



وزارة البحث العلمي والتعليم العالي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET
DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
جامعة عبد الحميد بن باديس مستغانم
Université Abdelhamid Ibn Badis Mostaganem
كلية العلوم والتكنولوجيا
Faculté des Sciences et de la Technologie
DEPARTEMENT DE GENIE DES PROCÉDES



N° d'ordre : M2...../GPM/2022

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES DE MASTER ACADEMIQUE

Filière : Génie des procédés

Option: Génie des procédés des matériaux

Thème

**Analyse physicochimique et phytopharmaceutique d'un nouvel
insecticide organique**

Présenté par

BENAINOUNA Mohammed El Amine

Soutenu le 18/10/ 2022 devant le jury composé de :

Présidente:	BOUBEGRA Naima	M.C.A	Université de Mostaganem
Examinatrice:	SOLTANE Khadidja	M.A.A	Université de Mostaganem
Encadreur:	CHOUAÏH Abdelkader	Professeur	Université de Mostaganem
Co-encadreur:	BELKAFOUF Nour El Houda	Associée	Université de Mostaganem

Année Universitaire 2021/2022

Remerciement

Ce travail a été réalisé au Laboratoire de Technologie et Propriétés du Solide (LTPS) de l'Université Abdelhamid Ibn Badis de Mostaganem (UMAB), dirigé par Monsieur le Professeur Abdelkader CHOUAÏH. Tout d'abord, je tiens à lui exprimer toute ma gratitude et mes remerciements de m'avoir accueilli au sein de son laboratoire et de m'avoir proposé ce sujet en m'accompagnant tout au long de mon travail.

Je tiens à remercier chaleureusement Mlle Dr. BELKAFOUF Nour El Houda pour avoir co-dirigé très judicieusement ce travail.

Toute ma reconnaissance s'exprime également envers Mlle BOUBEGRA Naima Maître de Conférences A, à l'université de Mostaganem, d'avoir accepté de présider le jury de ma thèse.

Je remercie également Mlle SOLTANE Khadidja, Maître assistant A, à l'Université de Mostaganem, pour l'honneur qu'il m'a fait d'accepter de juger notre travail.

Je tiens à remercier aussi l'ensemble des professeurs qui m'ont enseigné durant tout mon parcours universitaire.

Enfin, les mots les plus simples étant les plus forts, j'adresse toute mon affection à ma famille, et en particulier à ma chère mère symbole de tendresse.

A titre personnel, mes vifs et sincères remerciements vont particulièrement à mes frères et mes sœurs.

تدرس الأطروحة الحالية التوصيف الفيزيائي الكيميائي للمادة الثيازولية المركبة حديثاً ذات الصيغة الكيميائية $C_{19}H_{14}N_2O_4S_2$ ، والمختصرة أيضاً باسم TH2. إنه يركز بشكل خاص على هذه البنية الجزيئية للمواد والأدوار الحاسمة في تحديد الخصائص الجوهرية التي تسمح بتوظيف هذه المادة.

تم استخدام طريقتين تكمليتين ، المنهج التجريبي باستخدام طرق التحليل الفيزيائي الكيميائي والنهج النظري باستخدام طرق ميكانيكا الكم لتوصيف هذه المادة العضوية. من أجل نمذجة الأنظمة الجزيئية التي تشكل مادتنا الثيازولية ، يتم إجراء الحسابات النظرية باستخدام نظرية الكثافة الوظيفية (DFT) أولاً باستخدام برنامج Gaussian 09. بعد ذلك ، يتم إجراء تحليل فيزيائي كيميائي باستخدام القياسات الطيفية (IR) ، NMR ، (UV-Visible) لتحديد بنية وخصائص المادة التي ندرسها. اتفقت نتائج الحسابات والتجارب بشكل عام بشكل جيد. تُستخدم طريقة DFT لمحاكاة المدارات الحدودية الجزيئية (HOMO) و (LUMO) ، واصفات التفاعل ، والشحنات الذرية ، والجهد الكهروستاتيكي الجزيئي (MEP) من أجل العثور على مواقع أكثر تفاعلية للهجوم الكهربائية والنووية. باستخدام الالتحام الجزيئي ، تم تقييم النشاط البيولوجي لـ TH2 ضد إنزيم acetylcholinesterase (AChE). مادة (AChE) لها نشاط مثبط فعال.

Abstract

The current thesis examines the physicochemical characterization of newly synthesized thiazolic material with the chemical formula $C_{19}H_{14}N_2O_4S_2$, also abbreviated as TH2. It places a special emphasis on this material molecular structure and its critical roles in the specification of the intrinsic properties that allow for the functionalization of this material.

Two complementary approaches, the experimental approach using physicochemical analysis methods and the theoretical approach using quantum mechanics methods were used to characterize this organic material. In order to model the molecular systems that make up our thiazolic material, theoretical calculations using the density functional theory (DFT) are first carried out using the Gaussian 09 software. After that, a physicochemical analysis using spectroscopic measurements (IR, NMR, UV-Visible) is done to determine the structure and characteristics of the material we are studying.

The results of the calculations and the experiments generally agreed well. The DFT method is used to simulate molecular boundary orbitals (HOMO and LUMO), reactivity descriptors, atomic charges, and molecular electrostatic potential (MEP) in order to find more reactive sites for electrophilic and nucleophilic attack. Using molecular docking, the biological activity of the TH2 was assessed against the acetylcholinesterase (AChE) enzyme. The TH2 substance has effective inhibitory activity.

Résumé

La thèse actuelle examine la caractérisation physico-chimique du matériau thiazolique nouvellement synthétisé avec la formule chimique $C_{19}H_{14}N_2O_4S_2$, également abrégée en TH2. Il met un accent particulier sur la structure moléculaire de ce matériau et ses rôles critiques dans la spécification des propriétés intrinsèques qui permettent la fonctionnalisation de ce matériau.

Deux approches complémentaires, l'approche expérimentale utilisant des méthodes d'analyses physico-chimiques et l'approche théorique utilisant des méthodes de mécanique quantique ont été utilisées pour caractériser ce matériau organique. Afin de modéliser les systèmes moléculaires qui composent notre matériau thiazolique, des calculs théoriques utilisant la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) sont d'abord effectués à l'aide du logiciel Gaussian 09. Ensuite, une analyse physico-chimique utilisant des mesures spectroscopiques (IR, RMN, UV-Visible) est effectuée pour déterminer la structure et les caractéristiques du matériau que nous étudions.

Les résultats des calculs et des expériences concordent généralement bien. La méthode DFT est utilisée pour simuler les orbitales limites moléculaires (HOMO et LUMO), les descripteurs de réactivité, les charges atomiques et le potentiel électrostatique moléculaire (MEP) afin de trouver des sites plus réactifs pour les attaques électrophiles et nucléophiles. À l'aide de l'amarrage moléculaire, l'activité biologique du TH2 a été évaluée par rapport à l'enzyme acétylcholinestérase (MdAChE). La substance TH2 a une activité inhibitrice efficace.

SOMMAIRE

INTRODUCTION GENERALE.....	2
Références	4
CHAPITRE I : APERÇU SUR L'ACTIVITE PHYTOPHARMACEUTIQUE	6
1 GÉNÉRALITÉS SUR LES PRODUITS PHYTOPHARMACEUTIQUES.....	6
1.1 Les pesticides de synthèse	6
1.2 L'importance des produits phytopharmaceutiques de synthèse.....	7
1.3 Classification des produits phytopharmaceutiques chimiques	8
1.3.1 Fongicides	8
1.3.2 Herbicides.....	8
1.3.3 Insecticides	8
1.3.4 Régulateurs de croissance	8
2 DOCKING MOLÉCULAIRE CHEZ LES INSECTES.....	9
3 CARACTERISTIQUES MOLECULAIRES DES INSECTICIDES	10
Références	11
CHAPITRE II : CARACTERISATION PHYSICOCHIMIQUE PAR LA DFT.	14
1 GENERALITES SUR LA DFT	14
1.1 Principe des calculs DFT	15
1.1.1 Le théorème d'existence de Hohenberg-Koh	15
1.1.2 Le théorème variationnel de Hohenberg-Kohn.....	16
1.1.3 L'énergie, fonctionnelle de la fonction d'onde et de la densité	17
2 APPLICATION DE LA DFT AU SYSTÈME MOLÉCULAIRE.....	18
2.1 L'approximation de la densité locale.....	18
2.2 Approximation du gradient généralisé (GGA) et fonctionnelles hybrides.....	19
2.3 Méthodes DFT et méthodes SCF-CI	20
3 CARACTERISTIQUES PHYSICOCHIMIQUES THEORIQUE.....	21
3.1 Analyse de la population électronique.....	22
3.2 Potentiel électrostatique moléculaire.....	22
3.3 Orbitales moléculaires frontières.....	22
3.4 Indices globaux de réactivité	23
4 CONCLUSION	23
Références	25
CHAPITRE III : PROPRIETES PHYSICOCHIMIQUES DE LA MOLECULE TH2.	27

SOMMAIRE

1	INTRODUCTION:.....	27
2	DESCRIPTION STRUCTURALE MOLECULAIRE.....	28
3	COMPORTEMENT RÉACTIF MOLÉCULAIRE	32
3.1	Analyse de la population électronique.....	32
3.2	Potentiel électrostatique moléculaire.....	35
3.3	Orbitales moléculaires frontières.....	36
3.4	Indices globaux de réactivité	37
4	CONCLUSION	37
	Références	38
	CHAPITRE IV : ACTIVITE INSECTICIDE DE LA MOLECULE TH2.	40
1	INTRODUCTION.....	40
2	PRÉSENTATION DE LA MÉTHODOLOGIE COMPUTATIONNELLE.....	41
2.1	Généralités sur le docking moléculaire	41
2.1.1	L'algorithme de recherche	42
2.1.2	Fonctions de score	42
2.2	Mécanisme du docking dans cette étude et les logiciels utilisés.....	43
3	DOCKING MOLÉCULAIRE DE LA MOLECULE TH2 CONTRE L'ACÉTYLCHOLINESTÉRASE	44
3.1	Activité inhibitrice de la molécule TH2	45
3.2	Interactions intermoléculaires ligand-protéine	46
4	CONCLUSION	50
	Références	52
	CONCLUSION GENERALE	54

LISTE DES FIGURES

Figure 3. 1. Structure moléculaire de TH2 obtenue par la DFT.....	28
Figure 3. 2. Structure moléculaire d'ARNO obtenu par DRX.....	29
Figure 3. 3: Distribution des atomes de la molécule TH2.....	34
Figure 3. 4.Potentiel électrostatique moléculaire de la molécule TH2.	35
Figure 3. 5. Représentation des orbitales moléculaires frontières de la molécule TH2.	36
Figure 4. 1. Illustration schématique de l'amarrage d'un ligand de petite molécule (vert) à une cible protéique (noir) produisant un complexe stable.	41
Figure 4. 2. Interface graphique du logiciel Auto dock Vina.....	43
Figure 4. 3. Interface graphique du logiciel Biovia Discovery Studio.....	44
Figure 4. 4. Représentation des sites actifs sur la protéine MdAChE.....	45
Figure 4. 5 Interactions intermoléculaires, à 2D, reliant la structure TH2 et la protéine MdAChE au niveau de site actif 1.	47
Figure 4. 6. Interactions intermoléculaires, à 2D, reliant la structure TH2 et la protéine MdAChE au niveau de site actif 2.	49
Figure 4. 7. Interactions intermoléculaires, à 2D, reliant la structure TH2 et la protéine MdAChE au niveau de site actif 3.	50

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 3. 1. Les distances intermoléculaires (Å).	30
Tableau 3. 2. Comparaison entre les angles de valence de la molécule TH2 (obtenus par la DFT) et d'ARNO (obtenus par la DRX) (°).....	31
Tableau 3. 3. Charges atomiques de TH2 obtenues par les deux analyses de populations NPA et MPA.	33
Tableau 3. 4. Indices globaux de réactivité.....	37
Tableau 4. 1. les valeurs de l'énergie de liaison et de la constante d'inhibition.	46
Tableau 4. 2. Distances, types et localisation des interactions intermoléculaires formées à partir des résidus de la protéine 1DX4 et la molécule TH2.	48
Tableau 4. 3. Distances, types et localisation des interactions intermoléculaires formées à partir des résidus de la protéine 1DX4 et la molécule TH2.	48
Tableau 4. 4. Distances, types et localisation des interactions intermoléculaires formées à partir des résidus de la protéine 1DX4 et la molécule TH2.	49

LISTE DES ABRÉVIATIONS ET SYMBOLES

DFT	Density functional theory
ARNO	(Z)-5-(4-nitrobenzyliden)-3-N(2-ethoxyphenyl)-2-thioxo-thiazolidin-4-one
B3LYP	Becke 3-paramètres Lee-Yang-Parr
DRXP	Diffraction des Rayons X sur Poudre
FMO	Frontier Molecular Orbital
GGA	Generalized Gradient Approximation
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
MEP	Molecular Electrostatic Potential
MPA	Mulliken Population Analysis
NPA	Natural Population Analysis
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
TH2	3N-ethyl-2N-(2-ethylphenylimino) thiazolidin-4-one
UV	Ultraviolet

Introduction générale

INTRODUCTION GENERALE

Un large éventail d'activités et d'applications a été rendu possible par les nouveaux matériaux thiazoles [2]. Depuis la découverte par Hantzsch du cycle du thiazole en 1887, il a joué un rôle important dans la chimie des hétérocycles [1]. Un large éventail d'activités et d'applications a été marqué par les nouveaux matériaux thiazoles qui ont une fonction biologique cruciale, et peuvent être utilisés comme des inhibiteurs enzymatiques dans le domaine biologique [2].

L'objectif du domaine pluridisciplinaire de l'ingénierie des nouveaux matériaux organiques, qui intègre la physique, la chimie, les mathématiques, la biologie et toutes les sciences techniques, est de créer des matériaux faisant le lien entre la recherche scientifique et l'industrie [2]. Parce que la relation structure-propriété joue un rôle si crucial dans la définition de la fonctionnalité des matériaux d'ingénierie, le développement de nouveaux matériaux fonctionnels est généralement basé sur une compréhension de cette relation [3]. La diffraction des rayons X et les mesures spectroscopiques sont deux des méthodes expérimentales les plus populaires pour déterminer cette relation cruciale [4]. Des calculs computationnels sont fréquemment utilisés pour compléter ces analyses physico-chimiques; cette méthode est maintenant une pierre angulaire des approches contemporaines de la recherche scientifique sur les nouveaux matériaux fonctionnels [2]. Nous avons utilisé le logiciel de modélisation moléculaire Gaussian 09 dans ce travail.

L'objectif principal de ce travail est d'utiliser la modélisation moléculaire pour confirmer la structure du nouveau matériau thiazole TH2. Afin d'appréhender la relation structure-propriété qui sert à décrire le matériau étudié, le deuxième objectif de cette étude est de mettre en évidence la relation entre la structure des molécules composant ce nouveau matériau organique et leurs propriétés physico-chimiques. Ensuite, nous analysons ses propriétés inhibitrices sur l'enzyme acétylcholinestérase à l'aide du logiciel Autodock Vina.

Dans ce contexte, notre travail a consisté à caractériser et modéliser un matériau thiazolique nouvellement synthétisé avec la formule chimique $C_{19}H_{14}O_4N_2S_2$ et l'abréviation TH2, et à analyser ses propriétés inhibitrices vis-à-vis de l'enzyme acétylcholinestérase.

Cette mémoire de fin d'étude est divisée en quatre chapitres en plus d'une introduction générale.

