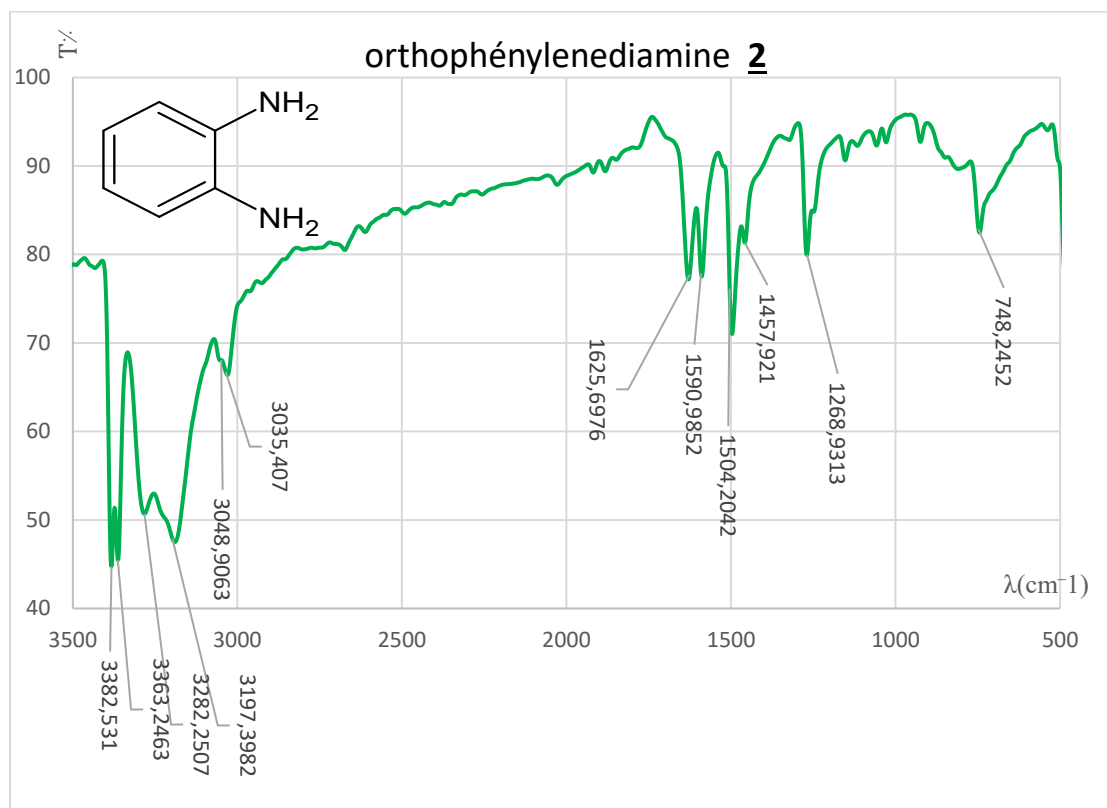


**Figure II.9 :** Spectre Infrarouge de l'Anhydride phtalique 3.

#### II.3.4.3.1. L'interprétation du spectre infrarouge de l'Anhydride phtalique 3

Les vibrations des élongations symétriques et asymétriques de la fonction anhydride -O-C=O dans l'anhydride phtalique donnent lieu à une bande d'absorption dans la région 1845 et 1752  $\text{cm}^{-1}$ . L'absorption associée à l'étirement des liaisons  $\pi$  (C=C) du cycle aromatique de l'anhydride phtalique est de 1683  $\text{cm}^{-1}$ . La bande forte à 702  $\text{cm}^{-1}$  dans la région des empreintes digitales est associée à la déformation hors-plan des liaisons C-H de phényle.

#### II.3.4.4. Spectre IR de l'orthophénylnédiamine 2



**Figure II.10:** Spectre Infrarouge de l'Orthophénylènediamine **2**.

#### II.3.4.4.1. L'interprétation générale du spectre infrarouge de l'orthophénylènediamine **2**

Les bandes larges et intenses à 3197, 3282, 3363 et 3382 cm<sup>-1</sup> indiquent la présence d'une vibration N-H, caractéristique des deux groupes amines (-NH<sub>2</sub>).

Les bandes d'absorption entre 3035 et 3050 cm<sup>-1</sup> sont associées aux vibrations C-H de groupe aromatique présent dans la structure de l'OPD.

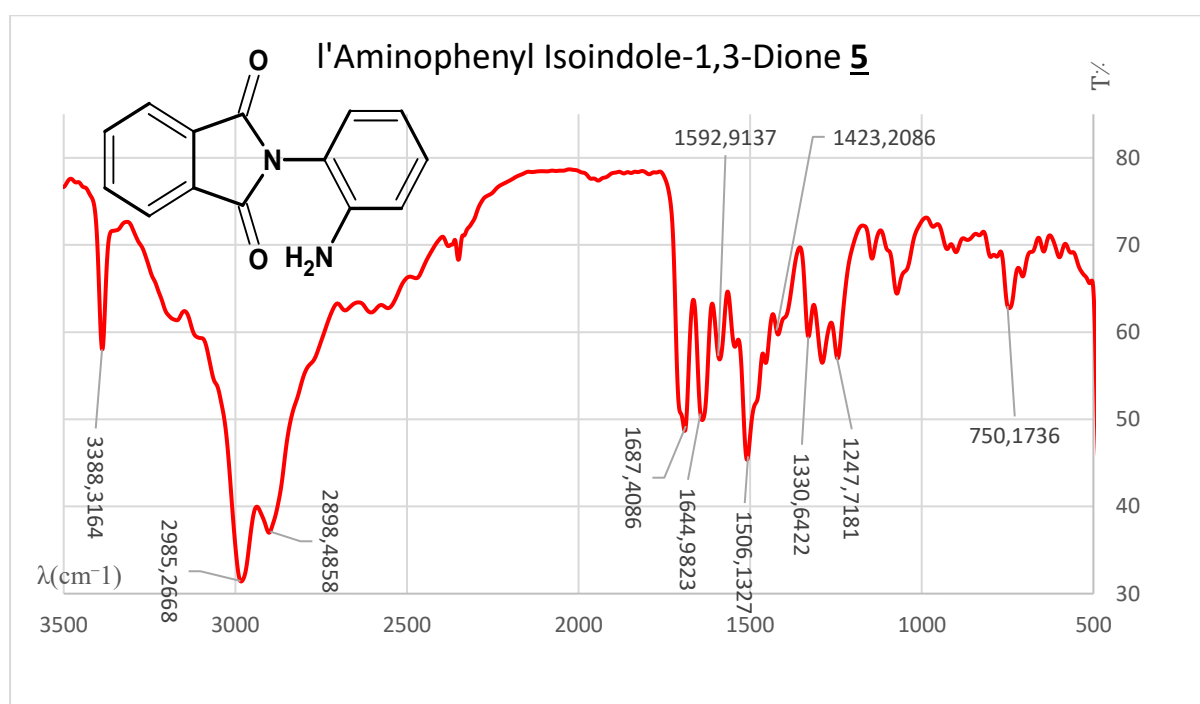
Les bandes d'absorption entre 1458 et 1590 cm<sup>-1</sup> sont généralement attribuées aux vibrations C=C des cycles aromatiques.

La bande d'absorption à 1625 cm<sup>-1</sup> est généralement associée à la vibration C-C.

La présence de bandes d'absorption dans la zone de 1267 cm<sup>-1</sup> est généralement due aux vibrations C-N.

#### II.3.4.5. Spectre IR du l'Aminophenyl Isoindole-1,3-dione **5**





**Figure II.11** : Spectre Infrarouge de l'Aminophenyl Isoindole-1,3-dione 5.

### II.3.4.5.1. L'interprétation du spectre infrarouge de l'Aminophenyl Isoindole-1,3-dione 5

L'analyse infrarouge (IR) de l'Aminophenyl Isoindole-1,3-Dione 5 permet d'obtenir des informations sur sa structure moléculaire et ses groupes fonctionnels. Plusieurs régions caractéristiques et bandes d'absorption peuvent être observées. Nous citons ici quelques groupes fonctionnels caractéristiques et leurs bandes d'absorption correspondantes que nous observons sur le spectre infrarouge de l'Aminophenyl Isoindole-1,3-Dione 5 :

La bande de vibration d'élongation des liaisons carbone-hydrogène (C-H) aromatiques absorbent à 2898 cm<sup>-1</sup> et 2985 cm<sup>-1</sup>.

Le composé 5 contient deux groupes carbonyle (C=O) caractéristiques qui absorbent à 1645 et 1687 cm<sup>-1</sup>.

Le groupe amino (-NH<sub>2</sub>) présente généralement une bande d'absorption large 3388 cm<sup>-1</sup> en raison de la vibration d'élongation des liaisons N-H.

La vibration d'élongation du (C-N) se produit dans la plage de 1247 à 1330 cm<sup>-1</sup>. Cette bande d'absorption serait observée en raison de la présence de la liaison C-N qui relie le cycle isoindole et le substituant aminophényle.

L'absorption associée à la bande d'élongation des liaisons π (C=C) des cycles aromatiques de composé 5 est de 1593 cm<sup>-1</sup>. La seule forte bande à 750 cm<sup>-1</sup> dans la région des empreintes

digitales est associée à la vibration de déformation hors-plan des liaisons C-H des structures de phényle.

#### II.3.4.6. Spectre IR des réactifs 3 et 2 et le produit 5

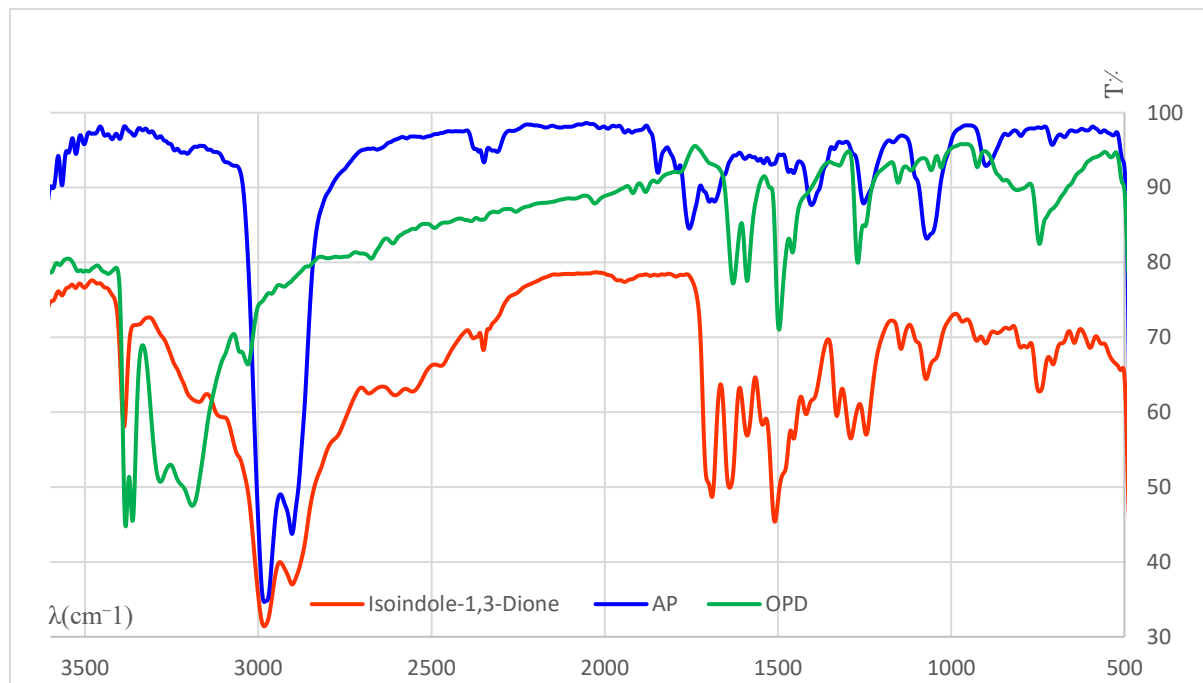


Figure II.12: Spectre Infrarouge des réactifs 3 et 2 et le produit 5.