Le premier chapitre sert de base théorique et fournit des informations générales sur l'activité des produits phytopharmaceutiques. Nous définissons les produits phytopharmaceutiques dans la première partie et discutons de leurs différentes variétés. Nous fournissons des exemples de docking moléculaire des insecticides dans la deuxième partie. Et dans la troisième partie, nous démontrons les caractéristiques moléculaires qui distinguent les insecticides.

Quelques idées générales sur la théorie de la fonctionnelle de la densité, ses concepts fondamentaux, ses principes de calcul et ses applications au système moléculaire sont présentées dans le deuxième chapitre.

Afin de relier la structure moléculaire de notre nouveau matériau thiazolique à ses propriétés électroniques, qui servent à fonctionnaliser ce matériau, nous nous intéressons à déterminer leurs propriétés physico-chimiques dans le troisième chapitre. Nous nous appuyons sur les résultats des analyses computationnelles des propriétés moléculaires pour cela.

Dans le chapitre quatre, nous analysons les résultats de docking moléculaire de la molécule 3N-ethyl-2N-(2-ethylphenylimino) thiazolidin-4-one, destinée à être utilisée dans l'inhibition de la protéine acétylcholinestérase disponible dans la banque de données PDB sous le code 1DX4.

Avec une conclusion générale, nous concluons ce travail.

Références

- [1] N. Benhalima, Modélisation de la structure d'un nouveau composé à propriétés optiques non linéaires. Thèse de doctorat. Université de Mostaganem. 2013.
- [2] N.E.H Belkafouf. Analyse structurale et spectroscopique de nouveaux matériaux fonctionnels. Thèse de doctorat. Université de Mostaganem. 2019.
- [3] N-Y. Chau, P-Y. Ho, C-L. Ho, D. Ma, W-Y. Wong, Color-tunable thiazole-based iridium (III) complexes: Synthesis, characterization and their OLED applications, Journal of Organometallic Chemistry. 829 (2017) 92-100.
- [4] A. Djafri, synthèse, étude structurale et propriétés physico-chimiques associées de quelques composés hétérocycliques, Thèse de doctorat, Université de Mostaganem, 2018.

Chapitre I:

Aperçu sur l'activité phytopharmaceutique.

CHAPITRE I : APERÇU SUR L'ACTIVITE PHYTOPHARMACEUTIQUE

1 GÉNÉRALITÉS SUR LES PRODUITS PHYTOPHARMACEUTIQUES

Un produit phytopharmaceutique est une substance naturelle ou synthétique utilisée pour lutter contre les ravageurs et les maladies qui affectent les plantes ou pour se débarrasser des plantes indésirables [5]. Les produits phytopharmaceutiques font partie de la famille des pesticides, qui comprend également les biocides [6] (Figure 1.1). Ces produits améliorent considérablement le rendement des terres arables actuellement disponibles et augmentent l'efficacité de la production alimentaire, la biodiversité dans d'autres endroits est préservée par cette agriculture efficace. L'agriculture inefficace, en revanche, utilise plus de terres naturelles sans l'utilisation de produits phytopharmaceutiques, ce qui est mauvais pour le climat et la variété des espèces [7].

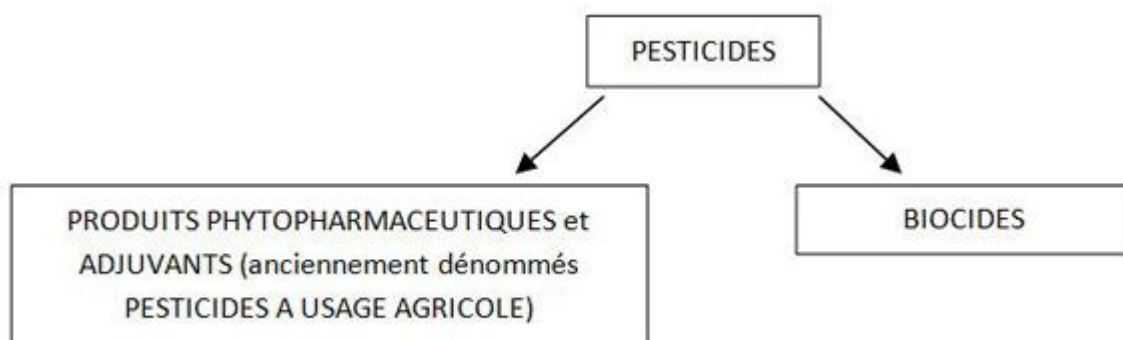


Figure 1. 1. Pesticides: terme regroupant les produits phytopharmaceutiques et adjuvants ainsi que les produits biocides.

1.1 Les pesticides de synthèse

Un pesticide est une substance, ou un mélange de substances, qui est utilisé pour inhiber, détruire ou neutraliser un ravageur, un vecteur de maladie humaine ou animale, une espèce végétale ou animale nuisible ou gênante [10]. Les pesticides synthétiques sont ceux

créés par synthèse. La synthèse est le processus utilisé en chimie pour créer un composé à partir de plusieurs éléments ou pour créer une nouvelle substance à partir de plusieurs composés [5]. Les pesticides de synthèse sont souvent considérés comme "toxiques" par le grand public en raison de leur fabrication "artificielle". Cependant, la toxicité d'une substance n'est pas affectée par le fait qu'un produit phytopharmaceutique a été créé ou non par synthèse [7]. De plus, certaines des substances présentes à l'état naturel peuvent être extrêmement toxiques [1]. A titre d'illustration, le pyrèthre insecticide, homologué en agriculture biologique, est extrait naturellement des fleurs de chrysanthème et tue les abeilles lorsqu'elles entrent en contact direct avec lui. Les ingrédients actifs synthétiques peuvent avoir un effet similaire à celui de la nature. Contrairement aux substances actives issues de la nature, qui imposent des limites, elles peuvent être produites en laboratoire avec les propriétés souhaitées et dans les quantités requises [8].

Les pesticides qui sont fabriqués sont tous synthétiques. Le processus de création d'une nouvelle substance à partir de composés simples ou d'un composé à partir d'un élément est appelé synthèse [12]. Il existe deux groupes distincts:

I.1.1.a. Les pesticides de synthèse identiques à des produits de la nature:

Les phéromones en sont une illustration. Ils servent de messagers chimiques pour la communication entre les membres d'une même espèce d'insecte. Afin d'empêcher la ponte, l'agriculture les utilise pour confondre ou attirer les mâles dans des pièges [9]. Les phéromones vendues dans le commerce sont créées synthétiquement. La structure moléculaire des composés obtenus en laboratoire est identique à celle des substances naturelles.

I.1.1.b. Les pesticides de synthèse non identiques à des produits de la nature:

Ce sont des substances chimiques qui ne sont pas présentes dans la nature [9]. Une illustration serait l'aspirine, qui est produite par synthèse chimique. Malgré le fait que l'aspirine ne se présente pas naturellement sous cette forme, elle est toujours très bénéfique. Personne ne voudrait vivre sans les progrès de la médecine moderne, surtout lorsqu'ils se présentent sous la forme de vaccins ou de drogues synthétiques.

1.2 L'importance des produits phytopharmaceutiques de synthèse

Par rapport aux agents naturels, les substances synthétiques présentent de nombreux avantages, notamment en termes de production et de conservation [7]. Ils ont également un impact plus ciblé et plus précis:

- Il existe des restrictions sur les ingrédients actifs trouvés dans la nature, alors que des substances synthétiques peuvent être créées en laboratoire avec les propriétés souhaitées et dans les quantités souhaitées.
- Les pesticides synthétiques sont généralement plus stables. La lumière et l'oxygène ne les affectent pas autant. Ils adhèrent mieux aux plantes et y restent plus longtemps, leur permettant d'avoir un plus grand impact dans le temps sans avoir besoin d'être appliqués à plusieurs reprises.
- En général, les produits phytosanitaires de synthèse sont plus ciblés et efficaces. Les agriculteurs doivent désormais utiliser des doses beaucoup plus faibles pour obtenir les mêmes résultats.

1.3 Classification des produits phytopharmaceutiques chimiques

1.3.1 Fongicides

Leurs principaux effets sur les champignons sont des dommages à leurs membranes cellulaires ou une perturbation de la production d'énergie cellulaire.

1.3.2 Herbicides

Une classe de pesticides qui éliminent sélectivement ou non sélectivement les mauvaises herbes dans les cultures.

1.3.3 Insecticides

Produits chimiques utilisés pour repousser les insectes. Ils sont classés en fonction de leur structure et de leur mode de fonctionnement. De nombreux insecticides ont des propriétés endotoxiques ou régulatrices de croissance, ou ils peuvent influencer le système nerveux d'un insecte.

1.3.4 Régulateurs de croissance

Les régulateurs de croissance sont utilisés pour modifier les processus physiologiques des plantes sans mettre en danger la santé agronomique de la plante. Ils entraînent fréquemment des modifications de la morphologie et de la structure de la plante.

Ceux-ci incluent, par exemple, des composés qui atténuent la maturation prématurée des fruits ou leur rugosité, empêchent la germination des pommes de terre, etc. Certains d'entre eux sont des raccourcisseurs de paille résistants aux intempéries qui renforcent la culture.

2 DOCKING MOLÉCULAIRE CHEZ LES INSECTES

Plus de la moitié des organismes connus et classés à ce jour sont des invertébrés, dont les insectes. Ce sont des adaptateurs remarquables à une variété d'environnements et de conditions grâce à leur physiologie [17]. En raison de leurs traits distinctifs, les insectes ont un avantage de survie inhabituel [8]. Les insectes contrôlent l'activité de leurs enzymes digestives pour contrecarrer les effets inhibiteurs [17]. Afin de créer des stratégies de contrôle plus efficaces contre les insectes ravageurs, les connaissances acquises grâce à l'étude des propriétés biochimiques et biophysiques de ces enzymes digestives seront utiles [13].

L'évolution de la résistance des insectes à l'action des pesticides a conduit à la découverte de plusieurs insecticides (néonicotinoïdes et organophosphorés) avec de nouvelles cibles dans le système nerveux des insectes [19]. L'acétylcholinestérase a servi de cible à de nombreux insecticides, y compris les organophosphorés et les carbamates, en raison de son rôle dans l'arrêt de la transmission des impulsions chez les insectes [20]. En utilisant la méthode de docking moléculaire, plusieurs études ont évalué le mécanisme d'inhibition de l'acétylcholinestérase et l'efficacité biochimique de nouveaux inhibiteurs nouvellement synthétisés. Les logiciels de docking ont fourni des informations sur les interactions possibles.

De nombreuses études que nous avons prises comme références pour compléter ce travail donnent des résultats positifs sur les interactions entre les inhibiteurs nouvellement synthétisés et l'acétylcholinestérase, nous prenons par exemple la thèse de doctorat: Structure moléculaire de substances organiques et relation avec leur activité biologique [4]; dans cette étude [4], des données de diffraction des rayons X sur monocristal ont été utilisées pour déterminer la structure du 4-((2R)-2-(3,4-dibromophényl)-1-fluorocyclopropyl)-N-(o-tolyl)benzamide (DBFB) à température ambiante. Afin de confirmer le conformère le plus stable de la molécule, une analyse conformationnelle a également été réalisée. La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) a été utilisée pour déterminer les paramètres géométriques dans l'état fondamental au niveau théorique B3LYP/6-31G. (d, p). Afin d'identifier les sites les plus réactifs pour les attaques électrophiles et nucléophiles, les charges atomiques et le potentiel électrostatique moléculaire (MEP) de Mulliken sont calculés. Le docking

moléculaire a été utilisé pour évaluer l'activité biologique de la molécule DBFB contre l'enzyme acétylcholinestérase (MdAChE). il a été constaté que le composé DBFB a de fortes propriétés inhibitrices [4].

3 CARACTERISTIQUES MOLECULAIRES DES INSECTICIDES

Les industries pharmaceutiques et agrochimiques ont récemment accordé une attention croissante à l'identification systématique de nouveaux composés [16]. Le développement de la chimie combinatoire, la synthèse simultanée de nombreux composés et le criblage à haut débit, les tests simultanés de nombreux composés pour la bioactivité, ont facilité la recherche de produits chimiques aux propriétés souhaitables dans un large éventail d'espaces chimiques [15]. Plusieurs fois, des descripteurs moléculaires simples comme le logP, le poids moléculaire ou le nombre d'accepteurs et de donneurs de liaisons hydrogène dans une molécule ont été liés à la biodisponibilité ou à la perméabilité membranaire [17].

Les principaux critères physico-chimiques utilisés pour comparer la similitude des petites molécules organiques avec les insecticides sont: le poids moléculaire (Mw), le coefficient de partage octanol/eau (LogP), le nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène (nHBAcc), le nombre de donneurs de liaisons hydrogène (nHBDon), le nombre de liaisons rotatives (nRotB) et le nombre de liaisons aromatiques (nAromBond) [4]. Ces critères physico-chimiques décrivant l'activité d'un insecticide.

Pour que les propriétés soient "bonnes" pour la biodisponibilité des insecticides, le nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène (nHBAcc) doit être égal ou inférieur à 5, et le nombre de donneur de liaisons hydrogène (nHBDon) ne doit pas dépasser 2. Alors que le nombre de liaisons rotatives (nRotB) et de liaisons aromatiques (nAromBond) ne doit pas dépasser 9 et 14, respectivement. Le poids moléculaire (Mw) doit être inférieur ou égal à 520 g/mol, et le coefficient de partage octanol/eau (LogP) ≤ 4.5 [4].

Références

[1] F. Louat. Etude des effets liés à l'exposition aux insecticides chez un insecte modèle, *Drosophila melanogaster*. Sciences agricoles. Université d'Orléans, 2013. Français. ffNNT : 2013ORLE2062ff. fftel-01058781f.

[2] L. Chedik. Prédiction in silico de l'absorption intestinale et de la pénétration cérébrale des pesticides chez l'homme. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. ffdumas-01812006f

[3] S. Bouchagra. Modélisation des interactions protéine-petites molécules: étude de la relation structure. fonction dans le cas des lipases. Thèse de doctorat. Université Badji Mokhtar- Annaba. 2018.

[4] Y. Benelehadj Djelloul. Structure moléculaire de substances organiques et relation avec leur activité biologique. Thèse de doctorat. Université de Mostaganem. 2021.

[5] J. Deravel, F. Krier, P. Jacques. Les biopesticides, compléments et alternatives aux produits phytosanitaires chimiques (synthèse bibliographique). Université Lille 1, Sciences et Technologies (USTL). Polytech'Lille/IUT A. Laboratoire des Procédés Biologiques, Génie Enzymatique et Microbien (ProBioGEM). UPRES-EA 1026. F-59655 Villeneuve d'Ascq Cedex (France). 2013.

[6] Directive 2009/128/CE du Parlement européen et du Conseil du 21 octobre 2009 instaurant un cadre d'action communautaire pour parvenir à une utilisation des pesticides compatible avec le développement durable.

[7] K. MA (1997). *Pesticide Profiles: Toxicity, Environmental Impact, and Fate* (1st ed.). Boca Raton: CRC. ISBN 978-1566701907. OCLC 35262311.

[8] H. Daly, JT. Doyen, AH. Purcell (1998). "Chapter 14". *Introduction to insect biology and diversity* (2nd ed.). Oxford: Oxford University Press. pp. 279–300. ISBN 978-0195100334. OCLC 37211384. 2021.

[9] G. Samuel; Markell; Tylka, L. Gregory; Anderson, J. Edwin.; V. Esse, H. Peter (2020-08-25). "Developing Public–Private Partnerships in Plant Pathology Extension: Case Studies and Opportunities in the United States". *Annual Review of Phytopathology*. Annual Reviews. 58 (1): 161–180. doi:10.1146/annurev-phyto-030320-041359. ISSN 0066-4286. PMID 32543952. S2CID 219726913. 2020.