# Partie docking

# Chapitre I

## Aperçu sur les approches de la Modélisation moléculaire

La modélisation moléculaire est un domaine de la chimie qui utilise la simulation par ordinateur pour aider à la résolution de problèmes chimiques. Il utilise des méthodes de chimie théorique, incorporées dans des programmes informatiques, pour calculer les structures et les propriétés de molécules et de solides.

Les méthodes de la modélisation moléculaire peuvent être rangées en trois catégories : les méthodes quantiques, la mécanique moléculaire et la dynamique moléculaire [10,11].

## I.1. Les méthodes de la chimie quantique

La chimie quantique est l'application des concepts de la mécanique quantique à la chimie. Elle est basée sur les énergies d'interaction et de mouvement des charges du système chimique. Elle nous permet de connaître ses structures électronique et géométrique, à partir desquelles sont évaluées ses propriétés physico-chimiques, son évolution et sa réactivité avec d'autres systèmes [11].

### I.1.1. L'équation de Schrödinger

En mécanique quantique, le traitement de tout système passe par la résolution de l'équation de Schrödinger [11,12] dépendante du temps :

$$i\hbar \frac{\partial \Psi}{\partial t} = H(t)\Psi(t) \quad (1)$$

Où  $H(t)$  et  $\Psi(t)$  sont respectivement l'opérateur hamiltonien et la fonction d'onde.

Dans le cas des états stationnaires non relativistes, l'hamiltonien est indépendant du temps et l'équation de Schrödinger devient :

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \quad (2)$$

Où  $E$  est l'énergie totale du système. Si l'on considère un système moléculaire à  $N$  électrons de coordonnée ( $r$ ) et de  $M$  noyaux de coordonnée ( $R$ ), l'opérateur hamiltonien est donné par :

$$\hat{H} = \hat{T}_E(r) + \hat{T}_N(R) + \hat{V}_{EN}(r, R) + \hat{V}_{EE}(r) + \hat{V}_{NN}(R) \quad (3)$$

$$\hat{T}_E(r) = \sum_{i=1}^N -\frac{1}{2}\Delta_i^2 \quad \text{Opérateur énergie cinétique électronique.}$$

$$\hat{T}_N(R) = \sum_{K=1}^M \frac{1}{M_K} \nabla_K^2 \quad \text{Opérateur énergie cinétique nucléaire.}$$

$$\hat{V}_{EN}(r, R) = \sum_i \sum_K \frac{Z_K}{|\vec{r}_i - \vec{R}_K|} \quad \text{Opérateur d'interaction électron - noyau}$$

$$\hat{V}_{EE}(r) = \sum_{i>j} \frac{1}{|\vec{r}_i - \vec{r}_j|} \quad \text{Opérateur d'interaction électron – électron}$$

$$\hat{V}_{NN}(R) = \sum_{K<L} \frac{Z_K Z_L}{|\vec{R}_K - \vec{R}_L|} \quad \text{Opérateur d'interaction noyau – noyau.}$$

L'hamiltonien du système (3) est fonction, non seulement des coordonnées électroniques mais aussi des coordonnées nucléaires. Dans les calculs pratiques des propriétés moléculaires, les mouvements nucléaires et électroniques seront pris séparément.

### I.1.2.L'approximation de Born – Oppenheimer

L'approximation fondamentale de M. Born et R. Oppenheimer [11,13] consiste à séparer le mouvement des électrons de celui des noyaux en considérant, lors de l'étude de la structure électronique moléculaire, que les noyaux sont immobiles du fait des rapports massiques et de vitesse élevés entre électrons et noyaux. Une telle approximation suppose que la fonction d'onde totale d'une molécule  $\Psi(r, R)$  peut être exprimée sous forme de produit de fonctions électroniques  $\Psi_{el}(r, R)$  et nucléaire  $\Psi_N(R)$  :

$$\Psi(r, R) = \Psi_{el}(r, R)\Psi_N(R) \quad (4)$$

Les coordonnées R dans les fonctions électroniques sont considérées comme des paramètres.

Ceci nous permet d'écrire l'équation de Schrödinger pour les électrons évoluant dans un champ de noyaux :

$$\hat{H}_{el} \Psi_{el}(r, R) = E_{el} \Psi_{el}(r, R) \quad (5)$$

$$E = \frac{\langle \Psi | H | \Psi \rangle}{\langle \Psi | \Psi \rangle} \geq E_0 \quad (6)$$

$E_{tot}(R)$  Est l'énergie électronique totale du système pour une position  $R$  donnée des noyaux.

Plusieurs méthodes ont été développées pour résoudre l'équation de Schrödinger :

**I.1.3.Méthodes abinitio** : Ces méthodes, également appelées méthodes de chimie quantique sans approximation, résolvent les équations de Schrödinger de manière exacte ou presque exacte. Elles utilisent des fonctions d'onde électroniques pour décrire les états quantiques des molécules. Parmi les méthodes ab initio les plus connues, on trouve la méthode Hartree-Fock (HF) [14].

**I.1.4.Méthodes semi-empiriques** : Ces méthodes utilisent des approximations et des paramètres empiriques pour réduire la complexité des calculs tout en fournissant des résultats satisfaisants. Elles sont souvent utilisées pour des systèmes de grande taille ou lorsqu'une haute précision n'est pas nécessaire. Parmi les méthodes semi-empiriques les plus utilisées, on trouve la méthode de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) avec paramètres semi-empiriques (DFTB) et la méthode de l'ensemble des états configurables (CASSCF) [11].

**I.1.5.Méthodes post-Hartree-Fock** : Ces méthodes sont des extensions de la méthode Hartree-Fock qui prennent en compte les corrélations électroniques supplémentaires. Elles incluent des méthodes de la théorie de la perturbation (MP2, MP3, etc.), des méthodes de couplage de clusters (CCSD, CCSD(T), etc.), ainsi que des méthodes d'interaction de configuration (CISD, CISDT, etc.) [11].

**I.1.6.Méthodes de la fonctionnelle de la densité (DFT)** : La DFT est une méthode qui repose sur la détermination de la densité électronique plutôt que sur la fonction d'onde électronique. Elle permet de calculer les énergies, les structures électroniques et les propriétés spectrales des molécules de manière efficace. Différentes approximations sont utilisées pour l'échange et la corrélation électronique dans les méthodes DFT, telles que les fonctionnelles de la densité locale (LDA) et les fonctionnelles de la densité généralisées (GGA).

Des approximations plus avancées, telles que les fonctionnelles de la densité de la théorie des perturbations (PBE, B3LYP, etc.) ou les fonctionnelles de la densité hybrides, prennent en compte des termes supplémentaires pour améliorer la description des propriétés électroniques. Ces fonctionnelles prennent également en compte les effets de la corrélation électronique [11,15].

**I.1.7.Méthodes de calcul des états excités :** Ces méthodes sont utilisées pour étudier les états excités des molécules, tels que les états électroniques excités ou les transitions électroniques. Elles incluent des méthodes basées sur la DFT (TDDFT), des méthodes de couplage de clusters (CC2, CCSD(T)), ainsi que des méthodes basées sur des modèles de molécules étendues (MRCI, CASPT2) [14].

## I.2.Mécanique moléculaire

Les simulations de mécanique moléculaire permettent d'étudier diverses propriétés moléculaires, telles que les conformations, les énergies de liaison, les vibrations moléculaires, les mouvements et les transitions de phase. Elles peuvent également être utilisées pour prédire les structures tridimensionnelles des molécules, simuler des réactions chimiques et étudier les interactions moléculaires avec d'autres molécules, comme les ligands et les protéines.

Les simulations de mécanique moléculaire peuvent être effectuées à l'aide de logiciels spécialisés tels que GROMACS, CHARMM, AMBER et NAMD. Ces logiciels utilisent des algorithmes numériques avancés pour résoudre les équations de mouvement des atomes et calculer les propriétés moléculaires.

La mécanique moléculaire est largement utilisée dans de nombreux domaines de recherche, tels que la chimie médicinale, la conception de médicaments, la biophysique, la chimie des matériaux, la catalyse et la biologie structurale. Elle permet d'obtenir des informations détaillées sur la structure et le comportement des molécules, ce qui peut être précieux pour la compréhension des processus chimiques et la conception de nouvelles substances chimiques [15].



### I.3. Dynamique moléculaire

La dynamique moléculaire est une méthode qui simule le mouvement des atomes et des molécules dans le temps en utilisant les lois de la physique classique. Elle résout les équations du mouvement en intégrant numériquement les équations de Newton pour déterminer les trajectoires des atomes. La dynamique moléculaire permet d'étudier les mouvements, les changements conformationnels, les transitions de phase et les réactions chimiques à l'échelle atomique [15].

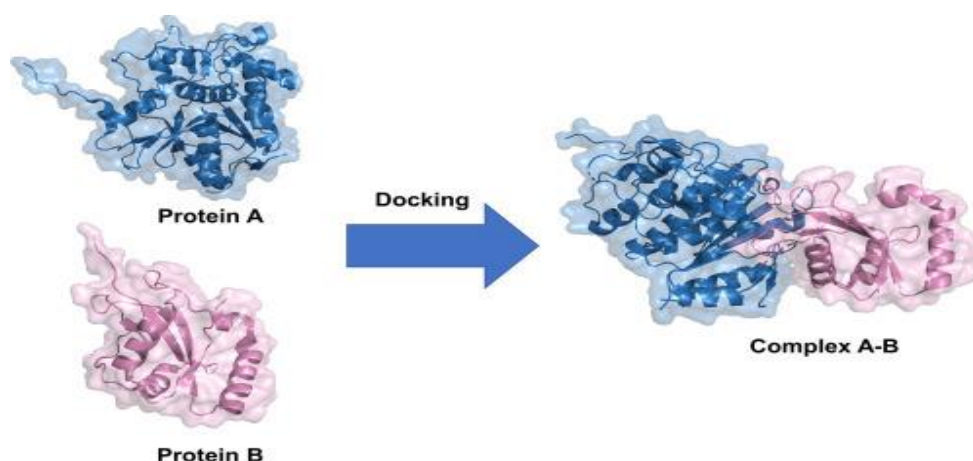
### I.4. Docking moléculaire

Le docking moléculaire est une méthode utilisée en chimie computationnelle pour prédire et étudier l'interaction entre une petite molécule, appelée ligand, et une macromolécule cible, généralement une protéine. Cette méthode est largement utilisée dans la découverte de médicaments et la conception de molécules thérapeutiques [16].

#### I.4.1. Les différents types de docking

##### I.4.1.1. Le docking protéine- protéine

Ces deux protéines ont des tailles similaires. La zone de liaison est plus plate que lors d'une interaction entre un ligand et une protéine et les occurrences où cette liaison se produit lorsque l'une des molécules est à l'intérieur d'une cavité de l'autre sont très peu fréquentes [17].