[10] R. AIS & H. Ouamrane. Enquête sur l'utilisation des produits destinés à la protection phytosanitaires des céréales dans la wilaya de Bouira. Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme master. Université Akli Mohand Oulhadj – Bouira. 2018.

[11] F. Bettiche¹, O. Grünberger², W. Chaïb, H. Mancer, K. Bengouga, M. Belhamra. Origins of pesticide residues in agricultural soils in Biskra (South-East Algeria): survey vs. detection. Research Paper. *Journal Algérien des Régions Arides (JARA)*. Published: December 2019.

[12] M. Rahatfoul; M. Cherif Idriss. Utilisation et risques des pesticides dans les périmètres de mise en valeur de la wilaya d'Adrar: cas de la région d'Aougrout. Mémoire de fin d'étude

en vue de l'obtention du diplôme du Master académique..Université Ahmed Draia – Adrar-2019.

[13] J. Chen-Yang, F. Wang, H. Ge-Fei, and Y. Guang-Fu. InsectiPAD: A Web Tool Dedicated to Exploring Physicochemical Properties and Evaluating Insecticide-Likeness of Small Molecules. International Joint Research Center for Intelligent Biosensor Technology and Health, Central China Normal University, Wuhan 430079, China. 2019.

[14] V. Kirill. Sukhoverkov, G. Maxime. Corral, J. Leroux, J. Haywood, Ph. Johnen, Trevor Newton, Keith A. Stubbs¹, Joshua S. Mylne. Refining physico-chemical rules for herbicides using an antimalarial library. The University of Western Australia, 1 School of Molecular Sciences & 2 The ARC Centre of Excellence in Plant Energy Biology, 35 Stirling Highway, Crawley, Perth 6009, Australia, 3 BASF SE, Speyerer Straße 2, 67117 Limburgerhof, Germany. 2021.

[15] M. Karlgren and A. Christel; S. Bergström, Chapter 1: How Physicochemical Properties of Drugs Affect Their Metabolism and Clearance, in *New Horizons in Predictive Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, pp. 1-26 DOI: 10.1039/9781782622376-00001.eISBN: 978-1-78262-237-6. 2015.

[16] S. Avram, F- Timofei, S. Borota. Quantitative estimation of pesticide-likeness for agrochemical discovery. *J Cheminform* 6, 42 (2014). <https://doi.org/10.1186/s13321-014-0042-6>.

[17] C. ALipinski, F. Lombardo, Beryl, W. Dominy, J. Feeney. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. Central Research Division, Pfizer Inc., Groton, CT 06340, USA. 2001.

[18] A. Jayant Bhide. Molecular Characterisation of Insect Amylases and Plant Amylase Inhibitors. Biochemical sciences division csir-national chemical laboratory Pune-411008, India August 2016. 10BB11J26109.

[19] Z. Zeng, Y. Yan, B. Wang, N. Liu & H. Xu. Discovery and identification of O, O-diethyl O-(4-(5-phenyl-4, 5-dihydroisoxazol-3-yl) phenyl) phosphorothioate (XP-1408) as a novel mode of action of organophosphorus insecticides. *Sci. Rep.* 7, 2017.

[20] T. Omolara, O. Adeleke, S. Ikiriko, J. Ogunkua, G. Olorunfemi Akinyemi, D E Rotimi, J-R Oche, A. Emmanuel Adegboyega. Biochemical evaluation and molecular docking assessment of *Cymbopogon citratus* as a natural source of acetylcholine esterase (AChE)-targeting insecticides, *Biochemistry and Biophysics Reports*, Volume 28, 2021, 101175, ISSN 2405-5808.

Chapitre II:
Caractérisation physicochimique par la DFT.

CHAPITRE II : CARACTERISATION PHYSICOCHIMIQUE PAR LA DFT.

1 GENERALITES SUR LA DFT

La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) est l'une des approches les plus largement utilisées dans les calculs quantiques de la structure électronique de la matière à la fois en physique de la matière condensée et en chimie quantique au début du XXI^e siècle [2]. La DFT dérive du modèle établi à la fin des années 1920 par Llewellyn Thomas et Enrico Fermi, sur lequel est fondée la technique actuelle [1].

Les calculs DFT en science computationnelle des matériaux permettent de prédire le comportement des matériaux sur la base des principes de la mécanique quantique, sans avoir besoin de quantités d'ordre supérieur telles que les propriétés fondamentales des matériaux. La structure électronique d'un système est analysée à l'aide d'un potentiel agissant sur ses électrons dans les techniques DFT modernes [8]. Ce potentiel est construit à partir de la somme de potentiels externes V_{ext} , qui sont entièrement contrôlés par la structure et la composition élémentaire du système, et d'un potentiel effectif V_{eff} , qui représente les interactions inter-électroniques. Un problème pour une supercellule représentative d'un matériau à n électrons, par exemple, peut être analysé comme une série d'équations de type Schrödinger à n un électron, souvent appelées équations de Kohn – Sham [7].

Le traitement d'une fonction d'onde pour un système à plusieurs électrons ne devrait-il pas être plus simple ? Pourquoi ne pouvons-nous pas utiliser une observable physique pour déterminer l'énergie (et peut-être d'autres propriétés) d'une molécule au lieu d'une fonction d'onde, qui a des unités plutôt étranges de densité de probabilité à la demi-puissance [4]. L'hamiltonien n'est déterminé que par les emplacements et les numéros atomiques des noyaux, ainsi que par la quantité totale d'électrons. La dépendance au nombre total d'électrons suggère instantanément que la densité électronique serait une observable physique utile

puisque, lorsqu'elle est intégrée sur tout l'espace, elle donne le nombre total d'électrons : $N = \int \rho(r) dr$.

Parce que les noyaux sont pratiquement des charges ponctuelles, leurs positions sont corrélées aux maxima locaux de densité électronique, qui sont également des points de rebroussement. Pour chaque noyau A, où la densité électronique est le plus grand r_A .

$$\left. \frac{\partial \bar{\rho}(r_A)}{\partial r_A} \right|_{r_A=0} = -2Z_A \rho(r_A)$$

Z – le numéro atomique de A.

r_A – la distance radiale de A.

ρ - la densité électronique moyenne sphérique.

Étant donné une densité connue, on peut construire un opérateur hamiltonien, résoudre l'équation de Schrödinger et calculer les fonctions d'onde et les valeurs propres d'énergie: Toutes les informations dont nous avons besoin sont contenues dans la densité [4].

1.1 Principe des calculs DFT

1.1.1 Le théorème d'existence de Hohenberg-Koh

Le premier théorème peut être énoncé comme suit: La densité électronique détermine le potentiel externe [1].

Les électrons interagissent entre eux et avec un potentiel externe, selon la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) [5]. Le potentiel externe dans un gaz d'électrons homogène est la charge positive uniformément répartie, tandis que le potentiel externe dans une molécule est l'attraction vers les noyaux. Il suffit de démontrer que la densité détermine l'opérateur hamiltonien pour créer une dépendance énergie-densité. De plus, puisque l'intégration de la densité donne la quantité d'électrons, nous devons déterminer le potentiel externe (les charges et les positions des noyaux). Selon le théorème de Hohenberg-Kohn, l'opérateur hamiltonien (et donc l'énergie) peut être uniquement dérivé de la densité de l'état fondamental [5].

Supposons que deux potentiels externes alternatifs peuvent tous deux être cohérents avec la même densité d'état fondamental ρ_0 . Nous désignerons ces deux potentiels par V_a et V_b , et les opérateurs hamiltoniens associés par H_a et H_b . Chaque hamiltonien sera connecté à

une fonction d'onde de l'état fondamental Ψ_0 et à sa valeur propre correspondante E_0 . Selon le théorème variationnel de la théorie MO, la valeur d'espérance de l'hamiltonien a sur la fonction d'onde b doit être supérieure à l'énergie de l'état fondamental de a :

$$E_{0,a} < \langle \Psi_{0,b} | H_a | \Psi_{0,b} \rangle$$

Nous pouvons réécrire cette expression sous la forme :

$$E_{0,a} < \langle \Psi_{0,b} | H_a - H_b + H_b | \Psi_{0,b} \rangle < \langle \Psi_{0,b} | H_a - H_b | \Psi_{0,b} \rangle + \langle \Psi_{0,b} | H_b | \Psi_{0,b} \rangle < \langle \Psi_{0,b} | v_a - v_b | \Psi_{0,b} \rangle + E_{0,b}$$

Comme les potentiels V sont des opérateurs à un électron, l'intégrale peut être exprimée en termes de densité d'état fondamental :

$$E_{0,a} < \int [v_a(r) - v_b(r)] \rho_0(r) dr + E_{0,b}$$

Si on intervertit a et b, on peut aussi écrire :

$$E_{0,b} < \int [v_b(r) - v_a(r)] \rho_0(r) dr + E_{0,a}$$

En additionnant les deux inégalités, on obtient :

$$\begin{aligned} E_{0,a} + E_{0,b} &< \int [v_a(r) - v_b(r)] \rho_0(r) dr + \int [v_b(r) - v_a(r)] \rho_0(r) dr + E_{0,b} + E_{0,a} \\ &< \int [v_a(r) - v_b(r) + v_b(r) - v_a(r)] \rho_0(r) dr + E_{0,b} + E_{0,a} < E_{0,a} + E_{0,b} \end{aligned}$$

Nous nous retrouvons avec un résultat impossible, ce qui implique que notre hypothèse initiale était erronée. En conséquence, la densité de l'état fondamental doit déterminer le potentiel externe et, par extension, l'hamiltonien et, par extension, la fonction d'onde. L'hamiltonien définit non seulement la fonction d'onde de l'état fondamental, mais également toutes les fonctions d'onde de l'état excité- la densité encode une quantité massive d'informations [3].

1.1.2 Le théorème variationnel de Hohenberg-Kohn

Le théorème d'existence ne nous dit pas comment prévoir la densité du système. Dans un second théorème, Hohenberg et Kohn ont démontré que, comme dans la théorie MO, la densité obéit au principe variationnel [6].

Supposons que nous ayons une densité de candidats bien comportés, N, qui s'intègre au nombre correct d'électrons. Le premier théorème stipule que cette densité détermine une fonction d'onde candidate et un hamiltonien dans cette circonstance. La valeur d'espérance énergétique peut alors être calculée :

$$\langle \Psi_{cand} | H_{cand} | \Psi_{cand} \rangle = E_{cand} \geq E_0$$

Donc, en théorie, nous pouvons continuer à essayer différentes densités, et celles qui ont une énergie plus faible sont plus proches d'être vraies. Cependant, à ce stade, nous n'avons aucune prescription pour sélectionner rationnellement des candidats de densité améliorés, et deuxièmement, parce que la motivation pour DFT était d'éviter de résoudre l'équation de Schrödinger, calculer l'énergie comme valeur d'espérance de l'hamiltonien n'est pas une avancée - nous savons déjà comment faire ça [6].

Le défi découle de la nature du fonctionnel. Nous savons qu'en théorie, nous pouvons trouver l'hamiltonien, la fonction d'onde, et donc l'énergie à partir de la densité, mais nous ne savons pas comment faire. Ce que nous voulons vraiment, c'est pouvoir calculer l'énergie directement à partir de la densité [5].

1.1.3 L'énergie, fonctionnelle de la fonction d'onde et de la densité

Une variable x fonction f associe un scalaire $y = f(x)$ à tout scalaire x . Une fonctionnelle relie toute fonction f à un scalaire $x = F[f]$. Une fonctionnelle de f est, par exemple, une intégrale définie de $f(x)$.

L'énergie apparaît en fonction de la fonction d'onde Φ et est normalisée comme suit:

$$E[\Phi] = \langle \Phi | \hat{H} | \Phi \rangle$$

Les théorèmes de Kohn, Sham et Hohenberg définissent les faits suivants:

La donnée de la densité électronique totale d'un système à l'état fondamental (x, y, z) à chaque position détermine tous ses attributs visibles.

De ce fait, l'énergie, en particulier, est une densité fonctionnelle:

$$E = F[\rho]$$

-Cet état fondamental a la propriété que $\rho(x, y, z)$ réduit l'énergie. C'est l'équivalent en densité du théorème de variation pour les fonctions d'onde.

Calculer l'énergie à partir de la densité est a priori intéressant puisqu'on passe d'une fonction Φ à $3n$ variables d'espace à une fonction ρ à 3 variables. Le problème est que nous ne savons essentiellement rien sur F autre que le fait qu'il doit exister [1].

2 APPLICATION DE LA DFT AU SYSTÈME MOLÉCULAIRE

Il existe de nombreuses approximations de la fonctionnalité de la corrélation d'échange; ils sont caractérisés en gaussien par un groupe de lettres, dont la première identifie la technique de calcul de l'échange et la seconde la méthode de la corrélation [7].

2.1 L'approximation de la densité locale

Le terme approximation de la densité locale (LDA) a été initialement utilisé pour désigner toute théorie fonctionnelle de la densité dans laquelle la valeur de ϵ_{xc} à une position r pouvait être dérivée uniquement de la valeur de ρ à cet endroit, c'est-à-dire la valeur «locale» de ρ [7].

Aucune dérivation analytique de la densité d'énergie de corrélation, même pour le "simple" gaz d'électrons uniforme, n'a été démontrée. Ceperley et Alder (1980) ont utilisé des techniques quantiques de Monte Carlo pour calculer l'énergie totale des gaz d'électrons à différentes densités avec une précision numérique très élevée [8]. Ils ont pu déterminer l'énergie de corrélation dans ces systèmes en soustrayant l'échange analytique pour chaque scénario [7].

Plus tard, Vosko, Wilk et Nusair (1980) ont conçu des fonctionnelles locales de la densité pour répondre à ces résultats :

$$\epsilon_c^i(r_s) = \frac{A}{2} \left\{ \ln \frac{r_s}{r_s + b\sqrt{r_s} + c} + \frac{2b}{\sqrt{4c - b^2}} \tan^{-1} \left(\frac{\sqrt{4c - b^2}}{2\sqrt{r_s} + b} \right) - \frac{bx_0}{x_0^2 + bx_0 + c} \left[\ln \left[\frac{(\sqrt{r_s} - x_0)^2}{r_s + b\sqrt{r_s} + c} \right] + \frac{2(b + 2x_0)}{\sqrt{4c - b^2}} \tan^{-1} \left(\frac{\sqrt{4c - b^2}}{2\sqrt{r_s} + b} \right) \right] \right\}$$

Dans ce contexte, r_s est appelé rayon effectif - exactement un électron serait contenu dans la sphère formée par ce rayon si la densité de cette sphère était constante partout :

$$r_s(\rho) = \left(\frac{3}{4\pi\rho(r)} \right)^{1/3}$$

Pour $I = 0$ et $I = 1$, différents ensembles de constantes empiriques A , x_0 , b et c sont employés. SVWN fait référence aux calculs LDA (également appelés LSDA - approximation de la densité de spin locale) qui utilisent une combinaison d'échange de Slater et d'expression d'énergie de corrélation VWN [2].

Il est évident que la fonction d'énergie de corrélation dans un système vraiment général peut être complexe. Parce qu'ils utilisent des constantes et des formes fonctionnelles optimisées de manière empirique, la plupart des algorithmes DFT contemporains sont semi-empiriques. La solution analytique des intégrales à l'aide de la fonctionnelle de corrélation VWN est extrêmement improbable [2].

Les processus d'un calcul LSDA sont pour la plupart similaires à ceux d'un calcul HF. Suite à la sélection de la géométrie moléculaire, les intégrales de chevauchement, ainsi que les intégrales d'énergie cinétique et d'attraction nucléaire, sont calculées. Nous devons deviner une densité de départ pour évaluer les intégrales suivantes, et cette densité peut être générée comme une matrice équivalente à la matrice de densité utilisée dans la théorie HF. Nous pouvons construire V_{xc} et évaluer les intégrales restantes dans chaque membre de la matrice KS en utilisant notre densité de conjecture. Après ce point, les systèmes KS et HF SCF sont presque identiques. Une fois que le SCF a atteint la convergence, l'énergie est calculée en plaçant la densité finale dans :

$$E[\rho(r)] = T_{ni}[\rho(r)] + V_{ne}[\rho(r)] + V_{ee}[\rho(r)] + \Delta T[\rho(r)] + \Delta V_{ee}[\rho(r)]$$

Cela contraste avec la théorie HF, qui considère l'énergie comme la valeur d'endurance de l'opérateur hamiltonien agissant sur le déterminant HF Slater [1].

2.2 Approximation du gradient généralisé (GGA) et fonctionnelles hybrides

Comment représenter la fonctionnelle d'échange-corrélation ? Nous commençons par appliquer l'approximation LSDA à une molécule. Invoquer le gaz d'électrons uniforme comme source des expressions d'énergie n'implique pas que la densité électronique de la molécule soit constante dans tout l'espace. Au lieu de cela, on suppose que la densité d'énergie de corrélation d'échange de la molécule à chaque endroit de l'espace est la même que pour un gaz homogène avec la même densité que cette position [7].

La densité électronique dans un système moléculaire n'est souvent pas uniforme, de sorte que la technique LDA aura des limites. Une technique pour augmenter le potentiel de corrélation consiste à le faire dépendre du gradient de la densité plutôt que de la valeur locale de la densité - DFT «non locale» ou DFT «corrigée par le gradient» - l'approximation généralisée

du gradient (GGA). La majorité des fonctionnelles corrigées du gradient sont construites en ajoutant un terme de correction à la fonctionnelle LDA:

$$\varepsilon_{x/c}^{GGA}[\rho(r)] = \varepsilon_{x/c}^{LDA}[\rho(r)] + \Delta\varepsilon_{x/c} \left[\frac{|\nabla\rho(r)|}{\rho^{4/3}(r)} \right]$$

Becke (1988), 'B', est la fonctionnelle d'échange GGA la plus souvent utilisée. Il présente un comportement asymptotique précis pour la densité d'énergie sur une large plage et comprend un seul paramètre empirique, dont la valeur est optimisée en s'adaptant aux énergies d'échange précisément connues des six atomes de gaz rares He-Rn. Des fonctionnelles d'échange GGA alternatives ont également été conçues, bien que la plupart d'entre elles aient trouvé une utilisation minimale dans la littérature plus large par rapport à B, à l'exception, très probablement, de la fonctionnelle d'échange PW (Burke, Perdew et Wang 1998) [3].

P86 (Perdew 1986), PW91 (Perdew et Wang 1992, Perdew et al. 1992) et B95 sont des corrections de la densité d'énergie de corrélation par rapport à sa valeur LDA (Becke 1996). La fonctionnelle P86 a un paramètre empirique qui a été ajusté pour l'atome de néon. Il n'y a pas de paramètres empiriques dans les fonctionnelles PW91 et B95. La fonction de corrélation la plus importante, LYP, ne corrige sans doute pas l'expression LDA mais calcule à la place l'énergie de corrélation complète (Lee, Yang et Parr 1988). Il a quatre paramètres empiriques qui sont ajustés à l'atome d'hélium. Dans un système à un électron, LYP est la seule fonctionnelle qui donne une annulation exacte de l'erreur d'auto-interaction [2].

2.3 Méthodes DFT et méthodes SCF-CI

Le succès des techniques DFT a été énorme. Leur qualité est généralement considérée comme comparable au MP2, mais à un coût un peu plus élevé que le HF. L'approche B3LYP, en particulier, s'est révélée extrêmement efficace dans une variété de systèmes organiques et inorganiques. Cependant, contrairement aux techniques HF et "post HF", elles présentent un certain nombre de défauts [4].

i) Parce que nous avons affaire à un hamiltonien exact, nous savons, au moins en théorie, ce qu'il faut faire en HF-SCF-CI pour tendre vers l'énergie exacte : augmenter la base et le nombre de configurations pour améliorer la fonction d'onde. Ce n'est pas le cas avec les techniques DFT liées par l'approximation fonctionnelle de corrélation d'échange. Bien que les

performances augmentent avec la taille de la base de données (généralement, mais pas toujours), elles atteignent leur limite plus tôt que les techniques HF-CI.

ii) Du fait de l'approximation sur la fonctionnelle EXC et, pour les méthodes hybrides, du choix des paramètres empiriques, l'énergie "absolue" en DFT n'a plus le caractère critère qu'elle avait dans les méthodes variationnelles classiques. Selon la fonctionnelle utilisée, l'énergie "absolue" peut varier sensiblement. En conséquence, l'énergie de H pourrait être inférieure à sa valeur actuelle de -0,5 UA.

iii) Le fait que des paramètres empiriques aient été spécifiés pour une grandeur physique donnée ne garantit pas qu'ils fonctionneront de manière similaire lors du calcul d'autres grandeurs. Les nombreuses fonctionnalités et options de mixage fournies par des applications telles que Gaussian peuvent être déroutantes pour l'utilisateur. Bien que B3LYP soit rarement inadéquat, il faut souvent revoir la littérature ou s'appuyer sur des essais et des erreurs pour trouver la meilleure solution à un problème donné.

iv) Du fait des approximations sur la fonctionnelle et du fait que la fonction d'essai est un déterminant unique issu d'un calcul, les systèmes non monodéterminants sont mal traités par la DFT, malgré le fait que la corrélation soit censée être prise en compte. HF. La solution UHF avec guess=mix (rupture de symétrie) est toujours possible, par exemple, pour le calcul biradical, avec les mêmes risques que la solution HF.

3 CARACTERISTIQUES PHYSICOCHIMIQUES THEORIQUE

La caractérisation des matériaux pour déterminer ses propriétés physiques et chimiques est très importante, elle nous permet de connaître les propriétés électroniques et structurales du matériau étudié [8]. La technique de la théorie fonctionnelle de la densité (DFT) est l'une des méthodes efficaces et précises pour déterminer ces propriétés. Cette méthode vise à résoudre l'équation de Schrödinger à l'aide de moyens théoriques (programmes informatiques tels que Gauss view) et de la physique en partant de la mécanique classique jusqu'à la mécanique quantique [8].

Parmi les propriétés physico-chimiques qui peuvent être théoriquement déterminées à l'aide de la technique de la théorie de la fonctionnelle de la densité, nous mentionnons les suivantes:

3.1 Analyse de la population électronique

Une approche systématique pour extraire le maximum de connaissances à partir de ces données est devenue souhaitable car les fonctions d'onde LCAO MO (orbite moléculaire LCAO) de haute qualité pour les molécules deviennent de plus en plus disponibles. Ici, une analyse quantitative de la population électronique est présentée en termes de divisions en "populations atomiques brutes" partielles et totales ou en "populations atomiques nettes" partielles et totales ainsi qu'en "populations superposées"[7]. Les électrons sont presque parfaitement répartis entre les différents AO (orbitales atomiques) des différents atomes de la molécule grâce aux "populations atomiques brutes". Ces chiffres fournissent une estimation précise de la quantité de promotion (de 2s à 2p, par exemple) dans chaque atome ainsi que la charge brute Q sur chaque atome, si les liaisons sont polaires [8].

3.2 Potentiel électrostatique moléculaire

En ce qui concerne le comportement réactif, les potentiels électrostatiques moléculaires calculés ont été utilisés le plus fréquemment. Les maxima locaux de surface des régions les plus électrostatiquement positives de chaque molécule, en particulier, interagiraient favorablement avec les régions nucléophiles de l'autre molécule [7]. Les potentiels électrostatiques moléculaires ont été largement utilisés en biochimie et en pharmacologie pour identifier des modèles distinctifs de potentiels positifs et négatifs qui favorisent ou inhibent des types particuliers d'activités biologiques. Il est bien connu que le potentiel électrostatique calculé sur une surface moléculaire peut être utilisé pour comprendre et prédire le comportement réactif d'une molécule. Les caractéristiques fondamentales des potentiels électrostatiques atomiques et moléculaires sont dérivées de l'équation de Schrödinger [5].

3.3 Orbitales moléculaires frontières

Sur la base des caractéristiques des réactifs, la théorie des orbitales moléculaires frontières (FMO) fait des prédictions sur les réactivités relatives. Il est fréquemment exprimé en termes de théorie des perturbations, où le changement d'énergie estimé dans l'étape initiale d'une réaction est extrapolé à l'état de transition. Pour une réaction qui a deux modes de

réaction potentiels. On suppose que le mode de réaction avec le changement d'énergie initial le plus faible aura également l'énergie d'activation la plus faible [8].

3.4 Indices globaux de réactivité

Les descripteurs de réactivité globale (électronégativité (χ), potentiel électronique (μ), dureté globale (η), mollesse globale (S) et électrophilicité (ω) sont utilisés pour prédire la propension d'un système moléculaire à la réactivité globale. Ces facteurs permettent d'identifier le comportement électronique d'un système moléculaire dans une réaction chimique: le potentiel électronique indique la propension d'une molécule à empêcher ses électrons de s'éloigner les uns des autres, la dureté globale indique la résistance d'une molécule au transfert de porteurs de charge, la douceur globale indique la capacité d'une molécule à retenir une charge acquise, et l'électrophilicité indique la capacité d'une molécule à absorber une charge électronique [7].

4 CONCLUSION

La théorie de la fonctionnelle de la densité nous permet de calculer l'énergie de l'état fondamental dans des modèles réalistes de matériaux en vrac et de leurs surfaces d'une manière relativement efficace et impartiale [6]. La fiabilité de tels calculs est déterminée par l'établissement d'approximations pour la fonctionnelle d'énergie de corrélation d'échange. Avec l'introduction de la dépendance aux gradients de densité locaux, aux mesures de densité semi-locales et aux fonctionnelles d'échange non locales, des améliorations significatives de la qualité des fonctionnelles de corrélation d'échange ont été réalisées ces dernières années [1].

L'approximation de la densité locale est une approximation très simple et remarquablement fiable pour la structure, les modules élastiques et la stabilité de phase relative de nombreux matériaux, mais elle est moins précise pour les énergies de liaison et les détails de surface d'énergie éloignés des géométries d'équilibre - par exemple, les états de transition. Les énergies de liaison dans la famille GGA sont réduites à 20 kcal/mol d'erreurs moyennes et à 3-7 % d'erreurs relatives, tandis que les fonctionnelles méta-GGA et d'échange hybride sont réduites à 3-5 kcal/mol et 2-3 %, respectivement. Ceci est proche de la précision nécessaire pour les modèles de prédiction des propriétés thermochimiques. Les fonctionnelles

GGA, méta-GGA et hybrides conservent et améliorent l'excellente description des longueurs de liaison de la LDA, avec des erreurs moyennes de l'ordre de 1 à 2 milli-Angström. Les modules élastiques et les fréquences vibratoires peuvent être reproduits à moins de 10 % en utilisant ces fonctionnelles [6].

Les fonctions hautement paramétrées et adaptées aux attributs des systèmes moléculaires ont tendance à fonctionner légèrement mieux que les fonctions légèrement paramétrées pour les molécules, mais fonctionnent assez mal dans les simulations sur des matériaux périodiques [8].

Références

- [1] G. Parr, Robert et W. Yang, Density Functional Theory of Atoms and Molecules, Oxford University Press, 1989, 350 p. (ISBN 0-19-509276-7) (en) Norman H. March, Electron Density.
- [2] Elsevier Science & Technology. Theory of Atoms and Molecules, Book, 1997, 339 p. (ISBN 0-12-470525-1).
- [3] R. O. Jones, « Density functional theory: Its origins, rise to prominence, and future », Reviews of Modern Physics, 25 août 2015 (DOI 10.1103/RevModPhys.87.897)
- [4] F.L Hirshfeld. Bonded-atom fragments for describing molecular charge densities. Theoretica Chimica Acta 44, (1977), 129.
- [5] Y-P, Tong. Zheng. S-L., Journal of Molecular Structure 841(2007) 34-40
- [6] Breakdowns of the total charge into overlap and “net” atomic populations have been in use for some time, e.g., R. S. Mulliken, Phys. Rev. 41, 66 (1932); Google Scholar R. S. Mulliken, J. Chem. Phys. 3, 573 (1935), Eqs. (38), (39), (42). Google Scholar Scitation.
- [7] Y. Benelhadj Djelloul. Structure moléculaire de substances organiques et relation avec leur activité biologique. Thèse de doctorat. Université de Mostaganem. 2021.
- [8] N.E.H Belkafouf. Analyse structurale et spectroscopique de nouveaux matériaux fonctionnels. Thèse de doctorat. Université de Mostaganem. 2019.

Chapitre III:
Propriétés physicochimiques de la molécule TH2

CHAPITRE III : PROPRIETES PHYSICOCHIMIQUES DE LA MOLECULE TH2.

1 INTRODUCTION:

La théorie fonctionnelle de la densité (DFT) est une méthode de modélisation de la mécanique quantique computationnelle utilisée en physique, en chimie et en science des matériaux pour examiner la structure électronique (ou structure nucléaire) des systèmes à plusieurs corps, en particulier les atomes et les molécules. L'état fondamental de cette structure prédomine. Cette théorie stipule que les propriétés d'un système à plusieurs électrons peuvent être déterminées par des fonctionnelles ou des fonctions d'une autre fonction. Dans le contexte de la DFT, ce sont des fonctionnelles de la densité électronique spatialement dépendante. La DFT est l'une des méthodes les plus populaires et les plus adaptables disponibles dans les domaines de la physique de la matière condensée, de la physique computationnelle et de la chimie computationnelle [3].

Pour caractériser et fonctionnaliser les matériaux organiques nouvellement synthétisés, l'analyse computationnelle des nouvelles structures organiques a été utilisée pour identifier un certain nombre de caractéristiques moléculaires. Les caractéristiques moléculaires du matériau TH2 seront couvertes dans cette section. Le logiciel de modélisation moléculaire au niveau du Laboratoire de technologie et propriétés du solide (LTPS) de l'Université de Mostaganem, Gaussian 09, a été utilisé pour analyser théoriquement le composé organique étudiés à l'aide d'une méthode informatique. Ce programme informatique est un code de mécanique quantique. La théorie quantique a été utilisée pour optimiser les géométries moléculaires de notre composé.

Pour l'optimisation de nos structures moléculaires organiques, la méthodologie de calcul théorique suivante a été utilisée:

- À l'aide de l'interface utilisateur graphique Gauss View, nous faisons conception de la géométrie moléculaire initiale (la structure moléculaire sur laquelle le calcul sera effectué).
- Sélection du type et de la méthodologie de calcul : l'optimisation moléculaire de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) a été utilisée pour analyser la composition structurale de notre composé à l'état d'équilibre (état fondamental).

Une analyse de fréquence sera effectuée une fois l'optimisation moléculaire terminée. Les principaux objectifs du calcul de fréquence de cette étape sont de déterminer si la conformation moléculaire résultant de l'optimisation est compatible avec le minimum global sur la surface d'énergie potentielle et de déterminer si la géométrie moléculaire résultant de l'optimisation est compatible avec la structure moléculaire idéale.