**Figure I.1 :** docking protéine-protéine.

### I.4.1.2. Le docking Ligand- Protéine

Dans le développement de médicaments, on utilise une grande molécule appelée "protéine ou récepteur" et une petite molécule appelée "ligand". Cela fonctionne comme une clé qui rentre dans une serrure, où le ligand s'attache dans la cavité de la protéine [17].



**Figure I.2:** docking protéine-ligand.

L'énergie de liaison doit être en valeur négative pour assurer la formation de complexe Ligand –Protéine, ce qui signifie que la liaison entre le ligand et la protéine est stable, et favorise la formation du complexe [18].

Il existe différents types de docking moléculaire utilisés en chimie computationnelle. Voici quelques-uns des principaux types :

**I.4.1.2.1. Docking rigide (rigid docking) :** Dans cette méthode, à la fois le ligand et la cible sont considérés comme rigides pendant le processus de docking. Cela signifie que les conformations du ligand et de la cible ne sont pas modifiées lors de la recherche des poses optimales. Cette méthode est rapide et souvent utilisée lorsque la flexibilité des molécules n'est pas considérée comme un facteur critique [17].

**I.4.1.2.2. Docking semi-flexible :** Dans ce type de docking, la flexibilité de certaines parties de la molécule, généralement le ligand, est prise en compte. Cela permet au ligand d'adopter différentes conformations pour mieux s'adapter à la cible. Cependant, la cible est toujours considérée comme rigide [17].

**I.4.1.2.3.Docking flexible (flexible docking) :** Dans cette méthode, à la fois le ligand et la cible sont traités comme flexibles, ce qui signifie qu'ils peuvent adopter différentes conformations lors de l'interaction. Cela permet de prendre en compte les changements conformationnels induits par la liaison ligand-cible. Le docking flexible peut fournir des prédictions plus précises, mais il est également plus coûteux en termes de temps de calcul [17].

Ces différents types de docking moléculaire offrent des compromis entre précision et temps de calcul. Le choix de la méthode dépend des objectifs spécifiques de l'étude et des caractéristiques des molécules étudiées.

#### **I.4.2.Les outils de docking moléculaires**

**I.4.2.1.Les récepteurs :** Sont des protéines qui ont une grande structure. Elles sont stockées dans une banque de données appelée PDB (<http://www.rcsb.org/pdb/>). La plupart des données sont obtenues en analysant les rayons X. Les autres informations viennent de la résonance magnétique nucléaire ou de la modélisation moléculaire. Les informations peuvent être téléchargées dans un fichier PDB et peuvent être utilisées par des logiciels de docking pour prédire les interactions entre les molécules [19].

**I.4.2.2.Le ligand :** Un ligand est une petite molécule qui peut adhérer à un atome, un ion ou une protéine. Ils peuvent jouer un rôle important dans les fonctions biologiques. La liaison entre un ligand et une protéine peut modifier la structure 3D de la protéine et ainsi changer ses fonctions. Les programmes de docking peuvent être utilisés pour prédire comment les molécules interagissent entre elles [19].

**I.4.2.3.Programme :** Un programme est un ensemble de règles et de processus qui permet à un ordinateur ou à un système informatique de réaliser une tâche spécifique. Les programmes de docking moléculaire sont conçus pour prédire comment les deux entités chimiques interagissent et identifier le meilleur choix [20].

Il existe plusieurs programmes comme l'AutoDock Tools et Discovery Studio.

**I.4.3.Les interactions dans le docking** Le docking moléculaire permet d'analyser les interactions non-covalentes qui se produisent lors de la création du complexe "ligand-récepteur"

Cette liaison est plus stable que la forme dissociée grâce à différents types de liaisons faibles impliquées dans le processus.

**I.4.3.1. Les liaisons hydrogènes :** Les liaisons hydrogènes se forment quand un atome d'hydrogène est attiré par un élément très électropositif comme l'oxygène, l'azote ou le fluor, qui ont des électrons non liants. Cela crée une interaction électrostatique entre eux [21].

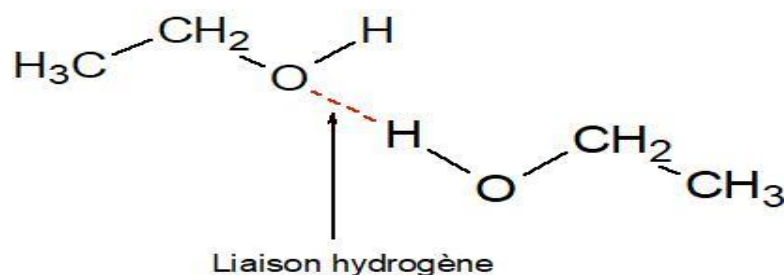


Figure I.3 : Les interactions hydrogènes.

**I.4.3.2. Les interactions électrostatiques (ioniques) :** Les interactions électrostatiques ou ioniques se produisent quand deux atomes avec des charges opposées se rapprochent l'un de l'autre et créent une force qui les attirent. Cela peut créer de faibles liaisons ioniques qui sont résiduelles [21].

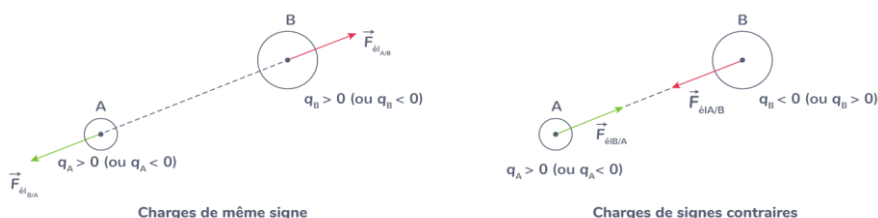


Figure I.4 : Les interactions électrostatiques.

**I.4.3.3. Les interactions de Van Der Waals :** Les interactions de Van Der Waals résultent de l'interaction des nuages électroniques de deux atomes voisins, produisant une force attractive entre eux [21].

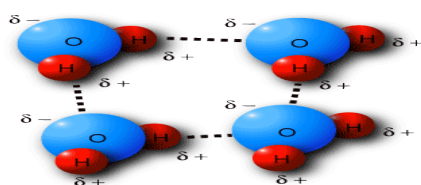
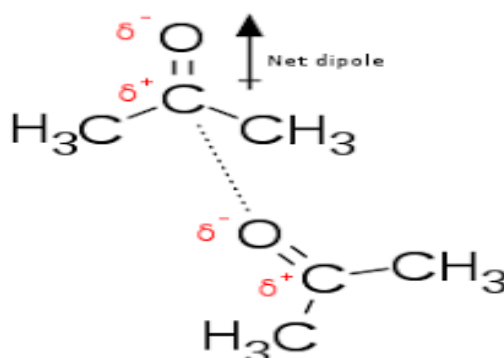


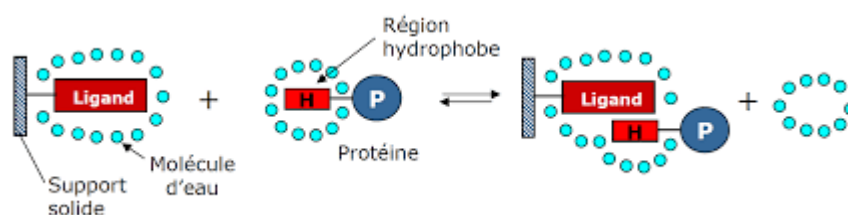
Figure I.5 : Les interactions de van der waals.

**I.4.3.4. Les interactions dipolaires impliquant un dipôle permanent :** Les dipôles permanents sont des interactions entre molécules qui ont des charges qui se neutralisent globalement. Cependant, ces molécules ont des différences dans la charge locale qui sont causées par les niveaux d'électronégativité. Ces différences génèrent des dipôles électriques [21].



**Figure I.6 :** Les interactions dipolaires.

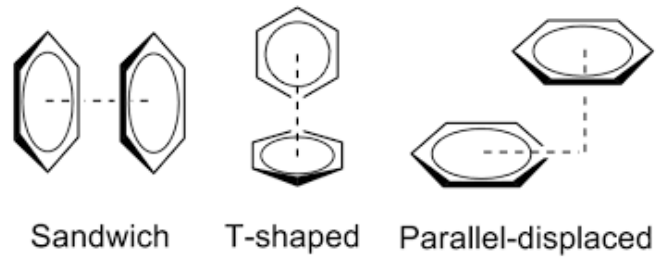
**I.4.3.5. Les interactions hydrophobes :** Les interactions hydrophobes se produisent lorsque des molécules qui n'aiment pas l'eau se rassemblent. Ces molécules sont appelées chaînes organiques saturées ou aromatiques qui ne sont pas très attirées par l'eau. En se rassemblant, elles créent une force de liaison appelée liaison hydrophobe [21].



**Figure I.7 :** Les interactions hydrophobes.

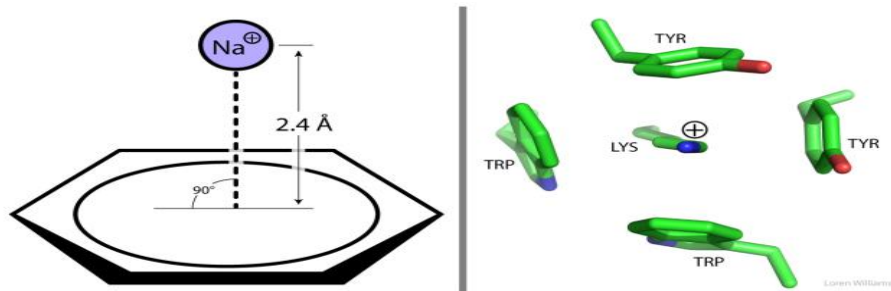
**I.4.3.6. Les interactions entre systèmes  $\pi$  :** Les interactions entre systèmes  $\pi$  sont souvent trouvées dans les molécules organiques et les grosses molécules dans la nature. Ces interactions impliquent des systèmes  $\pi$  comme les cercles d'atomes avec des liaisons doubles alternées. Il y a deux configurations qui sont souvent observées dans les expériences :

Une interaction face-à-face  $\pi$ - $\pi$ , où les cercles d'atomes sont alignés, et une interaction en forme de T  $\pi$ - $\pi$ , où ils sont disposés perpendiculairement [21].



**Figure I.8 :** Les interactions  $\pi$ - $\pi$ .

**I.4.3.7. Les interactions cation- $\pi$  :** Les interactions cation- $\pi$  sont des échanges d'électricité entre un cation (un ion positif ou un groupe qui porte une charge positive) et un groupe de molécules en forme de cercle aromatique. Elles ne sont pas unies [21].



**Figure I.9 :** Les interactions cation- $\pi$ .

# Chapitre II

## Docking moléculaire

## II.1.Introduction

La recherche de nouveaux médicaments est un domaine d'étude essentiel pour le développement de traitements efficaces contre diverses maladies. Les scientifiques et les chercheurs s'efforcent continuellement de découvrir de nouvelles substances chimiques ou de concevoir des composés synthétiques qui présentent des activités pharmacologiques prometteuses.