2 DESCRIPTION STRUCTURALE MOLECULAIRE

La géométrie moléculaire raffinée du composé TH2 est numérotée dans la figure.3.1 ci-dessous :

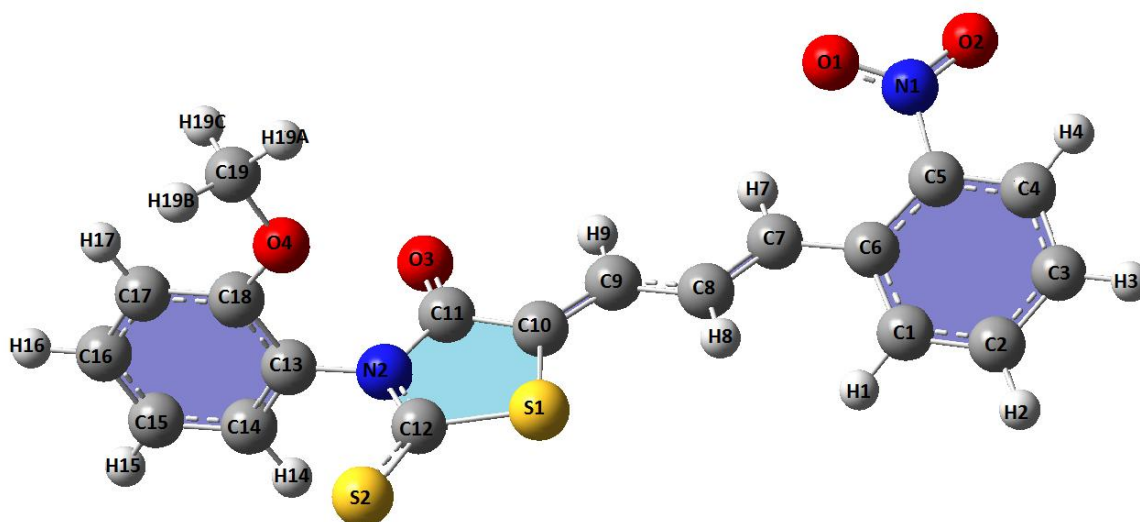


Figure 3. 1. Structure moléculaire de TH2 obtenue par la DFT.

Si on compare la formule chimique du composé ARNO ($C_{18}H_{14}N_2O_4S_2$), avec la formule chimique du composé TH2 ($C_{19}H_{14}N_2O_4S_2$), on remarquera qu'il y a une différence de nombre d'atomes de carbone entre les deux composés, car le composé TH2 contient 19

atomes de carbone, tandis que le composé ARNO contient 18 atomes de carbone. À l'exception de la différence susmentionnée, les deux composés sont exactement les mêmes en termes de nombre et de type d'atomes.

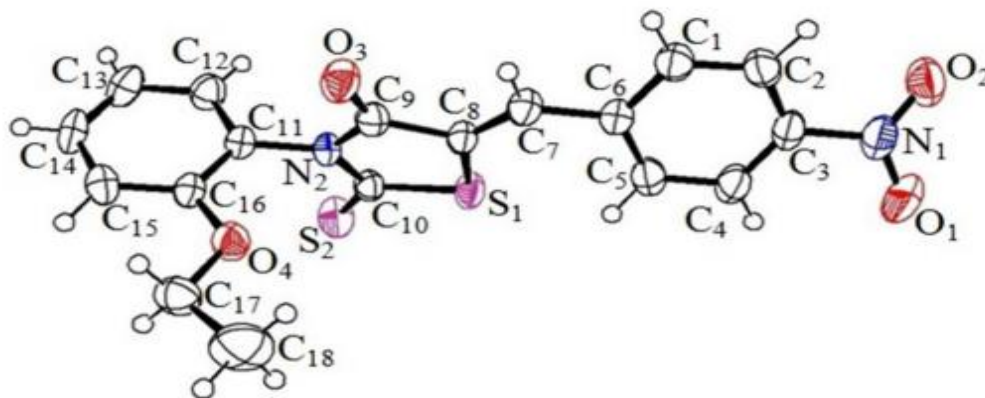


Figure 3. 2. Structure moléculaire d'ARNO obtenu par DRX.

La molécule TH2 est composée de 3 cycles organiques: un groupement nitrobenzène attaché à l'atome C7. Le deuxième groupement methoxyphenyle est lié au cycle thiazole et à l'atome d'oxygène O4. La molécule TH2 contient également: 14 atomes d'hydrogène non polaires, 15 carbones aromatiques et 32 liaisons chimiques, dont trois sont rotatives.

En comparant ces valeurs à celles d'ARNO obtenues par diffraction des rayons X, nous discuterons de certains paramètres géométriques définissant cette structure moléculaire de la molécule TH2 qui ont été déterminés par la DFT. Les tableaux 1 et 2 fournissent des détails sur les distances interatomiques et les valeurs d'angles de valence.

Les résultats de la DFT présentés dans le tableau III.1 montrent que la plus petite longueur de liaison dans la molécule TH2, est la longueur de la liaison entre les deux atomes N1- O2, qui est de 1,223 Å, suivie de la liaison O1- N1 d'une longueur de 1,225 Å, et par conséquent, les deux liaisons (doubles) mentionnées sont les plus fortes selon les résultats de la DFT. En ce qui concerne les résultats DRX pour le composé ARNO, les deux liaisons O1- N1 et N1- O2 restent les plus courtes, avec une légère différence dans les valeurs, où la longueur de liaison N1- O2 est de 1,227 Å et la longueur de liaison O1- N1 est égale à 1,223 Å.

Tableau 3. 1. Les distances interatomiques (Å).

Atome 1	Atome 2	DFT (TH2)	DRX (ARNO)
O2	N1	1.22324	1.227
N1	O1	1.22527	1.223
N1	C5	1.48134	-
C5	C6	1.41189	1.390
C6	C1	1.40845	1.392
C1	C2	1.38703	1.383
C2	C3	1.39460	1.382
C3	C4	1.38708	1.379
C4	C5	1.39196	1.394
C6	C7	1.46458	1.472
C7	C8	1.35167	-
C8	C9	1.43508	-
C9	C10	1.35149	-
C10	C11	1.48283	1.494
C10	S1	1.76418	1.753
S1	C12	1.74802	1.753
C12	N2	1.37664	1.384
C12	S2	1.64119	1.626
N2	C11	1.41590	1.398
N2	C13	1.43576	1.439
C13	C14	1.38549	1.373
C14	C15	1.39300	1.390
C15	C16	1.39017	1.378
C16	C17	1.39439	1.380
C17	C18	1.39653	1.399
C18	C13	1.40477	1.404
C18	O4	1.35510	1.364
O4	C19	1.42369	1.447

Quant à la liaison interatomique la plus longue dans les deux molécules TH2 et ARNO, les résultats de DRX et DFT sont cohérents, car la liaison entre les atomes C10 et S1 est la plus longue pour les deux molécules citées malgré la différence de méthode d'analyse, avec une très légère différence dans les valeurs (C10-S1= 1.764 Å pour la molécule TH2 ; et 1.753 Å pour ARNO). Nous concluons donc que la liaison C10-S1 contenu dans le cycle thiazole est la liaison interatomique la plus faible.

La valeur moyenne des distances C-C dans le nitrobenzène est d'environ 1,396 Å, cette valeur n'a pas beaucoup changé pour le methoxyphenyle, où elle est 1,393 Å. Les distances correspondant à une double liaison sont C7-C8 [1.351 Å], C8-C9 [1.435 Å], C9-C10 [1.351 Å], S2-C12 [1.748 Å] et O3-C11 [1.206 Å]. Ces résultats sont très cohérents avec les résultats de la molécule ARNO obtenus par DRX.

CHAPITRE III : Propriétés physicochimiques de la molécule TH2

Tableau 3. 2. Comparaison entre les angles de valence de la molécule TH2 (obtenus par la DFT) et d'ARNO (obtenus par la DRX) (°).

Atomes	DFT (TH2)	DRX (ARNO)
O1-N1-O2	124.480	124.2
O2-N1-C5	117.303	-
O1-N1-C5	118.208	-
N1-C5-C6	121.817	-
N1-C5-C4	115.670	-
C6-C5-C4	122.493	121.6
C5-C4-C3	119.895	118
C4-C3-C2	119.299	122.1
C2-C1-C6	122.210	121.4
C1-C6-C5	115.766	118.2
C3-C2-C1	120.315	118.6
C6-C7-C8	124.695	-
C7-C8-C9	122.533	-
C8-C9-C10	126.178	-
C9-C10-C11	121.625	-
S1-C10-C9	128.059	128.5
C10-C11-O3	126.550	127.2
O3-C11-N2	123.774	122.8
N2-C12-S2	127.831	128
S1-C12-S2	122.316	121.91
C10-C11-N2	109.674	110
C11-C10-S1	110.316	109.47
C11-N2-C12	117.605	117.1
C10-S1-C12	92.528	93.12
N2-C12-S1	109.852	110.13
C11-N2-C13	119.957	120.8
N2-C13-C14	120.530	120.9
N2-C13-C18	118.461	117.7
C13-C18-O4	115.980	115.9
C18-O4-C19	118.647	118
C18-C13-C14	120.992	121.4
C17-C18-C13	118.737	118.4
C16-C17-C18	119.879	119.6
C15-C16-C17	121.063	121.4
C13-C14-C15	120.101	119.5
C14-C15-C16	119.227	119.7

A partir des résultats de l'analyse structurale (DFT) de la molécule TH2, les angles de valence formés par les différents atomes de carbones C-C-C des cycles benzéniques varient autour de la valeur moyenne de 119.99° . Il n'y a presque pas de changements dans la valeur moyenne des angles par rapport aux résultats d'analyse par DRX de la molécule ARNO (120°). Dans cette comparaison, les angles de liaison des atomes d'hydrogène n'ont pas été pris en compte.

Concernant le cycle thiazole, les valeurs des angles de Valence pour les molécules ARNO et TH2 sont très proches, où la plus grande différence d'angles entre les résultats de DRX et DFT est de $0,84^\circ$ [C10-S1-C12].

3 COMPORTEMENT RÉACTIF MOLÉCULAIRE

3.1 Analyse de la population électronique

Les atomes d'une molécule portent des charges partielles, qui sont importantes en chimie car elles peuvent être utilisées pour étudier la polarité moléculaire, la réactivité chimique, modéliser les interactions intermoléculaires et suggérer les sites nucléophiles ou électrophiles [5].

Il existe différentes méthodes pour estimer les valeurs des charges. Lors de l'exécution de tout calcul quantochimique, les charges dites Mulliken sont automatiquement fournies. Bien qu'il s'agisse de la méthode la plus ancienne de description des charges, ce type de charge est assez grossier et n'est utilisé que par souci de simplicité.

L'approche d'analyse de population naturelle NBO, qui est principalement utilisée lors d'une étude préliminaire de réactivité chimique, offre une meilleure estimation et une analyse plus approfondie des charges partielles. En utilisant cette méthode, les charges partielles sont évaluées à l'aide d'un calcul de population électronique [4].

En ce qui concerne le composé TH2, que nous allons étudier, nous avons obtenu les données du tableau ci-dessous, qui représentent les valeurs de charges atomiques obtenues par les analyses populationnelles à l'aide du programme Gaussian.

CHAPITRE III : Propriétés physicochimiques de la molécule TH2

Tableau 3. 3. Charges atomiques de TH2 obtenues par les deux analyses de populations NPA et MPA.

Atomes	NPA	MPA	Atomes	NPA	MPA
C1	-0.17221	-0,073393	O4	-0.52207	-0,35006
C2	-0.16585	-0,065127	N1	0.51319	0,14511
C3	-0.18631	-0,09033	N2	-0.48690	-0,439044
C4	-0.17643	-0,036315	S1	0.36532	0,300815
C5	0.08499	0,112339	S2	-0.04124	-0,087752
C6	-0.05686	-0,011927	H1	0.21153	0,109151
C7	-0.13458	-0,019321	H2	0.21087	0,111332
C8	-0.20276	-0,112088	H3	0.21248	0,112493
C9	-0.16080	0,012822	H4	0.23830	0,139433
C10	-0.25725	-0,404058	H7	0.22370	0,126828
C11	0.68477	0,541606	H8	0.19840	0,11595
C12	-0.08918	-0,098525	H9	0.23146	0,135239
C13	0.10285	0,047117	H14	0.21487	0,094678
C14	0.34782	0,25688	H15	0.21178	0,110334
C15	-0.28384	-0,126974	H16	0.20363	0,099044
C16	-0.16341	-0,073817	H17	0.20681	0,09748
C17	-0.22047	-0,10305	H19A	0.18925	0,135253
C18	-0.16096	0,016548	H19B	0.16770	0,117506
C19	-0.19482	-0,134865	H19C	0.16800	0,118118
O1	-0.38038	-0,264384			
O2	-0.37814	-0,255643			
O3	-0.55326	-0,309404			

La molécule TH2 est composée de 41 atomes et 206 électrons. Concernant la concordance des valeurs des charges atomiques obtenues grâce aux deux analyses populationnelles MPA et NPA, ces valeurs suivaient généralement une tendance similaire, à l'exception des atomes C9 et C18, là où les résultats de NPA ont montré que ces atomes portent des charges négatives de -0,16096 pour C18 et de -0,16080 pour C9, alors que le résultat de MPA a montré que les même atomes portent des charges positives de 0,016548 pour C18 et de 0,012822 pour C9.

La plus grande valeur positive des charges atomiques obtenues par la NPA dans la molécule TH2, est celle de l'atome C11 (0.68477). Alors que la plus grande valeur négative des charges atomiques obtenues par la NPA est de -0.55326, on a obtenue cette valeur au

niveau de l'atome O3. Concernant la MPA, la plus grande valeur positive obtenue est celle de l'atome C11 (0,541606), où cet atome est lié à l'atome O3 qui est chargé négativement. Nous concluons que l'atome C11 est l'atome le plus électropositif de cette molécule. L'atome N2 C'est l'atome le plus électronégatif puisque sa valeur de charge partielle est la plus grande valeur négative (-0,439044) dans la molécule TH2.

La distribution des atomes de la molécule TH2 est représentée sur la figure 3.3.

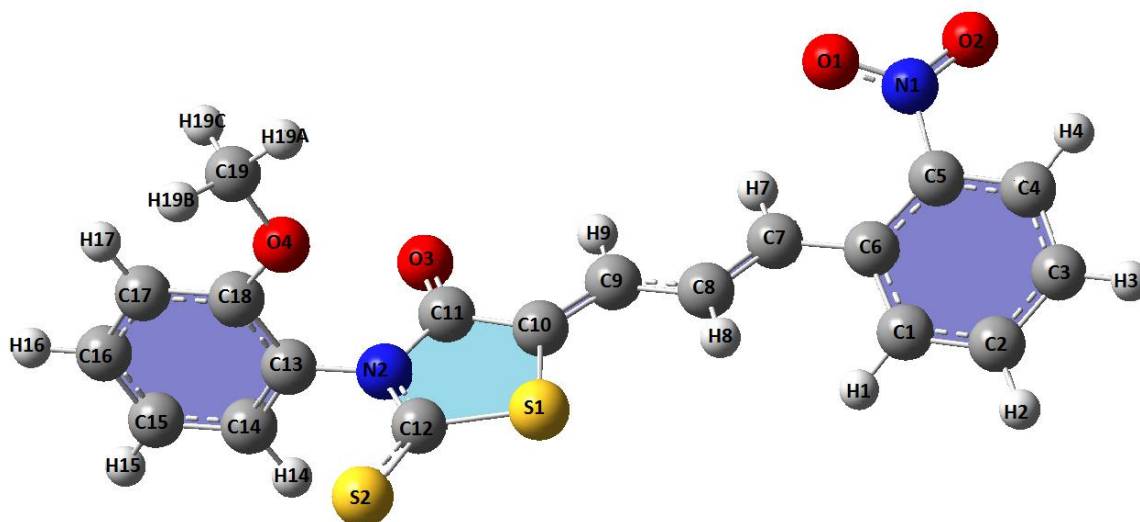


Figure 3. 3: Distribution des atomes de la molécule TH2.