Le phényl-isoindole-1,3-dione est un composé chimique appartenant à la famille des isoindoles, qui sont des composés bicycliques contenant un cycle benzénique fusionné à un cycle pyrrole. Ce composé possède plusieurs applications potentielles dans le domaine thérapeutique et biologique en raison de ses propriétés chimiques et de sa capacité à interagir avec des cibles biologiques spécifiques. [22, 23,24].

L'évaluation de l'affinité de liaison et prédiction des interactions intermoléculaires de nouveaux composés avec des récepteurs biologiques est devenue indispensable pour l'étudier les interactions Protéines – Ligand.

La méthode de docking peut produire des connaissances importantes pour les systèmes complexes qui complètent les données expérimentales. [25, 26, 27,28]

Notre travail est basées sur les structures cristallines des récepteurs qui sont liés avec d'autre ligand, ces structures sont obtenue à partir des données cristallines aux rayons X de (Protene Data bank, PDB).

On a utilisé dans ce travail l'Autodock Tools 1.5.6 [29] pour le docking moléculaire, les résultats ont été analysés à l'aide de logiciel Discovery studio [30].

## II.2.La cyclooxygénase (COX)

La cyclooxygénase (COX) est une enzyme clé impliquée dans la biosynthèse des prostaglandines, qui sont des médiateurs chimiques impliqués dans de nombreux processus physiologiques et pathologiques. Il existe deux isoformes principales de la cyclooxygénase, COX-1 et COX-2.

**La COX-1** est constitutivement exprimée dans de nombreux tissus et joue un rôle important dans la régulation de divers processus physiologiques tels que la protection de la muqueuse



gastrique, la fonction rénale et la coagulation sanguine. Elle est impliquée dans la production de prostaglandines nécessaires au fonctionnement normal du corps.

Inhibiteurs de la COX-1 : Les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), tels que l'aspirine, sont des inhibiteurs de la COX-1. En bloquant l'activité de la COX-1, ces médicaments réduisent la production de prostaglandines, ce qui peut avoir des effets anti-inflammatoires, analgésiques et antipyrétiques, mais peut également entraîner des effets indésirables tels que des troubles gastro-intestinaux ou une augmentation du risque de saignement.

### II.3.Préparation du récepteur

Dans ce travail nous allons exposer les résultats de l'interaction de notre composé phényl-isoindole-1,3-dione et ses dérivés avec le récepteur COX-1 nous avons choisi le récepteur de code (PDB : 3KK6), [31] la structure de récepteur a été téléchargée à partir de la base de données Protein Data Bank.

Préparation du récepteur : Cela implique l'élimination des molécules d'eau et des ligands présents, et les chaînes non favorables, la correction des erreurs structurelles, l'ajout des atomes d'hydrogènes, et la paramétrisation des charges. (Figure IV.1). Cette étape est effectuée par le logiciel Discovry studio [30].

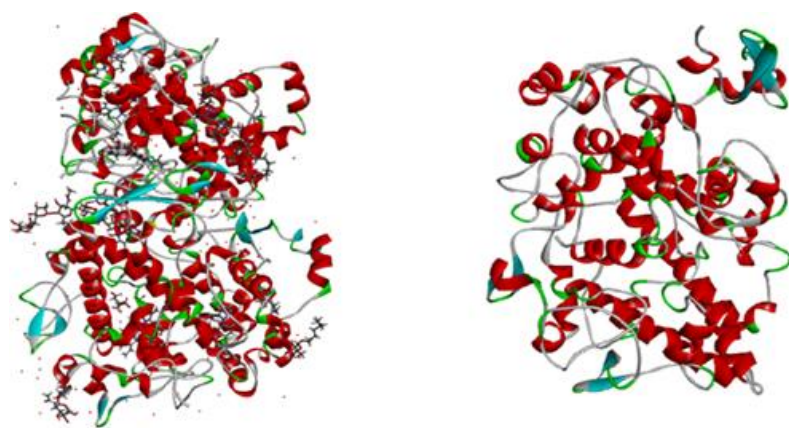


Figure II.1:Le récepteur 3KK6 co-cristallisation (à gauche) et simplifiée (la chaîne A) (à droite).

#### 4. Paramètre du grid

Le terme "grid" fait généralement référence à une grille tridimensionnelle qui représente l'espace de recherche pour le placement des ligands (petites molécules) dans le site actif d'une cible protéique. La grille est utilisée pour évaluer l'affinité entre la cible et le ligand à différentes positions.

Les paramètres du grid de site actif de 3KK6 sont reportés dans le **Tableau 1**

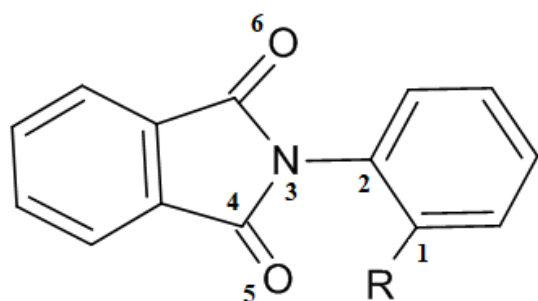
**Tableau II. 1** : Les paramètres du grid de 3KK6

Centre	Dimensions	Size	Dimension
Centre x	-32.531	Size x	40
Centre y	43.584	Size y	40
Centre z	-6.345	Size z	40

#### II.5. Préparation des ligands

Les ligands utilisés dans ce travail sont dessinés avec le logiciel Chem Draw, ensuite on a optimisée la géométrie au niveau de calcul DFT B3LYP/6-31G\* implantée dans Gaussian 09 [23]. Les résultats d'optimisation obtenus sont enregistrés au format pdb en utilisant le logiciel Gauss view.

Sur la **Figure II.2** est porté le système qui génère l'ensemble des molécules étudiées. (Phenyl isoindole-1,3-dione) et ses dérivés. Les dérivés sont obtenus en substituant un atome d'hydrogène en position R.

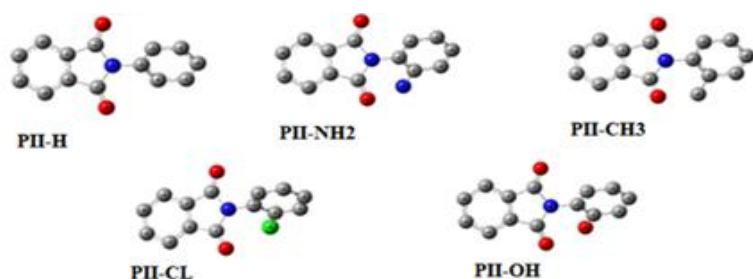


(A)

Molécules	R
PII-H	H
PII-OH	OH
PII-NH <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>
PII-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
PII-Cl	Cl

(B)

**Figure II. 2 :** (A) représentation de la molécule mère, (B) les différentes molécules obtenues par substitution de **R**



**Figure II 3:** Structure géométriques des molécules optimisées aux niveaux B3LYP/6-31G(d).

## II.6. Validation de logiciel Autodock

La validation du logiciel Autodock, ou de tout autre logiciel de docking moléculaire, est une étape importante pour évaluer sa performance et sa fiabilité dans la prédiction des interactions ligand-protéine. La validation peut être réalisée de plusieurs manières, notamment par un test RMSD et le test visuelle.

### II.6.1. Test RMSD

Le RMSD (Root Mean Square Deviation) est une mesure couramment utilisée pour évaluer la similarité structurale entre deux ensembles de coordonnées atomiques, tels que deux structures moléculaires. Le RMSD mesure la différence moyenne quadratique entre les positions atomiques correspondantes des deux ensembles.

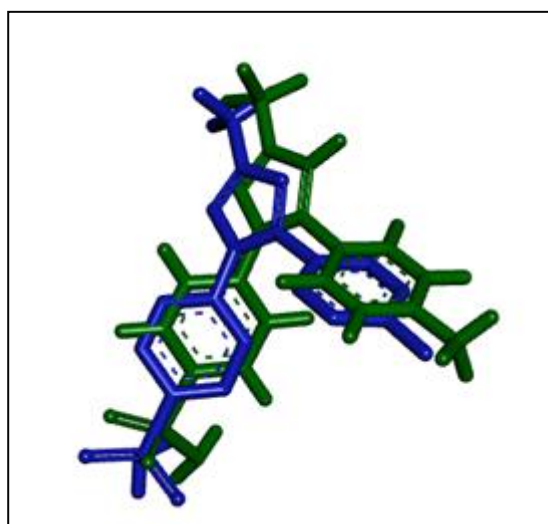
Un seuil de RMSD de 2 Å peut être considéré comme une valeur indicative de la similarité structurale raisonnable entre deux molécules [33,34].

Dans notre cas, après avoir calculé le RMSD entre la position du ligand du complexe cristallographique 4-[5-(4-METHYLPHENYL)-3-(TRIFLUOROMETHYL)-1H-PYRAZOL-1-YL] BENZENESULFONAMIDE) et celle de ligand dockée, il résulte que l'Autodock retrouve la position de ligand cristallisée avec un bon RMSD.

### II.6.2. Test visuelle

Le test visuel de logiciel est une étape courante dans l'analyse des résultats d'une étude de docking. Il consiste à visualiser et à évaluer graphiquement les interactions entre un ligand prédit (simulée) et la cible protéique (ligand de référence) afin d'obtenir une compréhension visuelle de la qualité de l'ajustement.

La **figure II.4** montre que les deux conformations se superposent bien; ce qui conforte l'utilisation de l'Autodock



**Figure II.4 :** Superposition de ligand de référence co-cristallisé ((coloré on vert) et dockée avec l'Autodock (coloré on bleu).

### II.7. Résultats de Docking

Dans ce chapitre, nous nous proposons d'étudier le docking de la Phényl isoindole-1,3-dione et ses dérivés dans le site actif de COX-1.

**Tableau II .2 :** Résultats de docking moléculaire de la phénylisoindole-1,3-dione et ses dérivés avec COX-1, et l'angle entre les deux cycles

Ligands	Energie de liaison (Kcal/mol)	Angle $\theta$ (°)
P11-H	-7.53	40.92
P11-OH	-7.27	46.35

<b>PII-CH3</b>	<b>-8.02</b>	<b>65.35</b>
<b>PII-Cl</b>	<b>-8,07</b>	<b>71.48</b>
<b>PII-NH2</b>	<b>-7.80</b>	<b>54.92</b>

Les résultats du **Tableau II.2** montrent que les valeurs de l'énergie de liaison pour les cinq ligands sont négatives. Les valeurs négatives de l'énergie de liaison indiquent que la formation du complexe ligand-protéine est énergétiquement favorable. Cela signifie que la liaison entre le ligand et la protéine est stable et favorise la formation du complexe.

En général, une valeur plus négative de l'énergie de liaison indique une interaction plus forte entre le ligand et la protéine. Cela sur le résultat de diverses forces d'interaction, telles que les liaisons hydrogène, les interactions électrostatiques, les interactions hydrophobes, etc. Une énergie de liaison plus négative suggère également une plus grande affinité du ligand pour la protéine.

Le meilleur inhibiteur de COX-1 (énergie de liaison le plus bas) est observé pour le ligand **PII-Cl** avec une énergie de liaison égal à -8.07 Kcal/mol alors que le ligand **PII-OH** est le ligand le moins stable de la liste des molécules étudiées avec une énergie de liaison égal à -7.27 Kcal/mol.

Les résultats du **Tableau II.2** prouvent que l'énergie de liaison diminue avec l'angle formée par les deux cycles, à exception pour la molécule **PII-OH**.

## II.8. Interaction ligands-protéine

### II.8.1. Mode d'interaction de PII-H avec COX-1

Le docking de Phenyl Isoindol-1,3-dione (PII-H) dans le site actif de COX-1 (3KK6) donne une énergie de liaison égale à -7.53 Kcal/mol.

L'analyse de la **figure II.5** montre que le complexe formé entre COX-1 et PII-H est stabilisé par des interactions Hydrophobiques avec les acides aminés : Trp387, Gly526, Leu352, Ile523, Ala527.

Le complexe est stabilisé aussi par une liaison carbone- Hydrogène entre un carbone de Ile523 et l'oxygène du ligand (O<sub>5</sub>) séparé par une distance de 3.14 Å°.

### II.8.2. Mode d'interaction de PII-OH avec COX-1

La substitution de l'atome d'hydrogène par un groupement hydroxyle conduit à une augmentation de l'énergie de liaison, elle passe de -7.53 Kcal/mol pour PII-H à -7.23 Kcal/mol dans le cas de hydroxyPhenylIsoindol-1,3-dione (PII-OH), ceci est probablement dû à :

- 1- L'atome d'hydrogène du groupe hydroxyle (-OH) de hydroxyPhenylIsoindol-1,3-dione est impliqué dans une liaison hydrogène intra-ligand, avec (O<sub>5</sub>) cela peut limiter sa capacité à former des liaisons hydrogène avec les acides aminés de COX-1.
- 2- La formation de cette liaison hydrogène intra-ligand peut affecter la flexibilité du ligand en limitant les mouvements conformationnels. ce qui peut rendre le ligand plus rigide. Cela peut avoir des implications sur la capacité du ligand à s'adapter à différentes conformation de COX-1.

Le complexe PII-COX-1 est stabilisé par deux liaisons hydrogène, dont la première à lieu entre la fonction hydroxyle de l'acide aminé Ser530 et l'oxygène (O<sub>6</sub>) séparé par une distance de 2.19 Å°. La deuxième liaison est une liaison carbone- Hydrogène entre un carbone de Ile523 et l'oxygène du ligand (O<sub>5</sub>) séparé par une distance de 3.07 Å°.

Le complexe est stabilisé par des interactions hydrophobes avec les acides aminés : Leu352, Gly526, Ala527, Val349 et Met522. (**Figure II.6**)

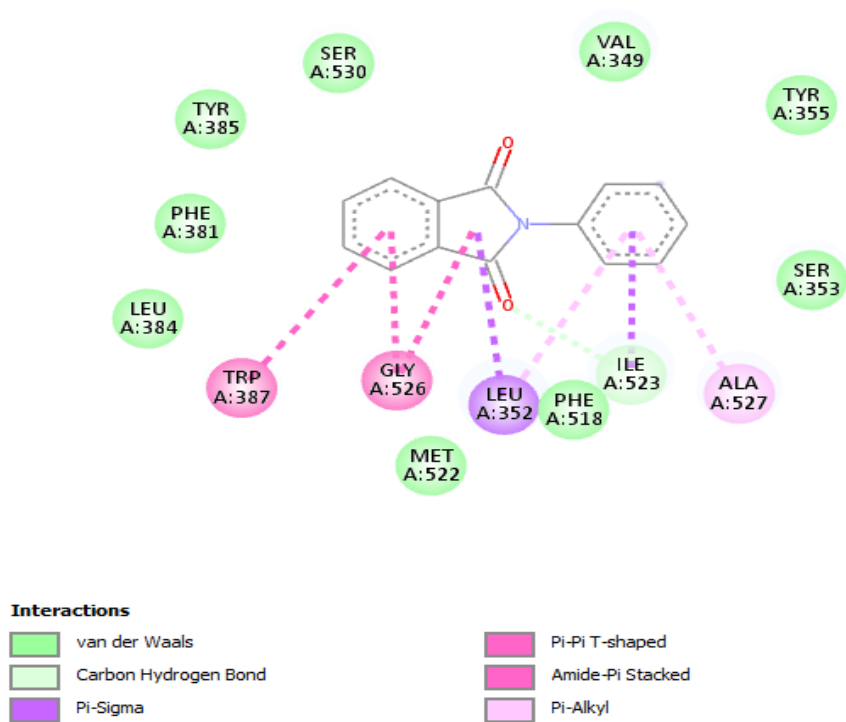


Figure II.5 : Visualisation des interactions de complexe PII-H-COX-1 (structure 3D et 2D).

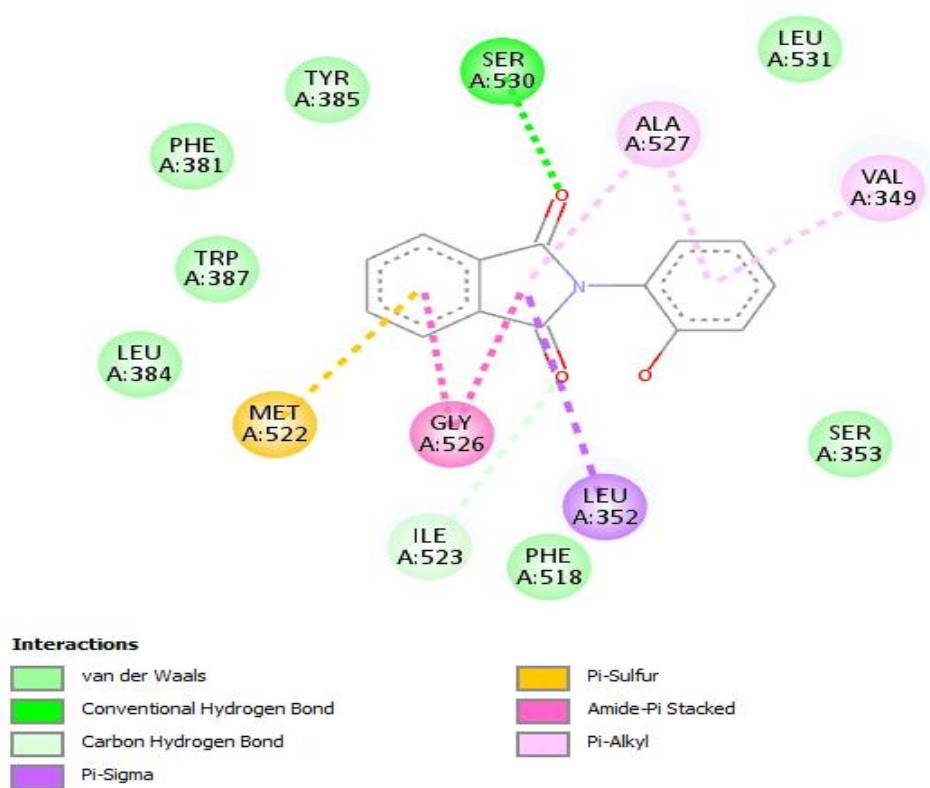
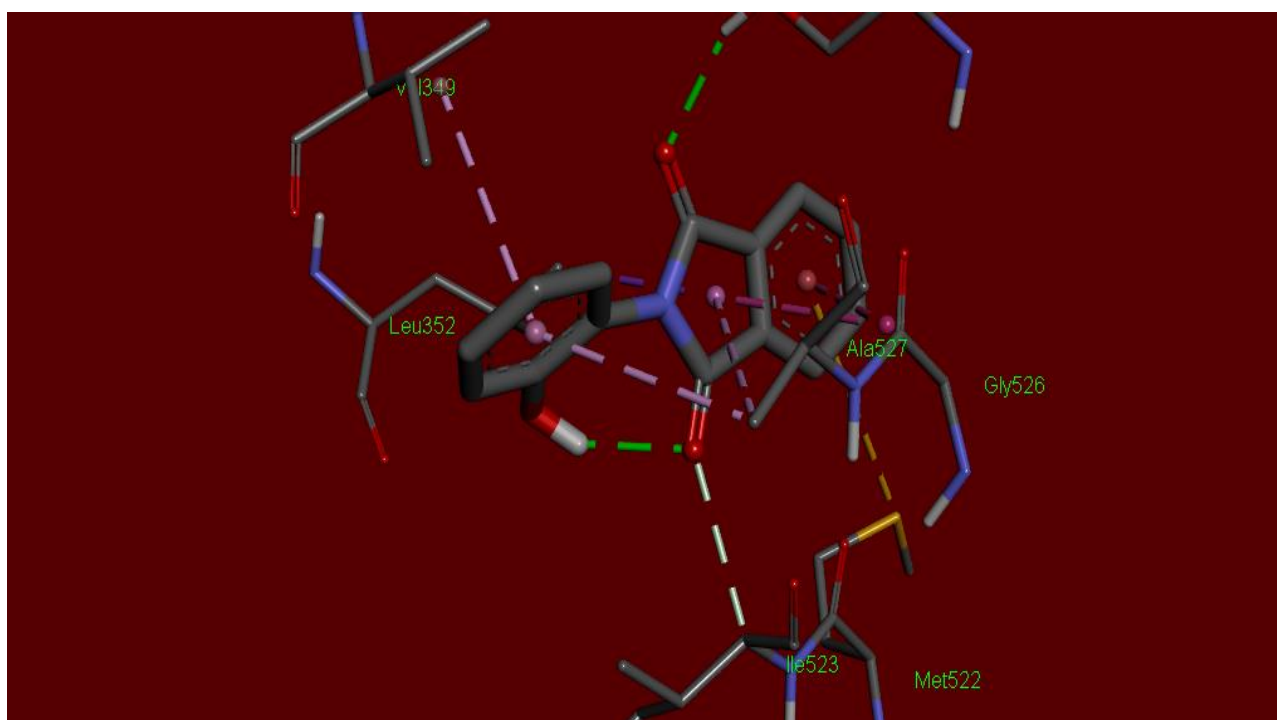


Figure II.6 : Visualisation des interactions de complexe PII-OH-COX-1 (structure 3D et 2D).



### II.8.3.Mode d'Interaction de PII-NH<sub>2</sub> avec COX-1

La substitution de l'atome d'hydrogène par un groupement Amine (NH<sub>2</sub>) conduit à l'abaissement de l'énergie de liaison, elle passe de -7.53 Kcal/mol pour PII-H à -7.80 Kcal/mol dans le cas d'AminoPhenylisoindol-1,3-dione (PII-OH).

Le complexe AminoPhenylisoindol-1,3-dione-COX-1 (PII-NH<sub>2</sub>-COX-1) est assuré par l'établissement de 3 liaisons hydrogènes, dont la première à lieu entre la fonction hydroxyle de l'acide aminé Ser530 et l'oxygène (O<sub>5</sub>) séparé par une distance de 1.92 Å. La deuxième entre l'oxygène de l'acide aminé Ala527 et l'atome d'hydrogène du groupement NH<sub>2</sub> avec une distance de 2.18 Å. La troisième entre l'oxygène du ligand (O<sub>6</sub>) et le carbone du résidu Ile523 avec une distance de 3.21 Å.

Le complexe PII-NH<sub>2</sub>-COX-1 est stabilisé par des interactions hydrophobes avec les mêmes acides aminés dans le cas du complexe PII-OH-COX-1. (**Figure II.7**)

### II.8.4.Mode d'Interaction de PII-CH<sub>3</sub> avec COX-1

La substitution de l'atome d'hydrogène par un groupement méthyle dans le phényl isoindol-1,3-dione potentiellement affecté la stabilité du complexe ligand-COX-1, de sorte que l'énergie de liaison diminue, elle passe de -7.53 Kcal/mol pour PII-H à -8.02 dans le cas de méthylphénylisoindol-1,3-dione (PII-CH<sub>3</sub>).