Tous les atomes d'hydrogène qui composent la molécule TH2 ont une charge positive, tandis que les atomes de carbone sont majoritairement chargés négativement à l'exception des atomes suivants: C5, C9, C11, C13, C14, C18. Pour ce qui est des les quarts atomes d'oxygène de la molécule TH2 sont tous chargés négativement, l'atome d'azote N1 est attaché à deux atomes d'oxygène, il sera donc chargé positivement, alors que le deuxième atome d'azote N2 relié aux trois atomes de carbone est chargé négativement. Le premier atome de soufre S1, à son tour, porte une charge positive, tandis que le second atome de soufre S2 porte une charge négative. On remarque qu'un même type d'atome peut être chargé négativement et l'autre chargé positivement, et cela selon l'endroit où ils se trouvent au sein de cette structure moléculaire [7].

3.2 Potentiel électrostatique moléculaire

Des couleurs ont été utilisées pour représenter le potentiel électrostatique de la structure moléculaire TH2, la limite inférieure étant de -0,103 et la limite supérieure étant de 0,103. La figure 3.4 représente le graphique représentant le potentiel électrostatique moléculaire (MEP) de cette structure.

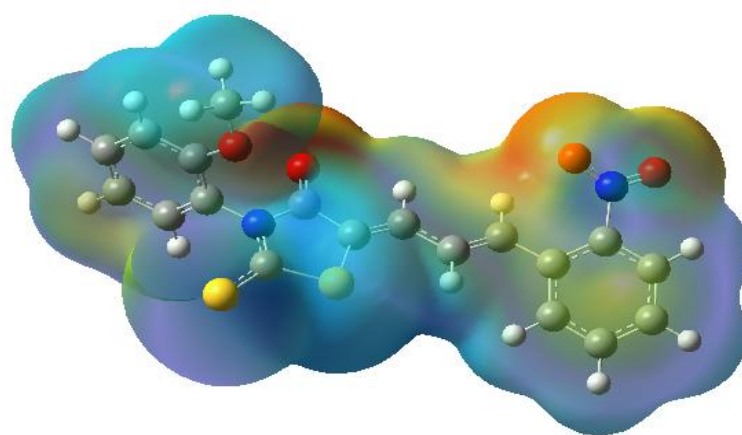


Figure 3. 4.Potentiel électrostatique moléculaire de la molécule TH2.

Les deux couleurs rouge et jaune dans la figure-2 nous montrent les régions de la molécule qui ont une polarisation négative, ce qui signifie que la densité électronique ici est la plus élevée et que les valeurs de potentiel électrique sont les plus petites, et donc ces régions sont des sites électrophiles. Ces régions entourent les atomes O3, O1, O4, O2 et S2. On remarque que la couleur rouge est sombre autour de l'atome O3, c'est là où on enregistre la densité électronique la plus élevée dans la molécule TH2.

La couleur bleue indique les régions moléculaires polarisées positivement, que l'on trouve presque sur tous les atomes d'hydrogène ainsi que sur les atomes de soufre S1, d'azote N1 et de carbone C11. Les atomes mentionnés sont considérés comme des sites nucléophiles, ces sites se caractérisent par les valeurs les plus élevées du potentiel électrique et une faible densité électronique.

Dans la structure moléculaire examinée, les régions proches de la neutralité ont été mises en évidence en vert.

3.3 Orbitales moléculaires frontières

Les orbitales moléculaires frontières (FMO) sont définies comme les orbitales moléculaires occupées les plus hautes et les plus basses, respectivement (HOMO et LUMO) [2]. Les caractéristiques physico-chimiques du composé TH2 et leur activité insecticide sont fortement influencées par les FMO. La capacité de donner un électron est représentée par l'HOMO, et la capacité d'accepter un électron est représentée par le LUMO [1]. La stabilité cinétique, la réactivité chimique et la dureté/douceur chimique d'une molécule sont toutes régies par l'écart d'énergie (GAP) entre HOMO et LUMO [1].

La molécule TH2 a 103 orbitales moléculaires occupées, le niveau HOMO a une énergie de -6,256 eV et le niveau LUMO a une énergie de -3,119 eV. La différence d'énergie entre ces deux orbitales moléculaires est de 3,137 eV. Ainsi, le niveau HOMO-1 a une énergie de -6,329 eV et le niveau LUMO+1 a une énergie de -2,534 eV; la différence d'énergie entre ces deux orbitales moléculaires est de 3,795 eV. La phase positive est représentée en rouge, tandis que la phase négative est représentée en vert. La figure 3.5 représente les orbitales moléculaires du composé TH2.

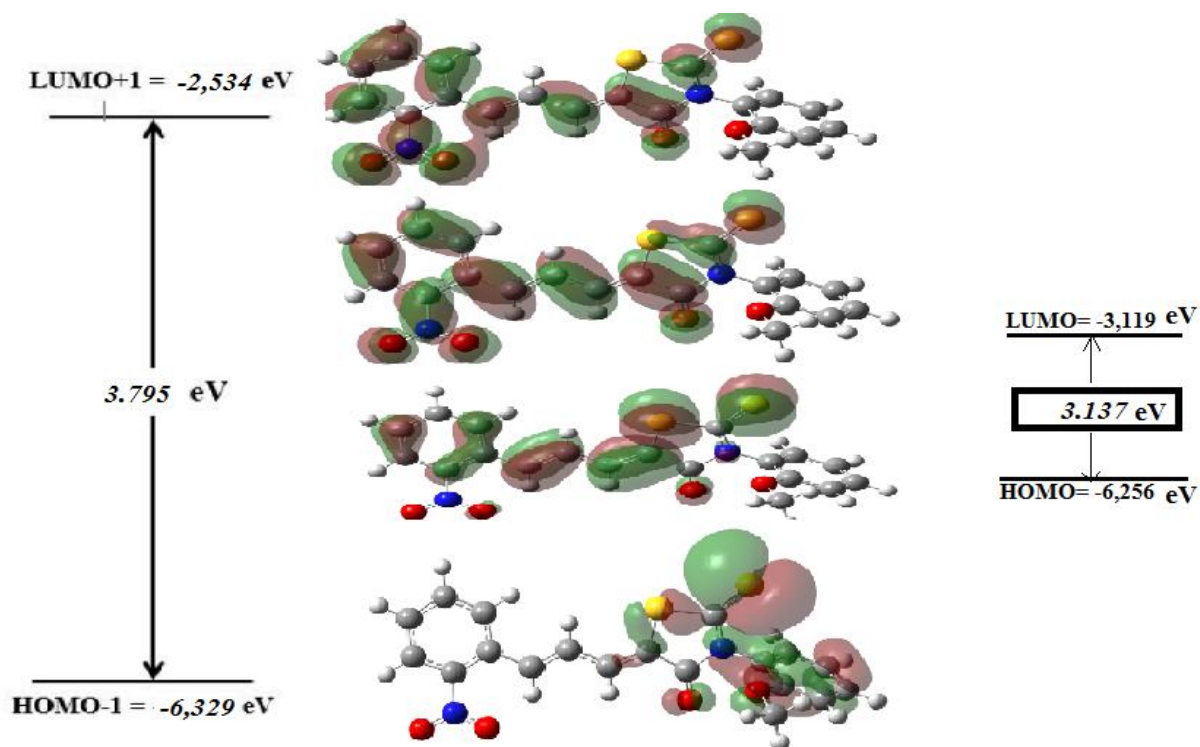


Figure 3. 5. Représentation des orbitales moléculaires frontières de la molécule TH2.

La figure 3.5 explique le placement des orbitales moléculaires de la structure TH2. L'orbitale moléculaire HOMO se trouve sur le nitrobenzène, ainsi que sur les atomes C7–C8–C9–C10, O3 et les deux atomes de soufre S1, S2. Le cycle nitrobenzène, le cycle rhodanine et

les atomes S2, O3, N1, O1 et O2 contiennent tous l'orbitale moléculaire LUMO. Alors que l'orbitale moléculaire LUMO+1 est plus dense dans le cycle nitrobenzène, l'orbitale moléculaire HOMO-1 est plus dense dans le cycle rhodanine et le méthoxyphényle.

3.4 Indices globaux de réactivité

L'électronégativité (χ) de 4.68 eV, le potentiel électronique (μ) de -4.68 eV, la dureté globale (η) de 1.56 eV, la douceur globale (S) de 236.10 eV et l'électrophilicité (ω) de 6.99 eV sont les propriétés qui définissent la structure moléculaire du composé TH2. Ces résultats des indices globaux de réactivité sont résumés dans le tableau 3.4.

Les relations suivantes donnent ces grandeurs physico-chimiques:

$$\chi = 1/2 (IP + EA)$$

$$\mu = -1/2 (IP + EA)$$

$$\eta = 1/2 (IP - EA)$$

$$S = 1/2\eta$$

$$\omega = \mu^2 / 2\eta$$

Le potentiel d'ionisation (IP) et l'affinité électronique (EA), selon l'approximation de Koopmans, sont déterminés par les expressions suivantes:

$$IP = -E_{HOMO}$$

$$EA = -E_{LUMO}$$

Tableau 3. 4. Indices globaux de réactivité.

Paramètres	E_{HOMO}	E_{LUMO}	ω	S	η	μ	χ
Énergie (eV)	- 6.25	- 3.11	6.99	236.10	1.56	- 4.68	4.68

4 CONCLUSION

Les résultats des tests des matériaux TH2, qui sont rapportés dans ce chapitre, sont très positifs. La relation structure-propriété du système moléculaire fondamental du nouveau matériau synthétique est prédite par l'analyse de ses propriétés physico-chimiques. Le MPA, le NPA, le MEP et les indices locaux de réactivité ont tous fait des prédictions sur les sites réactifs présents dans la structure moléculaire [4]. L'énergie de réorganisation des électrons ainsi que les indices de réactivité globale ont apporté la preuve du comportement électronique du matériau [4]. Cependant, les orbitales moléculaires frontières et la densité électronique étaient responsables de la détermination du comportement biologique [2].

Références

- [1] N.E.H Belkafouf. Analyse structurale et spectroscopique de nouveaux matériaux fonctionnels. Thèse de doctorat. Université de Mostaganem. 2019.
- [2] N. Benhalima • K. Toubal • A. Chouaih • G. Chita • S. Maggi • A. Djafri • F. Hamzaoui. Synthesis and Molecular Structure Investigation by DFT and X-Ray Diffraction of ARNO- - DOI 10.1007/s10870-011-0165-9. Université de Mostaganem. 2017.
- [3] Y. Benelhadj Djelloul. Structure moléculaire de substances organiques et relation avec leur activité biologique- Thèse de doctorat. Université de Mostaganem. 2021.
- [4] N. Benhalima. Modélisation de la structure cristalline d'un nouveau composé à propriétés optiques non linéaires- Thèse de doctorat. 2012.
- [5] Z. Zeng, Y. Yan, B. Wang, N. Liu & H. Xu. Discovery and identification of O, O-diethyl O-(4-(5-phenyl-4, 5-dihydroisoxazol-3-yl) phenyl) phosphorothioate (XP-1408) as a novel mode of action of organophosphorus insecticides. Sci. Rep. 7, 2017.
- [6] E. Saidman, A. Yurquina, R. Rudyk, M. Molina, F. H. Ferretti, "A theoretical and experimental study on the solubility, dissolution rate, structure and dipolar moment of flavone in ethanol." Journal of Molecular Structure, THEOCHEM, 585, 2002, 1-13.
- [7] M. Autin Ludovic, Thèse de Doctorat, Analyse des systèmes tenase et prothrombinase par bioinformatique structurale: prédiction de complexes macromoléculaires et proposition d'agents anti-coagulants, Université de Paris 5, 2005.
- [8] F. Tassadit. Etude théorique de la relation structure activité dans des séries de flavonoïdes. Mémoire de master. Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou. 2016.
- [9] S. Bouchagra. Modélisation des interactions protéine-petites molécules: étude de la relation structure– fonction dans le cas des lipases. Thèse de doctorat. Université Badji Mokhtar-Annaba.2018.

Chapitre IV:
Activité insecticide de la molécule TH2.

CHAPITRE IV : ACTIVITE INSECTICIDE DE LA MOLECULE TH2.

1 INTRODUCTION

Pour les premières étapes du développement de nouveaux insecticides, le docking moléculaire est considéré comme crucial. De nombreuses structures organiques nouvellement synthétisées ont été étudiées à l'aide de cette méthode ces dernières années [2]. Afin d'anticiper les interactions entre protéines et molécules [11]. Lors de la création de nouveaux inhibiteurs ou activateurs biologiques, ces interactions intermoléculaires deviennent encore plus cruciales. La transduction du signal dépend fortement des interactions entre les molécules biologiquement importantes telles que les protéines, les peptides, les acides nucléiques, les glucides et les lipides. De plus, l'orientation relative des deux partenaires en interaction peut affecter le type de signal produit [8]. La force et le type du signal produit peuvent ainsi être prédits à l'aide de docking moléculaire [3].

Il est beaucoup plus simple, rapide et moins coûteux d'utiliser le docking moléculaire que l'une des méthodes expérimentales, comme la résonance magnétique nucléaire, pour prédire la structure d'un complexe formé par deux molécules connues pour interagir [5]. La nouvelle structure organique synthétisée 3N-ethyl-2N-(2-ethylphenylimino) thiazolidin-4-one (TH2), désignée pour être utilisée dans l'inhibition de la protéine acétylcholinestérase et représenté par le code 1DX4 dans la base de données PDB, a été amarrée moléculairement dans cette étude. Dans ce chapitre, nous analyserons et discuterons les résultats de cet amarrage moléculaire (Docking moléculaire) [3].

2 PRÉSENTATION DE LA MÉTHODOLOGIE COMPUTATIONNELLE

2.1 Généralités sur le docking moléculaire

Afin de prédire la structure tridimensionnelle du complexe A-B qui est créé lorsque deux molécules A et B interagissent, nous utilisons le docking moléculaire [2]. L'objectif principal de cette approche est d'évaluer puis de prédire les interactions potentielles entre les acides aminés qui composent la structure du récepteur (protéine) et les ligands (substrats, activateurs ou inhibiteurs) (Figure.4.1). Protein Data Bank (www.pdb.org) est une banque consacrée aux structures des protéines [1].

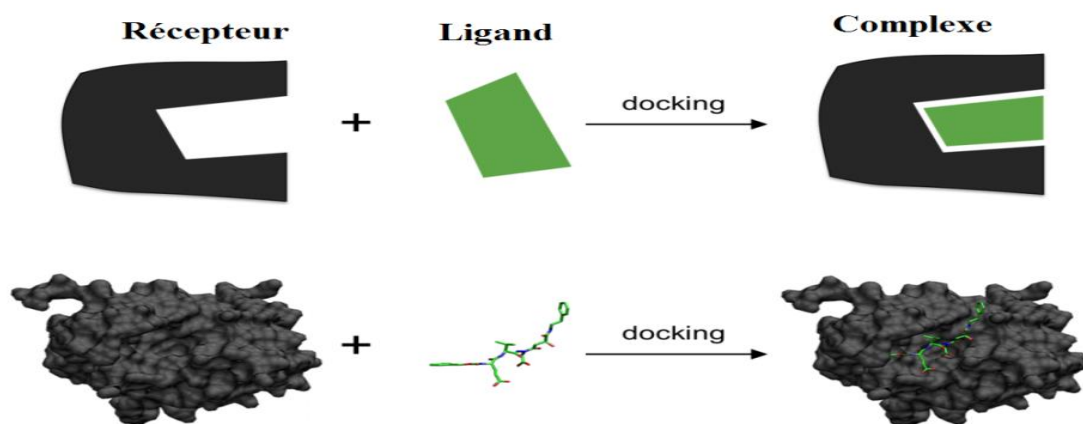


Figure 4. 1. Illustration schématique de l'amarrage d'un ligand de petite molécule (vert) à une cible protéique (noir) produisant un complexe stable.