Lorsque le groupement méthyl est ajouté au ligand, il crée de nouvelles interactions hydrophobes avec des acides aminés Val349 et Leu352 de la protéine. Cela entraîne des interactions hydrophobes favorables entre le groupement méthyl et ces acides aminés, ce qui renforce la stabilité du complexe.

Le complexe est stabilisé par deux liaisons hydrogène, la première entre la fonction hydroxyle de l'acide aminé Ser530 et l'oxygène (O<sub>5</sub>) séparé par une distance de 2.17 Å, et la deuxième entre le carbone du résidu Ile523 et l'oxygène du ligand (O<sub>6</sub>) avec une distance de 3.01 Å. (**Figure II.8**)

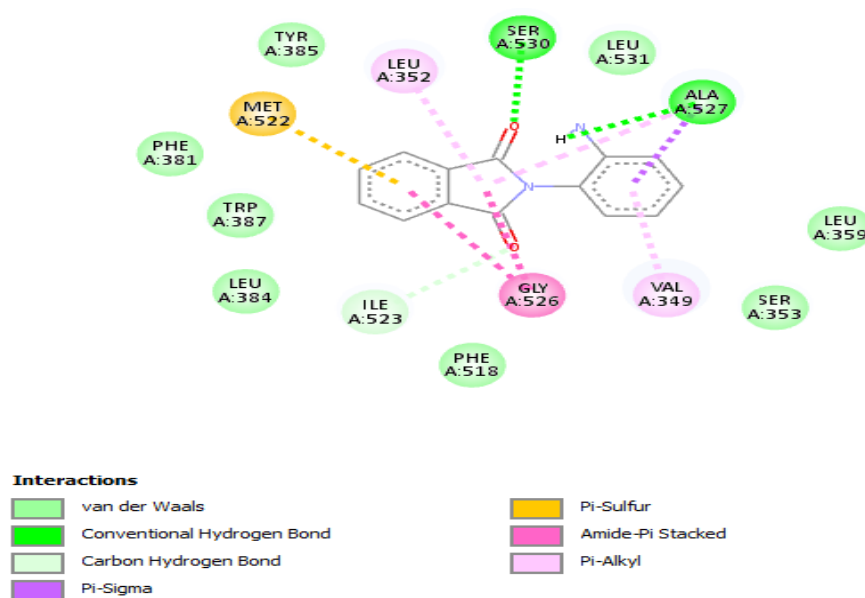
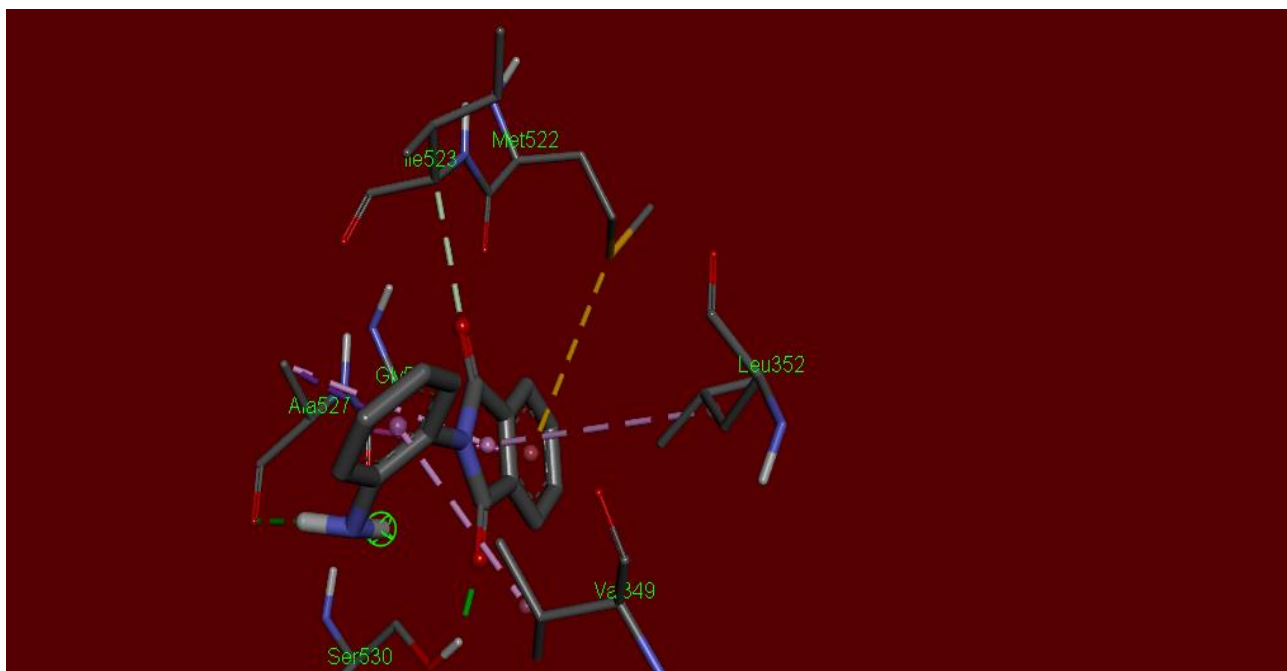


Figure II.7 : Visualisation des interactions de complexe PII-NH<sub>2</sub>-COX-1 (structure 3D et 2D).

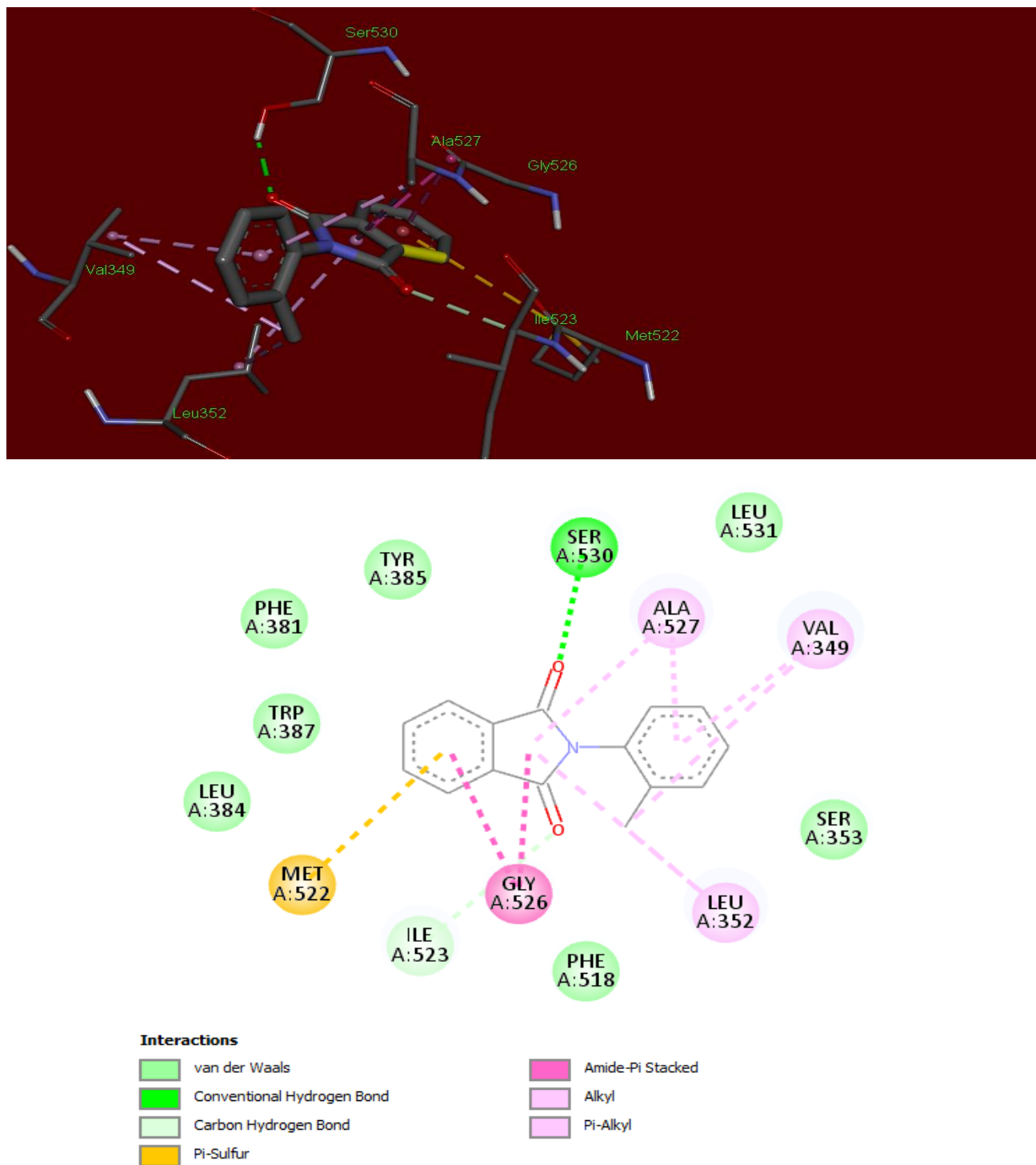


Figure II.8 : Visualisation des interactions de complexe PII-CH3-COX-1 (structure 3D et 2D).

### II.8.5. Interaction PII-CI avec COX-1

Le chlorophénylisoindol-1,3-dione est le meilleur inhibiteur de COX-1 de la liste des molécules étudiées, avec une énergie de liaison la plus faible égal à -8.07 Kcal/mol, Une énergie de liaison plus faible indique une plus grande stabilité du complexe ligand-COX-1, ce qui signifie que le ligand a une forte affinité et une bonne interaction avec la protéine COX-1.

Cette stabilité est assurée par deux liaisons hydrogène, la première entre le carbone de Ile523 et l'oxygène du ligand (carbon hydrogen bond) avec une distance de 2.98 Å, la deuxième entre l'hydrogène du groupement hydroxyle de l'acide aminé Ser530 et l'oxygène du ligand (O<sub>6</sub>) séparé par une distance de 2.25 Å.