La structure de la protéine cible et la structure du ligand sont nécessaires avant d'effectuer un docking [8]. Une méthode biophysique, telle que la cristallographie aux rayons X, la spectroscopie RMN ou la microscopie cryoélectronique (cryo-EM), a généralement été utilisée pour déterminer les structures [9]. Cette structure protéique et la base de données de ligands potentiels sont des entrées d'un programme de docking [8].

Le ligand et la protéine sont physiquement séparés l'un de l'autre, et après un certain nombre de "déplacements" dans l'espace conformationnel de la protéine, le ligand se localise dans le site actif. Les mouvements comprennent des altérations internes de la structure du

ligand, telles que des rotations d'angle de torsion [2]. Deux éléments qui affectent le succès d'un programme de docking; sont l'algorithme de recherche et la fonction de score.

2.1.1 L'algorithme de recherché

Les modes de liaison attendus pour les ligands devraient être produits par un algorithme de docking en théorie. Cela nécessite un algorithme de recherche conformationnelle qui peut explorer efficacement et en profondeur l'espace conformationnel potentiel [2].

Les combinaisons de protéines et de ligands dans toutes les orientations et conformations possibles constituent l'espace de recherche. Pour explorer pleinement l'espace de recherche, il faudrait lister toutes les distorsions possibles de chaque molécule (les molécules sont dynamiques et existent dans un ensemble d'états conformationnels), ainsi que toutes les orientations rotationnelles et translationnelles possibles du ligand par rapport à la protéine à un niveau de granularité [7]. Cependant, cela est pratiquement impossible avec les ressources informatiques actuelles. La majorité des programmes de docking utilisés prennent en compte à la fois les différentes tentatives de modélisation d'un récepteur protéique flexible ainsi que l'ensemble de l'espace conformationnel du ligand (ligand flexible). Les "instantanés" individuels de la paire sont appelés poses [11]. La Root-Mean-Square Deviation (RMSD) du modèle créé par le logiciel avec les coordonnées cartésiennes (x_{pose} , y_{pose} et z_{pose}), et ce par rapport aux coordonnées cartésiennes de la structure du cristal (x_{cristal} , y_{cristal} , z_{cristal}), est généralement utilisé pour déterminer la capacité d'un algorithme à trouver l'emplacement correct du ligand par rapport à son récepteur [10].

Le ligand et le récepteur ont tous deux été soumis à diverses techniques de recherche conformationnelle. Celles-ci consistent en:

- Recherches de torsion sur des liaisons rotatives systématiques ou aléatoires.
- Simulations de dynamique moléculaire.
- De nouvelles conformations à basse énergie sont "évoluées" par des algorithmes génétiques.

2.1.2 Fonctions de score

De nombreuses poses de ligands potentiels sont générées par des programmes de docking, dont certains peuvent être rejetés immédiatement car ils interfèrent avec la protéine

[4]. Les autres sont classés un ligand par rapport à un autre et évalués à l'aide d'une fonction de notation qui accepte une pose en entrée et renvoie un nombre indiquant la probabilité que la pose représente une interaction de liaison favorable [2].

La majorité des fonctions de notation estiment l'énergie de la pose dans le site de liaison à l'aide de champs de force de la mécanique moléculaire basés sur la physique [11].

Les rotations internes, les effets de solvant, les changements conformationnels de la protéine et du ligand, l'énergie libre résultant des interactions protéine-ligand, l'énergie d'association du ligand et du récepteur pour former un seul complexe et l'énergie libre résultant des changements de modes vibrationnels font partie des composants. Un système stable avec une énergie faible (négative) indique une interaction de liaison probable [5].

2.2 Mécanisme du docking dans cette étude et les logiciels utilisés

La molécule TH2 est une molécule synthétique. En utilisant le DFT et la base 6-311G, du logiciel Gaussian09 installé au niveau du Laboratoire de Technologie et Propriétés du Solide (LTPS) à l'Université de Mostaganem, le ligand d'étude TH2 (3N-ethyl-2N-(2-ethylphenylimino) thiazolidin-4-one) est préparé en optimisant sa géométrie moléculaire.

-Le logiciel AutoDock Vina a été utilisé pour effectuer une analyse computationnelle par docking moléculaire de la structure organique étudiée (Figure 4.2).

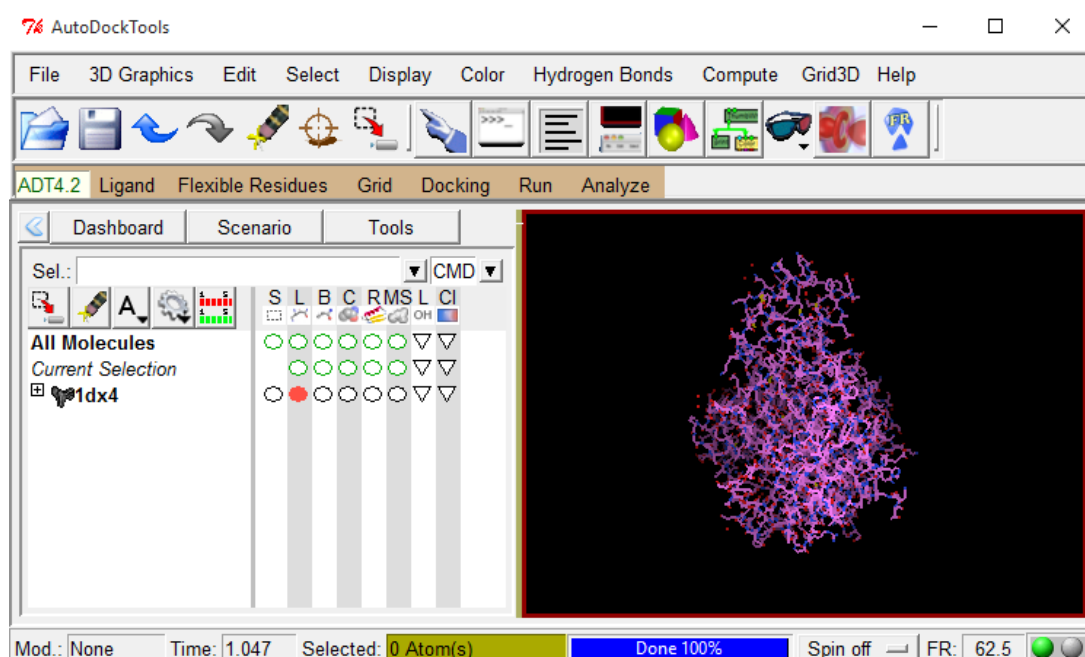


Figure 4. 2. Interface graphique du logiciel Auto dock Vina.

La structure de la protéine utilisée comme récepteur, elle a été téléchargée à partir de la base de données PDB (Protein Data Bank). Pour séparer le complexe (récepteur-ligand) et se débarrasser des molécules d'eau, nous avons utilisé le logiciel Biovia Discovery Studio (Figure 4.3).



Figure 4. 3. Interface graphique du logiciel Biovia Discovery Studio

- Positionnement de ligand dans le site sélectionné de la protéine.
- Observation d'éventuelles interactions énergétiques entre la protéine et le ligand.
- Conception d'une cavité pour l'interaction protéine-ligand.

3 DOCKING MOLÉCULAIRE DE LA MOLECULE TH2 CONTRE L'ACÉTYLCHOLINESTÉRISE

La principale cholinestérase dans le corps est l'acétylcholinestérase (nom systématique acétylcholine acétylhydrolase), également connue sous le nom d'AChE [6]. C'est une enzyme qui accélère la dégradation des neurotransmetteurs acétylcholine et de quelques autres esters de choline [2]. On le trouve dans les synapses chimiques de type cholinergique, principalement au niveau des jonctions neuromusculaires, où son activité stoppe la transmission synaptique. C'est un membre de la famille des enzymes appelées carboxylestérase [7]. C'est la principale enzyme qui est inhibée par les substances contenant des organophosphorés, comme les pesticides et les agents neurotoxiques [5].

Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase sont des produits chimiques qui inhibent temporairement ou définitivement l'enzyme, augmentant la concentration et la durée de l'action de l'acétylcholine et bloquant potentiellement la neurotransmission [2].

3.1 Activité inhibitrice de la molécule TH2

La technique de docking moléculaire utilisant le logiciel AutoDock Vina a permis de vérifier l'activité insecticide du composé étudié. L'enzyme acétylcholinestérase, un récepteur de la mouche domestique avec le code MdAChE, qui est répertoriée dans la Protein Data Bank sous la référence: 1DX4 [1], a été utilisée comme cible pour l'activité inhibitrice de la molécule synthétique TH2.

Nous avons fait du docking, en utilisant le même inhibiteur sur trois sites actifs différents, de mêmes dimensions ($40 \times 40 \times 40 \text{ \AA}^3$) sur la protéine acétylcholinestérase: MdAChE (PDB ID: 1DX4). Ceci dans le but d'observer les interactions possible entre l'inhibiteur et la protéine au niveau des trois sites actifs et de comparer les résultats. L'interaction la plus importante est celle qui a la valeur la plus faible pour l'énergie de liaison du système inhibiteur-protéine et la valeur la plus faible de la constante d'inhibition k_i [2]. Les sphères rouges dans la figure 4.4 ci-dessous représentent les sites actifs sur la protéine MdAChE.

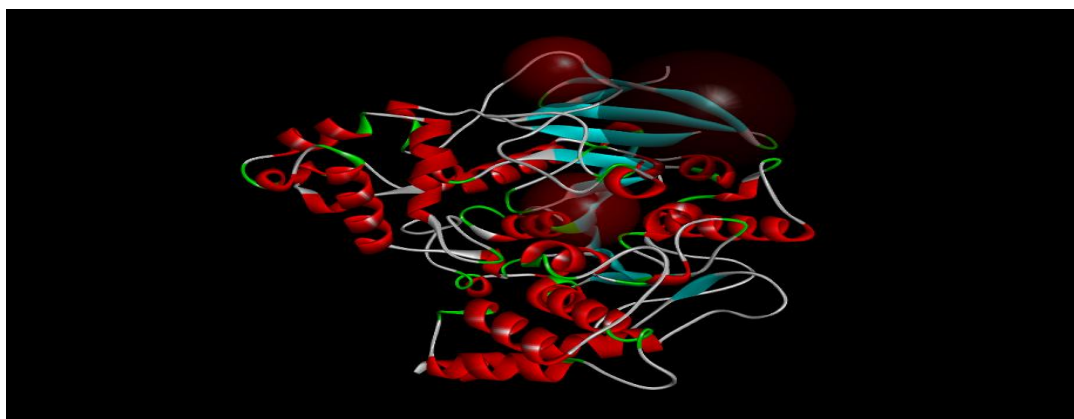


Figure 4. 4. Représentation des sites actifs sur la protéine MdAChE.

La constante d'inhibition k_i est calculée par la relation suivante:

$$K_i = \exp\left(\frac{\Delta G}{RT}\right)$$

Où, ΔG est l'énergie de liaison de système ligand-protéine, R est la constante du gaz parfait ($1,9872036 \times 10^{-3} \text{ kcal/ mol.K}$) et T est la température ambiante (298,15 K). Le tableau 4.1

montre les valeurs de l'énergie de liaison et de la constante d'inhibition pour l'interaction de l'inhibiteur avec la protéine sur les trois sites actifs.

Tableau 4. 1. les valeurs de l'énergie de liaison et de la constante d'inhibition.

Paramètres	Site actif 1 de centre (40.832; 54.71; -6.80)	Site actif 2 de centre (34.89; 69.54; -14.71)	Site actif 3 de centre (32.53; 67.70; 9.55)
Energie de liaison (kcal/mol)	-6.5	-6.5	-7
Constante d'inhibition Ki (μM)	17,2	17,2	08,1

L'interaction au niveau du site actif numéro 3 montre une constante d'inhibition ($K_i = 08,1 \mu\text{M}$) inférieure par rapport aux interactions au niveau des autres sites actifs, selon les résultats du tableau ci-dessus. -7 Kcal/mol est l'énergie de liaison correspondante, comparée aux autres énergies de liaison, cette valeur est la plus significative. Pour les sites actifs 2 et 3 les résultats ont fourni des valeurs égales de la constante d'inhibition ($K_i = 17,2 \mu\text{M}$) et d'énergies de liaisons (-6.5 Kcal/mol).

3.2 Interactions intermoléculaires ligand-protéine

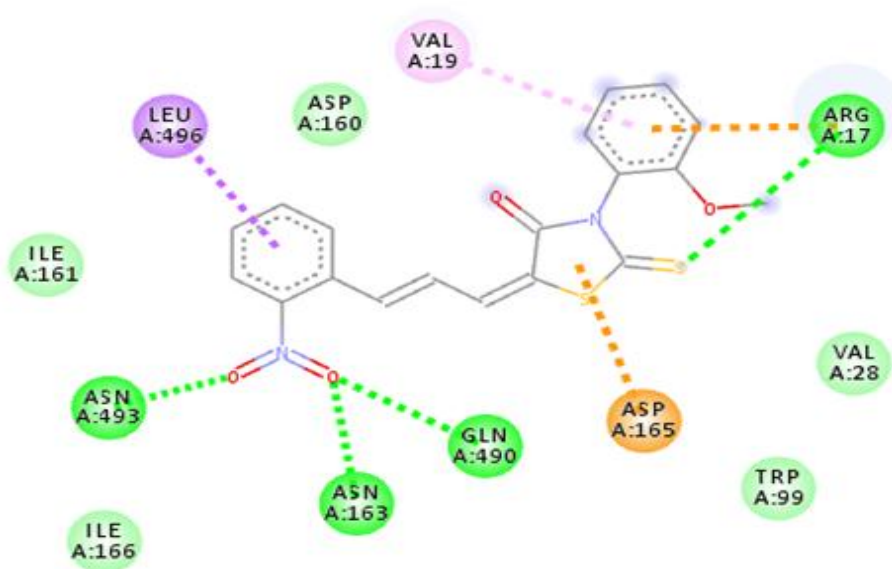
Le ligand étudié peut interagir avec les 8 résidus suivants: ARG17, ASN163, GLN490, ASN493, ARG17, ASP165, LEU496, VAL19, dans le site actif-1 de la protéine. Les résidus GLN490 et ASN163 avec l'atome O1 forment des liaisons hydrogène dans ces interactions intermoléculaires, tout comme le résidu ASN493 avec l'atome d'oxygène O2 (La plus petite longueur de liaison $1,84 \text{ \AA}$) et le résidu ARG17 avec l'atome de soufre S2.

Tandis que les deux cycles benzéniques forment des liaisons hydrophobes avec les résidus LEU496 et VAL19 respectivement. Le cycle thiazole forme une liaison électrostatique avec le résidu ASP165, exactement comme le cycle nitrobenzène avec le résidu ARG17.

Parmi les liaisons formées par l'interaction de l'inhibiteur avec la protéine au niveau du site actif numéro 1, la liaison la plus courte est celle formée entre l'atome d'oxygène O2 et le résidu ASN493; sa valeur est $1,84 \text{ \AA}$. Tandis que $5,26 \text{ \AA}$ est la longueur de la liaison formée entre le résidu VAL19 et le méthoxyphényle, et est la plus longue liaison formée.

Le tableau 4.2 fournit plus d'informations sur les différents types d'interactions intermoléculaires qui se sont formées entre le ligand étudié et les résidus de la protéine

MdAChE (PDB ID : 1DX4). La figure 4.5 visualise les interactions intermoléculaires à 2D, reliant la structure et la protéine étudiées.



Interactions:

- Liaison hydrogène
- Liaison électrostatique
- Liaison hydrophobe Pi-Sigma
- Liaison hydrophobe Pi-alkyle

Figure 4. 5 Interactions intermoléculaires, à 2D, reliant la structure TH2 et la protéine MdAChE au niveau de site actif 1.

L'interaction entre l'inhibiteur TH2 et la protéine MdAChE au niveau du site actif n°2 était également importante, où trois liaisons hydrogène se formaient respectivement entre chacun des résidus: GLU40, ARG43, LYS314 et des atomes: O2, O1, O3. Le méthoxyphényle forme à son tour trois liaisons hydrophobes avec les résidus: VAL89, LYS314 et ALA313. Alors que la quatrième liaison hydrophobe s'est formée entre le cycle thiazole et le résidu ALA313. La liaison la plus forte lors de cette interaction au niveau du site actif n°2 est celle formée entre l'atome d'oxygène O3 et le résidu LYS314, car elle est la plus petite en longueur de 1.99 Å. Le tableau 4.3 montre les types de liaisons formées et leurs longueurs lors de l'interaction dans le site actif n°2, et la figure 4.6 visualise les interactions intermoléculaires à 2D, reliant la structure et la protéine étudiées.

CHAPITRE IV : Activité insecticide de la molécule TH2.

Tableau 4. 2. Distances, types et localisation des interactions intermoléculaires formées à partir des résidus de la protéine 1DX4 et la molécule TH2.

Protéine	Résidu	Ligand	Atome	Catégorie	Type	Distance (Å°)
MdAChE	A:ARG17	TH2	S2	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	2,83167
	A:ASN163		O1	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	2,23608
	A:GLN490		O1	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	2,52697
	A:ASN493		O2	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	1,84594
	A:ARG17		Methoxyphenyle	Electrostatic	Pi-Cation	3,9819
	A:ASP165		Thiazole	Electrostatic	Pi-Anion	4,304
	A:LEU496		Nitrobenzene	Hydrophobic	Pi-Sigma	3,77795
	A:VAL19		Methoxyphenyle	Hydrophobic	Pi-Alkyl	5,26492

Tableau 4. 3. Distances, types et localisation des interactions intermoléculaires formées à partir des résidus de la protéine 1DX4 et la molécule TH2.

Protéine	Résidu	Ligand	Atome	Catégorie	Type	Distance (Å°)
MdAChE	GLU40	TH2	O2	Hydrogen Bond	Conventional	2.643
	ARG43		O1	Hydrogen Bond	Conventional	2.708
	LYS314		O3	Hydrogen Bond	Conventional	1.997
	ALA313		Thiazole	Hydrophobic	Pi-Alkyl	4.044
	VAL89		Methoxyphenyle	Hydrophobic	Pi-Alkyl	5.440
	ALA313		Methoxyphenyle	Hydrophobic	Pi-Alkyl	5.157
	LYS314		Methoxyphenyle	Hydrophobic	Pi-Alkyl	4.191

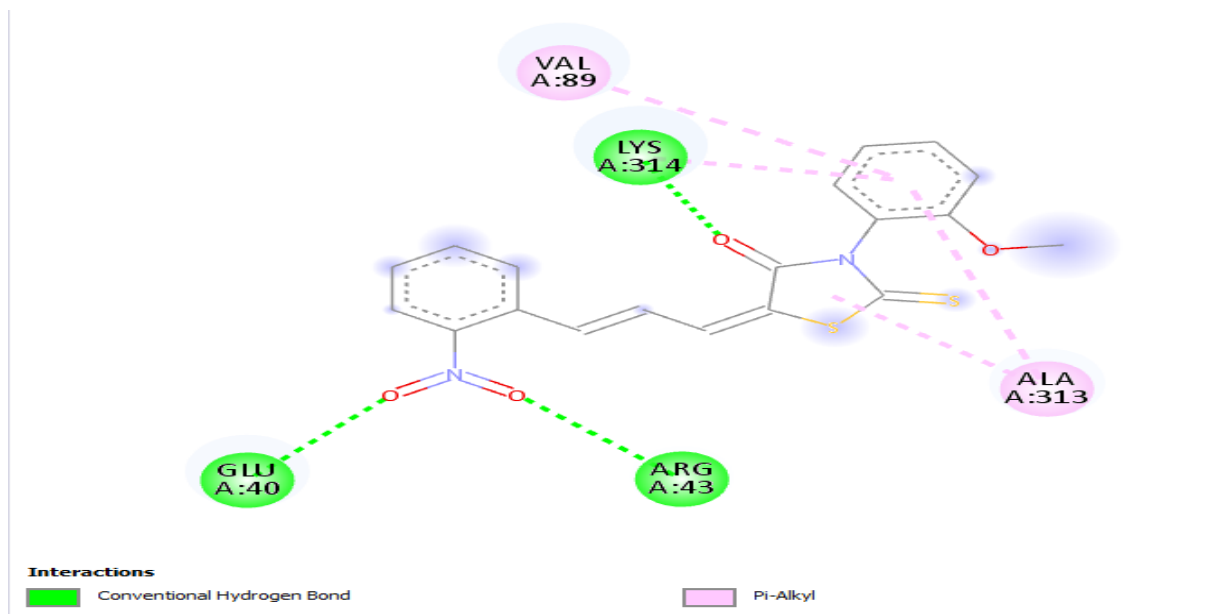


Figure 4. 6. Interactions intermoléculaires, à 2D, reliant la structure TH2 et la protéine MdAChE au niveau de site actif 2.

Deux liaisons hydrogène entre l'atome d'oxygène O3 et les résidus: ASN163 et ASN493, se sont formées lors de l'interaction de l'inhibiteur avec la protéine au niveau du site actif numéro trois, Les deux liaisons sont proches en longueur, où 2,3348 Å est la longueur de la liaison ASN163-O3 et 2,35632 Å est la longueur de la liaison ASN493-O3. Au niveau du même site actif mentionné, 3 liaisons hydrophobes se sont formées; l'une d'eux est entre le cycle thiazole est le résidu ASP160, les deux autres sont formées entre les résidus: ILE161, ILE82 et le nitrobenzène. Le tableau 4.4, montre les types de liaisons formées et leurs longueurs lors de l'interaction dans le site actif n°2, et la figure 4.7 visualise les interactions intermoléculaires à 2D, reliant la structure et la protéine étudiées.

Tableau 4. 4. Distances, types et localisation des interactions intermoléculaires formées à partir des résidus de la protéine 1DX4 et la molécule TH2.

Protéine	Résidu	Ligand	Atome	Catégorie	Type	Distance (Å°)
<i>MdAChE</i>	ASN163	<i>TH2</i>	O3	Hydrogen Bond	Conventional	2,3348
	ASN493		O3	Hydrogen Bond	Conventional	2,35632
	ILE161		Nitrobenzène	Hydrophobic	Pi-Sigma	3,60466
	ASP160		Thiazole	Hydrophobic	Amide-Pi Stacked	5,67005
	ILE82		Nitrobenzène	Hydrophobic	Pi-Alkyl	5,24745

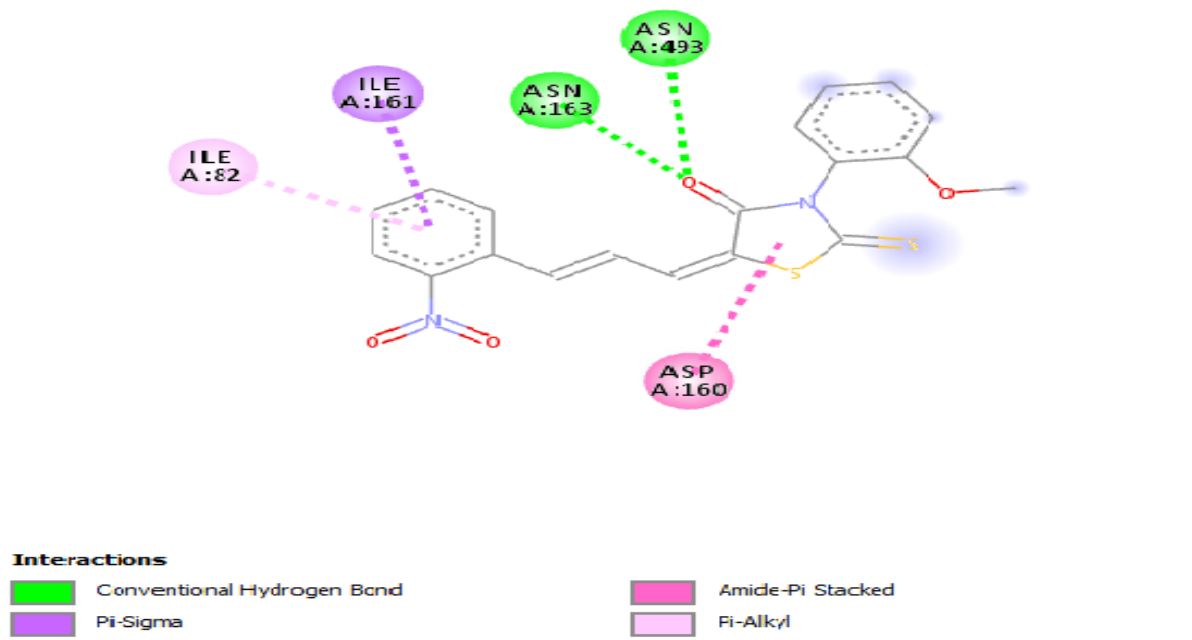


Figure 4. 7. Interactions intermoléculaires, à 2D, reliant la structure TH2 et la protéine MdAChE au niveau de site actif 3.

4 CONCLUSION

La détermination des propriétés inhibitrices et de l'efficacité de la structure organique nouvellement synthétisée 3N-éthyl-2N-(2-méthylphényl imino) thiazolidine-4-one en tant que pesticide organique, était l'objectif principal de notre recherche. Notre cible thérapeutique pour cette étude était l'enzyme acétylcholinestérase (PDB ID : 1DX4). Ensuite, nous avons fait le docking moléculaire au niveau des trois sites actifs que nous avons identifiés dans la protéine étudiée.

Les simulations de docking ont été réalisées au niveau des cavités avec le programme Auto dock Vina, ce programme nous a permis de prédire les énergies des interactions sur les trois sites actifs, où la valeur la plus faible était de -7 kcal/mol était dans le site actif n°3. Mais la différence entre les valeurs des énergies des interactions dans les trois sites actifs n'était pas grande (-0,5 kcal/mol).

La bonne pénétration de ligand au niveau des sites actifs nous indique que le TH2 se caractérise par une bonne activité inhibitrice, cette activité est due aux liaisons hydrogène et aux liaisons hydrophobes formé lors de l'interaction de l'inhibiteur avec la protéine. En plus, nous avons observé la formation de deux liaisons électrostatiques lors de l'interaction au

niveau du site actif n°1. On note également que les liaisons hydrogène se sont formées entre les résidus protéiques et les atomes O1, O2, O3, S2, ceci confirme les résultats des propriétés électroniques de cette molécule (TH2), trouvés précédemment dans le chapitre n°2.

Références

- [1] <https://www.rcsb.org/> (Protein Data Bank)
- [2] Y. Benelhadj Djelloul. Structure moléculaire de substances organiques et relation avec leur activité biologique. Thèse de doctorat. Université de Mostaganem. 2021.
- [3] W. Ikkache. Etude d'un nouveau matériau organique par le docking moléculaire. Mémoire de fin d'étude de master académique. Université de Mostaganem. 2020.
- [4] F. Louat. Etude des effets liés à l'exposition aux insecticides chez un insecte modèle, *Drosophila melanogaster*. Sciences agricoles. Université d'Orléans, 2013. Français. ffNNT : 2013ORLE2062ff. fftel-01058781f.
- [5] F. Walter- MD. Boron. Inhibitors of AChE prolong and magnify the EPP. PhD, in Medical Physiology, 2017.
- [6] V. Tougu. "Acetylcholinesterase: Mechanism of Catalysis and Inhibition". Current Medicinal Chemistry - Central Nervous System Agents. 1 (2): 155- 170. 2001.
- [7] GB. Koelle. "The histochemical localization of cholinesterases in the central nervous system of the rat". Journal of Comparative Anatomy. 100 (1): 211 35. doi:10.1002/cne.901000108. PMID 13130712. S2CID 23021010. 1954.
- [8] S. Bouchagra. Modélisation des interactions protéine-petites molécules: étude de la relation structure. fonction dans le cas des lipases. Thèse de doctorat. Université Badji Mokhtar- Annaba. 2018.
- [9] Y. Fu. Ji Zhao- C. Zhiguo. Insights into the Molecular Mechanisms of Protein-Ligand Interactions by Molecular Docking and Molecular Dynamics Simulation: A Case of Oligopeptide Binding Protein- December 2018 Computational and Mathematical Methods in Medicine. DOI:10.1155/2018/3502514.
- [10] B. Kitchen, Douglas, H. Decornez, R. John Furr and J. Bajorath. docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. Department of Computer-Aided Drug Discovery, Albany Molecular Research, Inc. (AMRI), 21 Corporate Circle, Albany, New York 12212-5098, USA. 2017.
- [11] D. Fernando; P. Martínez, 1a Marcelino Arciniega2 and José L. Medina-Franco. Molecular docking: current advances and challenges. 2018 Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. This is an Open Access article under the CC BY-NC-ND license. TIP Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas, 21(Supl. 1): 65-87, 2018. DOI: 10.22201/fesz.23958723e.2018.0.143.

Conclusion générale

CONCLUSION GENERALE

En utilisant des calculs théoriques issus de la chimie quantique, la structure d'un nouveau composé organique hétérocyclique de la famille des thiazolidinones, TH2, a été établie à l'issue de ce travail. Les caractéristiques moléculaires et électroniques de ce matériau sont ensuite étudiées à l'aide des résultats d'une analyse structurelle approfondie.

Pour déterminer la géométrie de la molécule TH2, la base de calcul 6-31G (d, p) a été utilisée avec la méthode de calcul théorique DFT. Le logiciel Gaussian 09 a été utilisé pour calculer l'optimisation de la géométrie des molécules. Les résultats de la méthode DFT/B3LYP pour la molécule TH2 sont très similaires à ceux de la méthode DRX pour la molécule ARNO. Les longueurs de liaison et les angles de valence servent à décrire la géométrie de la molécule résultante. La structure expérimentale de la molécule ARNO choisie concorde bien avec la structure prédite de la molécule TH2. Cela vérifie à la fois la qualité des données qui ont été enregistrées et le type de modèles structurels qui ont été employés. L'analyse conformationnelle a vérifié la stabilité de notre composé, et puisque la substance étudiée est un insecticide, c'est sa structure moléculaire qui lui confère son activité biologique.

Nous avons calculé les charges de Mulliken pour chaque atome de la molécule de composé TH2 afin de visualiser la distribution des charges. Nous avons pu déterminer les sites électrophiles et nucléophiles cruciaux pour la fonctionnalité de ce composé grâce à la représentation du potentiel électrostatique moléculaire.

CONCLUSION GENERALE

De plus, l'identification de descripteurs globaux de réactivité a mis en évidence le lien entre la structure biologique et l'activité inhibitrice de la molécule TH2. La méthode de docking moléculaire a été utilisée pour confirmer l'activité insecticide du composé TH2 dans ce contexte et pour s'assurer de son activité biologique. Cette substance a été testée pour son activité insecticide contre le récepteur de la mouche domestique, qui est une enzyme acétylcholinestérase avec le code MdAChE.

Sur la base des résultats, on peut conclure que la substance TH2, de formule chimique $C_{19}H_{14}O_4N_2S_2$, a de bons effets inhibiteurs. Afin d'évaluer la similitude des molécules organiques étudiées avec les insecticides et leur activité, les principaux paramètres physico-chimiques ont également été établis.