Le complexe PII-CI-COX-1 est stabilisé par des interactions hydrophobes avec les mêmes cinq acides aminés telle que Leu352, Gly526, Ala527, Val349 et Met522. (**Figure II.9**)

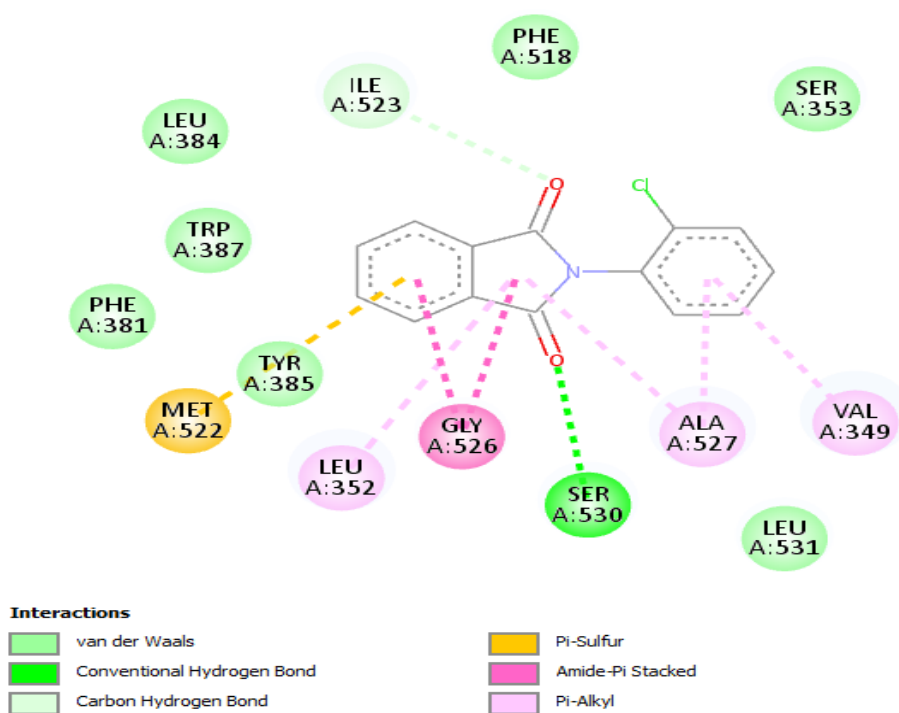
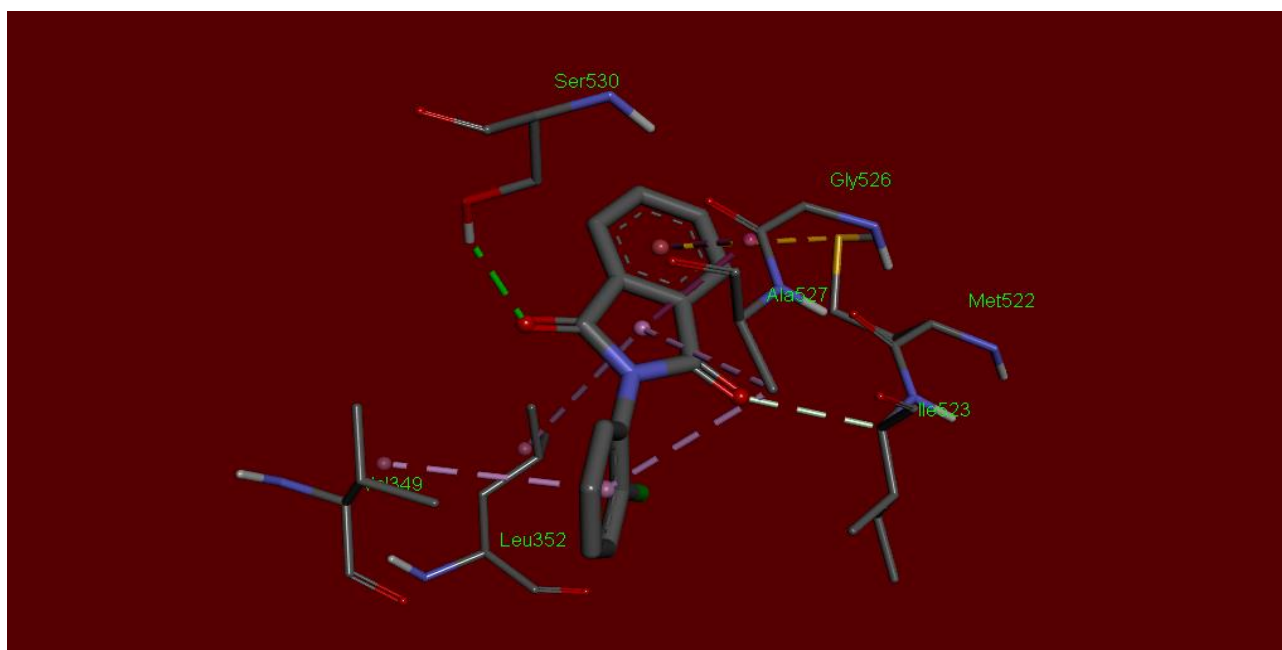


Figure II.9 : Visualisation des interactions de complexe PII-Cl-COX-1 (structure 3D et 2D) .

# Conclusion générale

## Conclusion générale

---

### Conclusion générale

Le travail présenté dans ce mémoire est basé sur la synthèse et l'étude de Docking moléculaire de la phényl-isoindole-1,3-dione et ses dérivés, obtenue à partir de l'orthophénylènediamine (OPD), de l'acide déhydroacétique (DHA) et/ou l'anhydride phtalique.

Un aperçu bibliographique sur la synthèse de l'anhydride phtalique et l'isoindole-1,3-dione a été décrit dans le premier chapitre.

Dans le chapitre 2, nous avons abordé la partie expérimentale et l'identification par la spectroscopie infrarouge des molécules organiques synthétisées.

Le chapitre 3 est consacré aux méthodes de chimie quantique et de Docking moléculaire, réalisées avec AutoDock-Tools et Discovery Studio. Ces méthodes sont utilisées pour prédire et étudier l'interaction entre les protéines et les ligands synthétisés.

Enfin, le chapitre 4 a été réservé à l'étude de l'interaction entre la protéine cyclooxygénase-1 (COX-1) et la phényl-isoindole-1,3-dione et ses dérivés par le Docking moléculaire. Dans ce contexte, nous avons calculé les énergies de liaison et nous avons déterminé la position, l'orientation et la conformation les plus favorables du ligand lorsqu'il est lié à la protéine COX-1.

Les résultats obtenus montrent que :

- ✓ L'énergie de liaison dépend de l'angle de torsion entre les deux cycles de la phényl-isoindole-1,3-dione. L'énergie de liaison diminue lorsque l'angle de torsion augmente, à l'exception du Hydroxyl-phényl-isoindole-1,3-dione.
- ✓ La formation d'une liaison hydrogène intra-ligand diminue la stabilité du complexe, comme c'est le cas avec l'Hydroxyl-phényl-isoindole-1,3-dione.
- ✓ L'ajout d'un groupement alkyle augmente les interactions hydrophobes entre le ligand et les résidus hydrophobes de la protéine. Les interactions hydrophobes sont généralement favorables et peuvent contribuer à la stabilité du complexe.
- ✓ Le ligand chloro-phényl-isoindole-1,3-dione présente la plus faible énergie de liaison parmi les molécules étudiées, avec une valeur de -8,07 kcal/mol. Cela indique une forte affinité et une grande stabilité du complexe ligand-COX-1.

Ces résultats suggèrent que le chlorophénylisindol-1,3-dione peut être un candidat prometteur pour le développement d'inhibiteurs de COX-1 avec une activité pharmacologique élevée. Cependant, il est important de noter que ces résultats doivent être confirmés par des études supplémentaires, telles que des expériences *in vitro* ou *in vivo*, afin d'évaluer l'activité réelle de ce composé en tant qu'inhibiteur de COX-1.



Références

Bibliographiques

## Références bibliographiques

---

- [1] E. Andrade-Jorge, J. R. Bahena-Herrera, J. Garcia-Gamez. Novel synthesis of isoindoline/isoindoline-1,3-dione derivatives under solventless conditions and evaluation with the human D2 receptor. DOI 10.1007/s00044-017-1942-6, 2017.  
Andrade-Jorge, E., Bahena-Herrera, J. R., Garcia-Gamez, J., Padilla-Martínez, I. I., & Trujillo-Ferrara, J. G. (2017). Novel synthesis of isoindoline/isoindoline-1,3-dione derivatives under solventless conditions and evaluation with the human D2 receptor. *Medicinal Chemistry Research*, 26(10), 2420.
- [2] a-American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices / Documentation of TLV's and BEI's. 7th ed. Cincinnati, Ohio: ACGIH, 2001. b-Lewis, R.J., Sr., Hawley's condensed chemical dictionary. 14th ed. New York: John Wiley & Sons, 2001.
- [3] O'Neil, M.J. et al., The Merck Index: an encyclopedia of chemicals, drugs, & biologicals. 15e éd. Cambridge, G.-B. : Royal Society of Chemistry, 2013.
- [4] Lebeu, N., Anhydride phtalique - Procédé « moyenne température », *Techniques de l'ingénieur*, J 6 155, 2001.
- [5] Aidoudi, F., Etude et mise au point de la technique de synthèse de phtalate de dibutyle (DBP) et de dioctyle (DOP), Mémoire Magister, Université de Guelma, Algérie, 2002.  
<http://dspace.univ-guelma.dz:8080/xmlui/handle/123456789/9014>
- [6] Mahmoud, E., Watson, D. A., Lobo, R. F., Renewable production of phthalic anhydride from biomass-derived furan and maleic anhydride, University of Delaware, Newark, Delaware 19716, USA, 2014.
- [7] Wang, J. S., Oxidation of ortho-xylene to phthalic anhydride using a fluidized bed catalysis. Mémoire de master, Université de Missouri, Rolla, USA, 1965.  
[https://scholarsmine.mst.edu/masters\\_theses/6970](https://scholarsmine.mst.edu/masters_theses/6970)
- [8] Hasni, D., Etude physico-chimique des complexes de l'acide phtalique et ces dérivés avec les métaux de transition (Ni, Cu, et Zn), Mémoire de master, Université d'Oran, Algérie, 2015.
- [9] Tan A., Kizilkaya. S., Gunduz, B., Kara, Y., Synthesis and optical properties of some isoindole-1,3-dione compounds: Optical band gap, refractive index and absorbance band edge, *Org. Commun.* 11: 4, 173, 2018.
- [10] Tegegn D. F., Application of Computational Chemistry in Drug Design and Organic Photovoltaics Material Design, *J Phys Chem Biophys*, 12, 3, 2022.

- [11] Christopher J., Cramer, Essentials of computational chemistry: theories and models, John Wiley and Sons, 2004.
- [12] Schrodinger, E., Annalen der Physik, 79, 361, 1926.
- [13] Born, M., Oppenheimer, J. R., Ann. Physik, 84, 457, 1927.
- [14] Gutierrez, F., Etude théorique des états excités de grandes molécules, Thèse de doctorat, Université Paul Sabatier de Toulouse, France, 2002.
- [15] Monasse, B., Chapitre XXVIII : Modélisation moléculaire des matériaux, Matériaux pour l'ingénieur, 228, 2023.
- [16] Boucherite, H., Chikhi, A., Bensegueni, A., Merzoug, A., Hioual, K. S., Mokrani, H., L'amarrage moléculaires : une nouvelle approche pour lutter contre le développement de la tuberculose, Rev. Microbiol. Ind. San et Environn., 7, 2, 133, 2013.
- [17] Tifourak, D., Etude par Docking Moléculaire de l'inhibition des CYP3A4 par le jus de pamplemousse, Mémoire de master, Université de Guelma, Algérie, 2019. <http://dspace.univ-guelma.dz:8080/xmlui/handle/123456789/4540>
- [18] Ziada, S., Prédiction des constantes cinétiques de complexes Protéine-ligand, Thèse de doctorat, Université d'Orléans, France, 2019. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-03853237/document>
- [19] Abookleesh, F., Mosa, F.E.S., Barakat, K., Ullah, A., Assessing Molecular Docking Tools to Guide the Design of Polymeric Materials Formulations: A Case Study of Canola and Soybean Protein. Polymers, 14, 3690, 2022.
- [20] Boittier E. D., Tang Y. Y., Buckley M. E., Schuurs Z. P., Richard D. J., Gandhi N. S., Assessing molecular docking tools to guide targeted drug discovery of CD38 inhibitors. Int J Mol Sci 21(15):5183, 2020.
- [21] Ghadhab, E. T., Soufi, M., Application du Docking moléculaire par SURFLEX Pour la mise en évidence des nouveaux inhibiteurs de la Kinase dépendante de la cycline 2 (CDK2), Mémoire de master, Université de Constantine, 2020.
- [22] Ignasik, M., Bajda M., Guzior, N., Prinz, M., Holzgrabe, U., Malawska, B., Design, synthesis and evaluation of novel 2-(Aminoalkyl)-isoindoline-1,3- dione derivatives as dual-binding site acetylcholinesterase inhibitors. Arch. Pharm., 345, 509, 2012.
- [23] Panek, D., Więckowska, A., Pasięka, A., Godyń, J., Jończyk, J., Bajda, M., Knez, D., Gobec, S., Malawsk, B., Design, synthesis, and biological evaluation of 2-(benzylamino-2-hydroxyalkyl)isoindoline-1,3-diones derivatives as potential disease-modifying multifunctional anti-Alzheimer agents, Molecules, 23, 347, 2018.

- [24] Guzior, N., Bajda, M., Skrok, M., Kurpiewska, K., Lewiński, K., Brus, B., Pišlar, A., Kos, J., Gobec, S., Malawska, B., Development of multifunctional, heterodimeric isoindoline-1,3-dione derivatives as cholinesterase and  $\beta$ -amyloid aggregation inhibitors with neuroprotective properties, *Eur. J. Med. Chem.*, 92, 738, 2015.
- [25] Mobaraki, N., Hemmateenejad, B., Weikl, T.R., Sakhteman, A., On the relationship between docking scores and protein conformational changes in HIV-1 protease, *J. Mol. Graph. Model.* 91, 186, 2019.
- [26] Kitchen, D.B., Decornez, H., Furr, J.R., Bajorath, J., Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications, *Nat. Rev. Drug Discov.*, 3, 935, 2004.
- [27] Gaieb, Z., Liu, S., Gathiaka, S., Chiu, M., Yang, H., Shao, C., Feher, V.A., Walters, W.P., Kuhn, B., Rudolph, M.G., D3R Grand Challenge 2: blind prediction of protein–ligand poses, affinity rankings, and relative binding free energies, *J. Comput. Aided Mol. Des.*, 32, 1, 2018.
- [28] Gathiaka, S., Liu, S., Chiu, M., Yang, H., Stuckey, J. A., Kang, Y. N., Delproposto, J., Kubish, G., Dunbar, J. B., Carlson, H. A., evaluation of protein–ligand pose and affinity predictions, *J. Comput. Aided Mol. Des.* 30, 651, 2016.
- [29] Trott, O., Olson, A.J., AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading, *J. Comput. Chem.*, 31, 455, 2010.
- [30] Dassault Systemes BIOVIA Discovery Studio Modeling Environment, Release 2017 Dassault Systemes, 2016.
- [31] Rimon, G., Sidhu, R.S., Lauver, D.A., Lee, J.Y., Sharma, N.P., Yuan, C., Frieler, R.A., Trievel, R.C., Lucchesi, B.R., Smith, W.L., Coxibs interfere with the action of aspirin by binding tightly to one monomer of cyclooxygenase-1, *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 107, 28, 2010,
- [32] Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., Scalmani, G., Barone, V., Petersson, G. A., Nakatsuji, H., Li, X., Caricato, M., Marenich, A., Bloino, J., Janesko, B. G., Gomperts, R., Mennucci, B., Hratchian, H. P., Ortiz, J. V., Izmaylov, A. F., Sonnenberg, J. L., Williams-Young, D., Ding, F., Lipparini, F., Egidi, F., Goings, J., Peng, B., Petrone, A., Henderson, T., Ranasinghe, D., Zakrzewski, V. G., Gao, J., Rega, N., Zheng, G., Liang, W., Hada, M., Ehara, M., Toyota, K., Fukuda, R., Hasegawa, J., Ishida, M., Nakajima, T., Honda, Y., Kitao, O., Nakai, H., Vreven, T., Throssell, K., Montgomery, J. A., Peralta, J. E., Ogliaro, F., Bearpark, M., Heyd, J. J., Brothers, E., Kudin, K. N., Staroverov, V. N., Keith, T., Kobayashi, R., Normand, J., Raghavachari, K., Rendell, A., Burant, J. C., Iyengar, S. S., Tomasi, J., Cossi, M., Millam, J. M., Klene, M., Adamo, C.,

Cammi, R., Ochterski, J. W., Martin, R. L., Morokuma, K., Farkas, O., Foresman, J. B., Fox, D. J., Gaussian, Inc, Wallingford CT, Gaussian 09, Revision A.02, 2016.

[33] Abdelouahab, C., Abderrahmane, B., Efficiency of Three Protein-Ligand Docking Program. *Journal of Proteomics and Bioinformatics*, 1, 161, 2008.

[34] Vieth, M., Hirst, J.D., Kolinski, A., Brooks, C.L., Assessing energy functions for flexible docking. *Journal of Computational Chemistry*, 19, 1612, 1998.

# *ANNEXE*

## Annexe

1-Liaison hydrogène :

Ligands	Liaison hydrogène		
	Atome de ligand	l'AA	Distance (Å°)
<b>PII-H</b>	O 6	C (ILE 523)	3.14
<b>PII-OH</b>	O 6	C (ILE 523)	3.07
	O 7	H (SER 530)	2.19
<b>PII-NH2</b>	O 6	C (ILE 523)	3.21
	O 7	H (SER 530)	1.92
	H 27	O (ALA 527)	2.18
<b>PII-CH3</b>	O 7	H (SER 530)	2.17
	O 6	C (ILE 523)	3.01
<b>PII-CI</b>	O 7	H (SER 530)	2.25
	O 6	C (ILE 523)	2.98

ligands	interactions	L'AA -----Ligand	Distance	Van-der - waals
<b>PII-H</b>	Pi-Sigma	Leu352----cycle5	5.15	Ser353
		Ile523-----phenyl	3.41	Tyr355
	Pi-Pi	Trp387----phenyl2	5.27	Val349
	Amide-Pi	Gly526-----cycle5	4.01	Ser530
		Gly526----phenyl2	3.84	Tyr385
	Pi-Alkyl	Leu352-----phenyl1	5.15	Phe381
		Ala527-----phenyl1	5.21	Leu384
	Pi-sulfur	Met522----phenyl2	5.54	

<b>PII-OH</b>	Pi-Sigma	Leu352----cycle5	3.97	Ser353 Leu531
	Amide-Pi	Gly526----cycle5	3.61	Tyr385
		Gly526----phenyl2	3.85	Phe381
	Pi-Alkyl	Ala527----cycle5	4.76	Trp387
		Ala527----phenyl1	4.11	Leu384
Val349----phenyl1		4.32	Ile523	
Pi-sulfur	Met522----phenyl2	5.58	Phe518	
<b>PII-NH2</b>	Pi-Sigma	Ala527----phenyl1	3.94	Leu359
	Amide-Pi	Gly526---- phenyl2	3.86	Ser353
		Gly526----cycle5	3.49	Phe518
	Pi-Alkyl	Ala527----cycle5	4.64	Leu523
		Leu352----cycle5	5.39	Leu384
Val349----phenyl1		4.28	Trp387	
Pi-sulfur	Met522----phenyl2	5.75	Phe381 Tyr385 Leu531	
<b>PII-CH3</b>	Amide-Pi	Gly526---- phenyl2	3.83	Ser353
		Gly526----cycle5	3.52	Phe518
	Pi-Alkyl	Ala527----cycle5	4.69	Ile523
		Ala527----phenyl1	4.04	Leu384
		Leu352----cycle5	5.27	Trp387
		Val349----phenyl1	4.37	Phe381
	Alkyl	Val349---CH3	5.31	Tyr385
Leu352----CH3		3.93	Leu531	



	Pi-sulfur	Met522----phenyl2	5.58	
<b>PII-C1</b>	Amide-Pi	Gly526---- phenyl2	3.86	Ser353
		Gly526----cycle5	3.55	Phe518
	Pi-Alkyl	Ala527-----cycle5	4.68	Leu384
		Ala527-----phenyl1	4.04	Trp387
		Leu352-----cycle5	5.29	Phe381
	Val349----phenyl1	4.35	Leu531	



Photo d'appareil infrarouge



photo d'appareil point de fusion

## **Résumé**

La croissance de la demande mondiale de médicaments nécessite la synthèse et le développement de nouvelles molécules d'intérêt pharmacologique sûres et efficaces. Parmi la grande variété de molécules qui présentent un intérêt particulier sont les Isoindole-1,3-Diones en raison de leurs propriétés potentiellement bénéfiques pour le développement de médicaments.

La synthèse de dérivés de l'Isoindole-1,3-Dione peut être réalisée en introduisant des groupes fonctionnels spécifiques ou en effectuant des réactions chimiques spéciales.

Une fois les dérivés synthétisés, des études de docking moléculaire sont menées pour prédire et évaluer leur capacité à se lier à des cibles biologiques spécifiques, telles que des protéines ou des récepteurs. Le docking moléculaire utilise des algorithmes informatiques avancés pour simuler l'interaction entre les molécules et les cibles, ce qui permet d'identifier les interactions clés et de prédire l'affinité et l'efficacité potentielle des dérivés en tant que médicaments.

**Mots clés** : Isoindole-1,3-Diones, docking moléculaire.

## **Abstract**

The growth of global demand for drugs necessitates the synthesis and development of new molecules that are safe and effective for pharmacological purposes. Among the diverse range of molecules, Isoindole-1,3-diones hold particular interest due to their potentially beneficial properties for drug development.

The synthesis of Isoindole-1,3-dione derivatives can be achieved through the introduction of specific functional groups or by conducting specialized chemical reactions.

Following the synthesis of these derivatives, molecular docking studies are carried out to predict and assess their ability to bind to specific biological targets, such as proteins or receptors. Molecular docking employs advanced computer algorithms to simulate the interaction between molecules and targets, facilitating the identification of key interactions and the prediction of the derivatives' potential affinity and efficacy as drugs.

**Keywords**: Isoindole-1,3-diones, Molecular docking.

## ملخص

يتطلب النمو في الطلب العالمي على الادوية تخليق وتطوير جزيئات جديدة ذات أهمية دوائية امنية وفعالة. من بين مجموعة متنوعة من الجزيئات ذات الأهمية الخاصة ايزوندول-1-3-ديون نظرا لخصائصها المفيدة المحتملة لتطوير الادوية.

يمكن تحقيق تركيب مشتقات ايزوندول-1-3-ديون عن طريق ادخال مجموعات وظيفية محددة او عن طريق اجراء تفاعلات كيميائية خاصة.

بمجرد تصنيع المشتقات، يتم اجراء دراسات الالتحام الجزيئي لتنبؤ وتقييم قدراتها على الارتباط بأهداف بيولوجية محددة، مثل البروتينات او المستقبلات. يستخدم الالتحام الجزيئي خوارزميات حاسوبية متقدمة لمحاكاة التفاعل بين الجزيئات والأهداف، مما يساعد على تحديد التفاعلات الرئيسية والتنبؤ بالألفة والفعالية المحتملة للمشتقات كأدوية.

**الكلمات المفتاحية:** ايزوندول-1-3-ديون، الالتحام الجزيئي.